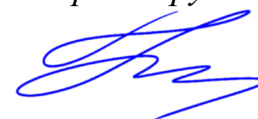


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Найдёнова Ирина Леонидовна

Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Данилов Алексей Борисович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Актуальность.....	16
1.2. Коморбидные заболевания органов верхних дыхательных путей и желудочнокишечного тракта при мигрени	21
1.3. Дисбиоз желудочно-кишечного тракта, воспаление и мигрень.....	24
1.4. Ось кишечник-мозг.....	27
1.5. Лечение мигрени.....	31
1.6. Диетические подходы при мигрени	32
1.7. Пищевая аллергия и мигрень.....	37
1.8. Элиминационные диеты.....	40
1.9. Заключение по обзору	47
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.....	48
2.1. Материалы исследования.....	48
2.2. Методы исследования	50
2.3. Методы лечения: комплексная терапия мигрени	56
2.4. Статистическая обработка материала.....	58
2.5. Дизайн исследования	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
3.1. Общая характеристика исследуемой выборки пациентов с мигренью	61
3.2. Коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей у пациентов с мигренью	62
3.3. Исследование микробиома у пациентов с мигренью	65
3.3.1. Анализ микробиома ротоглотки у пациентов с мигренью и сравнение с нормой	65
3.3.2. Анализ микробиома слюны у пациентов с мигренью и сравнение с нормой	70

3.3.3. Сравнительный анализ микробиома ротоглотки и слюны у пациентов с мигренью	71
3.3.4. Определение взаимосвязи частоты и выраженности головной боли с составом микробиоты ротоглотки	76
3.4. Пищевая аллергия и мигрень.....	77
3.4.1. Определение титров специфических антител IgG4 к основным панелям продуктов.....	77
3.4.2. Определение взаимосвязи частоты и выраженности головной боли с титрами специфических антител IgG4 к исследуемым продуктам	79
3.5. Определение взаимосвязи IgG4 к пищевым аллергенам с патогенными маркерами микробиоты ротоглотки	80
3.6. Комплексная терапия мигрени.....	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Критерии диагностики мигрени	134
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Дневник головной боли	136
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Шкала нетрудоспособности при мигрени (MIDAS).....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Шкала желудочно-кишечных симптомов (GSRS)	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Мигрень (М) является распространенным заболеванием среди трудоспособного населения России и других экономически развитых стран [47, 136]. М – это инвалидизирующее заболевание, более одного миллиарда человек страдают во всем мире. Распространенность М в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14% (17% среди женщин и 8% среди мужчин) [5, 2, 15, 14, 62]. В России одна пятая взрослого населения страдает М. Пик заболеваемости приходится на самый трудоспособный возраст 35–39 лет (чаще встречается у женщин). Согласно исследованию Глобального бремени болезней (ГББ) в 2018 г., М признана одной из ведущих причин инвалидности среди людей в возрасте до 50 лет [73].

М ухудшает здоровье и качество жизни многих людей, оказывает негативное влияние на их семью, работу, взаимоотношение с коллегами и общественную жизнь. Несмотря на эти факты, во всем мире сообщается о недостаточной осведомленности и серьезности данного заболевания как в профессиональном, так и в политическом сообществах, недостаточно выделяется ресурсов на лечение М [49, 181].

Лечение М представляет собой серьезную проблему. Разработаны научно-обоснованные национальные и международные руководства, а также международные рекомендации основанные на крупных рандомизированных клинических испытаниях с высоким уровнем доказательности, тем не менее, М часто не диагностируется и ведение пациентов с М часто остается неоптимальной, эффективность терапии остается относительно невысокой [118], особенно для пациентов с хронической М (ХМ) [181]. Терапия М включает назначение лекарств для купирования острого приступа и для профилактики возникновения приступов,

а также ряд немедикаментозных методов. Однако, имеющиеся современные алгоритмы лечения и комплексные диагностические критерии не всегда применяются правильно, и даже адекватно подобранная терапия зачастую не приводит к улучшению течения М [110]. В Европе, профилактические препараты от М используют только 2–14% лиц, отвечающих критериям, и, это тревожный результат, требующий глобальных действий. Необходим комплексный подход к лечению М, основанный на доказательной медицине [141]. Во многом течение М, и, соответственно ее терапия, зависит от наличия коморбидной патологии, определяется образом жизни и индивидуальными предпочтениями и привычками человека.

В частности, имеются свидетельства высокой коморбидности М с инфекционно-воспалительными процессами в носоглотке и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тем не менее, анализ характеристик микробиоты в этих биотопах у пациентов с М не проводился, их патогенетические механизмы взаимодействия не изучены, что открывает для исследователей новое перспективное научное и практическое направление.

Другим аспектом взаимосвязи с М, ЖКТ и иммунно-воспалительных реакций, является пищевая аллергия (ПА). Известно, что ПА может быть провоцирующим фактором развития головной боли [92], в связи с чем разрабатываются различные элиминационные диеты (ЭД), в частности на основе иммуноглобулина IgG4. Эффективность этих диет при М продемонстрирована в ряде работ, включая двойные слепые плацебо контролируемые исследования [165], однако до сих пор не был выработан персонализированный комплексный подход к разработке и внедрению такой диеты, с учетом имеющихся аллергических реакций на продукты и выявленного дисбиоза, заменой продуктов питания на дозволенные без последствий дефицитарных состояний, негативного стресса и индивидуальных пищевых предпочтений пациента.

На сегодня комплексный подход к лечению М разработан недостаточно, мало внимания уделяется коморбидной патологии, коррекцию которой необходимо

включать в схему лечения. Особое внимание следует уделить изучению проблем ЖКТ и иммунной системы. Для успешной терапии М необходимо не только назначение специфических лекарственных препаратов, нацеленных на купирование боли и профилактику приступов, но и комплекс мер, направленных на терапию и профилактику коморбидных заболеваний и патологических состояний. Этот подход непременно должен включать изменение образа жизни и внедрение здоровых привычек, в частности правильно подобранное питание и восстановление нормальной микрофлоры, которые нормализуют работу желудочно-кишечной, иммунной и других систем организма.

Степень разработанности темы исследования

В исследовании Mitchell N с коллегами [165] рассматривалась эффективность применения ЭД на основе иммуноглобулина IgG4 (иммуноферментный тест ELISA) и выявлено снижение количество приступов М, улучшение показателей по MIDAS. В работе Arroyave Hernández CM с соавторами [22] также методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись сывороточные антитела к специфическим 108 пищевым аллергенам у пациентов с М и контрольной группы: выявлены значимые различия в количестве положительных результатов на пищевые аллергены IgG и показана эффективность ЭД при М без необходимости применения лекарств.

В работе Aydinlar EI с соавт. [92] у пациентов с М и сопутствующим синдромом раздраженного кишечника (СРК) изучалось применение ЭД на основе иммуноглобулина IgG4 с помощью двойного слепого рандомизированного контролируемого перекрестного исследования и показана эффективность ЭД в отношении обоих расстройств.

В исследовании Xie Y с соавт. [59] проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое перекрестное клиническое исследование эффективности комплексной терапии пробиотиками и ЭД на основе ИФА IgG4

(изучались три группы терапии: ЭД, пробиотики, ЭД + пробиотики) с использованием анкеты головной боли, MIDAS, шкалы тяжести СРК; в результате наибольшая эффективность была определена у испытуемых, получавших ЭД в сочетании с пробиотиками и эффект наступал быстрее, раньше сократилось использование безрецептурных анальгетиков и улучшение работы кишечника было более выраженным.

Все вышеперечисленные работы имеют ряд недостатков:

1. Продукты исключали из рациона полностью, без возможности замены, что может приводить к возникновению хронического стресса, нарушению уровня микроэлементов и минералов, снижению веса, и, как следствие у пациентов с эпизодической М (ЭМ) развивается депрессия и тревога, что может привести к усилению и учащению приступов М.

2. Авторы не ставили перед собой задачи изучить дисбиоз ЖКТ и верхних дыхательных путей (ВПД), провести его коррекцию и оценить его взаимосвязь с ПА.

3. Не проводился индивидуальный подбор диеты с учетом степени выраженности титров IgG4, продукты аллергены исключались полностью.

4. Не были даны рекомендации по частичному исключению и/или замене продукта, кратности приёма продуктов в течение дня, недели, месяца.

5. Не указана возможность и не разработаны рекомендации по возобновлению употребления исключенных продуктов (например, злаковых, поскольку их полное исключение из рациона может привести к дефициту витаминов группы В).

Таким образом, до настоящего времени в полной мере не изучены особенности ПА у пациентов с М, а также отсутствуют данные о взаимосвязи микробиоты ротоглотки и ПА у пациентов с М, что определяет цель настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: комплексная оценка состояния биотопов микробиоты ротоглотки и пищевой аллергии у пациентов с М и их влияния на течение М.

Задачи исследования:

1. оценить у лиц с М наличие коморбидных заболеваний ЖКТ и верхних дыхательных путей (ВДП);
2. провести у лиц с М анализ микробиома ротоглотки (слюны и мазка задней стенки ротоглотки) методом хроматомасс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ);
3. определить у лиц с М наличие пищевой аллергии замедленного типа IgG4 и оценить влияние на течение М;
4. оценить у лиц с М взаимосвязь коморбидных заболеваний ЖКТ и ВДП и нарушений микробиома ротоглотки, а также нарушений микробиома и пищевой аллергии замедленного типа IgG4 с клиническими проявлениями М;
5. провести у лиц с М коррекцию пищевой аллергии замедленного типа и микробиоты ротоглотки и оценить влияние данной терапии на показатели головной боли.

Научная новизна

1. Впервые у пациентов с ЭМ и ХМ проведена оценка количественного состава микробиоты слюны и ротоглотки по сравнению с нормой с использованием современного метода диагностики - МСММ;
2. Впервые у пациентов с М проведен сравнительный анализ биотопов слюны и задней стенки ротоглотки для определения наиболее информативной среды как биомаркера;
3. Впервые в России у пациентов с М оценена взаимосвязь микробиома ЖКТ с пищевой аллергией замедленного типа IgG4;

4. Впервые в мире и в России осуществлен комплексный персонализированный подход к терапии М, включающий коррекцию дисбиоза ЖКТ и ВДП посредством санации рото- и носоглотки, применением пробиотиков и подбором индивидуальной диеты с учетом выраженности повышения IgG4.

Теоретическая и практическая значимость работы

В нашей работе продемонстрирована высокая коморбидность М с хроническими заболеваниями ЖКТ и ВДП. Практически у всех наших пациентов имелись данные заболевания, и надо отметить, что диагноз хронических заболеваний ВДП у половины пациентов был определен впервые непосредственно во время нашего исследования. Эти результаты имеют как теоретическую значимость, поскольку указывают на вероятную патогенетическую взаимосвязь М и хронических воспалительных заболеваний ЖКТ и ВДП, и практическую значимость, т.к. свидетельствуют о необходимости поиска у пациентов с М коморбидных заболеваний ВДП и недооценке их влияния.

У пациентов с М впервые проведена качественная и количественная оценка микробиоты ЖКТ и ВДП (слюны и ротоглотки) методом МСММ и показаны отклонения в микробном составе биоптатов от нормы, характерные для хронических заболеваний ЖКТ и ВДП. Кроме того, впервые у пациентов с М проведена сравнительная оценка микробиоты мазка из ротоглотки и слюны для определения более информативного биотопа - мазка из ротоглотки, что важно в практическом плане, для рекомендации дополнительного метода обследования пациентов с М.

В нашей работе получено новое подтверждение полимикробности инфекционных процессов в ротоглотке (бактериальные и вирусные микст-инфекции) при М, соответствующее высокой коморбидности хронических заболеваний ЖКТ и ВДП у пациентов с М. Мы считаем, что такие сочетания могут влиять на тяжесть течения М. Выявленные нами ассоциация патогенных

микроорганизмов (вирусы *герпеса*, *кокки* и пр.) при наличии дисбактериоза в горле (снижение содержания нормальной микрофлоры, свойственной ротоглотке и появление кишечной микрофлоры, в норме ей не свойственной) могут являться фактором опосредованно влияющим на прогрессирование М и ее хронизацию. Предполагаемый механизм связи между М и хронической инфекцией включает индуцированные иммунные, воспалительные и сосудистые реакции с высвобождением иммунных клеток, воспалительных и вазоактивных веществ в слизистую ЖКТ, что в итоге ведет к гиперчувствительности ряда структур ЦНС, регулирующих возникновение боли.

В нашей работе впервые показана взаимосвязь нарушений аутоиммунных реакций ПА и дисбиоза с симптомами ХМ, что вносит свой вклад в понимание патогенетических механизмов взаимодействия по оси кишечник-мозг у пациентов с М. Нами показано, что у всех лиц с М имеется ПА на один и более, часто употребляемых продуктов. В частности получено, что повышение концентрации IgG4 к аллергенам пшеницы с одной стороны связано с усилением интенсивности ХМ, с другой - с перераспределением в составе микробиома в пользу ряда вирусов (*гр. герпеса* и *Эпштейна-Барр*) и грибов, снижения представленности ряда бактерий и полезного микробного метаболита. Эти ассоциации имеют несколько механизмов, связанных с осью кишечник-мозг, в том числе влияние хронического воспаления и модуляции кишечной иммунной среды микробиотой. Выявленное нами повышение специфических IgG4 на пищевые аллергены у большинства пациентов с М и связь с дисбактериозом полости рта у пациентов с наиболее тяжелой, ХМ демонстрирует роль ПА замедленного типа как фактора, влияющего на течение М.

Мы показали, что исследование ПА по замедленному типу (специфических антител класса IgG4) с помощью современного метода лабораторной диагностики ПА, иммуноферментного анализа (ИФА) является полезным инструментом для подбора индивидуальных протоколов питания при М, что имеет несомненную практическую значимость. На основе этого метода нами разработан новый

персонализированный диетический подход с учетом полученных титров IgG4 не только с элиминацией, но и заменой продуктов на разрешенный, который позволяет лицам с М улучшить симптомы М, наладить работу ЖКТ, избежать потери витаминов и минералов, а также негативного стресса от изменения рациона питания. Данный диетический подход сочетался в нашей работе с применением пробиотиков и санацией ротоглотки. Добавление такой комплексной терапии к базовому медикаментозному лечению дало успешные результаты, которые также указывают на роль ЖКТ дисфункции и ПА замедленного типа в патогенезе М.

Полученные нами результаты имеют как теоретическую, так и практическую значимость, поскольку вносят свой вклад в понимание патогенетических механизмов развития М и дают возможность разработки нового подхода к терапии головной боли, основанного на совместном назначении ЭД, биологически активных препаратов, нормализующих микрофлору ротоглотки и ЖКТ в целом, а также местных антисептиков.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное одноцентровое, открытое (не контролируемое) исследование. Объектом исследования являлись 70 пациентов с М и 15 контрольных испытуемых. Всем лицам с М до и после терапии проводились: клинические и психометрические методы, микробиологическое исследование мазков задней стенки ротоглотки и слюны; и однократно, до подбора терапии, ИФА с определением в сыворотке крови содержания специфических антител IgG4 к пищевым аллергенам (оценка пищевой непереносимости или ПА замедленного типа). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных процедур и дополнительных пакетов среды программирования R (2021) при помощи параметрических и непараметрических методов анализа в зависимости от типа распределения, также был выполнен

корреляционный анализ. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в постановке цели и задач исследования, разработке дизайна и плана научной работы, отборе пациентов, проведении клинического обследования, сборе результатов исследования; постановке задач для статистической обработки результатов исследования; анализе и обобщении полученных результатов.

Соискатель разработал и заполнил базу данных исследования, провел статистический анализ и описание результатов клинических и инструментальных исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту. Таким образом, соискатель принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от планирования до статистического анализа и публикации результатов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У большинства пациентов с М имеются коморбидные заболевания ЖКТ и ВДП, соответствующие найденным отклонениям микробиоты ротоглотки;
2. У большинства пациентов с М выявляется дисбиоз микробиома ротоглотки в сравнение с нормой;
3. У большинства пациентов с М определяется ПА замедленного типа IgG4 на ряд пищевых продуктов;
4. Имеется взаимосвязь ПА замедленного типа IgG4 с нарушениями микробиома пациентов с М и с интенсивностью головной боли у пациентов с ХМ;

5. Индивидуально подобранная комплексная терапия, включающая ЭД и нормализацию микробиома ротоглотки положительно влияет на течение М, желудочно-кишечную дисфункцию и качество жизни лиц с М.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает: изучение параметров головной боли у пациентов с М, коморбидных заболеваний ВДП и ЖКТ, анализ микробиома ротоглотки и ПА замедленного типа (специфических IgG4 на часто употребляемые продукты); а также разработка индивидуально подобранной комплексной терапии, включающей ЭД и нормализацию микробиома ЖКТ и ВДП и оценка ее влияния на показатели М; что соответствует п.15 паспорта специальности 3.1.24. Неврология и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности и обоснованности результатов настоящего исследования определяется применением адекватных научных методов исследования; использованием и анализом широкого спектра научной литературы и достаточного клинического материала с применением современных методов обследования и лечения пациентов с М и коморбидной патологии ЖКТ и ВДП; значительным объемом эмпирической информации; обоснованностью и логичностью выводов, основанных на результатах исследования; а также применением высокоточной статистической обработки результатов с использованием пакета профессиональных программ статистического анализа. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конгрессе «Экология мозга: искусство взаимодействия с окружающей средой» (Москва, 21 мая 2017 г.), XV Междисциплинарная ежегодная междисциплинарная конференция с

международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 2 марта 2019 г.), XVI Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» (Москва, 29 февраля 2020 г.), V Московская Междисциплинарная Осенняя школа «Управление болью: Методы диагностики и лечения» (Москва, 16 ноября 2020 г.), VIII Конгресс «Manage Pain» (Москва, 10 ноября 2021 г.), XVII Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 20 февраля 2021 г.), XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения» (Москва, 12 февраля 2022 г.), конференция «Полетаевские чтения» (Москва, 6 апреля, 2022 г.), конференция «Нейробиомедицина» (Москва, 25 декабря, 2022 г.), XIV Конгресс «Manage Pain» (Москва, 6 ноября 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась 01 декабря 2025 года на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва (протокол №12 от 01 декабря 2025 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе:

- научных статей, отражающих основные результаты диссертации в журналах, включенных в международные базы Scopus, PubMed – 3;
- 1 иная публикация по результатам исследования,
- 1 патент,
- 3 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста (основной текст – 110 страниц) и состоит из введения, обзора литературы, глав,

содержащих материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертационная работа содержит 9 таблиц и иллюстрирована 27 рисунками. Список литературы содержит 217 источников: 16 источников отечественной литературы и 201 – зарубежной.

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты используются при обследовании и лечении пациентов с М в КДЦ на Красной Пресне, 16 (АО МЕДСИ-2), г. Москва.

Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий на курсах повышения квалификации для врачей-неврологов, обучающихся на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Получен патент «Способ лечения эпизодической мигрени» (РОСПАТЕНТ) № 2021129857 - 2022 г

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность

М является распространенным заболеванием [76], которым страдает одна пятая взрослого населения России и более одного миллиарда человек во всем мире. Распространенность М в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14% (17% среди женщин и 8% среди мужчин) [5, 2,15,14, 62]. Заболевание в три раза чаще встречается среди женщин [136]. Согласно исследованию Глобального бремени болезней (ГББ) в 2016 г. М входит в десятку наиболее инвалидизирующих заболеваний и является причиной огромных потерь для мировой экономики [73]. Пик заболеваемости приходится на самый трудоспособный возраст 35–39 лет. М ухудшает здоровье и качество жизни людей, оказывая негативное влияние на их семью, работу, взаимоотношение с коллегами и общественную жизнь. М часто не диагностируется и неэффективно лечится [49, 181]. Это приводит к снижению качества жизни и высоким социально-экономическим затратам. Лечение М включает приём лекарств для купирования острого приступа, и, профилактическую терапию для предотвращения приступов, а также ряд немедикаментозных методов лечения. Несмотря на разработанные алгоритмы лечения и комплексные диагностические критерии, клиническая помощь при М не всегда оптимальная - неправильный диагноз и недостаточное лечение М являются серьезными проблемами общественного здравоохранения. В Европе, профилактические препараты от М используют только от 2–14% лиц, отвечающих критериям, и, это тревожный результат, требующий глобальных действий. Кроме того, известно, что на течение М большое влияние оказывают коморбидные заболевания (в частности патология ЖКТ), что необходимо учитывать при подборе терапии. Следовательно, требуется комплексный персонализированный подход к лечению М, основанный на доказательной медицине и учитывающий индивидуальные особенности пациента [141].

В последние годы при исследовании всех социально-значимых заболеваний (неврологических, психоневрологических) большое внимание уделяется микробиоте [201, 48]. Относительно недавно стало известно о вкладе оси кишечник-мозг, и, в частности, кишечного дисбиоза в развитие других неврологических расстройств. В кишечнике обитает разнообразная популяция микроорганизмов, которая наиболее хорошо изучена [113, 201]. Микробиота кишечника и ее взаимосвязь с кишечной нервной системой рассматривается как «второй мозг» [150]. Исследователи выявили изменения в составе кишечной микробиоты по оси кишечник-мозг в ряде неврологических расстройств: аутизме, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона [36, 170, 100], боковом амиотрофическом склерозе (БАС), рассеянном склерозе (РС), цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) головного мозга, болевых расстройствах, депрессии, тревоге и М (рисунке 1) [205]. Все больше данных указывает на связь между М с нарушениями таксономического состава и метаболической активности микробиоты [93, 202].

Внешние факторы, включая диетические привычки, образ жизни, инфекции и раннее воздействие на микробиоту, а также внутренние факторы, такие как генетический фон, метаболиты, иммунитет и гормоны, регулируют состав микрофлоры кишечника. На сегодняшний день, дисбактериоз и сопутствующий ему дисбаланс медиаторов все чаще рассматриваются как причины или следствия заболеваний, поражающих головной мозг [124]. Роль микробиоты в патогенезе неврологических заболеваний только начинает изучаться, но уже сейчас полагают, что эти исследования будут иметь серьезные клинические последствия и откроют новые возможности для терапевтических вмешательств при М [212].

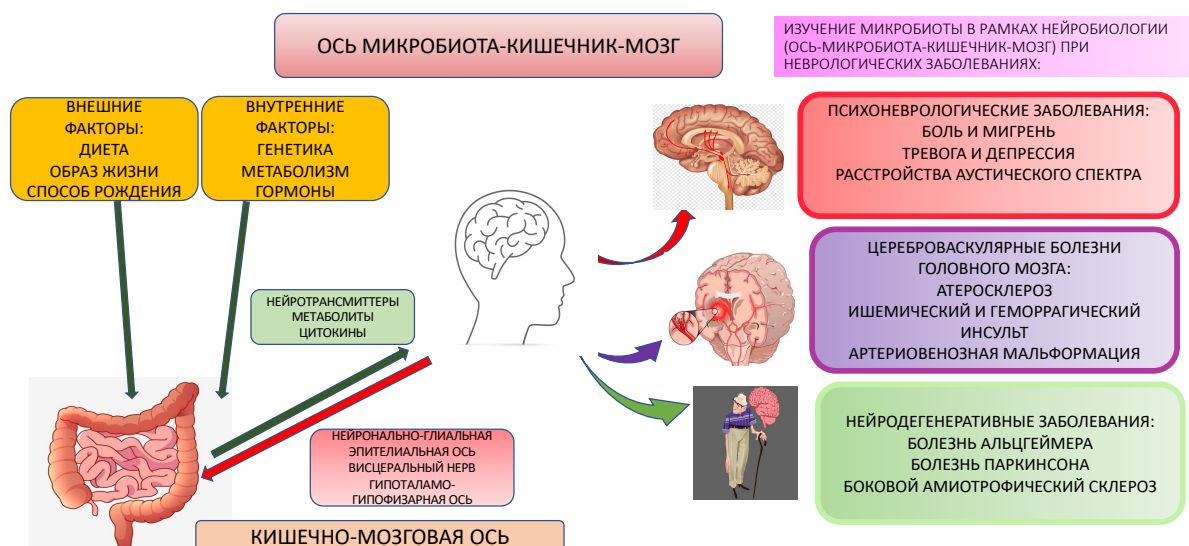


Рисунок 1 – Нарушение регуляции кишечной микробиоты при заболеваниях головного мозга, включая М [205]

Микробы в кишечнике выделяют метаболиты и молекулы, чтобы активировать цитокины, и воспаление в ЦНС, которые способствуют развитию психоневрологических заболеваний, таких как боль, депрессия, тревога и М. Хотя М считается чисто неврологическим заболеванием, представление о том, что дисфункция ЖКТ и кишечная микробиота может быть связана с М, не должно вызывать удивления [105]. В недавних исследованиях стали появляться доказательства того, что кишечная микробиота играет решающую роль в патогенезе М: показано, что изменения в составе кишечного микробиома и соответствующих метаболитов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), а также высвобождение цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α) могут регулировать мигреноподобную боль на животных моделях.

Lanza с коллегами [212] оценили влияние введения КЦЖК на вызванную нитроглицерином (NTG) мигреноподобную боль и функцию кишечника. КЦЖК являются продуктами метаболизма бактерий в ЖКТ и участвуют в гомеостазе глюкозы, в процессе насыщения пищей, обладают противовоспалительными и системными эффектами, а также задействованы в передаче сигналов в мозг. Состав

микробиоты напрямую связан с выработкой КЦЖК, поскольку каждый класс бактерий производит только одну или две КЦЖК. КЦЖК, в этом исследовании, в основном вырабатываются в кишечнике *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Исследователи обнаружили, что лечение КЦЖК уменьшало вызванную NTG гипералгезию *in vitro*. Они также обнаружили, что лечение КЦЖК приводило к меньшему высвобождению провоспалительных цитокинов TNF- α и IL1- β в кишечнике после инъекции NTG. Такое лечение КЦЖК может уменьшить воспаление и повреждение стенок кишечника, и предотвратит вызванную NTG потерю нейронов в ядре тройничного нерва. Результаты этого исследования предполагают, что КЦЖК может быть использован в качестве новой терапии М и соответствующих ЖКТ-расстройств.

TNF- α секретируется клетками микроглии при активации путем высвобождения гистамина и серотонина, и изменения уровня TNF- α могут быть ключевым фактором риска предрасположенности к М и ее тяжести [171, 206]. В работе Tang, результаты исследования свидетельствуют о том, что дисбиоз кишечной микробиоты на мышинной модели способствует хронизации мигренеподобной боли за счет повышения уровня TNF- α в ноцицептивной системе тройничного нерва [78]. Исследователи наблюдали, что 10-дневное лечение антибиотиками широкого спектра действия пролонгировало механическую гиперчувствительность лица, вызванную внутрибрюшинной инъекцией пролонгированного NTG, увеличило экспрессию TNF- α в ядре тройничного нерва у мышей. При трансплантации фекальной микробиоты мышам без микробов было получено, что лишение кишечной микробиоты резко увеличивало вызванную NTG мигренеподобную боль, а колонизация кишечника фекальной микробиотой предотвращала боль у мышей. На основании этого исследования предполагается, что нарушение микрофлоры кишечника может способствовать патогенезу М посредством регуляции передачи сигналов TNF- α в ноцицептивной системе тройничного нерва.

Z. Wen с коллегами [121] оценили влияние состава кишечной микробиоты при ХМ и мигренозную боль вызванную NTG у крыс. Они обнаружили, что непрерывное введение NTG вызывало изменения в микробиоте и выработке метаболитов. Данные секвенирования 16S РНК показали, что в группе, получавшей NTG, были изменены 30 видов бактерий. Особый интерес вызвало увеличению *Prevotella*. Было также обнаружено, что снижение количества бактерий *Coprococcus* в группе, получавшей NTG, клинически значимо у людей и связано с усилением чувства депрессии. Лечение группы NTG двумя традиционными растительными китайскими препаратами (*Gastrodia elata Blume* и *Uncaria rhynchophylla*) позволило восстановить дисбактериоз до уровня контрольной группы, а также вызвать облегчение мигренозной боли, сравнимое с эффектом лечения суматриптаном.

В другом исследовании Kang и коллеги [193] наблюдали как влияет кишечная микробиота на гипералгезию, связанную с М. В этом исследовании использовали четыре группы взрослых мышей-самцов с различным статусом кишечной микробиоты: мыши, не содержащие специфических патогенов, мыши, получавшие антибиотики для дисбактериоза кишечного микробиома, и мыши, колонизированные кишечной микробиотой. Чтобы подтвердить идею о вовлечении кишечной микробиоты, в кишечник мышей была пересажена кишечная микробиота от пациента с М. У мышей, получавших антибиотики, наблюдалось повышение TNF- α по сравнению с мышами, свободными от специфических патогенов. Мыши, колонизированные кишечной микробиотой пациента с М., демонстрировали более сильную мигреноподобную боль, вызванную NTG, чем мыши, получавшие кишечную микробиоту от аналогичной здоровой контрольной группы. Эти результаты демонстрируют возможность вовлечения кишечной микробиоты в нормальное механическое болевое ощущение и патологическую боль при М.

Данные некоторых исследований с использованием специальных диет и пробиотиков также свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может быть

нацелена на разработку новой терапии М на основе микробиома [46]. Необходимо накопить научную базу данных, которая позволит разработать специализированную терапию нарушенного микробиома у лиц с М.

1.2. Коморбидные заболевания органов верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта при мигрени

По данным ряда исследователей до 70% пациентов с М имеют хронические заболевания носоглотки (тонзиллиты, риниты, синуситы и др.) и относятся к группе «часто болеющих лиц», что наводит на мысль о связи М с хронической инфекцией ВДП [119]. Как показано Proctor D. M. и Relman D. A. [161], инфекционные заболевания носоглотки изменяют микробиом полости рта, что возможно имеет значение в патогенезе М.

В исследовании Jiang W для изучения связи между микробиомом и М был проанализирован (с помощью секвенирования гена 16S рНК) и сравнен состав микробиоты полости рта пациентов с М со здоровыми испытуемыми. В группе с М по сравнению с контрольной группой были выше индексы альфа-разнообразия (*Fretibacterium*, *SRI* родов *incertae sedis*, *Alloprevotella*, *Kingella*, *Megasphaera*, *Mycoplasma*, *Aggregatibacter*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Dialister*, *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*), тогда как индексы бета-разнообразия (*Rothia*, *Turicibacter*, *Granulicatella*, *Micrococcus*, *Clostridium*, *Lautropia*, *Methanobrevibacter* и *Lachnoanaerobacterum*) были выше в контрольной группе. Таким образом, между группами с М и контрольной группой по-разному преобладали 23 рода, т.е. наблюдалась значительная разница в составе микробиоты полости рта. Эти результаты позволяют предположить связь между изменением численности и состава микробных маркеров и М [17]. Предполагается, что микробиота полости рта может влиять на мозг прямым (через обонятельный тракт и обонятельный нерв) и косвенным (через кровь, гематоэнцефалический барьер) путями посредством воспаления и метаболических изменений [152, 166].

Некоторые исследователи высказывают предположение, что ряд бактерий полости рта могут влиять на ГЭБ, и, эндотоксин, вырабатываемый бактериями полости рта, вовлечен в хроническое воспаление [175]. В частности, считается, что данный патогенетический путь, связанный с дисбиозом, может приводить к инициации или усилению приступов М [121, 88, 114].

В работе Gonzalez A с коллегами [142] выявляли триггеры развития М, и с этой целью определяли наличие нитратов, нитритов и оксид азота-редуктазы в образцах кала и полости рта в когорте пациентов с М и контрольной группой. С помощью 16S рРНК секвенирования Illumina была доказана роль микробиома и выявлен ряд бактерий полости рта (ротоглотки), участвующих в превращении нитратов (содержащиеся в пищевых добавках и препаратах) в нитриты и способствующих снижению уровня нитратов. В этом же исследовании показана связь между приемом нитратов и возникновением М. соединения, содержащие нитраты, были идентифицированы как распространенные триггеры головной боли. Пищевые консерванты часто являются триггерами для тех, кто страдает М. Кроме того, сердечные препараты, содержащие нитраты, могут вызывать сильные головные боли, которые возникают более чем у 80% пациентов, принимающих их, 10% пациентов не переносят терапию нитратами из-за невыносимых головных болей. Нитратные соединения являются хорошо известными триггерами головной боли, и они могут вызывать М за счет высвобождения таких веществ, как пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP). Эта работа продемонстрировала как бактерии ротоглотки, такие как *Streptococcus* и *Pseudomonas*, могут превращать нитраты в нитриты в полости рта через нитрат-нитрит-оксид азота, который содержится в слюне. Также выявили две бактерии *Rothia mucilaginosa* и *Haemophilus parainfluenzae*, оказывающих влияние на головную боль; и высокое содержание бактерий *Streptococcus* и *Pseudomonas*, снижающих уровень NO в образцах полости рта у пациентов с М. Принимая во внимание, что NO является классическим триггером М и участвует в ноцицептивной передаче у пациентов с М, предположена связь между М этими бактериями полости рта. Также выявлено

значительное повышение нитрат-, нитрит- и оксид-редуктазы азота в образцах кала, взятых у больных М, а в образцах полости рта все гены нитрат-, нитрит- и оксид-редуктазы азота были значительными у лиц, страдающих М. Результаты этой работы впервые демонстрируют взаимосвязь между бактериями и их свойством превращать нитраты в нитриты и влиянии оксида азота при М, поскольку сообщается об их более высоком содержании в полости рта у людей, страдающих М, чем в полости рта тех, кто не страдает М.

