



Влияние лимбической сенситизации на эффективность терапии фреманезумабом у пациентов с мигренью

А.Ю. Тимохович^{✉1}, А.В. Бердникова^{2,3}, Н.В. Латышева^{2,3}

¹ ООО «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Россия;

² Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна, Москва, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]dr.timohovich@kinzerskiy.clinic

Аннотация

Введение. Мигрень – это широко распространенное заболевание, которым страдают около 1 млрд человек в мире. Известно, что большую роль в хронификации мигрени играют факторы, влияющие на лимбическую систему, и дисфункция лимбической системы лежит в основе многих неболевых проявлений мигрени. Также имеет место ассоциация тяжелого течения мигрени и проявлений депрессии. Клиническими маркерами, свидетельствующими о развитии лимбической сенситизации, сопутствующей хронической мигрени, являются такие состояния, как мизофония и трипофобия.

Цель. Изучение влияния лимбической сенситизации на течение мигрени и депрессии и эффективность таргетной терапии мигрени.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 пациентов с установленными диагнозами мигрени и депрессивного расстройства. Пациентам проводилось подкожное введение фреманезумаба в дозировке 225 мг ежемесячно в течение 6 мес. На исходном визите и далее ежемесячно проводились клиническое интервью и анкетирование с использованием шкалы депрессии Гамильтона, опросника центральной сенситизации, опросника трипофобии и опросника мизофонии.

Результаты. Отмечалось значимое снижение количества дней головной боли, показателей депрессии, центральной сенситизации, мизофонии и трипофобии на фоне лечения фреманезумабом на 2, 3 и 6-м месяцах лечения по сравнению с исходным уровнем. Отмечалась корреляция между исходными показателями мизофонии и трипофобии и частотой головной боли, показателями депрессии и центральной сенситизации. Исходные высокие уровни мизофонии и трипофобии явились негативными предикторами эффективности терапии.

Заключение. Симптомы и сопутствующие заболевания, опосредованные лимбической системой, способствуют хронизации мигрени и влияют на качество жизни пациента и удовлетворенность лечением, а также определяют поведенческие паттерны пациентов. Рекомендуется проводить скрининг на наличие сопутствующих факторов у всех пациентов с мигренью.

Ключевые слова: мигрень, моноклональные антитела, хроническая мигрень, депрессия, фреманезумаб, CGRP, мизофония, трипофобия.

Для цитирования: Тимохович А.Ю., Бердникова А.В., Латышева Н.В. Влияние лимбической сенситизации на эффективность терапии фреманезумабом у пациентов с мигренью. *Клинический разбор в общей медицине.* 2025; 6 (8): 32–39. DOI: 10.47407/kr2025.6.8.00655

The impact of limbic sensitization on the efficacy of fremanezumab therapy in migraine patients

Anna Yu. Timokhovich^{✉1}, Anna V. Berdnikova^{2,3}, Nina V. Latysheva^{2,3}

¹ Clinic of Professor Kinzersky, Chelyabinsk, Russia;

² Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russia;

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]dr.timohovich@kinzerskiy.clinic

Abstract

Background. Migraine is a common disease that affects about 1 billion people worldwide. Factors affecting the limbic system play a major role in the migraine chronification. Dysfunction of the limbic system underlies many non-painful symptoms of migraine. Also there is an association between severe migraine and depression. Conditions such as misophonia and tryphobia are clinical markers indicating the development of limbic sensitization that accompanied chronic migraine.

Aim. The impact of limbic sensitization on the efficacy of fremanezumab therapy and depression in migraine patients.

Methods. A total of 80 patients with the established diagnosis of migraine and depression took part in the study. Fremanezumab 225 mg was administered monthly for 6 months. Clinical interviewing and filling of Hamilton Depression Rating Scale, Central Sensitization Inventory, Trypophobia Questionnaire, and Misophonia Questionnaire were performed every month.