Пациенты с М, чаще чем в популяции имеют патологию со стороны ЖКТ [40, 56, 101, 42]. На сегодняшний день, работы показали, что М связана с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), *Helicobacter pylori* инфекцией (НР-инфекция) [183, 137], язвенной болезнью (ЯБ) [127], СРК [134], целиакией [168, 3], функциональными расстройствами кишечника (запор) [43], воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [135].

Связь между М и ЖКТ расстройствами может быть объяснена повышенной кишечной проницаемостью и воспалительными процессами: бактериальные метаболиты могут попадать в кровь в результате повышенной проницаемости кишечника, и эти бактериальные эндотоксины (например, липополисахариды) могут воздействовать на тригеминоваскулярную систему (ТВС), что приводит к приступам М [24]. Повышенная проницаемость кишечного барьера и последующее воспаление были связаны с увеличением частоты возникновения М [108], т.е. хроническое воспаление ЖКТ, которое характерно для ВЗК и желудка, целиакии, связано с М. Изменения микробиоты кишечника являются ключевым фактором в этих процессах [174].

Например, Faraji F и соавторы провели рандомизированное слепое клиническое исследование, которое продемонстрировало улучшение М, связанное с эрадикацией НР-инфекции [189], т.о. эрадикация НР связана с облегчением симптомов М [97]. Инфекция НР способствует стойкому хроническому воспалению в ЖКТ, увеличивается продукция воспалительных медиаторов и вазоактивных соединений [94], влияющих на ось кишечник-мозг. Показано, что

НР-инфекция приводит к высвобождению факторов, участвующих в патофизиологии М: включая серотонин, SP и VIP [183], CGRP. В работе [97] продемонстрировано, что уровни CGRP были повышены при ЯБ-12 ПК, вызванной НР инфекцией, по сравнению со здоровыми людьми. Во время приступов М наблюдались более высокие уровни IL-10 в плазме; другие исследования подтвердили, что НР инфекция связана с повышением IL-10 и IL-12 [94]. Следовательно, механизм связи между М и НР-инфекцией включает индуцированные иммунные и сосудистые реакции с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов, что может привести к гиперчувствительности структур головного мозга, чувствительных к боли [97].

1.3. Дисбиоз желудочно-кишечного тракта, воспаление и мигрень

Основными местами микробной колонизации человека являются кожа, горло, слюна, дыхательные пути, мочеполовой тракт, глаза и ЖКТ. Микробиота ротоглотки относится к числу самых разнообразных микробных сообществ в организме человека и играет решающую роль в поддержании здоровья и способствует развитию болезнетворных процессов [106]. Бактерии полости рта могут проникать в пищеварительную систему через глотание, аспирацию или транслокацию, влияя на микробную экосистему в кишечнике [152]. Ротоглотка является областью с высокой степенью васкуляризации, которая позволяет бактериям перемещаться по эпителиальной слизистой оболочке, что приводит к бактериемии [103], а также может способствовать сдвигам в колонизации, нарушая микробиоту кишечника, тем самым вызывая диссеминированные инфекции и воспаление [192]. Недавние исследования показали, что респираторные инфекции могут изменять проницаемость ГЭБ, провоцируя воспаление в ЦНС [112, 103].

Последние достижения ученых показывают важность изучения микробиоты у пациентов с М, оценки корреляций между выявленными изменениями

микробиома кишечника и частотой, интенсивностью М, психоэмоциональным состоянием и качеством жизни [101].

Выявлено, что при М уменьшалось видовое разнообразие кишечной микробиоты, а количество патогенных видов *Clostridium* (*Cl. asparagiforme*, *Cl. clostridioforme*, *Cl. bolteae*, *Cl. citroniae*, *Cl. hathewayi*, *Cl. ramosum*, *Cl. spiroforme*, *Cl. symbiosum*) увеличивалось, в отличие от полезных видов при М [182].

В работе Tang, результаты исследования свидетельствуют о том, что дисбиоз кишечной микробиоты на мышинной модели способствует хронизации мигреноподобной боли за счет повышения уровня TNF- α в ноцицептивной в ноцицептивной системе тройничного нерва [78].

Z. Wen с коллегами [121] оценили влияние состава кишечной микробиоты при ХМ и мигренозную боль вызванную NTG у крыс. Они обнаружили, что непрерывное введение NTG вызывало изменения в микробиоте и выработке метаболитов. Данные секвенирования 16S РНК показали, что в группе, получавшей NTG, были изменены 30 видов бактерий. Особый интерес вызвало увеличению *Prevotella*. Было также обнаружено, что снижение количества бактерий *Coprococcus* в группе, получавшей NTG, клинически значимо у людей и связано с усилением чувства депрессии. Лечение группы NTG двумя традиционными растительными китайскими препаратами (*Gastrodia elata Blume* и *Uncaria rhynchophylla*) позволило восстановить дисбактериоз до уровня контрольной группы, а также вызвать облегчение мигренозной боли, сравнимое с эффектом лечения суматриптаном.

Lanza с коллегами [212] оценили влияние введения КЦЖК на вызванную NTG мигреноподобную боль и функцию кишечника. КЦЖК являются продуктами метаболизма бактерий в ЖКТ и участвуют в гомеостазе глюкозы, в процессе насыщения пищей, обладают противовоспалительными и системными эффектами, а также задействованы в передаче сигналов в мозг. Состав микробиоты напрямую связан с выработкой КЦЖК, поскольку каждый класс бактерий производит только одну или две КЦЖК. КЦЖК, в этом исследовании, в основном вырабатываются в

кишечнике *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Исследователи обнаружили, что лечение КЦЖК уменьшало вызванную NTG гипералгезию *in vitro*. Они также обнаружили, что лечение КЦЖК приводило к меньшему высвобождению провоспалительных цитокинов TNF- α и IL1- β в кишечнике после инъекции NTG. Такое лечение КЦЖК может уменьшить воспаление и повреждение стенок кишечника, и предотвратит вызванную NTG потерю нейронов в ядре тройничного нерва. Результаты этого исследования предполагают, что КЦЖК может быть использован в качестве новой терапии М и соответствующих ЖКТ-расстройств.

Chen и коллеги [182] изучили дисбиоз у пожилых женщин с М по сравнению с контрольной группой. Группа с М продемонстрировала более низкие уровни альфа-разнообразия. Альфа-разнообразие, количество различных видов бактерий в образце, является показателем общего здоровья кишечника. Анализ образцов кала более чем 100 женщин показал, что в группе, страдающей М, также было меньше бактерий, продуцирующих бутират, и в целом меньше бактерий, считающихся полезными. Также обнаружили, что кинуренин, глутамат и синтез ГАМК были повышены в группе с М. Эти данные указывают, что в группе с М, возможно, были изменены метаболизм и синтез нейромедиаторов по сравнению с контрольной группой. Пациенты и контрольная группа отличаются разнообразием видов в кишечнике: количество патогенных видов *Clostridium* было значительно выше в группе с М, а здоровый состав (например, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* и *Methanobrevibacter smithii*) был значительно выше в группе контроля. Эти результаты могут проложить путь к диагностике, прогнозированию стратегии лечения и указать новую терапевтическую мишень. На основании результатов исследования для поддержания здорового состава кишечной микробиоты были предложены надлежащие пробиотики для коррекции дисбактериоза у пациентов с М.

1.4. Ось кишечник -мозг

Энтерическая нервная система (ЭНС) находится в стенках ЖКТ от глотки до прямой кишки, она обеспечивает собственную независимую рефлекторную активность ЖКТ. Контроль ЦНС над этой структурой происходит посредством периферической вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической), т.о. ЖКТ находится в прямом контакте с ЦНС. Взаимодействие между кишечной нервной системой и ЦНС часто обозначается как ось кишечник-мозг [195]. Китайские исследователи [216] предположили, что «ось микробиота кишечник-мозг» и «ось мозг-кишечник-микробиота» - двунаправленная сеть связей между кишечником и мозгом.

Механизмы передачи сигналов от микробиоты кишечника к мозгу включают пять основных путей взаимодействия, представленных на рисунке 2 нейронную сеть кишечник-мозг, нейроэндокринную ось ГПА, иммунную систему кишечника, нейротрансмиттеры и нейронные регуляторы, синтезируемые кишечными бактериями, а также барьеры, включая барьер слизистой оболочки кишечника и гематоэнцефалический барьер.

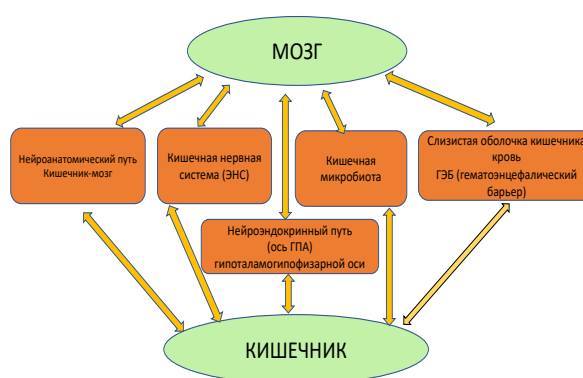


Рисунок 2 – Пять возможных путей коммуникации между кишечной микробиотой и мозгом [216]

Выделяют пять возможных путей коммуникации между кишечной микробиотой и мозгом:

1. Нейроанатомический путь - между кишечной микробиотой (ЭНС) и мозгом: ЭНС (мезентериальные и подслизистые ганглии, глиальные клетки кишечника), превертебральные ганглии, центры ВНС в спинном мозге и ядра ствола головного мозга (ядра блуждающего нерва (БН)), кора головного мозга;

2. Через слизистый барьер кишечника и ГЭБ;

3. Нейроэндокринный путь – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГПА);

4. Через кишечную иммунную систему кишечника - микрофлоры кишечника и обмена веществ;

5. Между системой метаболизма кишечной микробиоты и мозгом. Вещества, вырабатываемые по оси ГПА, иммунной системой кишечника и системой метаболизма кишечной микробиоты, попадая в систему кровообращения и мозг через слизистую оболочку кишечника и систему ГЭБ, могут оказывать влияние кишечной микробиоты на мозг.

Кишечник взаимодействует с мозгом через нейроанатомические пути посредством взаимного обмена информацией непосредственно между кишечником и головным мозгом. Прямая нейронная связь между микробиотой кишечника и мозгом в основном реализуется через БН, т. о. бактерии стимулируют афферентные нейроны ЭНС и запускают противовоспалительный ответ, предотвращая септицемию, вызванную микроорганизмами [125]. На рисунке 3 показано как БН воспринимает микробные сигналы в виде бактериальных метаболитов (бутират, пропионат, ацетат и валерат). БН является двунаправленной магистралью связи между мозгом и кишечником [34].

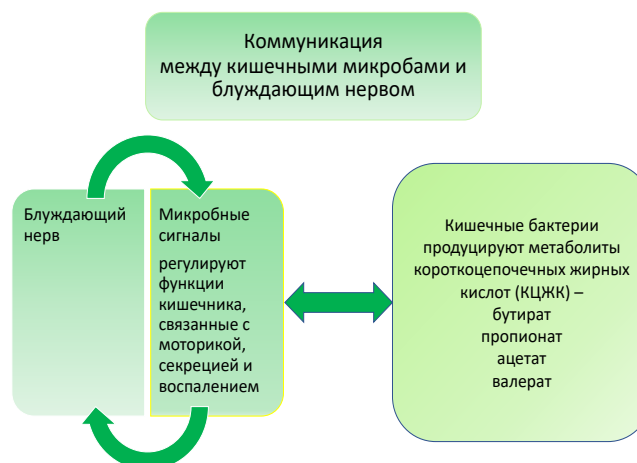


Рисунок 3 – Взаимосвязь между кишечными микробами и блуждающим нервом [34]

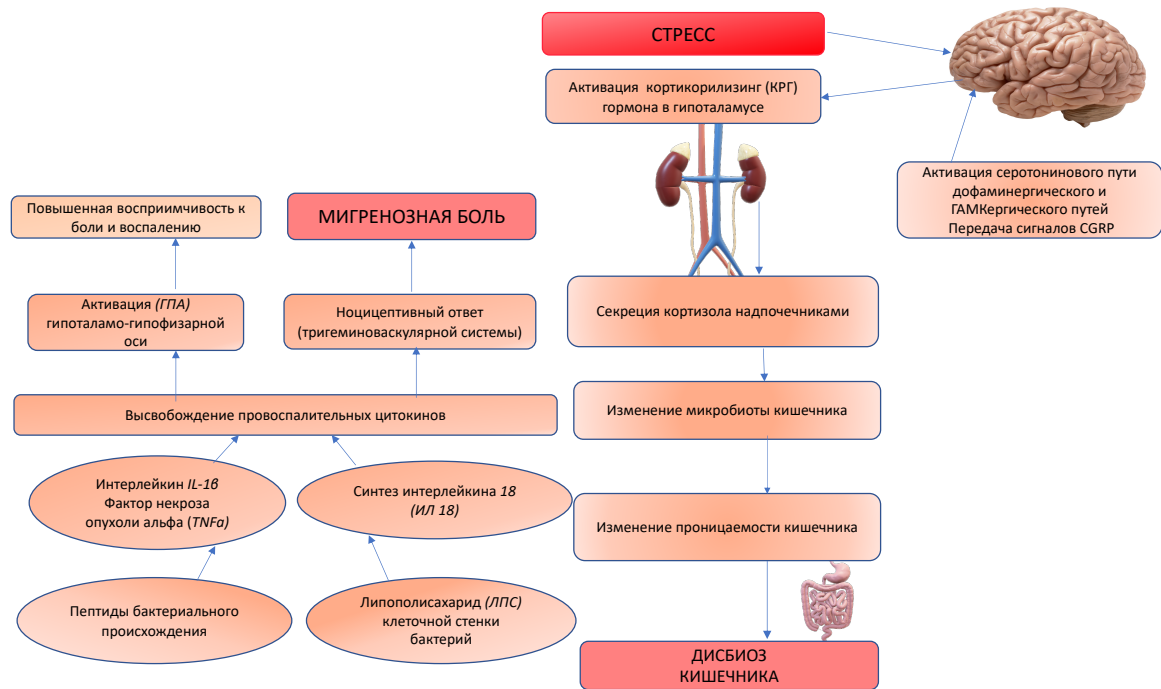
Роль нейропептидов и CGRP при М с акцентом на оси кишечник-мозг. В патогенезе М имеется множество взаимодействующих факторов, между микробиотой кишечника и мозгом, по «оси кишечник – мозг» включая медиаторы воспаления (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α), измененный состав кишечной микробиоты, нейропептидов, серотонина, гормонов стресса и влияния определенных схем питания на течение М [78].

Нейропептиды CGRP, вещество P (SP), (VIP) и нейропептид Y (NPY), оказывают противомикробное действие на различные штаммы кишечных бактерий (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Lactobacillus acidophilus*) и участвуют в двунаправленных отношениях между кишечником и мозгом [178, 192, 91, 217].

Кишечный микробиом может влиять на синтез ряда нейромедиаторов, которые проходят через ГЭБ, таких как серотонин (5-НТ), дофамин (DA) [77, 200], норадреналин (NA), ГАМК и др. [163, 95]. Представители родов *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus* и ряд других бактерий синтезируют серотонина (5-НТ); *Escherichia*, *Bacillus* и *Saccharomyces* синтезируют DA и NA; *Lactobacillus* – АХ, ГАМК, гистамин; *Bifidobacterium* – ГАМК [69]. Кишечная нервная система производит более 90% 5-НТ в организме, а синтез 5-НТ и высвобождение в ЭНС модулируется КЦЖК, продуцируемыми

спорообразующими *Clostridiales*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и другими бактериями [170]. 5-НТ и серотонинергическая система являются неотъемлемой частью патофизиологии М, о чем свидетельствует преобладание серотонинергических препаратов, используемых для лечения и профилактики М (например, триптанов и трициклических антидепрессантов) [75]. 5-НТ является одним из основных регулятор передачи сигналов по оси кишечник-мозг-микробиом [113] и участвует в восприятии боли, в частности при М [117, 186, 46, 130].

Экстремальные изменения в питании напрямую влияют на микробиоту кишечника, поскольку они влияют на бета-разнообразие микробиоты кишечника [50]. Рисунок 4 показывает, как развивается приступ М в ответ на стресс, посредством активации ГПА с последующим развитием дисбиоза кишечника [81]. Ось ГПА – двунаправленный путь коммуникации, посредством которого микробиота кишечника реагирует на психологический стресс [68], вырабатывая метаболиты с нейроактивными свойствами, включая КЦЖК [214] с развитием нейровоспаления [146] и их влияния на течение М [78]. Из-за повышенной проницаемости кишечника за счет ЛПС (липополисахаридов), провоспалительные цитокины - TNF- α , IL-1 β и IL-6, влияют на ноцицептивные реакции в ТВС и играют роль в возникновении приступа М [210]. ГПА управляется гипоталамусом, в ответ на активацию ГПА высвобождается кортизол. Повышенная секреция кортикотропин-рилизинг-фактора (КТРФ) стимулирует секрецию гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ), что, в свою очередь, приводит к высвобождению кортизола из надпочечников. Изменения в профиле кишечной микробиоты могут происходить в результате воздействия факторов психологического и физического стресса. Эти стрессоры стимулируют высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, который индуцирует секрецию кортизола надпочечниками, и могут приводить к изменению проницаемости кишечника за счет изменения профиля микробиоты привести к развитию дисбиоза [216, 131] и вызвать приступ М [65, 69].



Примечание - CGRP, пептид, родственник гена кальцитонина; КРГ, гормон высвобождения кортикотропина; (ГПА) гипоталамо-гипофизарная надпочечниковая ось; ЛПС, липополисахариды; ИЛ, интерлейкин; TNF α , фактор некроза опухоли альфа

Рисунок 4 – Патогенетические механизмы развития приступа М в ответ на стресс [81]

1.5. Лечение мигрени

Методы лечения М включают медикаментозные препараты для купирования и профилактики приступов, а также ряд немедикаментозных методов лечения [141].

Медикаментозное лечение М. Стандартом медицинской помощи при лечении острого приступа М являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и триптаны (агонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина $1b/1D(5-HT1B/D)$), они относятся к препаратам первого выбора [116, 23], однако обладают рядом нежелательных явлений [10, 215, 63], и только около 30% пациентов полностью избавляются от боли [116], а избыточное применение триптанов и НПВП может привести к хронизации М и развитию лекарственно-зависимой головной боли (ЛИГБ) [118]. Недавно были разработаны новые

молекулы, называемые “дитанами”; они являются селективными агонистами рецептора 5-HT_{1F} с иным профилем переносимости по сравнению с триптанами [162] и гепанты [143]. Профилактическая терапия включает моноклональные антитела, нацеленные против лиганда CGRP (фреманезумаб) [61] или рецептора CGRP (эренумаб) [109], ботулинический токсин типа А (BoNTA) [55, 38], а также ряд антидепрессантов, антиконвульсантов и блокаторов кальциевых каналов. Однако все приведенные препараты не обеспечивают полный контроль и профилактику М.

Немедикаментозные методы лечения М. Научные исследования показали, что существуют немедикаментозные методы, которые эффективны для профилактики М: нейромодуляция и биоповеденческая терапия, когнитивно-поведенческая терапия, биологическая обратная связь и тренинг релаксации, диетические подходы и применение пробиотиков [149, 83, 178]. Методы коррекции питания являются наиболее доступными и актуальными для большинства пациентов с М, поэтому вызывают особый интерес.

1.6. Диетические подходы при мигрени

В литературе имеется множество исследований, посвященных изучению диетических триггеров М и, в меньшей степени, диетическому вмешательству [187]. Однако остается открытым вопрос о том, являются ли определенные схемы питания специфичными для М и влияет ли патогенез М на выбор и характер питания. В этой связи важно определить, могут ли подтипы М оказывать влияние на выбор. До сих пор не существует конкретной диеты при М, которая опиралась бы на убедительные доказательства, и, следовательно, необходимо исследование рациона питания для подтверждения эффективности, прежде чем рекомендовать профилактику М. Эта концепция привлекательна, поскольку обнаружено, что

факторы образа жизни, например, диета, может спровоцировать М и изменение рациона питания показали положительный эффект у пациентов с М [72, 147].

Когда-то в древности, Гиппократ, сказал: «*Пусть пища будет твоим лекарством*». Возможно, стоит подумать о модифицированной версии: «*Пусть пища для ваших микробов будет лекарством для вашего мозга*». Пища может быстро изменить состав микробиоты в кишечнике. Например, переход на диету с высоким содержанием жиров или сахара с диеты с низким содержанием жиров или растительных волокон может изменить микробиом.

Применение западной диеты связано со значительным увеличением численности *Firmicutes*, *бацилл* (в основном *Enterococcus*) и значительным снижением пропорционального представительства представителей *Bacteroidetes* [188]. Рацион на основе овощей может увеличить количество КЦЖК, что сопровождается повышенным содержанием *Prevotella* и некоторых *Firmicutes*, разрушающих клетчатку [89].

При употреблении фруктозы уровень *Bacteroidetes* снижался, а патогенные *Proteobacteria*, *Firmicutes* и НР-инфекция увеличивались (на модели мышей) [52]. Считается, что производные пищи и низкомолекулярные метаболиты, ферментированные микробами, высвобождаются микробиотой кишечника в кровь, которая взаимодействует с организмом и дополнительно способствует развитию различных заболеваний, включая болезни мозга [34].

В систематическом обзоре 2020 года [209] обобщены результаты 43 исследований, в которых изучались и сообщались особенности питания (11 исследований), триггеры (20 исследований) и диетические вмешательства (12 исследований), связанные с питанием у пациентов с М. Было предложено несколько видов диет для предотвращения М - диета с низким гликемическим индексом, диета с низким содержанием жиров, кетогенная диета (КД), диеты с высоким содержанием омега-3/низким содержанием омега-6, средиземноморская диета (диета DASH) продемонстрировали положительный эффект, но ни одна из них не является общепринятой из-за противоречивых результатов, полученных в

различных исследованиях. В совокупности диетические подходы можно рассматривать как эффективные стратегии лечения и профилактики М. Тем не менее, показано, что большинство диетических вмешательств, таких как диеты с низким содержанием жиров и ЭД, связаны с уменьшением частоты приступов М. Опубликованные исследования свидетельствуют, что диета играет значительную роль при М и полезна в ее профилактике [81, 87].

Стратегии диеты могут повлиять на течение М и могут стать ценным инструментом для улучшения лечения М. Так, в исследовании Evcili G с коллегами оценивалась диета с низким гликемическим индексом: 350 пациентов с М были разделены на 2 группы с низким гликемическим индексом (с высоким потреблением клетчатки) и контрольную группу пациентов с М, принимавших профилактические препараты (пропранолол, флунаразин, amitриптилин или топирамат) в соотношении 1:1. Результаты исследования показали [58], что диеты с низким гликемическим индексом может быть эффективным методом уменьшения приступов М. Однако нельзя сделать однозначный вывод из-за ограниченных данных о лечении М с помощью этой диеты, в исследованиях не описано, что включало изменение образа жизни пациентов с М.

Ряд исследований оценивали влияние диет с низким содержанием жиров на профилактику М. Пациенты с ожирением имели значительно более высокую частоту и тяжесть приступов М по сравнению с группой лиц с нормальным весом [126]. Показано, что у пациентов с М, соблюдающих диету с низким содержанием липидов, наблюдалось значительное снижение количества приступов М и тяжести приступов [111]. В 12-недельном исследовании пациенты с ХМ соблюдали диету с высоким содержанием омега-3 и диету с низким содержанием омега-6 и отметили выраженное уменьшение головной боли по сравнению с лицами с М, на диете с низким содержанием омега-6. Наблюдаемый эффект объясняется следующим - баланс между потреблением омега-6 и омега-3 жирных кислот уменьшает воспалительные реакции, улучшает функцию тромбоцитов и регулирует сосудистый тонус. Т.о., диетическая стратегия, снижающая

потребление омега-6 и увеличивающая потребление омега-3 жирных кислот, может оказаться полезной при М [53]. Настоящий систематический обзор с метаанализом рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) был направлен на анализ эффективности омега-3 жирных кислот в отношении частоты, тяжести и продолжительности М. Результаты показали, что прием омега-3 не оказал влияния на частоту М, но оказывал влияние на уменьшение продолжительности приступов М. В заключение, прием омега-3 приводит к значительному сокращению продолжительности мигрени примерно на 3,44 часа. Для подтверждения результатов метаанализа необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования высокого методологического качества с адекватными размерами выборки [60].

КД – это режим питания с резким ограничением углеводов, который стимулирует липидный обмен и синтез кетонов в организме и могут быть полезны в профилактике М [159, 199]. Di Lorenzo С с коллегами [133] наблюдали две параллельные группы пациентов с М, одна из которых получала низкокалорийную КД с последующей 5-месячной стандартной низкокалорийной диетой (СНД), а другая только 6-месячную СНД с низким гликемическим индексом. В результате в группе КД исходная частота приступов, количество дней с ГБ и прием таблеток были значительно сократились после первого месяца диеты по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе СНД достоверное снижение количества дней с головными болями и приема таблеток наблюдалось только с 3-го месяца, а частоты приступов - с 6-го месяца. Основные механизмы эффективности КД могут быть связаны с ее способностью усиливать энергетический метаболизм митохондрий и противодействовать нейровоспалению. Применение КД в другом проспективном обсервационном исследовании в течение 1 месяца также показало достоверную связь со снижением средней частоты и продолжительности приступов М по сравнению с исходным уровнем [45]. Однако, исследования КД при М не стандартизированы и плохо подтверждены, кроме того, ограничением к

применению КД у пациентов с М является взаимодействие с топираматом (Топамакс), которое может привести мочекаменной болезни (МКБ) [179].

Диета DASH разработана как "Диетические подходы к борьбе с гипертонией". В исследовании Mirzababaei A. с соавторами [31] оценивалось влияние диеты DASH на тяжесть и продолжительность ГБ у 266 женщин с М, результаты показали значительную положительную корреляцию между приверженностью диете DASH и более низкими показателями средней продолжительности головной боли для каждого приступа М за последний месяц. Механизм, посредством которого данная диета влияет на М, в первую очередь включает в себя отказ от продуктов-триггеров, которые могут активировать приступы М - CGRP, NO и серотонин. С другой стороны, диета может влиять на различные аспекты гомеостаза мозга, включая энергетическую эффективность нейронов, возбудимость, воспаление, иммунные реакции и агрегацию тромбоцитов [196]. Кроме того, при наибольшей приверженности диетическим подходам к борьбе с гипертонией (DASH) распространенность М была на 30% ниже по сравнению с лицами с наименьшей приверженностью [31, 207, 32].

Применение КД, низкогликемической диеты, с низким содержанием жиров, веганской диеты, диеты DASH у пациентов с М, не имеют достаточных доказательств для их регулярного применения. Кроме того, общее качество фактических данных проведенных исследований было низким, поскольку большинство (68%) исследований, оценивающих особенности питания и связанные с ним триггеры, были перекрестными исследованиями или опросами пациентов. Диета остается важным, но недостаточно изученным компонентом комплексного лечения М. Необходимы более масштабные исследования, подтверждающие более строгие рекомендации по использованию конкретных диетических вмешательств для профилактики и лечения М.

Влияние диеты и правильного питания при М широко обсуждается. Считается, что диета влияет на модуляцию нейрорецепторов, нейропептидов и симпатических нервных реакций, а также играет определенную роль в

возникновении и / или облегчении воспаления [41]. Одним из перспективных направлений в разработке диетических рекомендаций у пациентов с М является выявление продуктов триггеров, которые являются пищевыми аллергенами. Изменение и коррекция рациона питания при М: диетотерапия - относительно безопасный, эффективный и простой способ контролировать потребление пищи для сбалансирования дисбиоза и предотвращения приступов М.

1.7. Пищевая аллергия и мигрень

ПА [16] - состояние повышенной чувствительности организма к пищевым продуктам, для которого характерно развитие клинических симптомов непереносимости, обусловленное участием иммунных или псевдоаллергических механизмов. Распространенность ПА 1,4-20%. Самое тяжелое проявление ПА – анафилактический шок (АШ).

Истинная ПА может протекать по механизмам гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Наиболее хорошо изучена IgE-опосредованная гиперчувствительность немедленного типа, для которого характерны такие клинические проявления как крапивница и ангионевротические отеки Квинке (70-85%), атопический дерматит (20-40%), реже отмечают строфулюс (2-5%), макулезные высыпания (1,5-5%), папулезные высыпания (1-3%). У 50% пораженных пациентов гиперчувствительность проявляется преимущественно ЖКТ-симптомами [120, 187].

В развитии ПА замедленного типа (или пищевой непереносимости) существенное значение имеют IgG-антитела [67, 1]. Для изучения пищевых триггеров М важно понимание замедленной аллергии или пищевой непереносимости на основе повышения IgG. Пищевая непереносимость – это побочная реакция на продукты, которые не затрагивают иммунную систему. Некоторые виды пищевой непереносимости связаны с органическим патофизиологическим процессом, например, непереносимость лактозы возникает

вследствие дефицита фермента, расщепляющего лактозу [187]. Абдоминальные симптомы непереносимости лактозы напоминают симптомы СРК [187]. М чаще наблюдается у людей с непереносимостью лактозы [35], чем у населения в целом. Современные знания о связи между М и молочными продуктами свидетельствуют в пользу сложной взаимосвязи между различными аспектами этих двух факторов. Обзорное исследование показало, что молочные продукты в составе молока, йогурта, мороженого и сыра играют роль триггеров у людей с М, головными болями от чрезмерного приема лекарств и СРК [54]. Кроме того, пациентам с М с подозрением на непереносимость лактозы можно посоветовать вести дневник и отслеживать частоту и тяжесть своих головных болей в течение двух недель, чтобы увидеть, уменьшилось ли количество приступов головной боли, при одновременном отказе от продуктов, содержащих лактозу. Однако исследований, изучающих частоту непереносимости лактозы и М, недостаточно, и необходимы дальнейшие исследования в этой области. Симптомы пищевой непереносимости могут проявиться только через несколько часов после употребления пищи и продолжаться от нескольких часов до нескольких дней. Идентификация «продуктов-виновников» может быть сложной задачей, поскольку у одного и того же человека могут быть обнаружены несколько групп продуктов и могут проявляться не после каждого контакта с аллергеном. Однако, в отличие от истинной ПА, при пищевой непереносимости наблюдается задержка появления симптомов, длительная симптоматическая фаза и отрицательный серологический анализ SiGe. Другие симптомы могут включать расстройство ЖКТ, усталость, проблемы с опорно-двигательным аппаратом и изменения в поведении, ГБ и М. Частыми проявлениями пищевой непереносимости являются функциональные расстройства кишечника (ФРК), такие как синдром СРК, функциональное вздутие живота, функциональные запоры, функциональную диарею и неуточненные расстройства кишечника. Хорошо известно, что нейрогенное воспаление играет роль в патофизиологии как при М, так и СРК. М и СРК провоцируются различными диетическими факторами, и люди с М имеют более высокую распространенность

СРК, чем население в целом [66]. Исследование пациентов с СРК показало, что тестирование на специфические для пищевых продуктов IgG-антитела помогло подобрать ЭД [54].

Чувствительность к глютену – еще один частый пример пищевой непереносимости. В отличие от целиакии, которая является иммуноопосредованной реакцией на глютен у генетически предрасположенных лиц, так и от аллергии на пшеницу, которая представляет собой IgE-опосредованную аллергическую реакцию на глиадины, была предложена концепция "чувствительности к глютену" [66]. Лица с чувствительностью к глютену, не имеют серологических или гистологических изменений, обнаруживаемых при целиакии.

Роль пищевой непереносимости как провоцирующего фактора М в настоящее время активно изучается [120, 197, 156]. Исследуются взаимосвязи М с ПА по замедленному типу, с помощью определения повышения титров иммуноглобулина G (IgG подтип 4) к различным продуктам питания с помощью метода ИФА (ELISA) [21]. Считается, что аллергические реакции, опосредованные пищевыми специфическими IgG, могут вызывать хроническое асептическое воспаление во многих системах организма [82], в том числе и нервной системе [92]. Обнаружено, что содержание IgG4 у пациентов с М значительно повышено [18, 51, 22, 165, 59]. В этих работах назначение ЭД, основанной на исключении продуктов, вызывающих повышение IgG4, приводило к значительному снижению частоты и тяжести приступов М, что свидетельствует о наличии взаимосвязи М с ПА по замедленному типу. Обсуждается предложение использовать IgG4 в качестве биомаркера для идентификации продуктов, связанных с усилением воспалительной реакции *in vivo*, которая играет решающую роль в патогенезе М [81, 74].

1.8. Элиминационные диеты

ЭД, основанные на удалении из пищи продуктов, вызывающих повышение IgG4, являются перспективным направлением в терапии М. Взаимосвязь между ПА, вызванной специфическими к пище IgG-антителами, и М привлекает повышенное внимание в последние годы. Проводилось множество исследований ПА по замедленному типу (IgG4) при М [82]. Рассмотрим наиболее значимые из них.

Селби и Лэнс более 50 лет назад сообщили, что значительная часть пациентов указывали на то, что их приступы М провоцируются продуктами питания [173]. В двух РКИ также применялся целенаправленный подход к ЭД при М путем измерения IgG-антител к пищевым антигенам и последующего случайного распределения участников для исключения провокационных продуктов по сравнению с контрольными условиями. В 2010 году Alrau К и его коллеги оценили важность исключения продуктов с высоким уровнем IgG-антител на фоне шестинедельной индивидуальной ЭД, продемонстрировав значительное снижение количества приступов при приеме острых лекарств и общего потребления лекарств при назначении ЭД по сравнению с провокационной диетой, которая состояла из продуктов с высоким уровнем IgG-антител [51].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании Aydinlar EI с коллегами [92] показали важность ЭД на основе IgG при М и коморбидных заболеваниях ЖКТ. Данное исследование включало базовую диету (обычная диета) в течение 6 недель, первую диету (ЭД [IgG-отрицательная пища] или провокационная диета [IgG-положительная пища]) в течение 6 недель и вторую диету (чередование ЭД или провокационной диеты) в течение 6 недель. На фоне ЭД наблюдалось значительное снижение по сравнению с исходным уровнем среднего (\pm SD) числа приступов, максимальной и средней продолжительности приступа, максимальной тяжести и количества приступов М при приеме острых медикаментозных средств. Таким образом, исключение пищевых продуктов на

основе антител IgG у пациентов с М, страдающих сопутствующим СРК, эффективно уменьшало симптомы обоих расстройств с возможным положительным влиянием на качество жизни пациентов, а также с потенциальной экономией для системы здравоохранения.

С другой стороны, в слепом рандомизированном клиническом исследовании Mitchell N с коллегами наблюдали значительную разницу в среднем количестве дней М за 4 недели между истинной диетой и фиктивной диетой, которая включала диету, связанную с элиминацией IgG-антител (идентифицирована с помощью ИФА); однако разница в среднем количестве дней М за 12 недель достоверно не отличалась между группами истинной и фиктивной диеты [165]

Важность соблюдения диеты у людей с М (ограничение таких триггеров, как пшеница, апельсины, яйца, кофеин, сыр, шоколад и молоко) показали в рандомизированном перекрестном исследовании Özön AÖ с соавторами. Продукты, провоцирующие М, были исключены из рациона 2 групп пациентов, а затем диетические ограничения были ослаблены в группе 1 после второго месяца и продолжены во 2-й группе. Оценки проводились до начала диетического ограничения, а также через 2 и 4 месяца. Было обнаружено, что ежемесячная частота приступов, продолжительность приступов и тяжесть приступов значительно снизились после 2 месяцев соблюдения диеты по сравнению с периодом до соблюдения диеты в группе 1 и группе 2; при оценке на 4-м месяце значительное снижение сохранялось только у пациентов, которые продолжали ограничение диеты (группа 2) [154].

Arroyave Hernández CM с коллегами в проспективном когортном исследовании показали, что специфическая ЭД (устранение IgG-положительных продуктов питания) в течение 1-6 месяцев была эффективной у 56 человек с М, у которых ИФА на пищевые IgG был положительным. Ремиссия (отсутствие М) была достигнута у 43 пациентов; интенсивность и частота были снижены у 4 пациентов, в то время как у 9 пациентов изменений не было. Пищевая реактивность IgG достоверно различалась у пациентов с М и контрольной группы ($p < 0,01$), что

позволяет предположить, что пациенты с М могут быть более чувствительны к пищевой реактивности IgG [22].

В северном Китае [30] Zhao Z с коллегами провели первое клиническое исследование ПА, опосредованной специфическими к пище IgG-антителами, у пациентов с М и ЖКТ-расстройствами, тревогой, депрессией, нарушением сна и дерматозами, оценивали влияние IgG и уровень сывороточных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10 и TNF- α), а также изучение количественной корреляции между концентрацией и типами сывороточных положительных пищевых специфических IgG-антител и показателями симптомов и уровнями воспалительных цитокинов у пациентов с М. В ходе исследования было обнаружено два наиболее распространенных пищевых аллергена - яйца и молоко коровье, и, у этих продуктов выявлен самый высокий уровень положительных IgG-антител. Яйца и молоко коровье продукты животного происхождения обладают сильной сенсибилизацией, а их воздействие в раннем возрасте и частое употребление в пищу приводит к способности накапливать в организме высокие уровни сывороточных IgG-антител и вызывать хронические реакции на антиген-антитело. Также обнаружили, что, показатели MIDAS, HIT-6, MSQ, GSRS и SAS были выше у участников из группы с положительным IgG. Эта взаимосвязь также наблюдалась с концентрациями IL-6 и TNF- α , причем более высокая концентрация наблюдалась в группе IgG-положительных. Эта закономерность наблюдалась в группе с положительным уровнем IgG, то есть подгруппы с большим количеством пищевых аллергенов, как правило, у участников с выраженной частотой приступов М (включая ХМ), показатели GSRS и более высокие уровни воспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α .

Второе исследование Zhao с коллегами [197] показало, что наиболее распространенными пищевыми аллергенами у людей с М. были яйца, коровье молоко и креветки. Результаты этого исследования выявили разницу между пациентами с М с положительными пищевыми аллергенами и без них, что дополнительно позволило предположить, что эти сопутствующие симптомы

возникали не случайно. Подобно симптомам М, IgG-позитивные пациенты имели ЖКТ патологию и симптомы тревоги, а также тенденцию к более высоким показателям депрессии и показателей тревоги по сравнению с IgG-негативными пациентами с М. Что еще более важно, дальнейший анализ показал, что эти переменные положительно коррелировали с общей положительной концентрацией IgG и количеством IgG-положительных продуктов питания.

В проспективном перекрестном исследовании Tai MS с коллегами 319 пациентов с М и 365 с головной болью напряжения (ГБН) наблюдались 7 лет (с апреля 2010 г. по июнь 2017 г.). Пациентам были предоставлены диетический список, состоящий из 25 определенных видов продуктов питания и напитков, а также неуказанные продукты питания и напитки, которые могли быть диетическими триггерами. Наиболее распространенными триггерами были кофе (19,9%), шоколад (7,5%) и продукты, богатые глутаматом натрия (5,6%), которые ассоциируются с М, а не с ГБН. Шоколад и кофе провоцировали только М [184].

Несколько исследований, которые предполагают, что диеты, содержащие меньше молочных продуктов, кофеина и обработанных пищевых продуктов, таких как белый хлеб и обработанное мясо, могут быть полезны для уменьшения симптомов или частоты М [169, 185].

Таким образом, ряд исследований, описанных в этом обзоре, показали, что диеты могут оказывать значимое влияние на снижение частоты и тяжести приступов М, а тестирование на пищевую чувствительность IgG - полезный инструмент для практикующих врачей и для пациентов с М [74]. Избегание пищевых триггеров – стало общей рекомендацией для пациентов с М, но научных доказательств, подтверждающих эту терапевтическую рекомендацию, до сих пор набрано недостаточно.

Известны способы лечения М и СРК с помощью ЭД на основе антител IgG в сочетании с пробиотиками [59], показано, что такая комбинация может эффективно уменьшить симптомы обоих расстройств с возможным положительным влиянием на качество жизни пациентов.

Применение пробиотиков у пациентов с М является еще одним перспективным направлением в терапии, с учетом вышеописанных взаимоотношений по оси “кишечник-мозг”. Существует ряд исследований, свидетельствующие о положительном влиянии пробиотиков на течение М [191, 158, 190], но механизмы их действия не до конца понятны. Считается, что данное направление может иметь хороший терапевтический потенциал в плане терапии боли [174, 80]. Лечение ЖКТ, с коррекцией микробиоты ЖКТ с помощью пребиотиков и пробиотиков может смягчить симптомы заболеваний ЖКТ и М [56]. Пробиотические вмешательства как профилактический способ лечения М были обобщены в недавнем систематическом обзоре, где были даны рекомендации, позволяющие проводить значимые сравнения между исследованиями и между пробиотическими и традиционными фармакологическими вмешательствами для профилактики М [160]. Хотя концепция использования пробиотиков для поддержания хорошего самочувствия не является новой, [86, 98] однако выявление роли пробиотиков при М, за счет минимизации нейровоспаления, привлекло внимание к их использованию для облегчения приступов М. Применение пробиотиков в исследовании Martami [191] демонстрирует статистически и клинически значимое снижение частоты М как у пациентов с ЭМ, так и с ХМ на фоне применения пробиотиков по сравнению с плацебо. У пациентов с ЭМ и ХМ была исследована многовидовая пробиотическая добавка для выявления потенциального положительного эффекта и профиля маркеров воспаления. Полученные данные показали, что пробиотические добавки могут снизить частоту и тяжесть приступов М. Кроме того, у пациентов было меньшее количество дней с М в месяц, и они потребляли меньшее количество лекарств для купирования мигренозных болей.

Результаты текущего исследования согласуются с двумя предыдущими открытыми исследованиями Roos NM, касающимися благоприятного влияния пробиотиков на параметры М [190]. В исследовании Roos NM с коллегами участники с М принимали внутрь многовидовой пробиотик или плацебо ежедневно

в течение 12 недель; в результате показатель MIDAS достоверно снизился в обеих группах, сокращение числа дней, связанных с М, на ≥ 2 дня наблюдалось у 12/31 пациента в группе пробиотиков по сравнению с 7/29 в группе плацебо; применение пробиотиков существенно не влияло на прием лекарств, проницаемость кишечника или воспаление по сравнению с плацебо.

В обзоре Dai YJ описано положительное влияние пробиотических добавок у людей с М и потенциальные механизмы, в основе улучшения симптомов у пациентов с М. Авторы сделали вывод, что пробиотики могут оказывать благотворное влияние на частоту и тяжесть приступов М. В будущем необходимы крупномасштабные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования для оценки клинической эффективности и безопасности пробиотиков у пациентов с М [158]. Возможным механизмом является воздействие микробиоты на выработку серотонина, который является важным медиатором для взаимодействий по оси кишечник–мозг. Пробиотики могут облегчить М, воздействуя таким образом на кишечный барьер [132]. Было высказано предположение, что на активность кишечной микробиоты могут влиять диетические факторы, включая клетчатку и пробиотики [155]. Помимо воздействия на кишечный / системный иммунитет, КЦЖК обходят порталное кровообращение и могут достигать ЦНС через кровообращение, обладают нейропротекторными свойствами [148]. Изменения в питании напрямую влияют на бета-разнообразие микробиоты кишечника [19]. Добавление пребиотиков (ферментируемых волокон) к диете с высоким содержанием жиров, восстанавливает сниженный уровень бактерий, продуцирующих бутират, и *бифидобактерий*, что также подчеркивает влияние диеты на состав микробиоты кишечника.

В другом двойном слепом рандомизированном контролируемом перекрестном клиническом исследовании Хие Y с коллегами [59] изучали терапевтический потенциал ЭД (IgG4 к 266 видам продуктов питания) в сочетании с пробиотиками при М и СРК; участники были случайным образом распределены на три группы: испытуемые, получавшие ЭД (14 недель), пробиотики, ЭД +

пробиотики (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* и *Bacillus cereus*). Количество дней М у испытуемых, получавших ЭД и ЭД+пробиотики было значительно сокращено. У субъектов, получавших только пробиотики, различий не наблюдалось. Через 7 недель средний показатель MIDAS значительно снизился только у субъектов, получавших ЭД+пробиотики. Через 14 недель во всех группах наблюдалось явное снижение показателя MIDAS и заметное улучшение состояния кишечника. Применение триптанов не изменилось, а использование безрецептурных анальгетиков снизилось во всех группах через 14 недель.

Таким образом, исследования диет, основанных на элиминации IgG, в сочетании с пробиотиками, дают нам все больше доказательств, что улучшение функции кишечника положительно влияет на течение М.

Поскольку исследования продолжают раскрывать сложную взаимосвязь между микробиотой кишечника и функцией мозга, инновационные терапевтические вмешательства, включая пробиотики, пребиотики и трансплантацию фекальной микробиоты, обладают потенциалом для улучшения симптомов и результатов. Однако безопасность и долгосрочная эффективность этих методов лечения остаются важнейшими областями для будущих исследований. Достижения в области диагностических инструментов и персонализированной медицины, которые включают микробные биомаркеры, открывают захватывающие перспективы для раннего выявления и индивидуального лечения, что в конечном итоге улучшает качество жизни людей с заболеваниями нервной системы. Постоянное междисциплинарное сотрудничество необходимо для воплощения этих результатов в практические решения, направленные на устранение механизмов, лежащих в основе этих сложных расстройств. Кроме того, микробиота кишечника регулирует иммунные реакции, влияющие на развитие мозга, при этом провоспалительные цитокины разрушают гематоэнцефалический барьер и способствуют нейровоспалению,

которое связано с нарушениями развития нервной системы, дисбактериоз также может нарушать пластичность мозга и функцию нейронов [194].

1.9. Заключение по обзору

Известно, что пациенты с М имеют диетические триггеры, которые могут спровоцировать приступ М. Значительная роль в патогенезе данного явления отводится пищевой непереносимости и показано, что ЭД, основанная на определении антител IgG к продуктам питания, может эффективно уменьшить клинические проявления М. Кроме того, имеются данные о положительном эффекте у пациентов с М препаратов, коррегирующих микробиоту кишечника и ротоглотки (пробиотиков). Данные направления в терапии М расцениваются как многообещающие в плане менеджмента М и улучшения качества жизни пациентов.

Однако, связь между едой и приступами М является многофакторной и сложной, нуждаются в дополнительном изучении связи между ПА замедленного типа и М., остается практически не изученной роль микробиоты в патогенезе М. Также необходима доработка персонализированного подхода к пациентам с М при назначении протоколов питания с ЭД с заменой на разрешенные продукты. Не до конца выяснена эффективность влияния и пробиотиков при М. и не разработаны показания к их назначению. Необходимо продолжать работы по оценке эффективности комплексного применения пробиотиков и антисептиков - для коррекции нарушенной микробиоты ротоглотки у пациентов с М.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол №03-24 от 08.02.2024. До включения в исследование все участники исследования подписали протокол информированного согласия согласно требованиям Хельсинской декларации.

Отбор пациентов в исследование проводился с октября 2017 г. по ноябрь 2020 г. на базе «Клинико-диагностического центра МЕДСИ на Красной Пресне», 16, г. Москва неврологического отделения. В ходе исследования проводился анализ всех историй болезни участников исследования на предмет анамнеза со стороны ЖКТ и ВДП, их посещений и консультаций к отоларингологу, стоматологу и гастроэнтерологу в КДЦ на Красной Пресне, 16 (АО МЕДСИ-2).

2.1. Материалы исследования

В исследование включено 70 пациентов с М: 10 мужчин и 60 женщин, 21-56 лет, М без ауры (МБА) наблюдалась у 52 пациентов, М с аурой (МА) - у 18 пациентов; ЭМ – у 54, ХМ – у 16. В группу ЭМ было включено (54 пациента - 9 мужчин и 45 женщин), в группу ХМ включались (16 пациентов - 1 мужчина и 15 женщин). В анамнезе у всех пациентов использование комбинированной терапии НПВП и триптанами без достаточной эффективности.

В группу контроля вошли 15 здоровых лиц (5 мужчин и 10 женщин) в возрасте 18-55 лет (средний возраст 34 года) не страдающих М, заболеваниями органов дыхания и пищеварения и другой тяжелой соматической патологией.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мигрень с или без ауры (по МКГБ -3) [85],
2. 18-65 лет на момент включения,

3. Способность и готовность выполнять процедуры исследования на всем его протяжении,

4. Наличие письменного информированного согласия: субъект должен быть способен прочитать и дать письменное информированное согласие на участие в исследовании.

5. Возможность пациента участвовать в исследовании и анкетировании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Любые другие головные боли,
2. Прием официально рекомендованной профилактической терапии М в настоящее время или в анамнезе;

3. Органическая патология головного мозга,

4. Острые или обострения хронических заболевания ЖКТ и/или ВДП,

5. Заболевания зубов, полости рта,

6. Травмы и операции головы и шеи в анамнезе,

7. Онкологические заболевания,

8. Системные заболевания соединительной ткани,

9. Психические заболевания,

10. Беременность и лактация,

11. Другие заболевания, которые по мнению исследователя могли помешать исследованию.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Неспособность пациента выполнять требования протокола или отказ от дальнейшего участия в исследовании.

2. Развитие неврологического и/или другого заболевания.

3. Наступление беременности.

2.2. Методы исследования

Для оценки состояния пациента и исключения вторичных причин ГБ проводился общий клинический и неврологический осмотр.

Проводился сбор жалоб на момент обследования – частота приступов ГБ, их характер, интенсивность по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), частота приёма анальгетиков, а также иные соматические и неврологические жалобы. Оценивался анамнез М – возраст начала, возраст ухудшения течения заболевания, причины ухудшения, предшествующее и настоящее профилактическое лечение. Кроме того, собирался анамнез жизни – сопутствующие заболевания, перенесенные травмы и операции, приём лекарственных препаратов.

Пациентам с М проведено комплексное обследование, включающее:

- стандартный неврологический осмотр с применением критериев диагностики М [49] (приложение А – Критерии диагностики М); с исключением красных флагов [99]:

- дневник головной боли (ДГБ) [49], включающий показатели: длительности и интенсивности боли, наличие зрительной ауры, локализацию (с одной/двух сторон) и характер (пульсирующая/сжимающая) боли, влияние физической нагрузки, наличие тошноты, рвоты, фото- и фонофобии, возможную причину боли, время и доза принятых препаратов (приложение Б – Дневник);

- визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) для измерения интенсивности боли, где 0- «отсутствие боли» и 10 - «сильнейшая боль, какую можно только представить»;

- шкала нетрудоспособности при М (MIDAS-Migraine Disability Assessment) [151], оценивающая влияние М на повседневную активность и трудоспособность за последние 3 месяца: 0-5 баллов - малая интенсивность боли, отсутствие или минимальное снижение повседневной активности; 6-10 - умеренная / выраженная боль, незначительное ограничение повседневной активности; 11-20 - сильная боль; выраженное ограничение повседневной активности; 21 и более -

сильная боль и значительное снижение повседневной активности (приложение В. - МИДАС);

- шкала симптомов ЖКТ (GSRS - Gastrointestinal Symptom Rating Scale)[167], оценивается по 7-балльной шкале Лайкерта (более высокие значения соответствуют большей выраженности симптомов и более низкому качеству жизни) 15 пунктов объединяются в 5 шкал (в сумме максимум 90 баллов) (приложение Г. - GSRS): Абдоминальная боль: 1, 4 вопросы (0-12 б.); Рефлюкс-синдром: 2, 3, 5 вопросы (0-18 б.); Диарейный синдром: 11, 12, 14 вопросы (0-18 б.); Диспептический синдром: 6, 7, 8, 9 вопросы (0-24 б.); Синдром запоров: 10, 13, 15 вопросы (0-18 б.);

- осмотр специалистов: гастроэнтеролога, отоларинголога, иммунолога и стоматолога;

- анализ анамнестических данных по историям болезни;

- микробиологическое обследование мазка с задней стенки ротоглотки и слюны [4] с последующим применением метода масспектрометрии микробных маркеров (МСММ) для анализа качественного и количественного состава микробиоты;

- ИФА крови с определением в сыворотке крови содержания специфических антител IgG4 к пищевым аллергенам (оценка пищевой непереносимости или ПА замедленного типа) [74].

Микробиологическое исследование включало забор биологического материала из ротоглотки и слюны (мазок осуществлялся по стандартной методике [4] с последующим анализом качественного и количественного состава микробиоты по методу масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ). Метод имеет разрешение для диагностического использования с 2010 года (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г. выдано Федеральной Службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) [7, 8].

С помощью метода (МСММ) определялся уровень 57 микроорганизмов (таблица 1), включая вирусы и грибы. Суть анализа состоит в прямом извлечении высших жирных кислот (ВЖК) из материала образца, их разделения на хроматографе и анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. МСММ дает возможность получить подробную информацию о состоянии микробиоты ротоглотки и слюны: определить качественный и количественный состав микроорганизмов по их биохимическим маркерам (молекулам ВЖК, альдегидов, спиртов). Так как содержание ВЖК в клетках микроорганизмов определенного вида одинаково и специфично, то их концентрация в клиническом материале пропорциональна численности этого вида микроорганизмов. По содержанию микробных маркеров производится пересчет их уровня на количество микробных клеток на грамм биоматериала (10^5 клеток/грамм образца) (рисунок 5). Технология разработана профессором микробиологии Осиповым Г.А. с соавторами [6,7, 9, 8, 153] в «Институте аналитической токсикологии».

Результаты такого обследования включают следующие показатели:

1. общее содержание микроорганизмов,
2. наличие или отсутствие и концентрация каждого из 57 микроорганизмов (таблица 1),
3. уровень эндотоксинов, выделяемых микроорганизмами,
4. содержание плазмалогена - фосфолипид, выделяемый микроорганизмами (в организме человека плазмалоген сосредоточен в миелине нервных клеток, в сердечной мышце, почках и сперме); кишечная микробиота (*анаэробы- эубактерий и бифидобактерий, пропионобактериях, клостридиях, бактероидах* и некоторых *лактобациллах*) является резервуаром плазмалогена.

Каждый показатель сравнивается с нормативными значениями, указанными в самом тесте, повышение значения показателя более чем в 2 раза считается значимым отклонением от нормы. В нашем исследовании проводилось сравнение с собственной группой здоровых испытуемых (15 человек).

Таблица 1 - Изучаемые микроорганизмы и метаболиты

Виды микроорганизмов	Маркёры микроорганизмов
кокки и бациллы	<i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> ;
анаэробы	<i>Bacteroides hypermegas</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Blautia coccoides</i> , <i>Clostridium spp.</i> (зпynна <i>C. tetani</i>), <i>Clostridium difficile</i> , <i>Cl. hystolyticum/Str. pneumonia</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium propionicum</i> , <i>Clostridium ramosum</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Eggerthella lenta</i> , <i>Fusobacterium spp./Haemophilus spp.</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius 17642</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Propionibacterium spp.</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>Propionibacterium jensenii</i> , <i>Ruminococcus spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> ;
анаэробы (нормальная флора)	<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> ;
актинобактерии	<i>Actinomyces spp.</i> , <i>Actinomyces viscosus</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Nocardia spp.</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Pseudonocardia spp.</i> , <i>Rhodococcus spp.</i> , <i>Streptomyces spp.</i> , <i>Streptomyces farmamarensis</i> ;
энтеробактерии	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Campylobacter mucosalis</i> ;
грамотрицательные палочки	<i>Alcaligenes spp.</i> , <i>Kingella spp.</i> , <i>Flavobacterium spp.</i> , <i>Moraxella spp./Acinetobacter spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ;
грибы и дрожжи	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , Грибковые метаболиты - кампестерол, ситостерол;
вирусы	<i>Herpes spp.</i> , Цитомегаловирус, Эпштейна-Барр вирус
плазмалоген (фосфолипид)	полезный метаболит, выделяемый микроорганизмами; нужен для поддержания нормальной деятельности нервной системы [158].

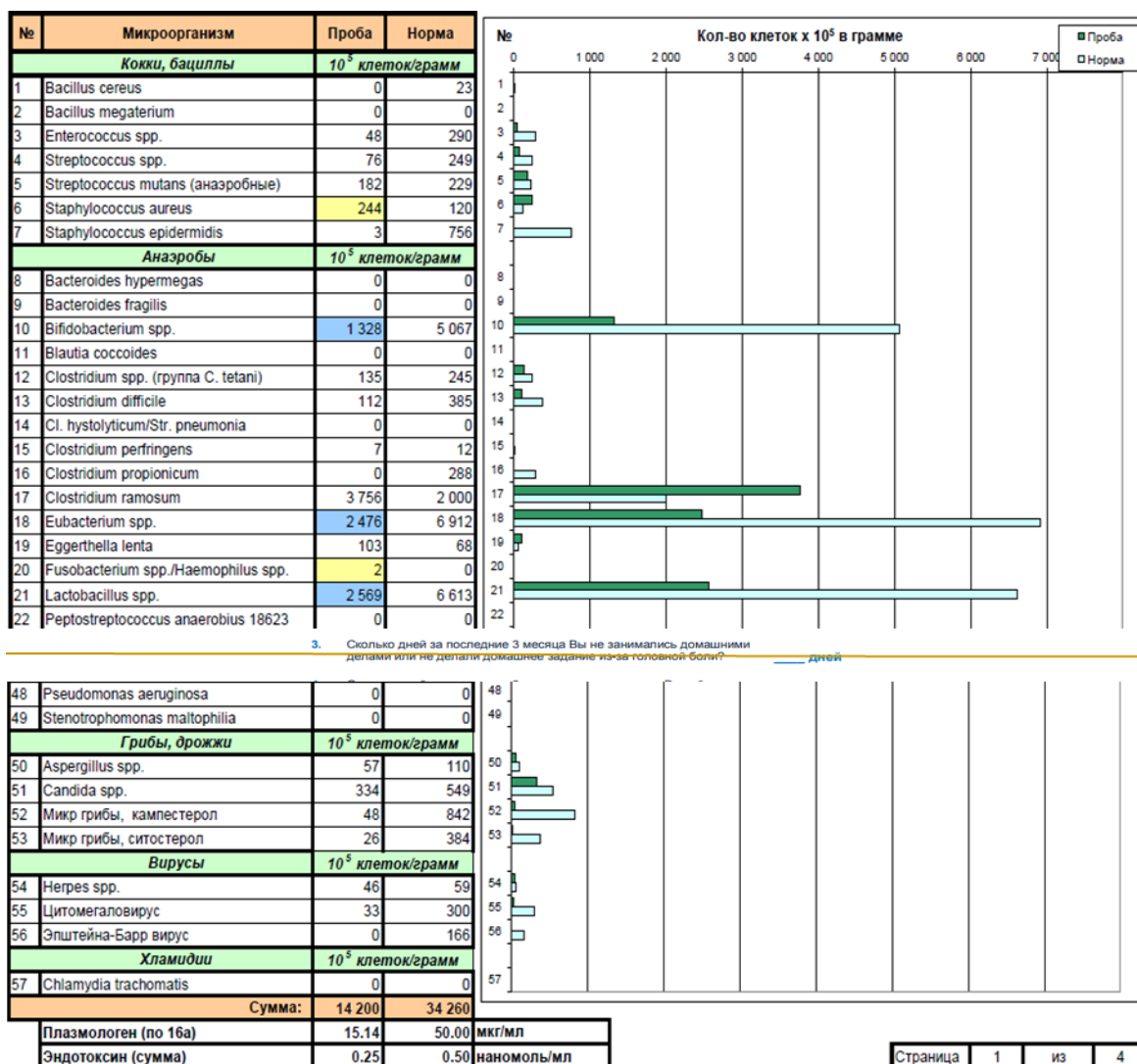


Рисунок 5 – МСММ (пример анализа)

Здоровым испытуемым проводился стандартный неврологический осмотр и микробиологическое обследование мазка с задней стенки ротоглотки и слюны.

ИФА с определением в сыворотке крови содержания специфических антител IgG4 к пищевым аллергенам (оценка пищевой непереносимости или ПА замедленного типа) [74]. ИФА выполнялся в лаборатории ООО "Фидес Лаб" (г. Москва), тест системы изготовлены г. Ставрополь (Набор реагентов для иммуноферментного определения аллергенспецифических IgG – IgG4 - антител в сыворотке крови (IgG-IgG4- АТ-ИФА) по ТУ 9398-002-73678649-2011 производства Общества с ограниченной ответственностью Научно-производственное объединение Альт (ООО НПО «Альт») Россия, индекс 355945

город Ставрополь (регистрационное удостоверение в приложении 4). В результате теста получают концентрации иммуноглобулина класса G4 к пищевым аллергенам по каждому моноаллергену (рисунок 6). Титр IgG4 считался нормальным при уровне ≤ 15 к Ед/л, повышенным – при 16-50 к Ед/л. Эти титры оцениваются методом ИФА. У пациентов с М применяли пищевые панели к основным видам продуктов - молочные (лактоза), злаковые (глютен), мясные, яйца (животный белок), пасленовые. Выбирались из перечня наиболее часто употребляемые в рационе питания продукты для конкретного пациента. Патент «Способ лечения эпизодической мигрени» (РОСПАТЕНТ) № 2021129857 - 2022 г. [10].

Пищевая панель №1	IgG4 0-15 кЕд/л	IgG4 16-50 кЕд/л	IgG4 51-150 кЕд/л	IgG4 151-500 кЕд/л	IgG4 >500 кЕд/л
Молоко коровье			X		
Молоко козье		X			
Молоко овечьё	X				
Сыр			X		
Творог			X		
Сметана			X		
Йогурт		X			
Кефир		X			
Примечание: норма не более 15 кЕд/л					
Пищевая панель №2	IgG4 0-15 кЕд/л	IgG4 16-50 кЕд/л	IgG4 51-150 кЕд/л	IgG4 151-500 кЕд/л	IgG4 >500 кЕд/л
Пшеничная мука			X		
Ржаная мука		X			
Рис	X				
Гречка	X				
Овес		X			
Перловка		X			
Пшено		X			
Ячменная крупа		X			
Примечание: норма не более 15 кЕд/л					
Пищевая панель №3	IgG4 0-15 кЕд/л	IgG4 16-50 кЕд/л	IgG4 51-150 кЕд/л	IgG4 151-500 кЕд/л	IgG4 >500 кЕд/л
Фасоль (бобы)	X				
Горох	X				
Чечевица (смесь)	X				
Кукуруза	X				
Дрожжи пекарские		X			
Белок куриного яйца		X			
Желток куриного яйца		X			
Яйцо перепелиное		X			
Примечание: норма не более 15 кЕд/л					
Пищевая панель №4	IgG4 0-15 кЕд/л	IgG4 16-50 кЕд/л	IgG4 51-150 кЕд/л	IgG4 151-500 кЕд/л	IgG4 >500 кЕд/л
Говядина			X		
Телятина		X			
Свинина		X			
Баранина		X			
Курица		X			
Индейка	X				
Утка	X				
Гусь	X				
Примечание: норма не более 15 кЕд/л					

Рисунок 6 – ИФА определение IgG4 (пример анализа)

2.3. Методы лечения: комплексная терапия мигрени

Стандартная лекарственная терапия купирования острого приступа М включала препараты из группы триптанов (релпакс) или НПВП (напроксен); для профилактики приступов пациенты препаратов не принимали; купирующая терапия оставались неизменной за 3 месяца до начала и на протяжении всего исследования; во время проведения исследования применение новых противомигренозных препаратов запрещалось, и любая другая терапия при М не назначалась.

Индивидуальное персонализированное комплексное лечение подбиралось согласно результатам исследования пациентов с М и включало: диетотерапию, основанную на выявлении ПА по замедленному типу, с учетом степени повышения титров специфических IgG4; санацию носо- и ротоглотки; и коррекция микробиоценоза (дисбиоза) ЖКТ и ВДП пробиотиками. Так как обследование и лечение пациентов проводилось амбулаторно, результаты терапии возможно было проследить лишь у части пациентов – 39 человек.

Способ комплексного персонализированного подхода к терапии М (описан в нашем патенте [10]), включает определение в сыворотке крови пациента содержания антител IgG4, специфичных к пищевым аллергенам продуктов, входящих в рацион питания пациента, характеризующийся тем, что продукты выбирают из группы, включающей, по меньшей мере, пшеницу, рожь, молоко, красный сладкий перец, куриное мясо, кофе, чай, картофель, яйцо куриное (белок и желток), яйцо перепелиное. Помимо вышеперечисленных продуктов дополнительно при необходимости определялись антитела IgG4 к следующим аллергенам: кисломолочные продукты; рыба и морепродукты; клейковина (глютен) и глютенсодержащие продукты; безглютеновые крупы и овощи; фрукты и ягоды; орехи; алкоголь (вино красное, белое); смесь перцев и специй. Выбор осуществлялся из перечня наиболее часто употребляемые в рационе питания продукты для конкретного пациента. Нормализация режима питания достигалась

за счёт использования индивидуального подхода к каждому пациенту в зависимости от полученных результатов IgG4, каждому пациенту объяснялась схема режима питания [185], схема кратности приёма продуктов в течение дня, недели, месяца, проводилась возможная замена продуктов на аналогичные, указана возможность возобновления употребления злаковых и др. продуктов.

Подбор ЭД проводился на основе полученных титров IgG 4 к определенному продукту.

Пациентам проводилась следующая корректировка приема продуктов исходя из уровня IgG4:

- ≤ 15 к Ед/л - продукт разрешают употреблять в пищу ежедневно в допустимой суточной норме;
- 16 - 50 к Ед/л включительно - продукт разрешают употреблять в пищу 1-2 раза в неделю;
- 51 -150 кЕд/л включительно - продукт исключают из рациона питания, по меньшей мере, на 2 месяца, затем разрешают употреблять 1-2 раза в неделю;
- > 150 кЕд/л, то продукт полностью исключают из рациона питания.