Results. A significant decrease in the headache frequency, depression, central sensitization, misophonia and tryphobia is observed with the steady increase of effect by month 3 of therapy and the effect persistence by month 6 of therapy is reported in patients with chronic migraine and depression. A significant decrease in the depression scores based on the Hamilton depression rating Scale is observed at 2, 3, and 6 months of treatment compared with baseline. There was a correlation between baseline misophonia and tryphobia scores and headache frequency, depression scores, and central sensitization scores. High baseline levels of misophonia and tryphobia were negative predictors of treatment efficacy.

Conclusion. Limbic system-mediated symptoms and comorbidities contribute to migraine chronification and affect patient quality of life, treatment satisfaction, and behavioral patterns. Screening for comorbidities is recommended for all patients with migraine.

Keywords: migraine, monoclonal antibodies, chronic migraine, depression, fremanezumab, CGRP, misophonia, tryphobia.

For citation: Timokhovich A.Yu., Berdnikova A.V., Latysheva N.V. The impact of limbic sensitization on the efficacy of fremanezumab therapy in migraine patients. *Clinical review for general practice.* 2025; 6 (8): 32–39 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.8.00655

Введение

Мигрень является широко распространенным заболеванием, которым страдают около 1 млрд человек в мире [1]. Дебютируя в молодом возрасте, она значительно влияет на социальную жизнь, активность и работоспособность [2]. Помимо боли, при мигрени могут наблюдаться сопутствующие симптомы (зевота, усталость, фотофобия, фонофобия, тошнота, рвота, потливость, нарушения сна, когнитивная дисфункция, поведенческие нарушения, желудочно-кишечная дисфункция, повышенная чувствительность к боли), которые увеличивают бремя заболевания, снижают качество жизни и ухудшают течение мигрени [3]. Многие из этих неболевых симптомов возникают из-за дисфункции лимбической системы и проявляются на каждой фазе приступа мигрени, включая продромальную, иктальную и постдромальную фазы, а также в межиктальный период [4]. Дисфункция лимбической системы тесно связана с катастрофизацией и хронификацией мигрени и часто приводит к лекарственно-индуцированной головной боли (ГБ) [5].

Известно, что большую роль в хронификации мигрени играют факторы, влияющие на лимбическую систему: чрезмерное использование анальгетиков, употребление кофеина, плохая гигиена сна, ожирение, неадекватное лечение острых приступов мигрени, отсутствие физических упражнений, женский пол, аллодиния, травмы головы, низкий социально-экономический статус, депрессия, тревожность, стрессовые жизненные события, посттравматический стресс и сопутствующие болевые расстройства [5, 6].

Лимбическая система передает и интегрирует множественные сигналы как от тела, так и от окружающей среды, фильтрует или производит генерацию эмоциональных, гомеостатических и когнитивных реакций [4]. К ее функциям относятся регуляция голода и жажды, сексуальное удовлетворение, реакция на боль, удовольствие и сенсорную информацию, в особенности от обонятельной системы [8]. Эта система также отвечает за контроль агрессивного или жестокого поведения, эмоций, таких как гнев и страх, и функций вегетативной нервной системы, которые включают регуляцию частоты пульса, артериального давления, дыхания и возбуждения [8]. Поскольку лимбическая система функционирует как «система сигнализации» мозга, она также может быть первой группой нейронов, которые распознают начало мозговой активности, связанной с мигренью [5].

Соматосенсорные нейронные сети, ответственные за возникновение боли во время приступов мигрени, проходят в основном через заднюю часть мозга, включая тригеминоцервикальный комплекс в стволе мозга, таламус и соматосенсорную кору [9]. В то же время сети, ответственные за лимбические особенности, в особенности эмоциональный компонент, расположены в средней (гипоталамус и передняя поясная кора), медиальной височной (миндалевидное тело и гиппокамп) и передней (префронтальная кора) частях мозга [4]. Отме-

чается, что у пациентов с мигренью и депрессией значительно увеличивается объем миндалевидного тела, и нейроны, экспрессирующие кальцитонин-генеродеривативный пептид (CGRP) в парабрахимальном ядре, имеют решающее значение для передачи болевых сигналов в центральное ядро миндалины, что может видоизменять аффективные мотивационные аспекты боли [10]. В ряде исследований показано, что изменения объема миндалевидного тела коррелируют с частотой ГБ, но, в свою очередь, также могут быть связаны с выраженностью и длительностью симптомов депрессии [11, 12].