Нормализация микрофлоры ротоглотки у пациентов с М проводилась в зависимости от избыточного роста ряда патогенных микроорганизмов (инфекции) антисептиками.

Санация ротоглотки в зависимости от уровня патогенов:

- р-р Аквалор Форте (Aqualor Forte) (аэрозоль) или Аквамарис (зев, миндалины (правая/левая), носовые ходы) для орошения и промывания с 6-го дня терапии; пациентам с узлами щитовидной железы данные растворы были противопоказаны и применялся раствор поваренной соли ($\frac{1}{4}$ ч л поваренной соли + $\frac{1}{4}$ ч л соды + 200 мл теплой воды) в течении 30 дней – всем пациентам;
- Антисептик Мирамистин местно (0.01% раствор с распылением в ротоглотке и носовых полостях 3-4 р/д 5 дней). Мирамистин р-р местная антисептическая обработка (по 1 нажатию в виде струи -5 дней на зев, миндалины

(правая/левая) и носовые ходы) в течении 5 дней - при умеренно повышенных титрах маркеров патогенных микроорганизмов;

- Спрей Октинисепт (по 1 нажатию на зев, миндалины (правая/левая) 3 дня - при значительно повышенных титрах маркеров патогенных микроорганизмов.

Назначение пробиотиков при дефиците *лакто-* и *бифидобактерий*: системное назначения Пробифор внутрь (1 пакет на 50 мл воды 2 раза в день) - 1 месяц или Бифидумбактерин (1 пакет на 50 мл воды 2 раза в день) - 1 месяц; в зависимости от уровня полезной флоры.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных процедур и дополнительных пакетов среды программирования R (2021) [164]. Проведены расчеты статистических показателей: средних значений каждого показателя (10^5 клеток на 1 грамм образца) и среднего квадратичного отклонения (σ) в группе лиц с М и контрольной группе. Оценка статистической значимости различий между основной и контрольной группами проводилась с использованием критериев χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера и непараметрических критериев Манна-Уитни и Уилкоксона. Для анализа корреляций между показателями применяли критерий Спирмена. Результаты тестов считались статистически значимыми, а различия между группами достоверными при значениях $p < 0,05$.

2.5. Дизайн исследования

Дизайн исследовательской работы - проспективное, одноцентровое, открытое (не контролируемое) исследование (Рисунок 7).

Пациентам проводилось 5 визитов для поэтапного проведения клинического, микробиологического и ИФА обследований. Группе контроля проводился 1 визит для микробиологического исследования ротоглотки.

На первом визите (1 день):

- отбор пациентов в соответствии с критериями включения и невключения.
- клинический неврологический осмотр
- анкетирование - Шк. MIDAS, Шк. ВАШ, GSRS
- выдача Дневника Головной Боли

На втором визите (30 день):

- анализ ДГБ,
- сбор анализа крови на пищевые аллергены (ИФА) определение IgG4 на пищевые аллергены (ИФА),
- сбор слюны и мазка задней стенки ротоглотки на микробиологический анализ (МСММ)

На третьем визите (35 день):

- оценка результатов анализа крови на пищевые аллергены
- оценка результатов микробиологического анализа
- осмотр гастроэнтеролога, ЛОР, иммунолога, стоматолога
- анализ историй болезни
- назначение комплексной терапии: диеты (согласно IgG4), санации ротоглотки, пробиотиков

На четвертом визите (65 день):

Оценка терапии:

- анализ ДГБ
- Шк. ВАШ

- Шк. MIDAS
- Шк. GSRS
- сбор слюны и мазка задней стенки ротоглотки на микробиологический анализ

На пятом визите (70 дней):

Оценка терапии:

- Оценка результатов микробиологического анализа

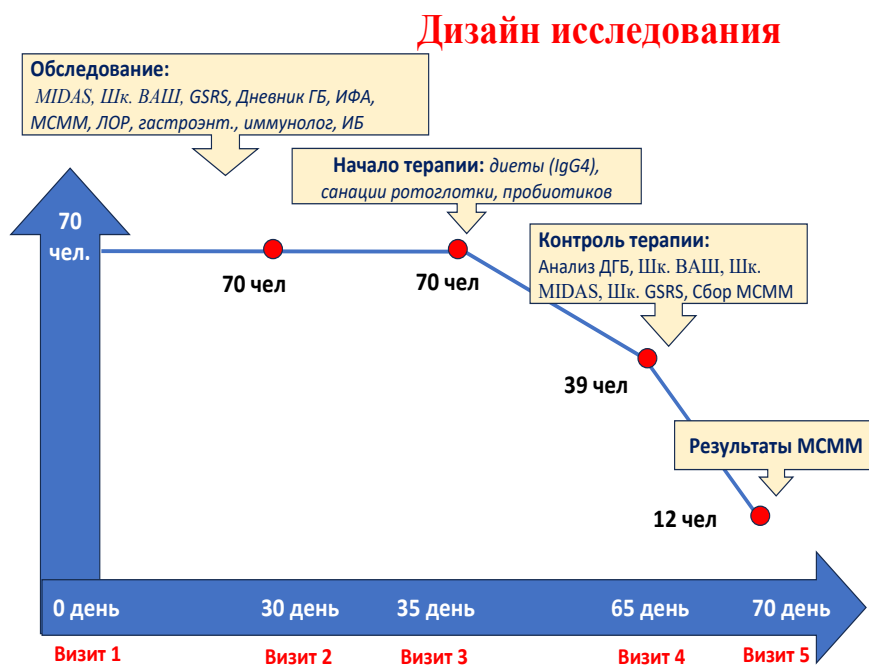


Рисунок 7 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика исследуемой выборки пациентов с мигренью

Группу пациентов с М составили 70 человек (таблица 2): 10 мужчин и 60 женщин, 21-56 лет (средний возраст $39 \pm 8,3$ лет), МБА 52 пациента (74%), МА наблюдалась у 18 (26%) пациентов. Длительность заболевания составляла от 15 до 25 лет. Средний возраст дебюта М составил $20,3 \pm 10,3$.

При анализе дневников ГБ у 70 пациентов (таблица 2) было получено, что в среднем число дней М составило 9,1 в месяц, ЭМ отмечалась у 54 человек (в среднем – 6,6 дней в месяц, от 1 до 12), ХМ страдало 16 человек (в среднем 17,4 дней в месяц, от 15 до 30). Число доз препаратов, купирующих головную боль, было 9,9 в месяц. ЛИГБ отмечалась у 23 (33%). По шкале MIDAS (таблица 2) средний суммарный балл составил 45,97, а число пропущенных рабочих дней 2,7 в месяц. Средняя интенсивность боли по шкале ВАШ составила 8,9 баллов, при этом у 84% пациентов наблюдалась сильная боль (от 7 до 10 баллов), у 14% – умеренная (от 4 до 6 баллов), и у 1% – слабая (от 1 до 3 до баллов).

Таблица 2 – Клинико-демографические характеристики пациентов с ЭМ и ХМ

среднее значение \pm ср. кв. отклонение	ЭМ	ХМ	ОБЩАЯ
Пол	9 муж и 45 жен	1 муж и 15 жен	10 муж и 60 жен
Длительность М, лет	$18,1 \pm 10,7$	$23,1 \pm 13,1$	$19,2 \pm 11,4$
Наличие ауры, чел	Без ауры - 40, с аурой - 14	Без ауры - 12, с аурой - 4	Без ауры - 52, с аурой - 18
Вид М, чел	54	16	70

Продолжение Таблицы 2

Возраст пациентов годы	38,2 ± 8,2	41 ± 9,2	39 ± 8,3
Возраст начала мигрени	20,5 ± 9,8	19,7 ± 12,1	20,3 ± 10,3
ДГБ: число дней М в месяц	6,63 ± 3,4	17,4 ± 4,1	9,1 ± 5,8
Количество доз препаратов, купирующих приступ	7,4 ± 5,2	18,4 ± 7,0	9,9 ± 7,3
ЛИГБ (чел)	10 (43%)	13 (57%)	23 (33%)
ВАШ	8,8 ± 1,6	9,6 ± 0,96	8,96 ± 1,5
MIDAS сумма баллов	41,3 ± 31,6	61,8 ± 20,5	46 ± 30,5

3.2. Коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей у пациентов с мигренью

У всех пациентов с М обнаружены коморбидные хронические заболевания ЖКТ и ВДП.

По данным шкалы GSRS (таблица 3) у 97 % пациентов с М отмечались ЖКТ симптомы от легкой до умеренной степени выраженности. Чаще всего у наших пациентов отмечались симптомы диспепсии (87% т.е. 61 пациент) и они имели наибольшую выраженность, относительно других симптомов ЖКТ дисфункции. Однако и другие симптомы встречались более чем у половины пациентов. В таблице 3 представлен % встречаемости каждого ЖКТ синдрома в группе пациентов с М, а на рисунке 8 можно увидеть их интенсивность в порядке убывания (значения шкал нормированы на число вопросов анкеты, чтобы привести их к одной размерности для отображения на графике). То, что наиболее частым и выраженным из ЖКТ синдромов у наших пациентов оказалась диспепсия, соответствует данным о крайне частой встречаемости СРК и другой ЖКТ патологии, полученным из анамнеза пациентов (рисунок 8).

Таблица 3 – Оценка по шкале GSRS у пациентов с мигренью

Опросник GSRS	Среднее значение $\pm\sigma^*$	Пациенты % (чел.)
Абдоминальная боль	4,75 \pm 2,79	73% (51)
Рефлюкс-синдром	7,19 \pm 4,33	75% (53)
Диарейный синдром	8,74 \pm 5,90	69% (48)
Диспепсический синдром	13,51 \pm 7,24	87% (61)
Синдром запора	7,89 \pm 6,51	70% (49)
Общая оценка	42,10 \pm 19,12	97% (68)

Примечание - σ – среднее квадратичное отклонение

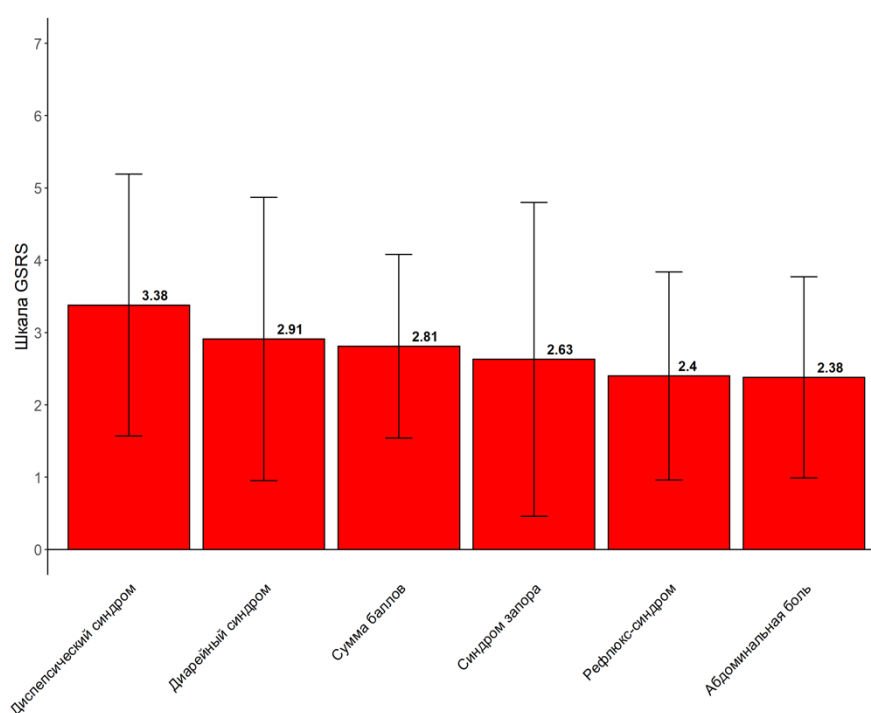
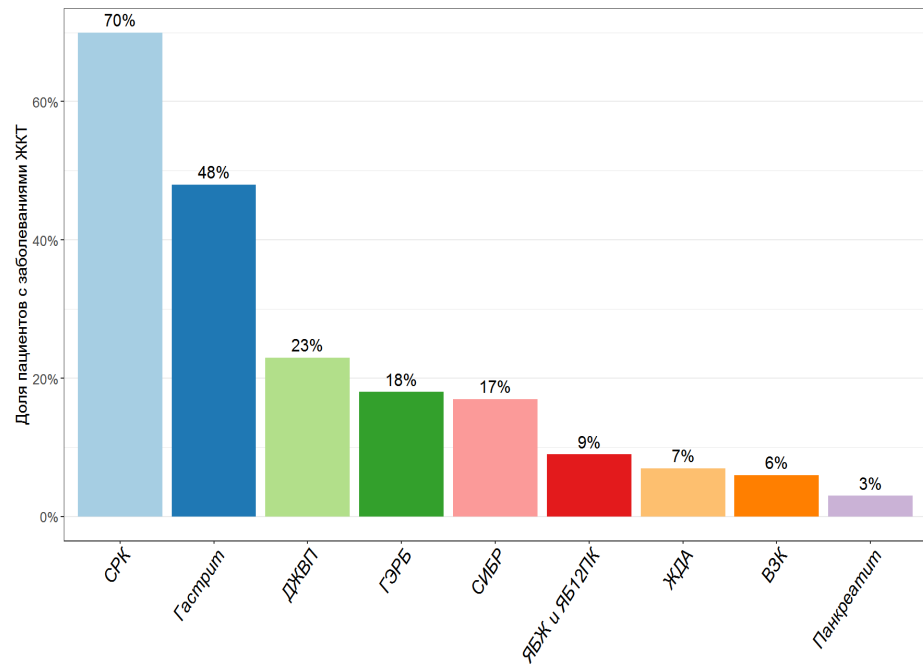


Рисунок 8 – Оценка интенсивности ЖКТ симптомов у пациентов с М по шкале GSRS (интенсивность оценивается от 1 до 7 баллов, где 1 - норма)

На рисунке 8 представлена диаграмма частоты встречаемости ЖКТ заболеваний, из которой видно, что синдром раздраженного кишечника (СРК) и хронический гастрит – самая частая патология, имеющаяся в анамнезе у 70 и 48 % наших пациентов с М соответственно. На рисунке также учтена железодефицитная анемия (ЖДА), поскольку причиной ее возникновения может являться патология ЖКТ, ведущая к нарушению всасывания железа в ЖКТ.



Примечание - СРК - синдром раздраженного кишечника, ДЖВП - дискинезия желчевыводящих путей, ГЭРБ- Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, СИБР- синдром избыточного бактериального роста, ЯБЖ и ЯБ12ПК- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ЖДА- железodefицитная анемия, ВЗК- воспалительные заболевания кишечника

Рисунок 9 - Коморбидные хронические заболевания ЖКТ у пациентов с М (% пациентов из 70 человек)

Коморбидные хронические заболевания ВДП обнаружены у всех наших пациентов с М. У 57% пациентов (40 человек) хронические заболевания были отмечены в анамнезе (по заключению отоларинголога), у 43% пациентов (30 человек) они были впервые выявлены при осмотре в нашем исследовании.

На рисунке 10 представлена частота встречаемости синуситов (48%), которые оказались самыми частыми, фарингитов (43%) и тонзиллитов (25%) в нашей выборке лиц с М. Причем, у 14 % человек наблюдалось сочетание этих заболеваний.

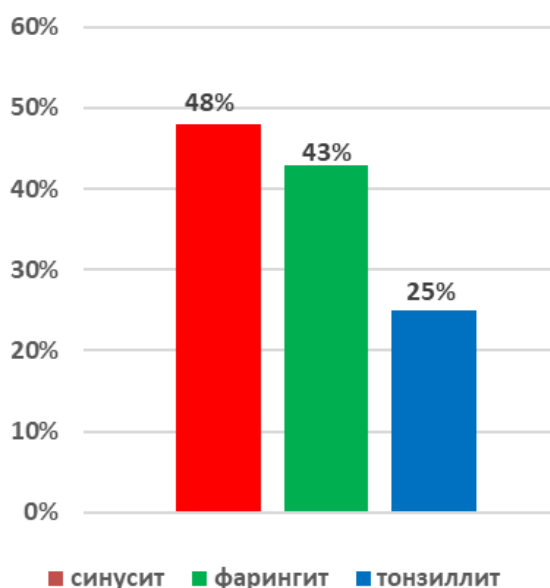


Рисунок 10 – Коморбидные хронические заболевания ВДП у пациентов с мигренью (% пациентов из 70 человек)

Проведенный нами корреляционный анализ зависимости тяжести и частоты головных болей по шкалам MIDAS, ВАШ и дневнику головной боли от наличия у пациентов заболеваний ЖКТ и ВДП не выявил четкой прямой или обратной взаимосвязи.

3.3. Исследование микробиома у пациентов с мигренью

3.3.1. Анализ микробиома ротоглотки у пациентов с мигренью и сравнение с нормой

У пациентов с М выявлены маркеры как транзиторных (в норме отсутствующих микроорганизмов; содержание маркеров которых в контрольной группе равно нулю), так и резидентных (условно-патогенных) микроорганизмов (значимым считалось двухкратное превышение нормальной концентрации).

В частности, в ротоглотке пациентов с М выявлены следующие достоверные ($p < 0,05$) относительно нормы изменения микрофлоры (рисунок 11, таблица 4):

а) повышение содержания маркеров резидентных (условно-патогенных) микроорганизмов свойственных для хронических заболеваний носоглотки (указан % пациентов с более чем двухкратным повышением маркеров):

- *Staphylococcus aureus* - у 92% и *Staphylococcus epidermidis* - у 54% пациентов,

- *Streptococcus spp.* - у 61%, *Streptococcus mutans* - у 54% пациентов.

б) появление маркеров транзиторных микроорганизмов в норме отсутствующих, характерных для кишечной микрофлоры:

- *кlostридии* – *Cl. difficile* – у 58% пациентов, *Cl. spp.* (*группа C. tetani*) – у 41%, *Cl. perfringens* – у 42%, *Cl. propionicum* – у 25%, *Cl. hystolyticum/Str. Pneumonia* – у 23%, *Cl. ramosum* – у 23% пациентов;

- грамм-отрицательные палочки - *Kingella spp.* у 63% и *Porphyromonas spp.* - у 28% пациентов;

- энтеробактерии – *Helicobacter pylori* – у 34% пациентов;

- анаэробы - *Blautia coccoides* – у 77%, *Peptostreptococcus anaerobius 18623* - у 41%, *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.* – у 37% пациентов.

г) появление вирусных маркеров:

- *цитомегаловируса (ЦМВ)* у 38%,

- *группы герпеса* у 31%,

- *вируса Эпштейна - Барр (ВЭБ)* у 13 % пациентов.

д) достоверное снижение содержания нормальной флоры (рисунок 12): *Bifidobacterium spp.*- у 32% и *Lactobacillus spp.* - у 7% пациентов (указан % пациентов с более чем двукратным снижением маркеров).

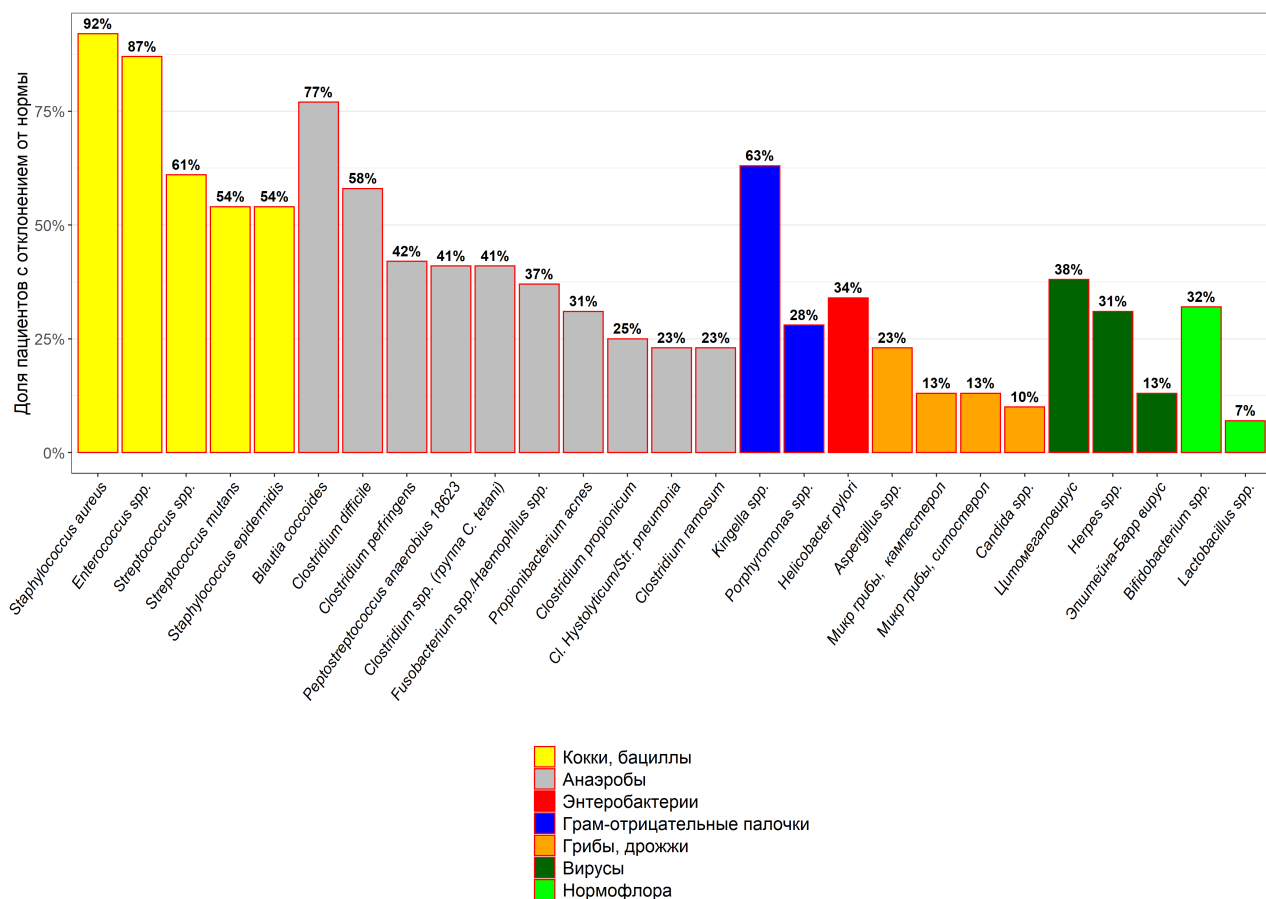


Рисунок 11 – Достоверные изменения в составе микробиоты ротоглотки у пациентов с мигренью (70 человек), указан % пациентов с двухкратным изменением маркеров относительно нормы

Таблица 4 – Достоверные различия в составе микробиоты ротоглотки пациентов с мигренью и контрольной группы испытуемых

Виды микроорганизмов	Название микроорганизма	Среднее значение $\pm \sigma^*$, $p < 0,05$ для всех пар	
		Контрольная группа (n=15), 10^5 клеток/грамм	Пациенты с мигренью (n=70), 10^5 клеток/грамм
Кокки	<i>Enterococcus spp.</i>	0	41,39 \pm 62,92
	<i>Streptococcus spp.</i>	45,4 \pm 38,2	317,33 \pm 488,5
	<i>Streptococcus mutans</i>	114,4 \pm 92,1	319,56 \pm 299,75
	<i>Staphylococcus aureus</i>	30,5 \pm 23,3	291,37 \pm 245,23

Продолжение Таблицы 4

Анаэробы	<i>Bifidobacterium spp.</i> **	225,3±132,1	315,67±372,95
	<i>Blautia coccoides</i>	0	67,1±82,7
	<i>Clostridium spp. (rpyнна C. tetani)</i>	350,4±243,2	766,79±1082,56
	<i>Clostridium difficile</i>	0	24,74±38,91
	<i>Cl. Hystolyticum/Str. Pneumonia</i>	50,4±41,5	154,77±408,58
	<i>Clostridium perfringens</i>	84,5±74,1	459,6±791,24
	<i>Clostridium propionicum</i>	94,4±81,3	159,53±255,75
	<i>Fusobacterium spp./Haemophilus spp.</i>	18,4±43,2	38,93±57,7
	<i>Lactobacillus spp.</i> **	659±541,3	1467,56±1005,34
	<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	378,3±660,8	905,47±1093,31
	<i>Propionibacterium acnes</i>	44,2±63,4	117,91±242,16
Энтеробактерии	<i>Helicobacter pylori</i>	15±19,1	32,63±69,65
Грамотрицательные палочки	<i>Kingella spp.</i>	0	55,99±161,14
	<i>Porphyromonas spp.</i>	0	3,79±8,44
Вирусы	<i>Herpes spp.</i>	0	4,47±10,9
	Цитомегаловирус	0	14,96±74,93
	Эпштейна-Барр вирус	0	6,53±13,02
Примечание 1 - *σ – среднее квадратичное отклонение, Примечание 2 - ** - нормальная флора ротоглотки			

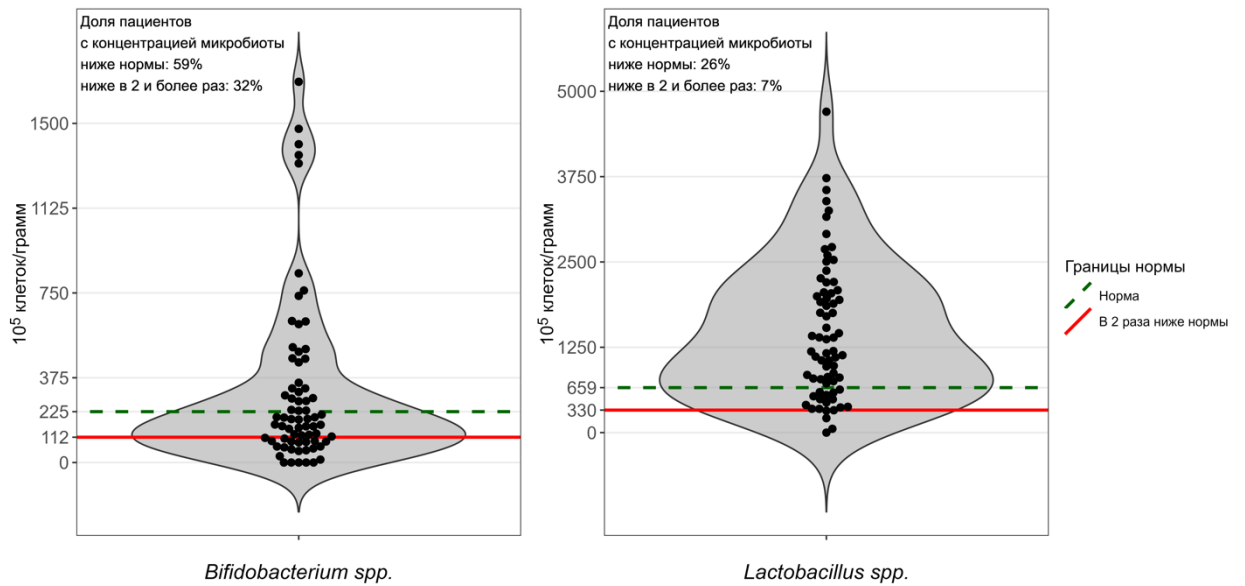


Рисунок 12 – Содержание нормальной флоры в ротоглотке у пациентов с мигренью (*Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* соответственно)

На рисунке 11 представлен % пациентов с М, у которых был изменен уровень содержания микроорганизмов: для патогенных и условно-патогенных микроорганизмов значимым считалось повышение их концентрации в 2 и более раз по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), тогда как для нормальной флоры (*Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*) напротив, значимым считалось снижение их концентрации в 2 и более раз.

На рисунке 12 представлена одномерная диаграмма распределения пациентов по концентрации микроорганизма вдоль единственной оси Y (ось X не имеет размерности), показан уровень *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* для каждого пациента. Из рисунка видно, что снижение концентрации нормальной флоры ниже нормы (под зеленым пунктиром) наблюдалось у 59% и 26% пациентов для *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* соответственно. Клинически значимым считается более чем двукратное снижение концентрации микробных маркеров ниже нормы (красный пунктир): такое снижение *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* имеют 32 и 7% пациентов соответственно. В итоге, одна треть наших пациентов с М имели более чем двукратное снижение содержания полезных бифидобактерий в ротоглотке.

3.3.2. Анализ микробиома слюны у пациентов с мигренью и сравнение с нормой

У всех лиц с М в слюне выявлены маркеры транзиторных, в норме отсутствующих микроорганизмов и резидентных условно-патогенных микроорганизмов (приведен % пациентов с более чем двухкратным отклонением содержания микроорганизмов от нормы):

а) повышение содержания маркеров резидентных (условно-патогенных) микроорганизмов – кокков, свойственных для хронических заболеваний носоглотки: *Enterococcus spp.* – у 85% пациентов, *Staphylococcus aureus* - у 77% и *Staphylococcus epidermidis* - у 27%, *Streptococcus spp.* - у 40%;

б) появление маркеров транзиторных микроорганизмов в норме отсутствующих, характерных для кишечной микрофлоры: анаэробных *Blautia coccooides* - у 85%, *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.* - у 62%, *Peptostreptococcus anaerobius 18623* - у 55%, *Bacteroides fragilis* - у 48% пациентов; анаэробных пропионобактерий *Propionibacterium acnes* – у 40%, *Propionibacterium freudenreichii* – у 38%, *Propionibacterium jensenii* – у 30% пациентов; анаэробных клостридии – *Cl.difficile* – у 35% пациентов, *Cl.hystolyticum/Str. Pneumonia* – у 32%, *Cl.perfringens* – у 15%, *Cl.propionicum* – у 38%, *Cl. ramosum* – у 45% пациентов; грамм-отрицательные палочки - *Kingella spp.* у 37% и *Porphyromonas spp.* - у 47% пациентов;

с) появление вирусных маркеров: группы герпеса у 30%, ЦМВ у 27%, вируса Эпштейна-Барр – у 8 % пациентов.

д) понижение содержания грибов *Aspergillus spp.*

Снижения содержания нормальной флоры у большинства пациентов не отмечалось: *Bifidobacterium spp.* Me=277,5 [4; 920] (среднее по группе 328,5±258,8) при норме 225 клеток ×10⁵ и *Lactobacillus spp.* Me=1040 [13; 2901] (среднее по группе 1188,92±859,16) при норме 659 клеток ×10⁵.

Проведенный нами корреляционный анализ зависимости тяжести и частоты головных болей по шкалам MIDAS, ВАШ и дневнику головной боли от состава микробиоты слюны лиц с М не выявил достоверных взаимосвязей.

3.3.3. Сравнительный анализ микробиома ротоглотки и слюны у пациентов с мигренью

Сравнительный анализ микробиома (таблица 5, таблица 6, рисунок 13) показал значимое снижение в слюне по сравнению с ротоглоткой концентрации:

- кокковой флоры *Enterococcus spp.*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*;
- анаэробных бактерий *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*;
- энтеробактерии *Helicobacter pylori*;
- грамотрицательных палочек *Kingella spp.*;
- грибов;
- вируса Эпштейн-Барр.

В слюне была значительно повышена в сравнении с ротоглоткой концентрация:

- *Staphylococcus epidermidis*;
- анаэробных *Clostridium ramosum* и *Fusobacterium spp./Haemophilus spp*;
- грамотрицательных палочек *Porphyromonas spp.*

Не обнаружено значимых различий в концентрации нормальной флоры, вирусов группы герпеса и цитомегаловирусов.

Таким образом, в целом, значимых изменений микробиома в слюне оказалось меньше, чем в ротоглотке.

Таблица 5 – Сравнение концентраций патогенов в слюне и зеве пациентов с мигренью (среднее количество патогена)

Группа n=60	Патоген	Норма, клеток $\times 10^5$	Среднее количество патогена, $M \pm \sigma$		Сравнение по Wilcoxon-Mann-Whitney Test, Z (p)
			Слюна	мазок с задней стенки ротоглотки	
кокки, бациллы	<i>Enterococcus spp.</i>	0	24,38 $\pm 41,24$	38,32 $\pm 52,15$	-2,81 (0,005)
	<i>Streptococcus spp.</i>	45	293,42 $\pm 598,45$	237,85 $\pm 415,84$	-1,31 (0,191)
	<i>Streptococcus mutans</i>	114	182,28 $\pm 193,1$	337,28 $\pm 320,88$	-3,01 (0,003)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	30	179,33 $\pm 195,54$	288,37 $\pm 241,33$	-3,21 (0,001)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	62,8 $\pm 286,09$	38,22 $\pm 90,04$	-2,7 (0,007)
Анаэробы: нормальная флора	<i>Bifidobacterium spp.</i>	225	328,52 $\pm 258,81$	331,73 $\pm 383,07$	1,59 (0,113)
	<i>Lactobacillus spp.</i>	659	1188,92 $\pm 859,16$	1496,28 $\pm 1004,43$	-1,64 (0,1)
Анаэробы	<i>Bacteroides fragilis</i>	10	53,37 $\pm 77,43$	47,97 $\pm 88,54$	1,27 (0,203)
	<i>Blautia coccoides</i>	0	53,87 $\pm 54,08$	64,88 $\pm 83,59$	0,21 (0,832)
	<i>Clostridium difficile</i>	0	19,08 $\pm 59,89$	22,97 $\pm 30,19$	-2,72 (0,007)
	<i>Cl. Hystolyticum/ Str. pneumonia</i>	50	96,00 $\pm 162,7$	94,48 $\pm 215,81$	-0,44 (0,658)
	<i>Clostridium perfringens</i>	84	180,67 $\pm 659,01$	509,25 $\pm 841,99$	-3,34 (0,001)

Продолжение Таблицы 5

	<i>Clostridium propionicum</i>	94	211,83 ±310,04	167,7 ±312,72	0,1 (0,916)
	<i>Clostridium ramosum</i>	992	2293,33 ±2025,15	1201,17 ±1179,1	4,22 (0)
	<i>Fusobacterium spp/Haemophilus spp</i>	18	68,17 ±69,52	32,88 ±44,96	3,64 (0)
	<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	378	1051,2 ±893,55	810,17 ±787,74	1,89 (0,059)
	<i>Propionibacterium acnes</i>	44	141,42 ±247,8	152,67 ±292,33	1,28 (0,201)
	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	243	548,38 ±473,13	441,93 ±300,86	0,94 (0,345)
	<i>Propionibacterium jensenii</i>	17	40,67 ±65,57	68,75 ±173,72	1,05 (0,295)
Энтеробактерии	<i>Helicobacter pylori</i>	15	8,2 ±29,29	28,65 ±71,25	-3,65 (0)
Грамм-отрицательные палочки	<i>Kingella spp.</i>	0	28,22 ±59,04	42,73 ±112,14	-2,6 (0,009)
	<i>Porphyromonas spp.</i>	0	9,8 ±17	2,92 ±6,16	3,07 (0,002)
Грибы, дрожжи	<i>Aspergillus spp.</i>	Слюна: 980 Ротоглотка: 110	102,85 ±245,72	152,47 ±431,64	-2,17 (0,03)
	<i>Candida spp.</i>	520	465,52 ±397,4	425,27 ±337,26	0,52 (0,602)
	Микр грибы, кампестерол	115	2,98 ±12,59	92,15 ±206,54	-4,04 (0)
	Микр грибы, ситостерол	384	19,27 ±55,1	250,62 ±431,95	-5,07 (0)
Вирусы	<i>Herpes spp.</i>	0	5,53 ±10,27	5,12 ±11,66	0,43 (0,67)
	Цитомегаловирус	0	5,68 ±11,04	6,67 ±17,56	-0,67 (0,502)
	Эпштейна-Барр вирус	7	3,7 ±10,36	7,3 ±14,12	-2,25 (0,024)

Таблица 6 – Сравнение концентраций патогенов в слюне и зеве пациентов с мигренью (% пациентов с 2-х кратным отклонением от нормы)

Виды микроорганизмов	Патоген	% пациентов с 2-х кратным отклонением от нормы		Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>
		Слюна	Мазок задней стенки ротоглотки	
кокки, бациллы	<i>Enterococcus spp.</i>	85%	87%	1
	<i>Streptococcus spp.</i>	40%	53%	0,2
	<i>Streptococcus mutans</i>	25%	55%	0,0014
	<i>Staphylococcus aureus</i>	77%	92%	0,043
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	27%	52%	0,009
Анаэробы: нормальная флора	<i>Bifidobacterium spp.</i>	22%	30%	0,40
	<i>Lactobacillus spp.</i>	15%	5%	0,125
Анаэробы	<i>Bacteroides fragilis</i>	48%	45%	0,85
	<i>Blautia coccoides</i>	85%	75%	0,254
	<i>Clostridium spp. (rpyнна C. tetani)</i>	12%	38%	0,0013
	<i>Clostridium difficile</i>	35%	58%	0,017
	<i>Cl. Hystolyticum/Str. Pneumonia</i>	32%	18%	0,14
	<i>Clostridium perfringens</i>	15%	42%	0,002
	<i>Clostridium propionicum</i>	38%	23%	0,113
	<i>Clostridium ramosum</i>	45%	17%	0,0014

Продолжение Таблицы 6

	<i>Fusobacterium spp./Haemophilus spp.</i>	62%	35%	0,006
	<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	55%	42%	0,201
	<i>Propionibacterium acnes</i>	40%	35%	0,706
	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	38%	38%	1
	<i>Propionibacterium jensenii</i>	30%	25%	0,683
	<i>Actinomyces viscosus</i>	25%	32%	0,544
	<i>Nocardia asteroides</i>	23%	33%	0,311
Энтеробактерии	<i>Helicobacter pylori</i>	8%	32%	0,0025
Грамм-отрицательные палочки	<i>Kingella spp.</i>	37%	60%	0,017
	<i>Porphyromonas spp.</i>	47%	23%	0,012
Грибы, дрожжи	<i>Aspergillus spp.</i>	0%	20%	0,0003
	<i>Candida spp.</i>	7%	7%	1
	Микр.грибы, кампестерол	0%	13%	0,006
	Микр.грибы, ситостерол	0%	13%	0,006
Вирусы	<i>Herpes spp.</i>	30%	32%	1
	Цитомегаловирус	27%	35%	0,43
	Эпштейна-Барр вирус	8%	13%	0,56

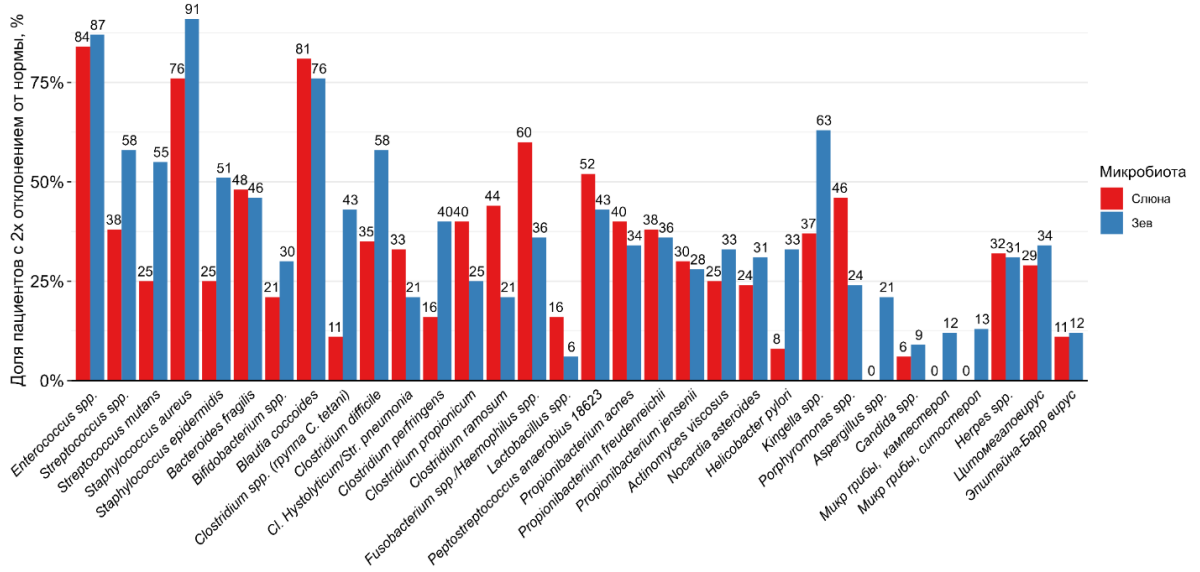


Рисунок 13 – Сравнение концентраций патогенов в слюне и зеве пациентов с мигренью (% пациентов с 2-х кратным отклонением от нормы)

3.3.4. Определение взаимосвязи частоты и выраженности головной боли с составом микробиоты ротоглотки

Проведенный нами корреляционный анализ зависимости тяжести и частоты головных болей по шкалам MIDAS, ВАШ и дневнику головной боли от состава микробиома ротоглотки лиц с М и от наличия у них заболеваний ЖКТ и ВДП не выявил четкой прямой или обратной взаимосвязи. Была найдена только прямая связь между общей оценкой по шкале GSRS и концентрацией в ротоглотке микроорганизмов, характерных для ЖКТ патологии: *Blautia coccoides* ($\rho=0,3$ p -value=0,01), *Propionibacterium acnes* ($\rho=0,27$ p -value=0,03), *Helicobacter pylori* ($\rho=0,25$ p -value=0,04). Что свидетельствует о влиянии ЖКТ патологии на микробиом ротоглотки.

Таким образом, мы не обнаружили явной связи характеристик М с составом микробиома ротоглотки, но получили его изменения у всех пациентов, которые соответствовали наличию коморбидной патологии ЖКТ и ВДП.

3.4. Пищевая аллергия и мигрень

3.4.1. Определение титров специфических антител IgG4 к основным панелям продуктов

Практически у всех обследованных пациентов с М обнаружены повышенные титры специфических антител IgG4 к коровьему молоку (лактоза), пшеничной муке (глютен), белку и желтку куриного яйца, перепелиному яйцу, говядине, картофелю, сладкому перцу и кофе (рисунок 14).

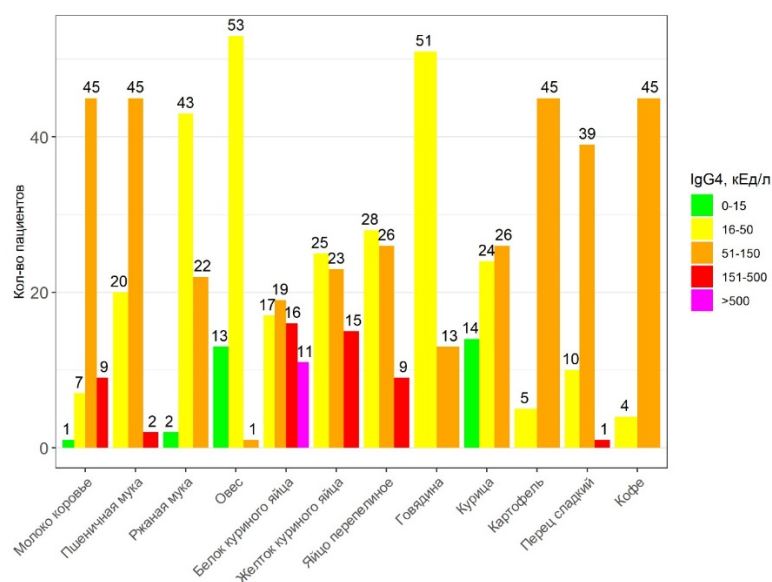


Рисунок 14 – Титры специфических антител IgG4 к пищевым аллергенам, наиболее часто употребляемых продуктов у пациентов с мигренью

У 50% (35) пациентов с М уровни IgG4 превышали 150 кЕД/л, т.е. определялось выраженное повышение минимум по 1 аллергену (рисунок 15):

- белок куриного яйца – 43%,
- желток куриного яйца – 24%,
- коровьего молока – 15% пациентов,
- яйцо перепелиное – 14%,
- пшеничная мука – 3%,

- перец сладкий – 2% пациентов.

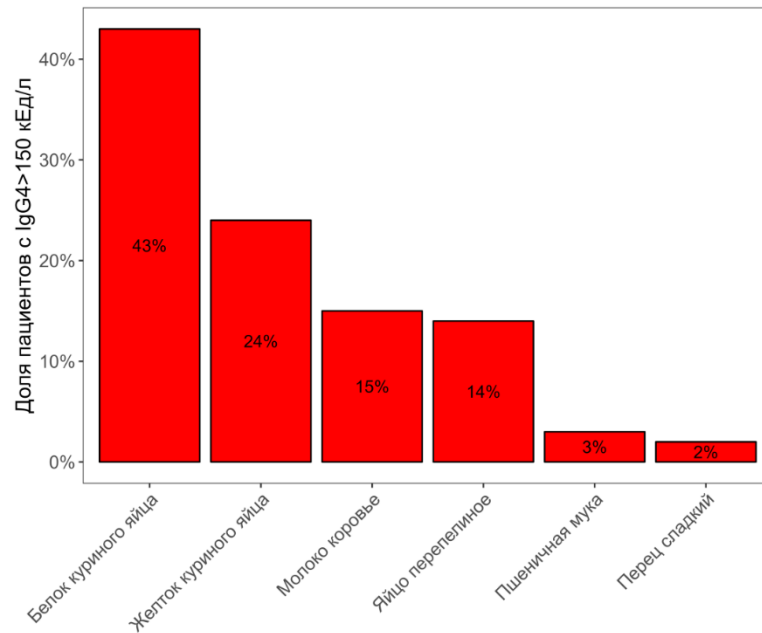


Рисунок 15 – Процент пациентов с мигренью с максимальными титрами специфических антител IgG4 к пищевым аллергенам (более 150 кЕд/л)

У 26% пациентов (18 человек) наблюдалось максимальное повышение титров IgG4 (более 150 кЕд/л) сразу к нескольким пищевым аллергенам (у всех одним из аллергенов был белок куриного яйца):

- к двум аллергенам – у 9 человек;
- к трем аллергенам – у 7 человек;
- к четырем аллергенам – у 1 человека;
- к пяти аллергенам – у 1 человека.

Распределение пациентов с максимальными титрами специфических антител IgG4 к нескольким пищевым аллергенам (более 150 кЕд/л), отражено в диаграмме Венна на рисунке 16.

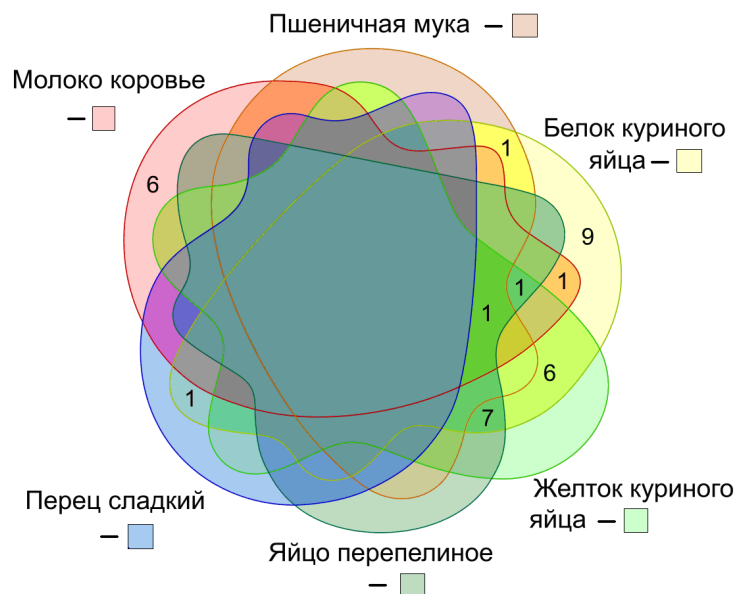


Рисунок 16 – Распределение пациентов с максимальными титрами специфических антител IgG4 (более 151 кЕд/л) к нескольким пищевым аллергенам у лиц с мигренью

Цифрами обозначено количество человек, имеющих максимальные титры IgG4 (>150 кЕд/л); в розовом поле находятся люди имеющие максимальное повышение IgG4 к аллергену коровьего молока, в оранжевом – к аллергену пшеницы; в жёлтом – к аллергену белка куриного яйца, в светло-зелёном – к аллергену желтка куриного яйца, в темно-зелёном – к аллергену перепелиного яйца, в синем – к аллергену сладкого перца, на перекрёсте цветов – к нескольким аллергенам сразу.

3.4.2. Определение взаимосвязи частоты и выраженности головной боли с титрами специфических антител IgG4 к исследуемым продуктам

Корреляционный анализ общей группы пациентов не показал взаимосвязи между титрами IgG4 к продуктам и частотой и выраженностью мигрени по дневнику головной боли, ВАШ и MIDAS, однако у пациентов с ХМ (15 человек) была найдена достоверная прямая корреляция между баллами шкалы ВАШ (в

момент приступа) и титрами специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки ($p < 0,05$, коэф. кор=0,7).

3.5. Определение взаимосвязи IgG4 к пищевым аллергенам с патогенными маркерами микробиоты ротоглотки

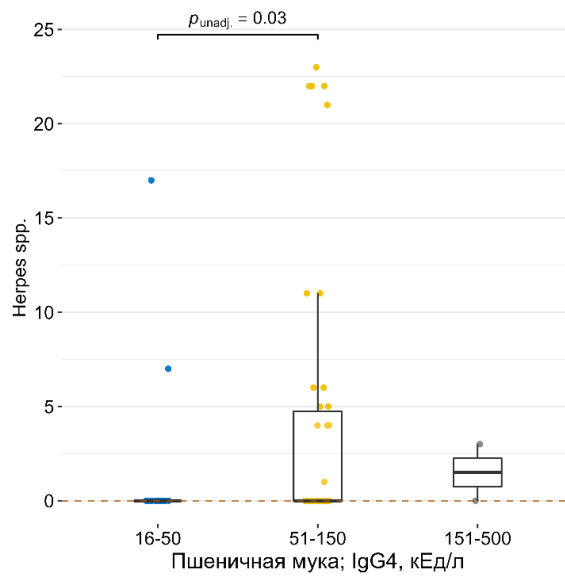
Корреляционный анализ титров специфических IgG4 на пищевые аллергены с маркерами микробиоты ротоглотки показал достоверные взаимосвязи с рядом патогенных и условно патогенных микроорганизмов, отраженные в таблице 7. Необходимо подчеркнуть, что повышение титров специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки (прямо коррелирующие с повышением баллов ВАШ у пациентов с ХМ) прямо зависело от повышения концентрации патологических вирусов *Herpes spp.*, *Epstein-Barr* и *Cytomegalovirus* (рисунок 17), *микроскопическими грибами* и *кампестеролом*, кроме того, наблюдалась отрицательная зависимость с концентрацией *плазмалогенов* и патогенных бактерий *Blautia coccoides*, *Clostridium perfringens* и *Streptococcus mutans*.

Таблица 7 – Взаимосвязь титров IgG4 на аллергены исследуемых продуктов с патогенной микробиотой ротоглотки при мигрени

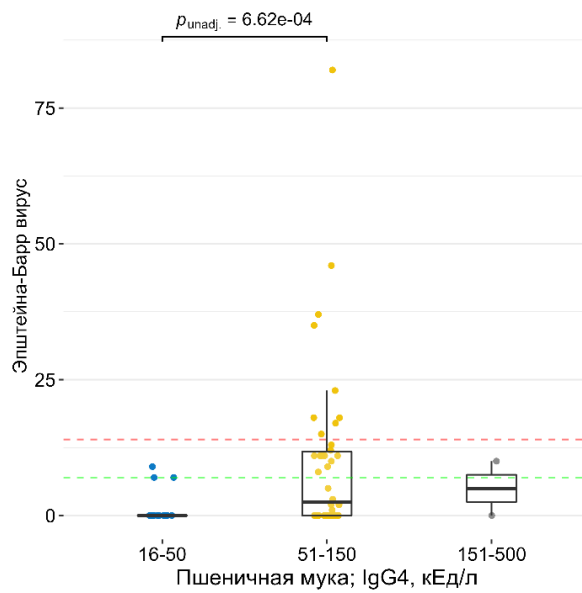
Титры IgG4 к аллергенам (кЕд/л)	Микроорганизмы (10^5 клеток/грамм)	Коэф.корреляции Спирмена r-S (p)
Молока коровьего	<i>Clostridium Hystolyticum/Str.</i>	0,36 (0,004)
	<i>Pneumonia</i>	-0,35 (0,006)
	<i>Clostridium perfringens</i>	0,31 (0,02)
	<i>Clostridium Ramosum</i>	-0,36 (0,005)
	<i>плазмалогены</i>	

Продолжение таблицы 7

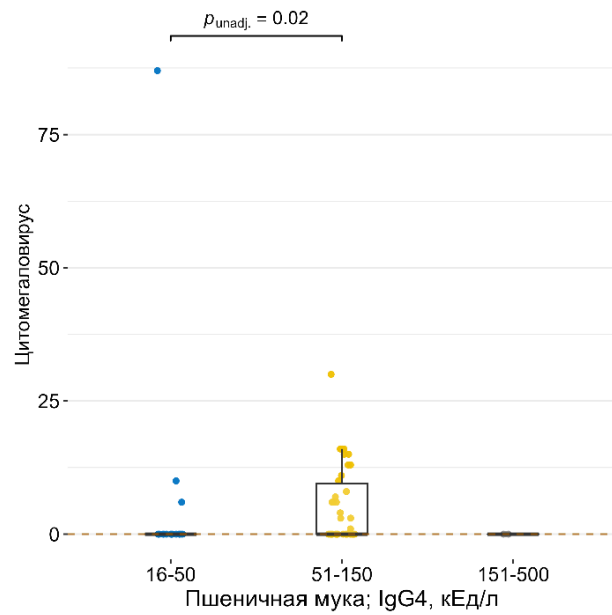
Пшеничной муки	<i>Blautia coccoides</i>	-0,44 (<0,001)
	<i>Clostridium Perfringens</i>	-0,26 (0,04)
	<i>Streptococcus Mutans</i>	-0,28 (0,04)
	<i>Herpes_spp.</i>	0,26 (0,03)
	<i>Epstein-Barr</i>	0,40 (<0,001)
	микроскопические грибы,	0,37 (<0,001)
	кампестерол плазмалогены	-0,46 (<0,001)
Ржаной муки	<i>Clostridium spp. (группа C. tetani)</i>	-0,46 (<0,001)
Овса	<i>Propionibacterium acnes</i>	-0,28 (0,02)
Белка куриного яйца	<i>Staphylococcus aureus</i>	-0,25 (0,05)
	<i>Herpes spp.</i>	-0,27 (0,04)
Курицы	<i>Lactobacillus spp.</i>	-0,25 (0,05)
	<i>Helicobacter pylori</i>	0,26 (0,04)
Картофеля	<i>Clostridium difficile</i>	-0,28 (0,05)
Перца сладкого	<i>Clostridium perfringens</i>	-0,28 (0,05)
Примечание - p – уровень достоверности; IgG4- иммуноглобулин G подтип 4		



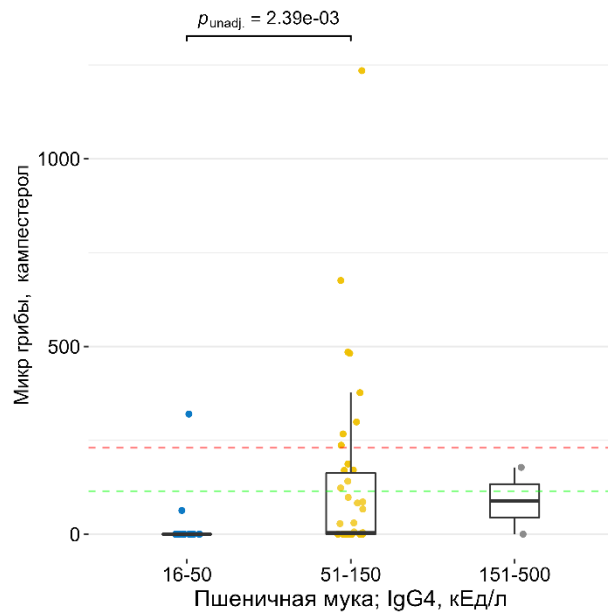
А. Вирус Herpes spp.



Б. Вирус Epstein-Barr



В. Cytomegalovirus



Г. Микроскопические грибы

Рисунок 17 – Взаимосвязь концентраций патогенных вирусов (А, Б, В) и микроскопических грибов (Г) ротоглотки с титрами IgG4 на аллергены пшеницы

Таким образом, обнаружена зависимость микробиотического состава ротоглотки (патогенных и условно патогенных микроорганизмов, включая вирусы и грибы) от повышения титров специфических IgG4 на ряд пищевых продуктов. В том числе повышение титров специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки было прямо связано с повышением концентрации ряда патогенных бактерий, вирусов и грибов и, в то же время, прямо коррелировало с интенсивностью боли у пациентов с ХМ.

3.6. Комплексная терапия мигрени

Клинико-неврологические характеристики пациентов с М, прошедших лечение: лечение проведено 39 пациентам с М: 34 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 21 до 56 лет, средний возраст $40,1 \pm 8,4$ года. Согласно дневникам головной боли пациентов (таблица 8) частота приступов М составила $9,18 \pm 4,8$ дня в месяц ($\pm \sigma$ - *среднее квадратичное отклонение*); ЭМ- < 15 дней в месяц (в среднем $7,32 \pm 3,2$) отмечалась у 31 человек; ХМ - ≥ 15 дней в месяц отмечалась у 8 человек (в среднем $16,4 \pm 2,6$). Число доз препаратов, купирующих головную боль, в общей группе составило $9,56 \pm 6,12$ в месяц. По шкале MIDAS средний суммарный балл оказался равен $39,0 \pm 22,0$. Интенсивность боли по шкале ВАШ в среднем по группе была равна $9,18 \pm 1,43$ баллов: у 87% (34) пациентов наблюдалась сильная боль (от 7 до 10 баллов), у 10% (4) – умеренная (от 4 до 6 баллов), и у 1% (1 пациент) – слабая (от 1 до 3 до баллов).

В группе пациентов с ХМ (8 человек, средний возраст $43 \pm 6,76$) средняя интенсивность боли по шкале ВАШ в момент приступа составила $9,63 \pm 1,06$ баллов; средний суммарный балл по MIDAS составил $57,7 \pm 18,2$, число доз препаратов, купирующих головную боль $15 \pm 2,7$.

Оценка эффективности комплексной терапии: комплексная персонализированная терапия назначалась как дополнительная к основному лечению, купирующему приступы М, которое во время исследования не менялось. В зависимости от действия терапии пациенты делились на респондеров - с уменьшением количества приступов на $\geq 50\%$ по дневнику ГБ и не респондеров. Респондерами стали 30 пациентов (77%), в среднем снижение числа дней ГБ на $7,2 \pm 3,9$ дня в мес. (на 73%); нереспондерами - 9 пациентов (23%), в среднем снижение дней ГБ на $2 \pm 2,3$ дня в месяц т.е. на 23% (рисунок 18)

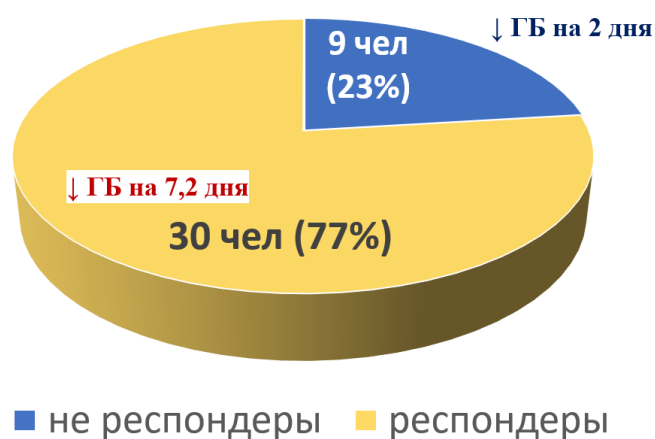


Рисунок 18 – Оценка эффективности проводимой терапии

Через 30 дней от начала комплексной терапии в общей группе пациентов (39 человек) отмечалось достоверное улучшение показателей ГБ (таблица 8): число дней ГБ (по дневнику) сократилась у 92% (36 человек – рисунок 18), интенсивность (по ВАШ) уменьшилась у 95% (37 человек – рисунок 19 А), причем у 51% пациентов боль прошла полностью (рисунок 19 Б). Кратность приёма (количество принимаемых доз обезболивающих) препаратов снизилась у 95% (37 человек – рисунок 20). Уменьшение суммарного показателя MIDAS, т.е. повышение качества жизни отметили 92% (36 человек – рисунок 21 А и Б). Кроме того, у 95% (37 человек – рисунок 22 А) выявлялось достоверное снижение суммарного показателя GSRS (таблица 9), на терапию откликнулись все симптомы ЖКТ дисфункции,

выраженность каждого симптома уменьшилась более чем на 40%. При анализе микробиома ротоглотки обнаружилось, что на фоне терапии количество *бифидобактерий* (*Bifidobacterium spp.*) увеличилось в два раза с $145,71 \pm 167,81$ до $305,57 \pm 103,35$ (10^5 клеток/грамм) (рисунок 23).

При отдельном анализе группы пациентов с ХМ на фоне терапии также обнаружили достоверное улучшение показателей ГБ: длительности, интенсивности ГБ, кратности приема препаратов и суммарного показателя MIDAS (таблица 8); и ЖКТ дисфункции (таблица 9).

Таблица 8 – Динамика показателей мигрени в общей группе (n=39) и группе хронической мигрени (n=8) на фоне проводимой комплексной терапии

Показатель	Общая группа M±σ*		p**	Группа ХМ M±σ*		p**
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Число дней с ГБ	9,18±4, 80	3,18±2,0 6	<0,000 1	16,38±2,56	4,38±2,26	<0,0 001
Интенсивно сть ГБ по ВАШ	9,18±1, 43	2,28±2,7 8	<0,000 1	9,62±1,06	1,38±2,20	0,000 4
Кратность приема препаратов	9,56±6, 12	2,92±2,6 7	<0,000 1	15±2,67	4±1,69	0,000 7
MIDAS	39,0±22 ,0	15,7±10, 6	<0,000 1	57,50±18,1 9	17,25±13, 35	0,003

Примечание 1 - * - SD – стандартное отклонение;

Примечание 2 - p** - парный тест Уилкоксона, статистическая значимость

Таблица 9 – Динамика показателей состояния ЖКТ по шкале GSRS на фоне проводимой терапии в общей группе (n=39) и у пациентов с хронической мигренью (n=8)

Шкала опросника	Общая группа М±σ *		p **	Группа ХМ М±σ *		p **
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Абдоминальная боль	5,08±3,39	2,74±1,23	<0,0001	4,88±3,14	2,12±0,35	0,034
Рефлюкс-синдром	6,46±4,25	3,51±1,34		7,12±4,55	3,62±1,06	0,074
Диарейный синдром	9,77±6,41	4,67±2,96		9,75±6,71	3,88±0,99	0,059
Диспепсический синдром	13,40±7,69	6,64±3,26		15,62±8,7	6,25±2,6	0,025
Синдром запора	6,90±5,60	2,85±1,87		8,88±8,18	2,50±1,77	0,036
Сумма баллов	41,50±20,0	20,54±7,51	<0,0001	45,88±17,54	19,00±2,88	0,0078

Примечание 1 - * - М±σ – среднее ±стандартное отклонение;

Примечание 2 - p** - парный тест Уилкоксона, статистическая значимость

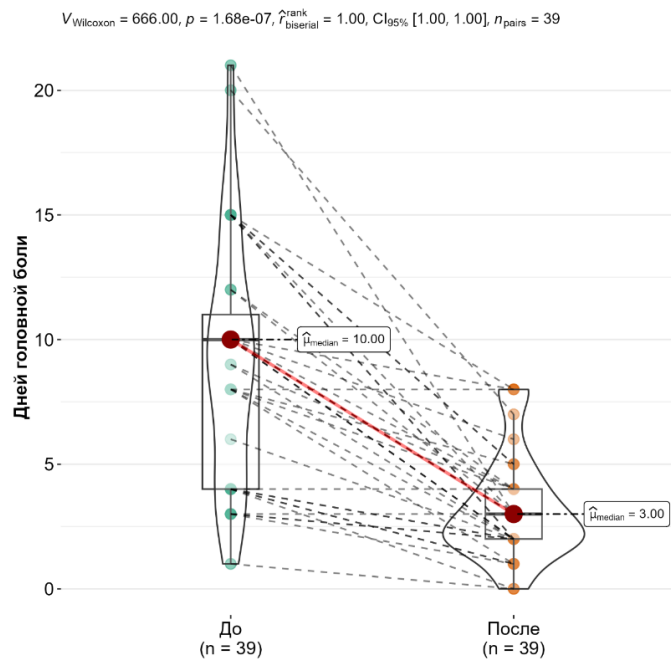
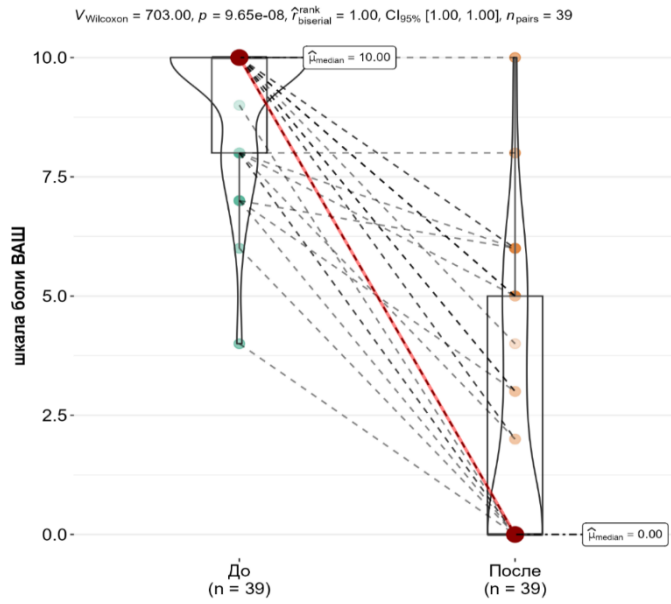
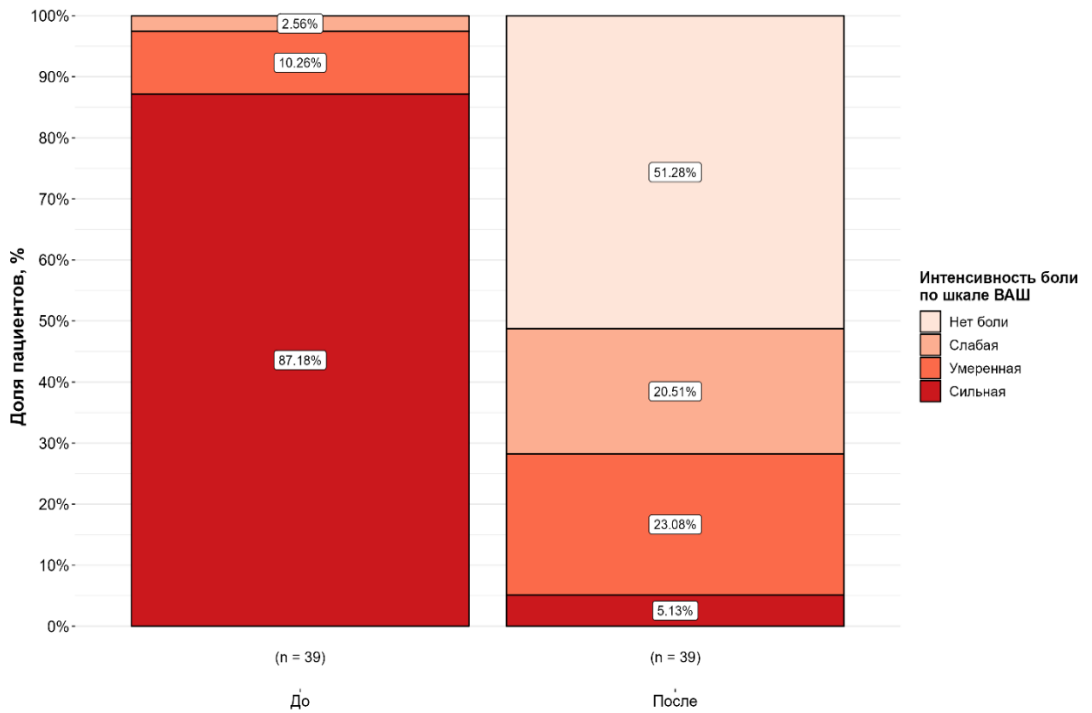


Рисунок 19 – Динамика показателя числа дней с головной болью (дни по дневнику) на фоне терапии у пациентов с мигренью



А.



Б.

Рисунок 20 – Динамика показателя интенсивности головной боли по ВАШ (А) и доля пациентов со снижением интенсивности головной боли в % (Б)

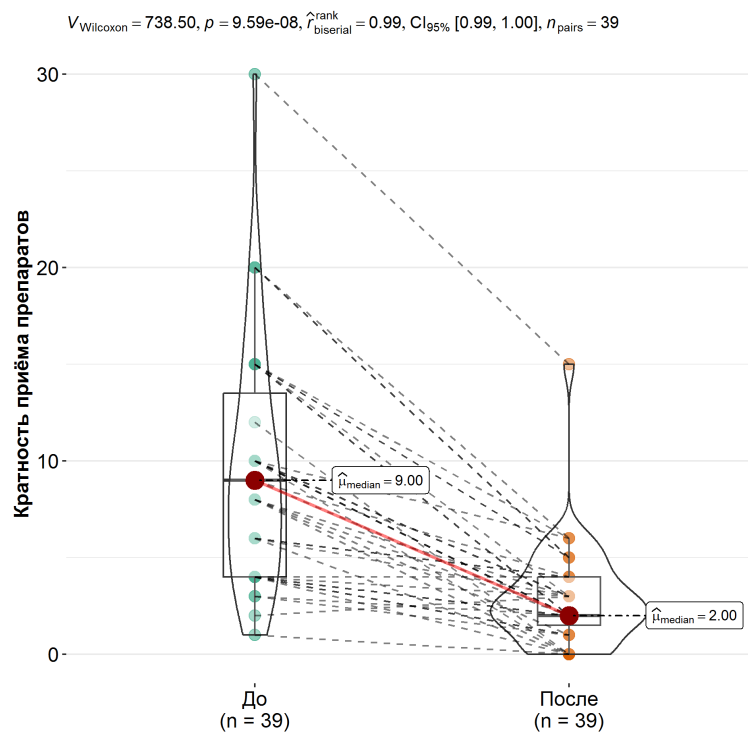
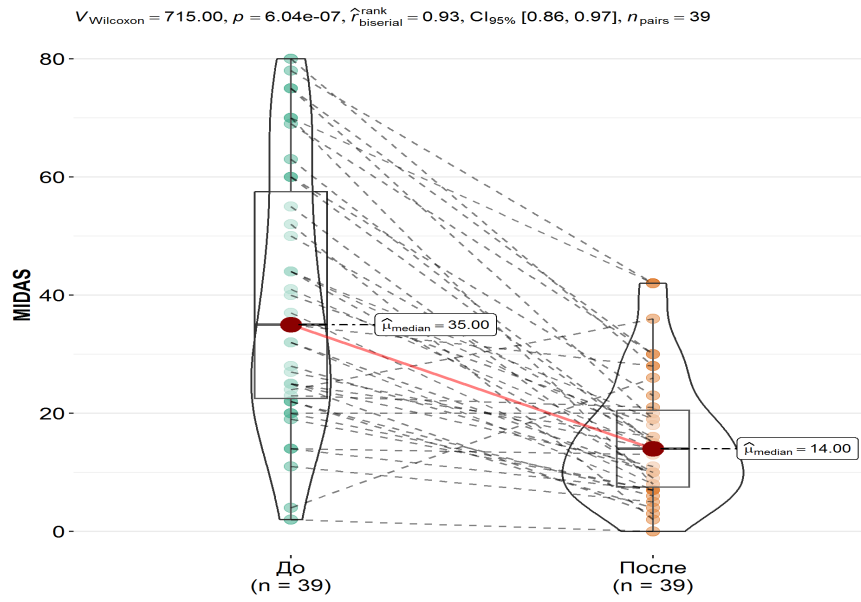


Рисунок 21 – Динамика показателя кратности приёма препаратов (количество приемов в месяц по дневнику) на фоне терапии

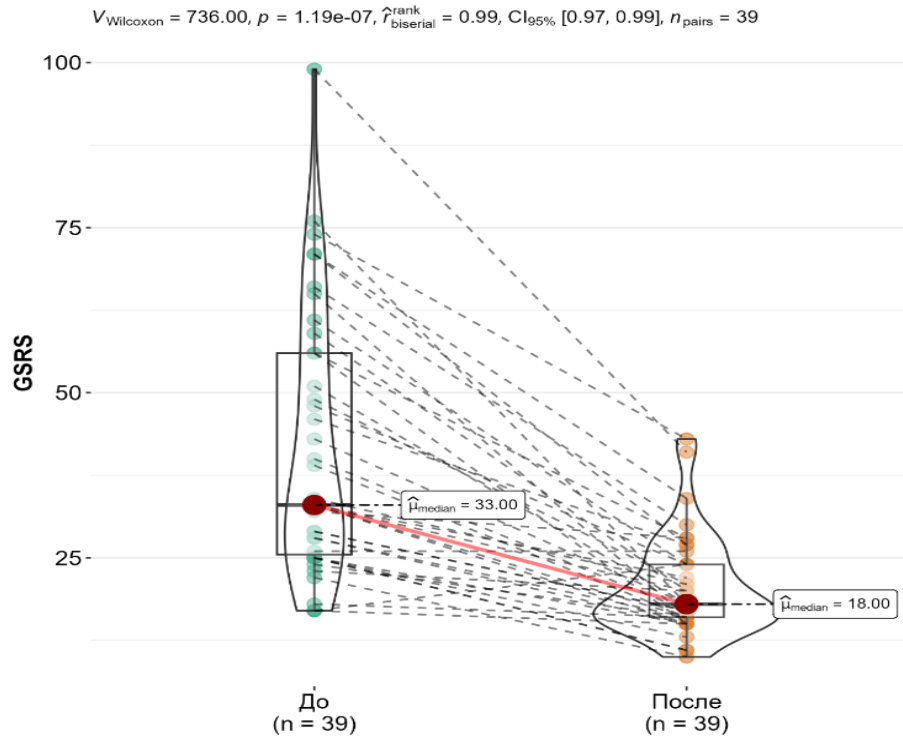


А.

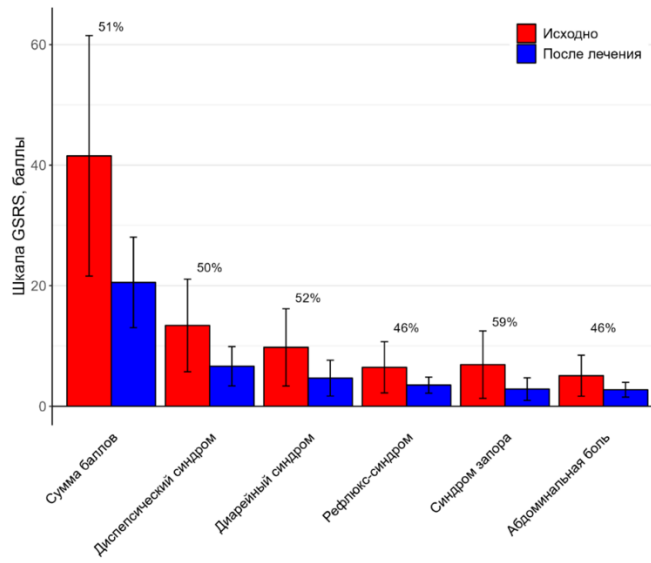


Б.

Рисунок 22 – Динамика показателя качества жизни по шкале MIDAS на фоне терапии (А) и доля пациентов с улучшением показателя (Б)



А.



Б.

Рисунок 23 – Динамика суммарного балла по шкале GRSR на фоне терапии (А) и динамика отдельных симптомов ЖКТ дисфункции в % (Б)

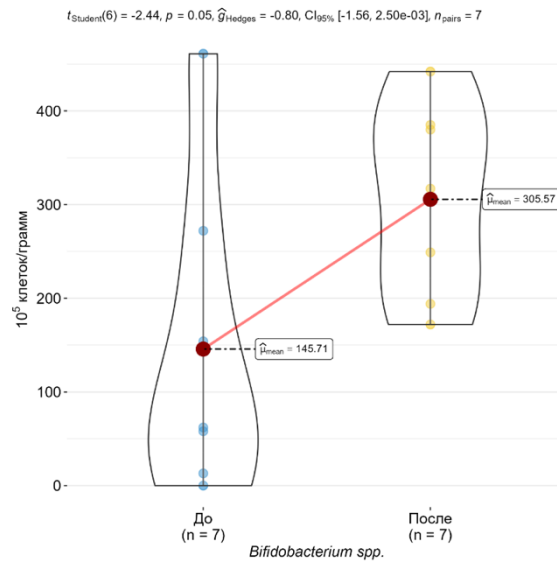


Рисунок 24 – Динамика состояния нормальной микрофлоры (*Bifidobacterium spp*) на фоне терапии

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы исследовали 70 человек с ЭМ и ХМ, и у всех наших пациентов имелись коморбидные заболевания ЖКТ (рисунок 9) и ВДП (рисунок 10).

По данным другого, более раннего исследования Mehle M., до 70% пациентов с М имеют хронические заболевания ВДП: тонзиллиты, риниты, синуситы и пр. [119]. Мы показали [12], что из заболеваний ВДП чаще всего встречались синуситы (48%) и фарингиты (43%), следующими были тонзиллиты (25%), причем у многих наблюдалось сочетание этих заболеваний. Надо также отметить, что диагноз хронических заболеваний ВДП в анамнезе имели 57%, у остальных 43% патологические изменения были определены непосредственно во время нашего исследования. Эти данные свидетельствуют о недостаточной настороженности врачей в плане поиска у пациентов с М коморбидных заболеваний ВДП и недооценке их влияния. В данном аспекте применяемый нами МСММ может быть рекомендован для определения микробиоты ротоглотки у пациентов с М с последующей консультацией отоларинголога и гастроэнтеролога.

Среди заболеваний ЖКТ самой частой патологией оказался СРК, имеющийся в анамнезе у 70% пациентов с М, затем хронический гастрит – 48 %. Практически всех исследуемых беспокоили ЖКТ симптомы, из которых наиболее частым и выраженным оказался синдром диспепсии (у 87% пациентов), затем рефлюкс-синдром (75% пациентов), абдоминальная боль (у 73%), запоры (у 70%) и диарея (у 69%). В основном симптомы были лёгкой степени тяжести, и оценивались нами количественно и качественно по шкале GSRS (таблица 3, рисунок 8).

Полученные нами данные [12] согласуются с результатами нескольких других исследований, которые показали, что М связана с ЖКТ симптоматикой, такой как диарея, запор, диспепсия [71, 81] и гастроэзофагеальный рефлюкс [64] и рядом ЖКТ расстройств, включая СРК [133, 128], ВЗК [204], *Helicobacter pylori*-инфекцию [138, 25], а также с хронической инфекцией ЛОР органов [119, 176, 85]. По нашим данным [12, 13] для лиц с М характерно снижение содержания

нормальной флоры (*бифидо- и лактобактерий*) и повышение содержания ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и вирусов, свойственных для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ.

Высокая частота СРК у наших пациентов находит немало подтверждений в других работах [29]. Предполагается, что серотонин, центральная и висцеральная гиперчувствительность и наследственные факторы являются общими путями патогенеза М и СРК [37]. Метаанализ 6 исследований показал, что у людей, страдающих СРК, может быть сопутствующая М с оценочным соотношением шансов 2,66 [37]. Показано, что у пациентов с СРК вероятность М выше на 40–80% [138] и М страдают около 17% пациентов с СРК против 8% лиц без СРК [44]; и наоборот, у людей с М описана более высокая распространенность СРК [42, 105], зависимость длительности заболевания и частоты приступов М с более высоким шансом СРК [39]. Оба состояния - СРК и М имеют некоторое сходство: являются хроническими, рецидивирующими, более распространены среди женщин, сильно влияют на качество жизни, имеют большое индивидуальное/социальное бремя, сопровождаются рядом сопутствующих заболеваний, особенно тревожного спектра, при обоих заболеваниях распространена центральная, висцеральная и термическая кожная гиперсенсibilизация [42, 81, 104, 37]. Однако механизмы, лежащие в основе взаимосвязи данных заболеваний далеки от понимания. СРК может менять состав микрофлоры кишечника, воспалительный статус и оказывать влияние на ось «кишечник-мозг» [131, 135, 70]. Кроме того, известно, что ПА (непереносимость) может вызывать начало приступа М и рецидив СРК, а ЭД, основанная на антителах IgG, эффективно уменьшает симптомы у лиц с М и сопутствующим СРК [92].

Обнаруженная нами высокая, практически 100% коморбидность М с хроническими заболеваниями ЖКТ и ВДП заставила нас изучить микробиом ротоглотки у пациентов с М, а также наличие ПА и их взаимосвязь. Мы руководствовались результатами предыдущих работ о широкой коморбидности М с заболеваниями ЖКТ [71, 39, 137] и ВДП [7], и наличии микробного дисбаланса в

ЖКТ и, в частности, в ротоглотке [161] у большинства пациентов с М. В данной работе мы впервые применили новый метод МСММ для изучения микробиоты ротоглотки у пациентов с М, и получили точные данные по микробиоте в качественном и количественном отношении. МСММ позволил обнаружить маркеры кишечной флоры, вирусы, бактерии, грибковую флору, которые не выявляются классическим бактериологическим методом при лор-обследовании [4].

Мы решили изучить микробиом ротоглотки, поскольку эта область представляет собой соединение дыхательного и пищеварительного трактов, т.о. ее микробиом является частью общего микробиома дыхательной и пищеварительной систем, и на него могут влиять заболевания ЖКТ и ВДП. Изучение микробиома ротоглотки представляет особый интерес с точки зрения их взаимодействий и влияния на организм.

При анализе микробиома ротоглотки у пациентов с М и сравнении с группой здоровых испытуемых изменение микробиома было выявлено у 100% пациентов (рисунок 11, таблица 4). Характерные для большинства пациентов изменения микробиоты по нашим данным включали достоверное снижение содержания нормальной флоры более чем в два раза (*бифидобактерий* у 32%, *лактобактерий* – у 7% пациентов, рисунок 12) и повышение содержания ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, свойственных для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ. Так практически у всех пациентов выявлено повышенное содержание *стафилококков* и *стрептококков*, характерных для дыхательной инфекции и одного или нескольких микроорганизмов, характерных только для кишечной микрофлоры (большинство лиц с М имели высокие уровни *клостридий* и у 34% обнаруживалась *Helicobacter pylori*). Взаимоотношения М и *Helicobacter pylori* (НР) рассматривались ранее в ряде работ: метаанализ 5 исследований случай-контроль показал, что около 45% пациентов с М имеют НР, против 33% среди здоровых людей [183]. Имеются данные, что эрадикация НР связана с облегчением симптомов М [97, 28], в том числе в плацебоконтролируемых исследованиях [190]. Предполагаемый механизм связи между М и НР-инфекцией включает

индуцированные иммунные, воспалительные и сосудистые реакции с высвобождением иммунных клеток, воспалительных и вазоактивных веществ в слизистую ЖКТ, что в итоге ведет к гиперчувствительности ряда структур ЦНС, регулирующих возникновение боли [183].

Кроме бактериального дисбиоза, обращает на себя внимание достаточно часто встречающийся у наших пациентов с М высокий уровень вирусных маркеров (вирусы группы *герпеса* обнаружены у 31 %, ЦМВ - у 38%, вирус *Эпштейна-Барр* - у 13%), а также одновременное увеличение содержания нескольких вирусов и других патогенных и условно-патогенных микроорганизмов у одного пациента. Мы предполагаем, что такие сочетания могут влиять на тяжесть течения М.

Таким образом, в нашей работе получено новое подтверждение полимикробности инфекционных процессов в ротоглотке (микст-инфекции) при М. Данные исследования микробиоты соответствовали информации о коморбидных заболеваниях, полученной из анамнеза наших пациентов и при их осмотре отоларингологом и гастроэнтерологом.

Обнаруженная у наших пациентов высокая коморбидность является косвенным свидетельством роли заболеваний ЖКТ и ВДП в патогенезе М. Однако, проведя корреляционный анализ между клиническими проявлениями М и составом микробиоты ротоглотки наших пациентов мы не нашли однозначных прямых связей достаточной силы. Вероятно, это можно объяснить более сложными непрямыми взаимодействиями и влияниями микробиоты ротоглотки и коморбидных хронических заболеваний ЖКТ и ВДП на патогенез М. Предполагаемый механизм связи между М и изменением микробиома может включать индуцированные иммунные, воспалительные и сосудистые реакции и последующее высвобождение иммунных клеток, воспалительных и вазоактивных агентов в слизистую оболочку, что в конечном итоге может привести к гиперчувствительности структур головного мозга, связанных с болевым восприятием. Кроме того, в нашей работе существует ряд ограничений, связанных с величиной выборки, и возможно повлиявших на результат. При изучении роли

микроорганизма имеет смысл учитывать различные штаммы бактерий, ее вариабельность в разных регионах, этническую принадлежность пациентов и ряд других факторов (как делали в работе с исследованием роли НР-инфекции в патогенезе головной боли) [71], что невозможно было осуществить в нашей работе.

Таким образом, на основании полученных результатов, выявивших патологические особенности микробного пейзажа в ротоглотке у пациентов с М и соответствующую этому пейзажу высокую коморбидность хронических заболеваний ВДП и ЖКТ, можно предположить следующее: ассоциация патогенных микроорганизмов (вирусы *герпеса*, *кокки* и пр.) при наличии дисбактериоза в ротоглотке (снижение содержания нормальной микрофлоры, свойственной ротоглотке и появление кишечной микрофлоры, в норме ей не свойственной) может являться фактором, опосредованно влияющим на прогрессирование М. Требуется дальнейшие исследования для подтверждения данного предположения.

Далее в нашей работе у пациентов с М проведена сравнительная оценка микробиоты мазка из ротоглотки и слюны [13] для определения более информативного биотопа. Каждый из этих анализов показал свою важность. Мазок из ротоглотки характеризует «входные ворота инфекции» и показывает наличие у пациентов с М хронического очага воспаления в ВДП (фарингита и/или тонзиллита). И мы продемонстрировали характерные для пациентов с М нарушения микробиоты ротоглотки (снижение содержания нормальной флоры и повышение уровня ряда условно-патогенной микрофлоры и появление патогенных микроорганизмов), что клинически сочеталось с наличием у всех пациентов хронических заболеваний ВДП. Слюна отражает состояние не только микробиоценоза ротоглотки и полости рта, но и внутренней среды организма (поскольку на 50 % состоит из сыворотки крови), и увеличение в ней других микробных маркеров (по сравнению с ротоглоткой) может быть связано с повышенной проницаемостью кишечника (наличием заболеваний ЖКТ, системного воспалительного процесса) и более тяжелым течением М.

Нарушения микробиоценоза слюны и ротоглотки при М приводят к повышению уровня микробных эндотоксинов, увеличению содержания провоспалительных цитокинов, эти факторы негативно влияют эндотелий сосудов и ведут к гиперчувствительности структур головного мозга, чувствительных к боли, что может являться значимым звеном патогенеза М. В ряде работ связь между М и ЖКТ расстройствами объясняется воспалительными процессами и повышенной кишечной проницаемостью, в результате которой бактериальные эндотоксины (например, липополисахариды) попадают в кровь и воздействуют на ТВС, что приводит к приступам М [24]. Взаимосвязь между нарушением микробиоценоза слюны и ротоглотки при М показана в работе китайских ученых [17].

У всех наших пациентов с М анализ микробиома слюны показал наличие нарушений (таблица 5). Характерные изменения микробиоты включали - повышение содержания ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, свойственных для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ, что соответствовало информации о коморбидных заболеваниях, полученной из анамнеза и при осмотре пациентов отоларингологом и гастроэнтерологом. У большинства пациентов в слюне выявлено повышенное содержание *стафилококков* и *стрептококков*, характерных для заболеваний верхних и нижних дыхательных путей и анаэробных микроорганизмов, характерных только для кишечной микрофлоры (большинство лиц с М имели высокие уровни *клостридий*, *блаудиа* и *фузобактерий*, *пептострептококков* и *бактероидов*). Достаточно часто встречался высокий уровень вирусных маркеров (вирусы *герпеса* 1 и 2 типов обнаружены у 30 %, ЦМВ – у 27%). Уровень *бифидо-* и *лактобактерии* был в пределах нормы, что может свидетельствовать о сохранении резервных способностей микрофлоры, иммунитета (*бифидо-* и *лактобактерии* - антагонисты патогенной микрофлоры) у обследованных нами лиц с М.

По сравнению с микробиотой ротоглотки, в слюне отклонений от нормы было меньше (рисунок 13, таблица 6), поскольку она в большой степени отражает

состояние внутренней среды, которую организм эффективно поддерживает в нормальном состоянии. Поэтому в диагностических целях при М мазок с задней стенки ротоглотки оказался более информативен. Однако, у пациентов с тяжелым течением М, клиническими признаками интоксикации и системного воспалительного процесса, мы считаем целесообразным проводить оценку микробиоценоза МСММ как в мазке из ротоглотки, так и в слюне. Таким пациентам также рекомендуется консультация врача отоларинголога и гастроэнтеролога и лечение сопутствующих заболеваний ЖКТ и ВДП.

Другим аспектом, связывающим М и ЖКТ является пищевая аллергия (ПА). Для ее изучения в нашей работе [11] применялся метод ИФА. В результате, у всех наших пациентов с М обнаружены повышенные титры специфических антител IgG4 к ряду пищевых аллергенов: коровьего молока (лактоза), пшеничной муки (глютен), белку и желтку куриного и перепелиного яйца, говядины, картофеля, сладкого перца и кофе (рисунок 14 и 15), что подтверждает данные более ранних работ [27, 74], где также обнаруживалось повышение IgG4 к схожему спектру пищевых продуктов у пациентов с М [59]. Причем у 26% наших пациентов наблюдалось очень высокое повышение титров IgG4 (более 150 кЕд/л, при норме 0-15) сразу к нескольким пищевым аллергенам, и надо отметить, что у всех обследованных, одним из аллергенов был белок куриного яйца (рисунок 16).

В ряде исследований [92, 74] высказывается предположение о негативном влиянии ПА замедленного типа на тяжесть М, которое основывается на положительном эффекте ЭД. Так, Alrau K с коллегами [51] с помощью двойного слепого исследования показали, что исключение из пищевого рациона сенсibiliзирующих продуктов приводит к уменьшению количества дней и количества приступов М.

Для определения взаимосвязи частоты и выраженности ГБ с титрами IgG4 к пищевым аллергенам мы провели корреляционный анализ в общей группе пациентов с М. Однако, взаимосвязи между титрами специфических IgG4, частотой М и выраженностью ГБ по дневнику головной боли - ВАШ и MIDAS

выявить не удалось. Тем не менее, при изучении отдельно группы пациентов с ХМ (15 человек) была найдена достоверная прямая корреляция между баллами шкалы ВАШ и титрами специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки, что свидетельствует о прямой связи между непереносимостью пшеницы (в меньшей степени - ржи и овса) и интенсивностью боли при ХМ. Поскольку у наших пациентов не было очевидных клинических проявлений целиакии, диагностика этого заболевания не проводилась, однако можно предположить, что в нашей группе с ХМ имелись люди со стертой формой данного заболевания. О связи целиакии и М неоднократно упоминалось и для объяснения этой ассоциации было предложено несколько механизмов, связанных с осью кишечник-мозг, в том числе влияние хронического воспаления и модуляции кишечной иммунной среды микробиотой [57].

Далее, были проанализированы связи титров IgG4 к аллергену пшеничной муки с концентрацией микроорганизмов ротоглотки: патогенных, условно патогенных и нормальной флоры (определенной с помощью метода МСММ - масс спектрометрия микробных маркеров) и получена прямая зависимость между повышением титров IgG4 и повышением количества вирусов группы герпеса (вирусов простого герпеса), вируса Эпштейна-Барра, а также микроскопических грибов (таблица 7, рисунок 17). Кроме того, повышение IgG4 к аллергенам пшеницы было связано со снижением концентрации плазмалогена, полезного метаболита микробного происхождения и снижением концентрации ряда бактерий (таблица 7).

Таким образом, получено что повышение концентрации IgG4 к аллергенам пшеницы с одной стороны связано с усилением интенсивности ХМ, с другой - с перераспределением в составе микробиома в пользу ряда вирусов и грибов и снижения представленности ряда бактерий и полезного микробного метаболита. О влиянии герпетической инфекции на М сообщалось и ранее: Napier VL с коллегами [144] показали эффективность противовирусных препаратов фамцикловира и целекоксиба (оба препарата обладают прямой противовирусной активностью в

отношении ВПГ) при лечении М, предполагая, что М может быть обусловлена реактивацией латентного ВПГ, находящегося в ганглии тройничного нерва. Zheng с коллегами показали, что ВПГ-2 достоверно связан с М [26] через нейровоспаление. Когда вирус активизируется, активируются иммунные клетки - микроглия и астроциты, высвобождая медиаторы воспаления, такие как цитокины и хемокины, усугубляя нейровоспаление [129], что ведет к активации тройничного нерва, развитию М и, возможно, способствует трансформации ЭМ в хроническую форму [206].

Выявленное нами повышение специфических IgG4 на пищевые аллергены у большинства пациентов с М и связь с дисбактериозом полости рта у пациентов с наиболее тяжелой, хронической М демонстрирует роль ПА замедленного типа как фактора, влияющего на течение М. Аллергическая реакция замедленного типа, опосредованная IgG, вызывает выделение воспалительных цитокинов [92]. В ЖКТ замедленная аллергическая реакция приводит к прогрессированию ряда заболеваний ЖКТ, например СРК, ВЗК, целиакии [29]. Такой общий патогенетический механизм может объяснять высокую коморбидность М и заболеваний ЖКТ [133, 168, 128, 174, 97, 88, 21, 120].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты предполагают возможность разработки нового подхода к терапии головной боли, основанного на совместном назначении ЭД, биологически активных препаратов, нормализующих микрофлору ротоглотки и ЖКТ в целом, а также местных антисептиков. Мы полагаем, что тестирование пищевой чувствительности IgG4 (метод ИФА) является полезным инструментом для практикующих врачей и для пациентов с М для подбора ЭД, а метод МСММ поможет выявить нарушения в микробиоме и скорректировать их с помощью правильного подбора про-, пре- и метабиотиков. Такой комплексный персонализированный подход позволит повысить эффективность лечения М, уменьшить частоту и интенсивность приступов, количество потребляемых триптанов и анальгетиков и, как следствие, улучшить состояние ЖКТ у лиц с М.

В этом исследовании мы оценили эффект комплексной терапии, индивидуально подобранной 39 пациентам с ЭМ и ХМ. Подбор терапии осуществлялся на основании данных о мигренозных приступах, коморбидных заболеваниях с сопутствующим микробиомным дисбалансом ротоглотки, и данных о индивидуальной пищевой непереносимости полученных на основании титров IgG4 к наиболее часто употребляемым продуктам. Это первое исследование в РФ, в котором лечение подбиралось на основании обширного и специфического набора параметров и включало диету, антисептики и пробиотики, которые добавлялись к неизменной базовой терапии стандартными противомигренозными препаратами.

По нашим данным для лиц с М характерно снижение содержания нормальной флоры (*бифидо- и лактобактерий*) и повышение содержания ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и вирусов, свойственных для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ. Не менее важным показателем для выбора терапевтического вмешательства явилась широкая распространенности пищевой непереносимости среди лиц с М и соответствующая эффективность ЭД [165]. Тем более, что мы обнаружили у большинства обследованных нами лиц с М

повышение специфических IgG4 на ряд пищевых аллергенов, причем практически у половины пациентов отмечалось выраженное повышение IgG4 (>150 кЕд/л) к одному и более аллергенам. Кроме того, у пациентов с ХМ мы выявили связь аллергенов пшеницы с выраженностью головной боли и с дисбалансом микробиоты ротоглотки.

Ранее положительный эффект диет, основанных на исключении аллергенных продуктов, выбранных на основании повышения титров IgG4, был показан в значительном количестве исследований [92, 51, 22]. Однако все эти диеты назначались без учета выраженности повышения IgG4 и не предлагали альтернативной замены продуктов, что сказывалось на самочувствии пациентов, снижало их качество жизни, приводило к невротическим расстройствам и отказу от диеты [72].

Мы применили новый метод назначения диеты с учетом выраженности повышения IgG, который давал возможность пациентам периодически употреблять искомый продукт, исключая неудачные сочетания двух и более аллергичных составляющих пищи. Кроме того, нами была разработана система коррекции диеты с индивидуальным подбором и заменой на удовлетворяющую пациента пищу. Например: исключение куриных яиц – часто встречающаяся рекомендация, однако, у ряда пациентов отсутствует высокий уровень антител к антигенам перепелиных яиц, что позволяет добавлять их в пищу 1-2 раза в неделю. Другой пример: при ПА на мясные продукты (курицу или говядину) выявлен низкий уровень антител к аллергенам индейки и кролика, на которые можно произвести замену, предупреждая развитие стресса и ЖДА. В случае ЖДА, важно при составлении диеты провести консультацию с гематологом, учитывать уровень гемоглобина и эритроцитов, ферритина у пациентов, прежде чем исключать красные сорта мяса. Необходимо не только ограничение, но и грамотная замена продуктов: вместо коровьего молока рекомендуется употреблять безлактозное молоко, молоко растительное – овсяное, миндальное, соевое, кокосовое, вместо кофе пить цикорий, пшеничную муку для выпечки заменять на рисовую,

гречневую, амарантовую, полбяную, муку без дрожжей. Такой подход позволил нам добиться сокращения частоты приступов М и при этом исключить у пациентов появления негативного стресса, снижения веса, анемию и прочие нежелательные явления, которые возникают при длительном соблюдении строгой диеты.

Предложенный нами комплексный подход включал также обязательное назначение санации ротоглотки с последующим применением пробиотиков для коррекции микробного дисбаланса. Эффективность пробиотиков у пациентов с М была показана в нескольких более ранних работах [190, 158, 191]. В исследовании Хие У [59] пациенты с диагнозом М и СРК были рандомизированы на три группы для лечения (IgG-ЭД, пробиотиками, ЭД в сочетании с пробиотиками), и было показано, что именно сочетанная терапия дала наилучшие результаты в плане лечения обоих расстройств.

В итоге через месяц применения разработанной комплексной терапии улучшение показателей мигренозных приступов отмечалось у большинства пациентов (таблица 8). Число дней и интенсивность головной боли, а также кратность приема противомигренозных препаратов сократилась более чем у 90% человек (рисунок 18, 19 и 20). Необходимо подчеркнуть, что у половины пациентов не наблюдалось ни одного приступа за месяц, тогда как до начала терапии количество дней с М в среднем по группе составляло 9,12 в месяц, а интенсивность боли 87% больных оценивало как сильную (от 7 до 10 баллов ВАШ), (рисунок 19). Соответственно повышение качества жизни по оценке MIDAS отметили 92% наших пациентов (36 человек – рисунок 21 А и Б). Кроме улучшения головных болей, у 95% человек (рисунок 22 А) выявлялось достоверное снижение суммарного показателя ЖКТ дисфункции (таблица 9), причем на терапию положительно откликнулись все симптомы нарушений ЖКТ (рисунок 22 Б), что свидетельствует о тесной взаимосвязи по оси мозг-кишечник в целом и о возможности общих патогенетических звеньев ЖКТ дисфункции и М в частности.

В целом, проведенное нами лечение пациентов с М демонстрирует положительное влияние индивидуально подобранной комплексной терапии,

включающей ЭД и нормализацию микробиома ЖКТ и ВДП, на ГБ, ЖКТ симптоматику и качество жизни лиц с М и коморбидной хронической патологией ЖКТ и ВДП. Мы полагаем, что профилактика и лечение коморбидных нарушений во многом являются залогом успешного лечения М, в большинстве случаев позволяют предотвратить прогрессирование (хронизацию) М и безусловно улучшают качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с М обнаружены коморбидные заболевания ВДП и ЖКТ;
2. Анализ микробиома ротоглотки методом МСММ показал изменения у всех пациентов с М, которые включали: достоверное снижение содержания нормальной микрофлоры – *бифидобактерий*, и повышение содержания ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, свойственных для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ;
3. Для пациентов с М характерно наличие пищевой аллергии замедленного типа, а именно повышение специфических IgG4 на часто употребляемые продукты: пищевые аллергены коровьего молока (лактоза), пшеничной муки (глютен), белку и желтку куриного и перепелиного яйца, говядины, картофеля, сладкого перца и кофе;
4. У пациентов с ХМ найдена достоверная прямая взаимосвязь между интенсивностью головных болей и повышенными титрами специфических антител IgG4 к аллергенам пшеничной муки (коэф. кор=0,7);
5. У пациентов с М выявлена прямая зависимость увеличения титров IgG4 к аллергенам пшеничной муки и повышения концентрации вирусов *Herpes spp.*, *Epstein-Barr* и *микроскопических грибов*.
6. Показано достоверное улучшение параметров головной боли (числа дней и интенсивности ГБ, кратности приема препаратов и суммарного показателя MIDAS) и ЖКТ дисфункции у пациентов с М (в том числе хронической формой) на фоне индивидуально подобранной комплексной терапии, включающей ЭД и нормализацию микробиома ЖКТ и ВДП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется всем пациентам с М проводить тестирование пищевой чувствительности IgG4 (метод ИФА) для выявления пищевой аллергии замедленного типа и назначения соответствующей элиминационной заместительной диеты;
2. Рекомендуется всем пациентам с М проводить МСММ на выявление дисбиоза ротоглотки с целью коррекции;
3. Рекомендуется назначение индивидуальных протоколов питания с учетом результатов анализов на IgG4 и выявления дисбиоза ЖКТ.
4. Ведение дневников питания пациентами с М поможет идентифицировать и лучше понимать пищевые триггеры.
5. При обнаружении дисбиотической микробиоты ротоглотки у пациентов с М со сниженным уровнем полезных микробов, таких как *лактобациллы* или *бифидобактерии*, разработать план лечения, включающий пробиотики, пребиотики и диетические модификации для восстановления баланса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНС	–	автономная нервная система
АКТГ	–	адренокортикотропный гормон
АШ	–	анафилактический шок
БАС	–	боковой амиотрофический склероз
БН	–	блуждающий нерв
ВАШ	–	визуально-аналоговая шкала
ВДП	–	верхние дыхательные пути
ВЗК	–	воспалительные заболевания кишечника
ВНС	–	вегетативная нервная система
ГАМК	–	гамма-аминомасляная кислота
ГПА	–	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
ГБ	–	головная боль
ГЭБ	–	гематоэнцефалический барьер
ДГБ	–	дневник головной боли
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИФА	–	метод иммуноферментного анализа
КД	–	кетогенная диета
КТРФ	–	кортикотропин релизинг фактор
КЦЖК	–	короткоцепочечные жирные кислоты
ЛИГБ	–	лекарственно-индуцированная головная боль
ЛПС	–	липополисахариды
М	–	мигрень
МА	–	мигрень с аурой
МБА	–	мигрень без ауры
МСММ	–	масспектрометрия

НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
ПА	–	пищевая аллергия
РС	–	Рассеянный склероз
СРК	–	синдром раздраженного кишечника
СНД	–	стандартная низкокалорийная диета
ФКР	–	функциональное кишечное расстройство
ХМ	–	хроническая мигрень
ЦВЗ	–	цереброваскулярные заболевания
ЦМВ	–	цитомегаловирус
ЦНС	–	центральная нервная система
ЭНС	–	энтеральная нервная система
ЭМ	–	эпизодическая мигрень
ЭПБ	–	Эпштейна Барр вирус
ЭД	–	элиминационная диета
ЯБ 12	–	язвенная болезнь 12-перстной кишки
α -MSH	–	альфа-меланоцит стимулирующий гормон
BoNTA	–	ботулинический токсин
CGRP	–	ген кальцитонин связанный пептид
GSRS	–	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
НIT	–	шкала/опросник мигрени
HP	–	Helicobacter pylori
HT	–	серотонин
IL-1B	–	интерлейкин 1 бета
IL-6	–	интерлейкин-6
IL-8	–	интерлейкин -8
IL-10	–	интерлейкин-10
MIDAS	–	Migraine Disability Assessment Scale

MSQ	–	Миннесотский опросник удовлетворенности работой
NPY	–	нейропептид
NTG	–	нитроглицерин
PACAP	–	полипептид аденилатциклаза гипофиза
SAS	–	шкала социальных способностей
SP	–	вещество (субстанция) P
TNF α	–	фактор некроза опухоли
VIP	–	вазоактивный кишечный пептид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова [и др.]; под редакцией Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова. – Москва: Издательство Педиатр, 2020. – 259 с. – ISBN 9785 – 6042577– 2– 2.
2. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. / Е.Г. Филатова, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т.12. – №.4. – С.4 – 14.
3. Копишинская, С.В. Неврологические синдромы целиакии /С.В. Копишинская, С.С.Никитин // Медицинский алфавит. – 2020. – №33. – С. 39-48.
4. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения / Г. А. Осипов, В.П. Новикова, Н.Б. Бойко [и др.] // Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург. – 2013. – С. 12-22.
5. Мигрень (патогенез, клиника, лечение) / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец, А.Ю. Соколов // Москва. МЕДпресс. – 2011. Библиогр.: С. 213-255. - ISBN 978-5-98322-764.
6. Осипов, Г.А. Сравнительное хромато-масс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника. / Г.А. Осипов, А.И. Парфенов, П.О. Богомолов // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2001. – №1. – С. 54-69.
7. Осипов, Г.А. Микроэкология человека в норме и патологии по данным масс-спектрометрии микробных маркеров. / Г.А. Осипов, Г.Г. Родионов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. Биологические проблемы. – 2013. – №2. – С. 43-53.
8. Осипов, Г.А. Опыт применения масс-спектрометрии микробных маркеров в лабораторной диагностике. / Г.А. Осипов, Н.Н. Зыбина, Г.Г. Родионов // Медицинский алфавит. – 2013. – Т.1. – №3. – С. – 64-67

9. Осипов, Г.А. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике. / Г.А. Осипов, Г.Г. Родионов // Поликлиника. Спецвыпуск: Лаборатория ЛПУ. – 2013. – №2. – С. 68-73.

10. Патент № RU 2 781 099 C1 Российская Федерация, МПК G01N33/53 (2006.01); G01N33/68. (2006.01). Способ лечения эпизодической мигрени: № 2021129857: заявл. 13.10.2021: опубл. 05.10.2022 / Найдёнова И. Л., Симонова А. В., Данилов А. Б. // Patents.Google: официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU 2781099C1/ru>.

11. Роль пищевой аллергии как провоцирующего фактора мигрени / И.Л. Найдёнова, А.В. Симонова, А.Б. Данилов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2023. – Т.123. – №8. – С. 56-61.

12. Состояние микробиома ротоглотки у пациентов с мигренью / И.Л. Найдёнова, А.В. Симонова, А.Б. Данилов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2023. – Т.123. – №2. – С.112-119.

13. Сравнительная оценка микробиоценоза слюны и ротоглотки у пациентов с мигренью / И.Л. Найдёнова, А.В. Симонова, А.Б. Данилов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2024. – Т.124. – №4. – С. 55-62.

14. Сергеев, А.В. Центральная нейрональная гипервозбудимость – предрасположенность к мигрени. / А.В. Сергеев, Г.Р. Табеева, Ю.Э. Азимова // Российский журнал боли. – 2010. – Т.2. – №27. – С. 3-11.

15. Табеева, Г.Р. Мигрень. / Г.Р. Табеева, Н.Н. Яхно // Москва: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с. – ISBN 978-5-9704-1972-4.

16. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология Национальное Руководство Краткое издание / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина // Москва: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 640 с. – ISBN 978-5-9704-2101-7.

17. A 16S rRNA gene sequencing based study of oral microbiota in migraine patients in China. / W. Jiang, T. Wang, C. Liu [et al.] // Bioengineered. – 2021.– Vol.12. – № 1. – P. 2523-2533.

18. A Preliminary Study on Change of Serum Immunoglobulin G Glycosylation in Patients With Migraine. / J. Xu, Y. Wang, Y. Han [et al.] // *Front Neurol.* – 2022. – №13. – P. 860555.
19. Albenberg, L.G. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. / L.G. Albenberg, G.D. Wu // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146. – № 6. – P. 1564–1572.
20. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. / G.L.J. Onderwater, W.P.J. van Oosterhout, G.G. Schoonman [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2019. – № 4. – P. 588-595.
21. Allergen-specific IgE and IgG4 patterns among patients with different allergic diseases. / O. Smoldovskaya, G. Feyzkhanova, S. Voloshin [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2018. – Vol.11. – №1. – P. 35.
22. Arroyave Herna´ndez, C.M. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. / C.M. Arroyave Herna´ndez, Pinto M. Echevarri´a, Montiel H.L. Herna´ndez // *Rev Alerg Mex.* – 2007. – №54. – P. 162–168.
23. Ashina, M. Migraine. / M. Ashina // *N. Engl. J. Med.* 2020. – Vol. 383. – №19 – P.1866-1876.
24. Association between functional gastrointestinal disorders and migraine in children and adolescents: a case-control study / J. Le Gal, J.F. Michel, V.E. Rinaldi [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* –2016. – №2. – P. 114-121.
25. Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Migraine: A Systematic Review. / S. Sethia, T. Batool, Z. Bambhroliya [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol.15.– №7. – DOI:10.7759/cureus.42747.
26. Association between human herpes simplex virus and severe headache or migraine among aged 20-49 years: a cross-sectional study. / T. Zheng, L. Jiang, G. Li [et al.] // *Front Neurol.* – 2024. – Vol. 15. – DOI: 10.3389/fneur.2024.1476863.
27. Association of diet and headache. / S. Razeghi Jahromi, Z. Ghorbani, P. Martelletti [et al.] // *J. Headache Pain.* –2019. – Vol. 20. –№ 1. – P.106.

28. Association of Helicobacter pylori with migraine headaches and the effects of this infection and its eradication on the migraine characteristics in adults: A comprehensive systematic review and meta-analysis. / R. Bawand, M. Ghiasian, M. Samadyan, S. Qaderi // Helicobacter.– 2023. – Vol. 28. – №5.

29. Association of Migraine and Irritable Bowel Syndrome in Saudi Arabia: A Nationwide Survey. / K.A. Bin Abdulrahman, N.S. Alenazi, S.B. Albishri, F.F. Alshehri // Biomed Res Int. – 2022.

30. Association of Migraine with Its Comorbidities and Food Specific Immunoglobulin G Antibodies and Inflammatory Cytokines: Cross-Sectional Clinical Research. / Z. Zhao, H. Jin, Y. Yin [et al.] // J Pain Res. – 2021. – Vol.14. – P. 2359-2368.

31. Associations between adherence to dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and migraine headache severity and duration among women. /A. Mirzababaei, F. Khorsha, M. Togha [et al.] // Nutritional Neuroscience. – 2018. – Vol. 23. – №5. – P.335–342.

32. Associations between adherence to Mediterranean dietary pattern and frequency, duration, and severity of migraine headache: A cross-sectional study. / A. Arab, F. Khorvash, E. Karimi [et al.] // Nutritional Neuroscience. – 2023. –Vol. 26. – № 1. – P.1-10.

33. Browning, K.N. Central control of gastrointestinal motility. / K.N. Browning, R.A. Travagli // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2019. – Vol. 26. – №1. – P.11-16.

34. Cenit, M.C. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders./ M.C. Cenit, Y. Sanz, P. Codoñer-Franch // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23. –№30. – P.5486-5498.

35. Ceren, Akgör M. Dairy and Headaches: What is the Connection?. / M. Ceren Akgör, E. Ekizoğlu, A. Özge // Curr Pain Headache Rep. – 2024. – Vol. 28. – №12. – P.1255-1264.

36. Chandra, S. The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored. / S. Chandra, S.S. Sisodia, R.J. Vassar // *Mol Neurodegener.* –2023. – Vol.18. – №1.–P.9.
37. Chang, F.Y. Irritable bowel syndrome and migraine: bystanders or partners? /F.Y. Chang, C.L. Lu // *J Neurogastroenterol Motil.* –2013. –Vol.19. – №3. – P.301-311.
38. Chilson, C.N. Role of Botulinum Toxin Type A in the Prophylactic Treatment of Migraine Headaches. / C.N. Chilson, S.J. Brown // *Annals of Pharmacotherapy.* –2005. –Vol. 39.–№12. –P.2081-2085.
39. Clinical features and risk factors for irritable bowel syndrome in migraine patients. / C. Li, S. Yu, H. Li [et al.]//*Pak J Med Sci.* – 2017. –Vol. 33–№3.– P.720–725.
40. Clinical Implications of Associations between Headache and Gastrointestinal Disorders: A Study Using the Hallym Smart Clinical Data Warehouse /S.H. Lee, J.J. Lee, Y. Kwon [et al.] // *Front Neurol.* –2017. –Vol.8. – P. 526.
41. Cohen, F. From diet to disasters, lifestyle factors can affect headaches and migraine. / F. Cohen, S. Bobker // *Headache.* –2023. – Vol. 63. –P.712-713.
42. Comorbidity of gastrointestinal disorders, migraine, and tension-type headache: a cross-sectional study in Iran / F. Martami, Z. Ghorbani, M. Abolhasani [et al.] // *Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 39. – №1. – P. 63-70.
43. Comorbidity of headache and functional constipation in children: a cross-sectional survey / S. Inaloo, S.M. Dehghani, S.M. Hashemi [et al.] // *Turk J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 25. – №5. – P. 508-11.
44. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. / P.O. Vandvik, I. Wilhelmsen, C. Ihlebaek, P.G. Farup // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. – Vol. 20. – № 10. – P.1195–1203.
45. Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study. / C. Di Lorenzo, G. Coppola, M. Bracaglia [et al.]// *J Headache Pain.* – 2016. – Vol.17. – P. 58.

46. Crawford, J. Gut microbiota and migraine. / J. Crawford, S. Liu, F. Tao // *Neurobiol Pain.* – 2022. – Vol.11.
47. Current clinical practice in disabling and chronic migraine in the primary care setting: results from the European My-LIFE anamnesis survey. / P. Ryvlin, K. Skorobogatykh, A. Negro [et al.] // *BMC Neurol.* – 2021. – Vol. 21.– №1.
48. Dash, S. Understanding the Role of the Gut Microbiome in Brain Development and Its Association With Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. / S. Dash, Y.A. Syed, M.R. Khan // *Front Cell Dev Biol.* – 2022. – Vol.4. – №10.
49. Diagnosis and management of migraine in ten steps /A.K. Eigenbrodt, H. Ashina, S. Khan [et al.] // *Nat Rev Neurol.* – 2021. – Vol. 17.– №8. – P.501-514.
50. Diet Diversity Is Associated with Beta but not Alpha Diversity of Pika Gut Microbiota / H. Li, T. Li, D.E. Beasley [et al.] // *Front Microbiol.* – 2016. – Vol. 27. – №7. – P.1169.
51. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomized, crossover trial. / K. Alpay, M. Ertas, E.K. Orhan [et al.] // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30. – №7. – P.829-837.
52. Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: a benefit of short-chain fatty acids / J.M. Li, R. Yu, L.P. Zhang [et al.] // *Microbiome.* – 2019. – Vol. 7. –№1. – P. 98.
53. Diet-induced changes in n-3- and n-6-derived endocannabinoids and reductions in headache pain and psychological distress. / C.E. Ramsden, D. Zamora, A. Makriyannis [et al.]// *J Pain.* – 2015. –Vol. 16. – №8. – P.707-716.
54. Distinct food triggers for migraine, medication overuse headache and irritable bowel syndrome. /M. Ceren Akgor, D. Vuralli, D.H. Sucu [et al.] // *J Clin Med.* 2023. – Vol.12. – №20. – DOI: 10.3390/jcm12206488.
55. Do, T.P. Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. / T.P. Do, J. Hvedstrup, H.W. Schytz // *Acta Neurol Scand.* – 2018. – Vol. 137– № 5. – P. 442-451.

56. Doulberis, M. Is there an Association between Migraine and Gastrointestinal Disorders? / M. Doulberis, C. Saleh, S. Beyenburg // *J Clin Neurol.* – 2017. – Vol. 13. – №3. – P.215-226.

57. Dysbiosis and migraine headaches in adults with celiac disease. / H. Qasim, M. Nasr, A. Mohammad [et al.]//*Cureus.*–2022.–Vol.14.–№8.–DOI: 10.7759/cureus.28346.

58. Early and long period follow-up results of low glycemic index diet for migraine prophylaxis. / G. Evcili, U. Utku, M.N. Öğün, G. Özdemir // *Agri.* – 2018. Vol. 30 – №1. – P. 8-11.

59. Effects of Diet Based on IgG Elimination Combined with Probiotics on Migraine Plus Irritable Bowel Syndrome. / Y. Xie, G. Zhou, Y. Xu [et al.]// *Pain Res Manag.* – 2019. – DOI: 10.1155/2019/7890461.

60. Effects of omega-3 fatty acids on the frequency, severity, and duration of migraine attacks: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. /L. Maghsoumi-Norouzabad, A. Mansoori, R. Abed, F. Shishehbor [et al.]// *Nutritional Neuroscience.* – 2018. – №9. – P. 614-623.

61. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. / M. Ashina, J.M. Cohen, M. Galic [et al.] // *J Headache Pain.* – 2021. – Vol. 22. №1– P. 68.

62. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. /B.K. Rasmussen, R. Jensen, M. Schroll, J. Olesen // *J Clin Epidemiol.* – 1991. – Vol. 44. – №11. – P. 1147-1157.

63. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). / S. Sacco, M. Braschinsky, A. Ducros [et al.] // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol.21.– №1. – P.76.

64. Evaluation of the relationship between migraine disorder and oral comorbidities: multicenter randomized clinical trial. / C. Peşkersoy, Ş. Peker, A. Kaya [et al.]// Turk J Med Sci. – 2016. – Vol.46. – №3. – P.712–718.

65. Farzi, A. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. /A. Farzi, E.E. Fröhlich, P. Holzer // Neurotherapeutics. – 2018. – Vol. 15. – №1. – P.5-22.

66. Food Allergies and IBS: Lights and Shadows. / A. Pasta, E. Formisano, F. Calabrese [et al.]// Nutrients. – 2024. – Vol. 16. – №2. – P. 265.

67. Food Allergies and Intolerances: A Clinical Approach to the Diagnosis and Management of Adverse Reactions to Food. /F. Onyimba, S.E. Crowe, S. Johnson, J. Leung // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2021. – Vol. 19. – №11. – P. 2230-2240.

68. Foster, J.A. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome / J.A. Foster, L. Rinaman, J.F. Cryan // Neurobiol Stress. – 2017. – №7. – P.124-136.

69. Galland, L. The gut microbiome and the brain. / L. Galland // J Med Food.– 2014. – Vol.17 – №12. – P.1261–1272.

70. Gastric stasis in migraineurs: etiology, characteristics, and clinical and therapeutic implications. / S.K. Aurora, S. Papapetropoulos, S.H. Kori [et al.] // Cephalalgia. – 2013. – Vol. 33. – № 6. – P. 408–415.

71. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. / C.R. Cámara-Lemarroy, R. Rodríguez-Gutierrez, R. Monreal-Robles, A. Marfil-Rivera // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – № 36. – P. 8149-8160.

72. Gazerani, P. A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. / P. Gazerani // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2021. – № 17. – P. 435–451.

73. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study. / L.J. Stovner, E. Nichols, T.J. Steiner [et al.]// The Lancet Neurology. – 2018. – Vol.17. – № 11. – P.954–976.

74. Geiselman, J.F. The Clinical Use of IgG Food Sensitivity Testing with Migraine Headache Patients: a Literature Review. / J.F. Geiselman // Curr Pain Headache Rep. – 2019. Vol. 23. – № 11. – P. 79.

75. Gasparini, C.F. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology / C.F. Gasparini, R.A. Smith, L.R. Griffiths // *J Headache Pain.* – 2017. Vol.18. – №1. – P. 20.
76. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / V.L. Feigin, E. Nichols, T. Alam [et al.] // *The Lancet Neurology.* – 2016. – Vol. 18. – №5. – P. 459 – 480.
77. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells / C.S. Reigstad, C.E. Salmonson, J.F. Rainey [et al.] // *Faseb J.* – 2015. – №29. – P.1395–1403.
78. Gut Microbiota Dysbiosis Enhances Migraine-Like Pain Via TNF α Upregulation. / Y. Tang, S. Liu, H. Shu [et al.] // *Mol Neurobiol.* – 2020. – № 57. – P.461–468.
79. Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism / J. Gao, K. Xu, H. Liu [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2018. – Vol. 8. – P.13.
80. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease / T.R. Sampson, J.W. Debelius, T. Thron [et al.] // *Cell.* – 2016. – Vol.167. – №6. – P.1469 - 1480.
81. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review / M. Arzani, S.R. Jahromi, Z. Ghorbani [et al.] // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21. – №1. – P.15.
82. Hammond, C. Unproven diagnostic tests for food allergy. / C. Hammond, J.A. Lieberman // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2018. – Vol. 38. – №1. – P.153–163.
83. Han, X. Non-Pharmacological Treatment for Chronic Migraine / X. Han, S. Yu // *Curr Pain Headache Rep.* – 2023. – Vol.27. – № 11. – P. 663-672.
84. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. – 2018. – Vol. 38. – №1. – P.1-211.
85. Headache Diagnosis in Children and Adolescents. / V.A. Patel, J. Liaw, R.A. Saadi [et al.] // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2022. – Vol.55 – №3. – P. 633-647.

86. Health benefits of probiotics: a review. /M. Kechagia, D. Basoulis, S. Konstantopoulou[et al.]// *ISRN Nutr.* – 2013. – P.481651.–DOI: 10.5402/2013/481651.
87. Hecht, K. Dietary Modification and Migraine Relief. / K. Hecht, L. Au; edited by Shah S. Migraine. Springer Cham. – 2021.–175–209 p. – ISBN978-3-030-75238-5.
88. Heiss, C.N. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. / C.N. Heiss, L.E. Olofsson// *J Neuroendocrinol.* – 2019. – №5.–DOI: 10.1111/jne.12684.
89. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome / F. De Filippis, N. Pellegrini, L. Vannini [et al.]// *Gut.* – 2016. –Vol. 65– №11. – P. 1812–1821.
90. Hoffmann, J. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? / J. Hoffmann, A. Recober // *Curr Pain Headache Rep.* – 2013. – №10 – P. 370.
91. Holzer, P. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain axis in health and disease / P. Holzer, A. Farzi // *Biology, Medicine Springer.* – 2014. – P.195–219.
92. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. / E.I. Aydinlar, P.Y. Dikmen, A. Tiftikci [et al.]// *Headache.* –2013. –Vol. 53.– №3.–P.514-525.
93. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. / Q. Ma, C. Xing, W. Long [et al.]// *J. Neuroinflammation.* – 2019. – Vol.16.– №1. – P. 53.
94. Increased expression of IL-10 and IL-12 (p40) mRNA in helicobacter pylori infected gastric mucosa: relation to bacterial cag status and peptic ulceration /N. Hida, T. Jr. Shimoyama, P. Neville [et al.]// *J Clin Pathol.* – 1999. – Vol. 52.– № 9. – P. 658–664.
95. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis / J.M. Yano, K. Yu, G.P. Donaldson [et al.]// *Cell.* – 2015. –Vol.161–P. 264–276.
96. Insights from triggers and prodromal symptoms on how migraine attacks start: The threshold hypothesis. /G. Sebastianelli, A.Ç. Atalar, I. Cetta [et al.] // *Cephalalgia.* – 2024.–Vol.44.–№10. – P. 1177.

97. Is *Helicobacter pylori* the infectious trigger for headache?: A review. / L. Savi, D.G. Ribaldone, S. Fagoonee, R. Pellicano // *Infect Disord Drug Targets*. – 2013. — Vol. 13. – № 5. – P. 313 – 317.

98. Jang, H.J. A Narrative Review on the Advance of Probiotics to Metabiotics. / H.J. Jang, N.K. Lee, H.D. Paik // *J Microbiol Biotechnol*. – 2024. –Vol. 34. – №3. – P.487–494.

99. Kennis, K. Diagnosis and management of headaches in young people and adults: Nice guideline. / K. Kennis, D. Kernick, N. O'Flynn // *Br J Gen Pract*. – 2013. – Vol.63. – №613. – P. 443 – 445.

100. Keshavarzian, A. Gut microbiota dysbiosis and neurologic diseases: New Horizon with potential diagnostic and therapeutic impact. /A. Keshavarzian, S.S. Sisodia//*Neurotherapeutics*. – 2024.–Vol.21.–№6.

101. Kim, J. Association between Gastrointestinal Diseases and Migraine. /J. Kim, S. Lee, K. Rhew// *Int J Environ Res Public Health*. – 2022.–Vol.19. – № 7– P.4018.

102. Kopchak, O. Feature of gut microbiota in patients with migraine and healthy individuals. / O. Kopchak, O. Hrytsenko // *Georgian Med News*. – 2022.– №327. – P.13-17.

103. Kumar, P.S. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. / P.S. Kumar // *J Physiol*. – 2017.–Vol.595.– № 2.– P.465-476.

104. Lankarani, K.B. Association of Gastrointestinal Functional Disorders and Migraine Headache: a Population Base study. / K.B. Lankarani, M. Akbari, R. Tabrizi // *Middle East journal of digestive diseases*. – 2017.–Vol. 9. – № 3. – P.139–145.

105. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences. / G. Morris, B.S. Fernandes, B.K. Puri [et al.] // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2018. –Vol. 52. – № 10. – P. 924 – 948.

106. Lee, J.T. Microbiome and disease in the upper airway. / J.T. Lee, C.M. Kim, V. Ramakrishnan // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2019. – № 1. – P.1– 6.

107. Linking Migraine to Gut Dysbiosis and Chronic Non-Communicable Diseases. / M. Di Lauro, C. Guerriero, K. Cornali [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – №20.–P.4327.
108. Lipopolysaccharide, VE-cadherin, HMGB1, and HIF-1 α levels are elevated in the systemic circulation in chronic migraine patients with medication overuse headache: evidence of leaky gut and inflammation. / D. Vuralli, M. Ceren Akgor, H. Gok Dagidir [et al.]// *J Headache Pain*. –2024. – Vol. 25 – №1. – P.23.
109. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. /M. Ashina, P.J. Goadsby, U. Reuter [et al.]//*Eur J Neurol*.–2021.– №5.– P.1716-1725.
110. Low adherence to the guideline for the acute treatment of migraine. /A. Olesen, H.W. Schytz, S.R. Ostrowski [et al.]// *Sci Rep*. – 2022.– №12.–P.8487
111. Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. /L.A. Ferrara, D. Pacioni, V. Di Fronzo [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2015.– №4.– P.370-375.
112. Lung pathology due to hRSV infection impairs blood-brain barrier permeability enabling astrocyte infection and a long-lasting inflammation in the CNS. /K. Bohmwald, J.A. Soto, C. Andrade-Parra [et al.]//*Brain Behav Immun*. – 2021.– №91.– P.159-171.
113. Maqsood, R. The gut-brain Axis, BDNF. / R. Maqsood, T.W. Stone // *NMDA and CNS Disorders Neurochem Res*. – 2016. – Vol.41.– № 11.– P.2819–2835.
114. Mayer, E.A. The Gut-Brain Axis. / E.A. Mayer, K. Nance, S. Chen // *Annu Rev Med*. – 2022. – № 73. – P. – 439 – 453.
115. Margolis, K.G. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. /K.G. Margolis, J.F. Cryan, E.A. Mayer// *Gastroenterology*. – 2021.– Vol. 160.– № 5.– P.1486-1501.
116. Martelletti, P. Migraine in medicine. /P. Martelletti; Cham. Springer International Publishing, 2022. – 640 p.; ISBN – 9783030973582.

117. Mawe, G.M. Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets. / G.M. Mawe, J.M. Hoffman // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013.– Vol.10.– № 8. – P. 473-486.
118. Medication overuse and drug addiction: a narrative review from addiction perspective. / T.T. Takahashi, R. Ornello, G. Quatrosi [et al.]// *European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). J Headache Pain.* – 2021.– Vol. 22.– № 1. – P.32.
119. Mehle, M.E. Sinus Headache, Migraine, and the Otolaryngologist. / M.E. Mehle; *Headache.* Springer International Publishing AG, 2017. – 91–111 p.; ISBN 978-3-319-50375-2.
120. Mehle, M.E. Migraine and allergy: a review and clinical update. / M.E. Mehle // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2012. – Vol.12.– №3. – P.240-245.
121. Metabolomics and 16S rRNA Gene Sequencing Analyses of Changes in the Intestinal Flora and Biomarkers Induced by Gastrodia-Uncaria Treatment in a Rat Model of Chronic Migraine. / Z. Wen, M. He, C. Peng [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2019.– № 10. – P.1425.
122. Microbial signature in IgE-mediated food allergies. / M.R. Goldberg, H. Mor, D. Magid Neriya [et al.] // *Genome Med.*–2020.–Vol.12.–№92.– DOI.org/10.1186/s13073-020-00789-4.
123. Microbiome meets microglia in neuroinflammation and neurological disorders / R.E.N. Reyes, Z. Zhang, L. Gao [et al.] // *Asatryan Neuroimmunol. Neuroinflamm.* – 2020.– №7.–P.215–233.
124. Microbiome-based therapeutics for Parkinson's disease / A.M. Hamilton, I.N. Krout, A.C. White [et al.] // *Neurotherapeutics.* – 2024.– Vol.21.– №6.
125. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders / Y.E. Borre, G.W O'Keeffe, G. Clarke [et al.]// *Trends Mol Med.*– 2014.– №9. – P.509-518.

126. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. / R. Ornello, P. Ripa, F. Pistoia [et al.]// *J Headache Pain*. – 2015.–Vol.16.– №1. – P.27.
127. Migraine and gastrointestinal disorders in middle and old age: A UK Biobank study. / N.Z. Welander, G. Olivo, C. Pisanu [et al.] // *Brain Behav*. – 2021. – №8. – P.2291.
128. Migraine and Among the General Population in Aseer Region. / N.A. Alhammadi, R.M. Bedywi, R.A. Shawkhan [et al.] // *Cureus*. – 2023.–Vol. 15.– № 9. – P.45047.
129. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. /O. Kursun, M. Yemisci, AMJM van den Maagdenberg, H. Karatas // *J Headache Pain*. – 2021.–Vol.22.– №1. – P.55.
130. Migraine as a Disease Associated with Dysbiosis and Possible Therapy with Fecal Microbiota Transplantation. /Á. Kappéter, D. Sipos, A. Varga [et al.]// *Microorganisms*. – 2023.–Vol.11.– №8. – P.2083.
131. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. / S.van Hemert, A.C. Breedveld, J.M. Rovers [et al.]// *Front Neurol*. – 2014.– №5.–P.241.
132. Migraine Comorbidities. / D.I. Cuciureanu, C.E. Bistriceanu, G.A. Vulpoi [et al.]// *Life (Basel)*. –2024.–Vol.14.– № 174. – P.208.
133. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. / C. Di Lorenzo, G. Coppola, G. Sirianni [et al.]// *Eur J Neurol*.– 2015.– №1.–P.170–177.
134. Migraine in young females with irritable bowel syndrome: still a challenge / D. Georgescu, D. Reisz, C.V. Gurban [et al.]// *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017.– №14.–P.21-28.
135. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: A tertiary-care centre cross-sectional study. / X. Moisset, G. Bommelaer, M. Boube [et al.]// *Eur J Pain*. – 2017. – № 9. – P.1550–1560.

136. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD 2019 on behalf of Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. / T.J. Steiner, L.J. Stovner, R. Jensen [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2020. – Vol.21. – №1. – P.137.
137. Migraine, dyspepsia, and *Helicobacter pylori*: Zeroing in on the culprit. / N. Akbari, A. Hormati, E. Sharifipour [et al.] // *Iran J Neurol*. – 2019. – Vol.18. – № 1. – P.19-24.
138. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. / J.A. Cole, K.J. Rothman, H.J. Cabral [et al.] // *BMC Gastroenterol*. – 2006. – Vol.6. – №1. – P.26.
139. Migraine, inflammatory bowel disease and celiac disease: A Mendelian randomization study. / N.Z. Welander, G. Rukh, M. Rask-Andersen [et al.] // *Headache*. – 2023. – Vol.63. – P.642 – 651.
140. Migraine: epidemiology and systems of care / M. Ashina, Z. Katsarava, T.P. Do [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol.397. – №10283. – P.1485-1495.
141. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. / M. Ashina, D.C. Buse, H. Ashina [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol.397. – №10283. – P.1505-1518.
142. Migraines Are Correlated with Higher Levels of Nitrate-, Nitrite-, and Nitric Oxide-Reducing Oral Microbes in the American Gut Project Cohort. / A. Gonzalez, E. Hyde, N. Sangwan [et al.] // *mSystems ASM Journals*. – 2016. – Vol.1. – №5. – P.00105-16.
143. Moreno-Ajona, D. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment?. / D. Moreno-Ajona, A. Pérez-Rodríguez, P.J. Goadsby // *Curr Opin Neurol*. – 2020. – Vol. 3. – P.309-315.
144. Napier, B.L. Migraine Headache Treated with Famciclovir and Celecoxib: A Case Report. / B.L. Napier, M. Morimoto, E. Napier // *Perm J*. – 2018. – Vol. 22. – P.17-20.

145. New approaches to the study of the etiology and pathogenesis of migraine and patient management. The Importance of the throat microbiota. / I. Naidenova, A. Danilov, A. Simonova [et al.]; edited by Tsinslerling V.A. Springer Verlag, Chapt. 20 (20.4), 2022.– 335-339 p. – ISBN 978-3-030-96260-9.
146. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis. / R. Mittal, H.L. Debs, A.P. Patel [et al.] // J Cell Physiol. – 2017. – Vol. 232.–№ 9.– P.2359–2372.
147. Nguyen, K.V. The Evidence for Diet as a Treatment in Migraine-A Review. / K.V. Nguyen, H.W. Schytz // Nutrients. – 2024. –Vol. 16. – № 19. – P.3415.
148. Noble, E.E. Gut to brain Dysbiosis: mechanisms linking Western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. /E.E. Noble, T.M. Hsu, S.E. Kanoski // Front Behav Neurosci. – 2017. – Vol.11. – P.9.
149. Non-Pharmacological Treatment of Primary Headaches—A Focused Review. / E. Licina, A. Radojicic, M. Jeremic [et al.] // Brain Sciences. – 2023.– Vol.13.– №10.–P.1432.
150. Of Microbes and Minds: A Narrative Review on the Second Brain Aging /R. Calvani, A. Picca, M.R. Lo Monaco [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2018. – Vol. 5. – P. 53.
151. Oikonomidi, T. Reliability and Validity of the Greek Migraine Disability Assessment (MIDAS) / T. Oikonomidi, M. Vikelis, A. Artemiadis // Questionnaire. Pharmacoecon Open. – 2018. – Vol.2. – №1 – P.77-85.
152. Olsen, I. Oral microbiota and autism spectrum disorder (ASD) /I. Olsen, S.D. Hicks // J Oral Microbiol. – 2019. – Vol.12. – № 1.– P. 1702806.
153. Osipov, G.A. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. / G.A. Osipov, N.V. Verkhovtseva // Benef Microbes. – 2011. – Vol.1. – P. 63-78.
154. Özön, A.Ö. Efficacy of Diet Restriction on Migraines. /A.Ö. Özön, Ö. Karadaş, A. Özge // Noro Psikiyatrs Ars. – 2016. – Vol. 55. – №3. – P.233-237.

155. Park, J. Prebiotics, probiotics, and dietary Fiber in gastrointestinal disease. /J. Park, M.H. Floch // *Gastroenterol Clin N Am.* – 2007. – Vol.36. – №1. – P. 47–63.
156. Pascual, J. IgG-mediated allergy: a new mechanism for migraine attacks? /J. Pascual, A. Oterino // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30. – №7. – P.777-779.
157. Peripheral nervous system plasmalogens regulate Schwann cell differentiation and myelination. / T.F. da Silva, J. Eira, A.T. Lopes [et al.] // *J Clin Invest.* – 2014. – Vol.124. – №6. – P.2560-2570.
158. Potential Beneficial Effects of Probiotics on Human Migraine Headache: A Literature Review. / Y.J. Dai, H.Y. Wang, X.J. Wang [et al.] // *Pain Physician.* – 2017. – Vol. 20. –№2. – P. 251–255.
159. Potential Protective Mechanisms of Ketone Bodies in Migraine Prevention. / E.C. Gross, R.J. Klement, J. Schoenen [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – №4 – P. 811.
160. Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials. / M.M. Naghibi, R. Day, S. Stone, A. Harper // *J Clin Med.* – 2019. – Vol.8. – №9. – P.1441.
161. Proctor, D.M. The Landscape Ecology and Microbiota of the Human Nose, Mouth, and Throat. / D.M. Proctor, D.A. Relman // *Cell Host Microbe.* – 2017. – Vol. 21. – №4 – P. 421– 432.
162. Profiling lasmiditan as a treatment option for migraine / M. Curto, F. Cipolla, G.Y. Cisale [et al.]// *Expert Opin Pharmacother.* – 2020. – №2. – P. 147-153.
163. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. / A. Sarkar, S.M. Lehto, S. Harty [et al.] // *Trends Neurosci.* – 2016. – Vol. 39. – № 11. – P. 763 – 781.
164. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. – 2022. URL <https://www.R-project.org/>

165. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. / N. Mitchell, C.E. Hewitt, S. Jayakody [et al.] // *Nutr J.* – 2011. – №10. – P.85.

166. Ranjan, R. Can oral microbial infections be a risk factor for neurodegeneration? A review of the literature /R. Ranjan, A. Abhinay, M. Mishra// *Neurol India.* – 2018. – Vol. 66. – № 2. – P. 344 – 351.

167. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. / K.R. Kulich, A. Madisch, F. Pacini [et al.] / *Health Qual Life Outcomes.* – 2008. – №6. – P.12.

168. Review The bowel and migraine: update on celiac disease and irritable bowel syndrome /R.K. Cady, K. Farmer, K.J. Dexter, J. Hall// *Curr Pain Headache Rep.* – 2012. – №3 – P. 278-286.

169. Rist, P.M. Dietary patterns according to headache and migraine status: a cross-sectional study / P.M. Rist, J.E. Buring, T. Kurth // *Cephalalgia.* – 2015 – Vol. 35. – №9. – P. 767-75.

170. Roared, N. Gut microbiome and brain / N. Roared, L. Riehl, M. Kress // *Current Opinion in Supportive and Palliative Care.* – 2024. – Vol. 18. – №4. – P. 282-291.

171. Role of TNF- α in the Pathogenesis of Migraine. / A. Sudershan, S. Sudershan, I. Sharma [et al.]// *Pain Res Manag.* – 2024.– №3. – P. 1377143.

172. School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Association of diet and headache. / S. Jahromi Razeghi, Z. Ghorbani, P. Martelletti [et al.] // *J Headache Pain.* – 2019. – Vol. 20. – №1. – P. 106.

173. Selby, G. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. / G. Selby, J.W. Lance // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1960. – Vol. 23. – №1 – P. 23-32.

174. Serra, D. The Impact of Chronic Intestinal Inflammation on Brain Disorders: the Microbiota-Gut-Brain Axis / D. Serra, L.M. Almeida, TCP. Dinis // *Mol Neurobiol.* – 2019. – Vol. 56. – №10. – P. 6941 – 6951.

175. Shoemark, D.K. The microbiome and disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease. / D.K. Shoemark, S.J. Allen // *J Alzheimers Dis.* – 2015. – Vol. 43. – №3 – P.725-738.
176. Sinus headache: rhinogenic headache or migraine? An evidence-based guide to diagnosis and treatment. / Z.M. Patel, D.W. Kennedy, M. Setzen [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2013. – Vol.3. – №3.– P. 221-230.
177. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. / E.F. Verdú, P. Bercik, M. Verma-Gandhu [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – №2. – P.182 – 190.
178. Spekker, E. All Roads Lead to the Gut: The Importance of the Microbiota and Diet in Migraine. / E. Spekker, G. Nagy-Grócz // *Neurol Int.* – 2023. – Vol. 15 – №3. – P. 1174-1190.
179. Stanton, A.A. Specifically formulated ketogenic, low carbohydrate, and carnivore diets can prevent migraine: a perspective. / A.A. Stanton // *Front Nutr.* – 2024. – № 11. – DOI:10.3389/fnut.2024.1367570.
180. Steiner, T.J. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. / T.J. Steiner, L.J. Stovner, T. Vos // *J Headache Pain.* – 2021. – Vol.17. – №1. – P.104.
181. Steiner, T.J. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. / T.J. Steiner, L.J. Stovner // *Nat Rev Neurol.* – 2023. – Vol.19.– P.109 –117.
182. Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. / J. Chen, Q. Wang, A. Wang, Z. Lin // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – №9. –P.470.
183. Su, J. Association between *Helicobacter pylori* infection and migraine: a meta-analysis. /J. Su, X.Y. Zhou, G.X. Zhang// *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – №40. – P.14965-72.

184. Tai, M.S. Dietary trigger factors of migraine and tension-type headache in a South East Asian country / M.S. Tai, J.F. Yap, C.B. Goh // *J Pain Res.* – 2018. – Vol.11. – P. 1255-1261.
185. The association of dietary patterns with migraine attack frequency in migrainous women / S. Hajjarzadeh, R. Mahdavi, D. Shalilahmadi & Z. Nikniaz // *Nutritional Neuroscience.* – 2020. – Vol. – №9. – P.724-730.
186. The communication mechanism of the gut-brain axis and its effect on central nervous system diseases / S. Lu, Q. Zhao, Y. Guan [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2024. – Vol.178. – P.117207.
187. The correlation between the frequent intake of dietary migraine triggers and increased clinical features of migraine (analytical cross-sectional study from Egypt). /A.I. Fayed, H. Emam, A.N. Abdel-Fattah [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14–№1. – P.4150.
188. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice / P.J. Turnbaugh, V.K. Ridaura, J.J. Faith [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2009. – Vol.1. – №6. – P.6ra14. – DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322.
189. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on migraine: a randomized, double blind, controlled trial / F. Faraji, N. Zarinfar, A.T. Zanjani, A. Morteza [et al.] // *Pain Physician.* – 2012. – Vol. 15 – №6. – P.495-498.
190. The effects of a multispecies probiotic on migraine and markers of intestinal permeability-results of a randomized placebo-controlled study. / N.M. de Roos, S. van Hemert, J.M.P. Rovers. [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2017. – Vol.71– №12. – P.1455-1462.
191. The effects of a multispecies probiotic supplement on inflammatory markers and episodic and chronic migraine characteristics: A randomized double-blind controlled trial. / F. Martami, M. Togha, M. Seifishahpar [et al.]// *Cephalalgia.* – 2019. – Vol.39. – № 7.– P. 841-853.
192. The Gut Microbiome and the Big Eight. / C. Suther, M.D. Moore, A. Beigelman, Y. Zhou // *Nutrients.* – 2020. – Vol.12.– №12 – P.3728.

193. The gut microbiome modulates nitroglycerin-induced migraine-related hyperalgesia in mice. / L. Kang, W. Tang, Y. Zhang [et al.]// *Cephalalgia*. – 2022. – Vol.42. – №6. – P.490 – 499.
194. The Gut-Brain Axis in Neurodevelopmental Disorders: Mechanistic Insights, Clinical Implications, and Public Health Strategies. / Nicholas A. Kerna, Dabeluchi C. Ngwu, Chukwuemeka O. Keke [et al.] // *Advance. Authorea*. – 2024.
195. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. / M. Carabotti, A. Scirocco, M.A. Maselli, C Severi // *Ann Gastroenterol*. –2015. – Vol.28. №2. – P. 203-209.
196. The Healthy Eating Plate Advice for Migraine Prevention: An Interventional Study. / C. Altamura, G. Cecchi, M. Bravo [et al.]// *Nutrients*. – 2020. – Vol.12 – №6. – P.1579.
197. The Impact of Food Specific IgG Antibodies on Migraine and Its Comorbidities. / Z.M. Zhao, M.M. Yang, X.S. Zhao [et al.] // *Immun Inflamm Dis*. – 2024. – №11. – P.70056.
198. The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. / S. Kitamoto, H. Nagao-Kitamoto, Y. Jiao [et al.] // *Cell*. – 2020 – Vol.182.– №2. – P.447-462.
199. The Ketogenic Diet in the Prevention of Migraines in the Elderly / M. Fila, J. Chojnacki, E. Pawlowska [et al.] // *Nutrients*. –2023. – Vol.15– №23. – P.4998.
200. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. / G. Clarke, S. Grenham, P. Scully [et al.] // *Mol Psychiatry*. – 2013.– Vol.18 – №6.– P. 666–673.
201. The Microbiota/Microbiome and the Gut-Brain Axis: How Much Do They Matter in Psychiatry? / D. Marazziti, B. Buccianelli, S. Palermo [et al.] // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol.11 – №8 – P.760.
202. The Microbiota-Gut-Brain Axis. / J.F. Cryan, K.J. O'Riordan, C.S.M. Cowan [et al.] // *Physiol Rev*. – 2019. – Vol. 99. – №4. – P.1877-2013.

203. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. / S. Cusotto, K.V. Sandhu, T.G. Dinan, J.F. Cryan // *Front Neuroendocrinol.* –2018. – Vol. 51.– P. 80-101.

204. The Prevalence of Migraine in Inflammatory Bowel Disease, a Systematic Review and Meta-Analysis. / H. Olfati, O. Mirmosayyeb, A.M. Hosseinabadi, M. Ghajarzadeh // *Int J Prev Med.* –2023. – №14. – P.66.

205. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. / S. Zhu, Y. Jiang, K. Xu [et al.] // *J Neuroinflammation.* – 2020. – Vol.17 – №1. – P.25.

206. The putative role of neuroinflammation in the complex pathophysiology of migraine: From bench to bedside. / L. Biscetti, E. Cresta, L.M. Cupini [et al.] // *Neurobiol Dis.* – 2023. – Vol.180. – P.106072.

207. The relation of adherence to the DASH diet with migraine attack frequency and pain intensity in Iranian women: a cross-sectional study. / S. Hajjarzadeh, F. Bakhshimoghaddam, M. Behrouz [et al.] // *Nutritional Neuroscience.* – 2024. – №4. – P.353-360.

208. The role of cytokines in migraine: a systematic review /J. Thuraiayah, M. Erritzoe-Jervild, H.M. Al-Khazali [et al.] // *Cephalalgia.* – 2022. – №42. – P. 1565-1588

209. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. / N.A. Hindiyyeh, N. Zhang, M. Farrar [et al.] // *Headache.* – 2020. –Vol.60. – № 7.– P.1300-1316.

210. The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine: a case-control study. / F. Martami, S. Razeghi Jahromi, M. Togha [et al.] // *Neurol Sci.* –2018. – Vol. 39. – №10. – P.1741-1749.

211. Thinking outside the brain: Gut microbiome influence on innate immunity within neurodegenerative disease / A.R. Merchak, M.L. Bolen, M.G. Tansey, K.B. Menees // *Neurotherapeutics.* – 2024.–Vol.21.–№6.

212. Treatment Alleviates Pathological Signs of Migraine and Related Intestinal Alterations in a Mouse Model of NTG-Induced Migraine. / M. Lanza, A. Filippone, A. Ardizzone [et al.] // *SCFA Cells.* – 2021. – Vol.10.–№ 10. – P.2756.

213. Turnbull, J.L. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances / J. L. Turnbull, H. N. Adams, D. A. Gorard // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2015. – Vol. 41. – №. 1. – P. 3-25.
214. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. / V. Rothhammer, I.D. Mascanfroni, L. Bunse [et al.] // *Nat Med*. – 2016. – Vol.22. – №6. – P.586-597.
215. Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. / E. Bentivegna, S. Galastri, D. Onan, P. Martelletti // *Adv Ther*. – 2024. – Vol. 41. – №1.– P.1-13.
216. Wang, H.X. Gut Microbiota-brain Axis. / H.X. Wang, Y.P. Wang // *Chinese Medical Journal Chin Med J (Engl)*. – 2016. – Vol.129. – №19. – P.2373-2380.
217. Wei, P. Neuropeptides in gut-brain axis and their influence on host immunity and stress. / P. Wei, C. Keller, L.Li // *Comput Struct Biotechnol J*. – 2020. – №18. – P.843-851.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Критерии диагностики мигрени

Международная классификация головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [84]. В соответствии с МКГБ-3 выделяют три формы мигрени:

- мигрень без ауры (МБА, до 80% случаев)
- мигрень с аурой (МА, до 20% случаев)
- хроническая мигрень (ХМ).

Диагностические критерии МБА МКГБ-3:

А. По меньшей мере пять приступов, отвечающих критериям В–D.

В. Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при отсутствии эффекта от лечения).

С. ГБ имеет как минимум две из следующих четырех характеристик:

- 1) односторонняя локализация,
- 2) пульсирующий характер,
- 3) средняя или выраженная по интенсивности боль,
- 4) ГБ усиливается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба или подъем по лестнице).

D. ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:

- 1) тошнота и/или рвота,
- 2) фото- и фонофобия.

E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Диагностические критерии МА МКГБ-3:

А. По меньшей мере два приступа, отвечающих критериям В и С.

В. Один или более из следующих полностью обратимых симптомов ауры:

- 1) зрительные, 2) сенсорные, 3) речевые и/или связанные с языком, 4) двигательные, 5) стволовые, 6) ретинальные.

С. По меньшей мере три из следующих шести характеристик:

- 1) как минимум один симптом ауры постепенно нарастает в течение >5 мин,

- 2) два или более симптома возникают последовательно,
- 3) каждый из отдельно взятых симптомов длится 5–60 мин,
- 4) как минимум один из симптомов ауры является односторонним,
- 5) как минимум один из симптомов ауры является положительным,
- 6) в течение 60 мин после ауры или во время не возникает ГБ.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Диагностические критерии ХМ (согласно МКГБ-3):

A. ГБ (мигреноподобная и/или подобная головной боли напряжения) ≥ 15 дней в месяц на протяжении ≥ 3 мес, удовлетворяющая критериям В и С.

B. Возникновение ≥ 5 приступов, удовлетворяющих критериям В–D классификации мигрени без ауры/или критериям В–С классификации мигрени с аурой.

C. Возникновение ГБ ≥ 8 дней в месяц в течение 3 мес, соответствующей любому из следующих критериев:

- МБА (критерии С и D),
- МА (критерии В и С),
- по мнению пациента, имелся приступ М, купированный или облегчаемый приемом препарата из группы триптанов или содержащего эрготамин.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Дневник головной боли

ИНСТРУКЦИИ ПО ЗАПОЛНЕНИЮ ДНЕВНИКА

Перед консультацией в Центре головной боли очень важно, чтобы Вы ежедневно заполняли этот дневник. Сведения, которые Вы внесете в дневник, помогут врачу правильно определить диагноз и степень тяжести Вашей головной боли (ГБ), а также оперативно назначить оптимальное для Вас лечение.

Вверху напишите свое имя (ФИО), дату рождения, а также дату, когда Вы начали заполнять дневник. Затем напротив Вопроса 1 в 1-ой колонке напишите дату (число месяца) заполнения дневника. Вы можете сразу проставить даты во всех колонках, поскольку Вам предстоит заполнять дневник ежедневно.

Пожалуйста, заполняйте дневник каждый вечер перед отходом ко сну, отмечая галочкой [✓] клетки [□] в вертикальной колонке. Эти данные представляют собой сжатую информацию о любой (ых) ГБ, если она (и) возникла (и) в этот день. Если ГБ в этот день у Вас не было, ответьте только на Вопросы 2 и 15. Если Вы завершили заполнение одной страницы дневника, пожалуйста, продолжайте на следующей странице (прилагаются несколько копий).

Ниже приведены инструкции по ответам на вопросы.

1. Укажите только число (например, 12); месяц и год указывать не нужно.
2. Отмечайте «Да» или «Нет» в клетках напротив всех вопросов, или сразу переходите к Вопросу 15 (если ГБ в этот день не было).
3. Укажите время (час в 24-часовом формате), когда Вы впервые заметили появление ГБ. Если Вы проснулись уже с головной болью, укажите время пробуждения. (Если утренняя ГБ является продолжением вечерней, поставьте в колонке знак X).
4. Укажите время (час и минуты в 24-часовом формате), когда головная боль полностью прекратилась. Если в этот день перед отходом ко сну ГБ еще сохранялась, оставьте клетку не заполненной. Если ГБ утром отсутствовала, укажите время отхода ко сну. Если ГБ утром сохранялась, поставьте X в графе этого дня, а также X в графе Вопроса 3 в следующей колонке. Продолжайте Ваши записи на следующий день обычным образом.
5. У некоторых людей в пределах 1 часа до начала ГБ отмечаются определенные зрительные нарушения. Это могут быть вспышки света, светящиеся зигзагообразные линии, «слепые» пятна или «черные дыры», присутствующие даже при закрытии глаз. Отметьте «Да», если у Вас отмечалось нечто подобное, или «Нет», если такие явления не возникали. Если Вас просто раздражал свет (см. Вопрос 12) и ничего более, отметьте «Нет».
6. Отметьте клетку, соответствующую локализации ГБ (преимущественно с одной стороны головы или с обеих сторон).
7. Хотя существует множество описаний характера ГБ, большинство ГБ являются либо «пульсирующими» (боль усиливается в такт с биением сердца) или «сжимающими» (по типу «обруча» или «каска»). Отметьте ту характеристику, которая в большей степени отражает тип Вашей ГБ.
8. Некоторые виды ГБ усиливаются даже от незначительной физической нагрузки (например, при подъеме по лестнице) или вынуждают человека избегать такой активности. Отметьте «Да», если это относится к Вашей ГБ, и «Нет», если это для Вас не характерно.
9. Интенсивность (сила) ГБ – важная составляющая диагноза. Оцените силу Вашей ГБ, отметив соответствующую клетку, если: «незначительная» ГБ это – ГБ, которая не нарушает выполнение обычных видов деятельности (т.е. Вашу работоспособность и обычную активность), «сильная» - затрудняет, но полностью не препятствует обычным видам деятельности, наконец, «очень сильная» боль – ГБ, которая полностью нарушает Вашу обычную активность. Постарайтесь оценить интенсивность ГБ в течение дня в целом. Например, если боль была незначительной в первой половине дня, а затем стала очень сильной, отметьте клетку «сильная». Если же боль на протяжении почти всего дня была очень интенсивной, отметьте «очень сильная».
10. Отметьте «Нет», если в течение дня у Вас совсем не было тошноты. Если отмечалась легкая тошнота, которая Вас почти не беспокоила, не вызвала отрыжки и позывов на рвоту, отметьте «незначительная», в случае более выраженной тошноты – «заметная».
11. Отметьте «Да» или «Нет». Отрыжка и позыв на рвоту не считается рвотой.
12. Вопрос касается обычного дневного или комнатного света, а не очень яркого света. Отметьте «Да», если обычный свет раздражал Вас или Вы пытались избежать его, путем затемнения комнаты или ношения темных очков. В противном случае отметьте «Нет».
13. Вопрос касается обычного шума, а не очень громких звуков. Отметьте «Да», если шум раздражал Вас или Вы пытались избежать его, путем уединения в тихой комнате. В противном случае отметьте «Нет».
14. Перечислите, пожалуйста, любые причины (факторы) которые, по Вашему мнению, могли вызвать ГБ. Возможно, Вы что-то съели, выпили, сделали (например, пропустили обед, провели бессонную ночь, работали физически) или были др. причины (перемена погоды, стресс, месячные).
15. Перечислите названия любых препаратов (таблетки, свечи, инъекции, назальные спреи), которые Вы принимали *от головной или любой другой боли*. Для каждого препарата укажите количество принятых доз, а также время приема (часы в 24-часовом формате) каждого из препаратов. Не указывайте препараты, принятые Вами по другим показаниям.

Рисунок Б.1 – Дневник головной боли. Инструкция по заполнению

Ф.И.О: _____ Дата рождения (д/м/г) _____

Начало заполнения дневника: _____ Окончание заполнения дневника _____

Перед заполнением дневника внимательно прочитайте инструкцию! Заполняйте одну колонку **каждый вечер**, отмечая подходящие квадратики.

1. ДАТА (день недели и число месяца)		ПНД	ВТ	СР	ЧЕТ	ПТН	СББ	ВС	ПНД	ВТ	СР	ЧЕТ	ПТН	СББ	ВС
2. Была ли у Вас сегодня ГБ? (Если нет, сразу переходите к вопросу №15)	Нет Да	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Если да, когда Вы впервые ее заметили? (ч:мин)															
4. Когда Ваша ГБ прекратилась? (ч:мин)															
5. В течение часа до начала ГБ отмечали ли Вы зрительные нарушения (выпадки света, линии-зигзаги, слепые пятна, др.)?	Нет Да	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6. Где отмечалась ГБ?	С одной стороны С обеих сторон	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7. Характер ГБ	Пульсирующая: Сжимающая:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8. Ухудшалась ли ГБ при физической активности (подъем по лестнице, др.)?	Нет Да	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9. Какова была в целом интенсивность ГБ? (см. инструкции)	Незначительная Сильная Очень сильная	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10. Была ли у Вас тошнота?	Нет Незначительная: Заметная:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11. Была ли у Вас рвота?	Нет Да	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12. Вас раздражал свет?	Нет Да	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
13. Вас раздражал звук?	Нет Да	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
14. Могло ли что-нибудь послужить причиной Вашей ГБ?	Если Да, укажите														
15. Принимали ли Вы сегодня какие-нибудь препараты от ГБ или любой другой боли															

Рисунок Б.2 – Дневник головной боли

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Шкала нетрудоспособности при мигрени (MIDAS)**ОПРОСНИК MIDAS****(Migraine Disability Assessment)****ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МИГРЕНИ
НА ПОВСЕДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ ПАЦИЕНТА**

Ответьте на следующие вопросы о головных болях, которые Вы испытывали за последние 3 месяца. Запишите ответ после каждого вопроса. Если в течение последних 3-х месяцев Вы не занимались данным видом деятельности, пишите "0".

1. Сколько учебных или рабочих дней (полных или неполных) Вы пропустили по причине головной боли за последние 3 месяца? _____ дней
 2. В течение скольких дней за последние 3 месяца Ваша трудоспособность на работе или учебе была снижена в два и более раза из-за головной боли (не считая тех дней, которые Вы указали в первом вопросе)? _____ дней
 3. Сколько дней за последние 3 месяца Вы не занимались домашними делами или не делали домашнее задание из-за головной боли? _____ дней
 4. Сколько дней за последние 3 месяца продуктивность Вашей домашней работы была снижена наполовину и более по причине головной боли (не считая тех дней, которые Вы указали в третьем вопросе)? _____ дней
 5. В течение скольких дней за последние 3 месяца головная боль препятствовала Вашему участию в семейных и общественных мероприятиях или активному отдыху? _____ дней
- Итого** _____ баллов

Рисунок В.1 – Опросник MIDAS

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Шкала желудочно-кишечных симптомов (GSRS)

Прочтите перед заполнением.

Предложенные вопросы касаются Вашего самочувствия в течение прошлой недели. На каждый вопрос предлагается несколько вариантов ответов. Выберите тот ответ, который кажется Вам наиболее подходящим, и отметьте его крестиком в соответствующем квадрате.

1. Беспокоила ли Вас боль в верхней части живота или под ложечкой в течение прошедшей недели? (подразумеваются все виды болей).

- q. не беспокоили
- r. почти не беспокоили
- s. немного беспокоили
- t. беспокоили умеренно
- u. беспокоили значительно
- v. беспокоили сильно
- w. беспокоили очень сильно

2. Беспокоила ли Вас изжога в течение прошедшей недели? (Под изжогой подразумевается ощущение жжения в груди).

- q. не беспокоила
- r. почти не беспокоила
- s. немного беспокоила
- t. беспокоила умеренно
- u. беспокоила значительно
- v. беспокоила сильно
- w. беспокоила очень сильно

3. Беспокоила ли Вас отрыжка с кислым или горьким привкусом в течение прошедшей недели?

- q. не беспокоила
- r. почти не беспокоила

- s. немного беспокоила
- t. беспокоила умеренно
- u. беспокоила значительно
- v. беспокоила сильно
- w. беспокоила очень сильно

4. Беспокоили ли Вас за прошедшую неделю боли в животе натошак, сопровождающиеся желанием поест?

- q. не беспокоили
- r. почти не беспокоили
- s. немного беспокоили
- t. беспокоили умеренно
- u. беспокоили значительно
- v. беспокоили сильно
- w. беспокоили очень сильно

5. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю тошнота? (Под тошнотой понимается неприятное ощущение, которое может привести к рвоте).

- q. не беспокоила
- r. почти не беспокоила
- s. немного беспокоила
- t. беспокоила умеренно
- u. беспокоила значительно
- v. беспокоила сильно
- w. беспокоила очень сильно

6. Беспокоило ли Вас в течение последней недели урчание в животе?

- q. не беспокоило
- r. почти не беспокоило
- s. немного беспокоило
- t. беспокоило умеренно
- u. беспокоило значительно

- v. беспокоило сильно
- w. беспокоило очень сильно

7. Беспокоило ли Вас чувство распираания, переполнения, вздутие живота за прошедшую неделю?

- q. не беспокоило
- r. почти не беспокоило
- s. немного беспокоило
- t. беспокоило умеренно
- u. беспокоило значительно
- v. беспокоило сильно
- w. беспокоило очень сильно

8. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю отрыжка воздухом? (Эта отрыжка часто сочетается с уменьшением чувства вздутия, переполнения в животе).

- q. не беспокоила
- r. почти не беспокоила
- s. немного беспокоила
- t. беспокоила умеренно
- u. беспокоила значительно
- v. беспокоила сильно
- w. беспокоила очень сильно

9. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели отхождение газов через кишечник, которое сопровождается уменьшением чувства вздутия живота?

- q. не беспокоило
- r. почти не беспокоило
- s. немного беспокоило
- t. беспокоило умеренно
- u. беспокоило значительно

- v. беспокоило сильно
- w. беспокоило очень сильно

10. Беспокоили ли Вас запоры в течение прошедшей недели (затруднение при попытках опорожнить кишечник)?

- q. не беспокоили
- r. почти не беспокоили
- s. немного беспокоили
- t. беспокоили умеренно
- u. беспокоили значительно
- v. беспокоили сильно
- w. беспокоили очень сильно

11. Беспокоило ли Вас учащение стула за прошедшую неделю?

- q. не беспокоило
- r. почти не беспокоило
- s. немного беспокоило
- t. беспокоило умеренно
- u. беспокоило значительно
- v. беспокоило сильно
- w. беспокоило очень сильно

12. Беспокоил ли Вас в течение прошедшей недели неоформленный (кашицеобразный, размягченный, разжиженный) стул? Если у Вас бывает чередование неоформленного и жесткого стула, то при ответе на этот вопрос оцените только то, насколько Вас беспокоил неоформленный стул.

- q. не беспокоил
- r. почти не беспокоил
- s. немного беспокоил
- t. беспокоил умеренно
- u. беспокоил значительно
- v. беспокоил сильно

w. беспокоил очень сильно

13. Беспокоил ли Вас в течение прошедшей недели жесткий (крепкий, твердый) стул? Если у Вас бывает чередование неоформленного и жесткого стула, то при ответе на этот вопрос оцените только то, насколько Вас беспокоил жесткий стул.

q. не беспокоил

r. почти не беспокоил

s. немного беспокоил

t. беспокоил умеренно

u. беспокоил значительно

v. беспокоил сильно

w. беспокоил очень сильно

14. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю потребность безотлагательно опорожнить кишечник (желание немедленно сходить в туалет, которым Вам трудно управлять)?

q. не беспокоила

r. почти не беспокоила

s. немного беспокоила

t. беспокоила умеренно

u. беспокоила значительно

v. беспокоила сильно

w. беспокоила очень сильно

15. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели ощущение того, что Вы не можете полностью опорожнить кишечник? (Ощущение того, что после окончания дефекации кишечник не полностью пустой, несмотря на все усилия).

q. не беспокоило

r. почти не беспокоило

s. немного беспокоило

t. беспокоило умеренно

- и. беспокоило значительно
- v. беспокоило сильно
- w. беспокоило очень сильно

Таким образом, опросник состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в 5 шкал:

1. Абдоминальная боль (1, 4 вопросы).
2. Рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы).
3. Диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы).
4. Диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы).
5. Синдром запоров (10, 13, 15 вопросы).
6. Шкала суммарного измерения (1 – 15 вопросы).

Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому КЖ.