Клиническими маркерами, свидетельствующими о развитии лимбической сенситизации, являются такие состояния, как мизофония и трипофобия [13]. Под мизофонией подразумевается нетерпимость к звукам, таким как прием пищи рядом сидящего человека, зевота, глубокое дыхание, хруст пальцев, храп, кашель, шмыгание носом, т.е. звуки, не вызывающие негативной реакции при спокойном состоянии человека [14]. После воздействия триггера может развиваться повышенная симпатическая активация (мышечное напряжение, увеличение частоты сердечных сокращений и изменение дермографизма), возможно появление чувства гнева, отвращения и беспокойства [15]. Такая ответная реакция может перейти в поведенческую или вербальную агрессию, а также в крайнее избегающее поведение стимула и, как наученный механизм реагирования, опосредованный через миндалину, гиппокамп и связь с префронтальной корой, сформировать по аналогии избегание боли при мигрени и страх приступа [16]. Есть данные о большой роли генетических факторов в развитии мизофонии [15].

У пациентов с мигренью и депрессией в сочетании с высокими показателями мизофонии в ответ на ГБ часто возникают чувство беспомощности, страха, усиление восприятия боли и катастрофизация приступов. Для таких пациентов характерен негативизм, особое внимание к деталям, в особенности связанным с негативным опытом, категоричность суждений, низкая комплаентность, стратегии избегания, плохое купирование приступов ГБ и злоупотребление анальгетиками. Механизмы развития более тяжелого течения мигрени у пациентов с мизофонией могут быть генетически обусловлены особенностями анатомического строения головного мозга при мизофонии (большее участие островковой зоны и передней поясной извилины и миндалевидного тела) и реализацией механизмов развития приступов не только через CGRP [17].

Трипофобия – это состояние, при котором у человека возникает сильное отвращение или страх при виде скопления мелких отверстий или углублений [18]. Данные литературы свидетельствуют, что подобный страх может быть связан с эволюционными механизмами, направленными на избегание потенциальной опасности [19]. Симптомы трипофобии, как правило, можно разделить на три области, ассоциированные с сенсорными (например, ощущения «зуд», «ползание кожи»),

когнитивными (например, «отвращение, отвращение или отвращение», «нелегкие») и вегетативными проявлениями (например, «тошнота, позывы на рвоту», «затрудненное дыхание») [19]. У пациентов с трипофобией при предъявлении провоцирующих стимулов отмечалось искажение когнитивной обработки стимулов с большим акцентом на эмоциональную их окраску, и, соответственно, такие люди отличаются большей чувствительностью к внешнему стрессу, более уязвимы и могут пытаться избегать трипофобных изображений и, таким образом, избежать сопутствующего дискомфорта [20].

Несмотря на успехи в разработке таргетной терапии мигрени, которой стали препараты анти-CGRP-моноклональных антител, эффект от лечения часто остается неполным. Это говорит о том, что механизмы, лежащие в основе мигрени, являются многофакторными как у разных пациентов, так и у каждого отдельно взятого пациента. Учитывая текущее состояние терапии мигрени и частое наличие коморбидных психических расстройств, требуется более целостный подход к лечению, нацеленный не только на купирование болевого синдрома, но и на иные механизмы, которые приводят к неболезным симптомам мигрени и сопутствующим заболеваниям, включая лимбическую сенситизацию.

Цель – изучение влияния лимбической сенситизации на течение мигрени и депрессии и эффективность таргетной терапии мигрени.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 80 пациентов с установленными диагнозами мигрени и депрессивного расстройства.

Критерии включения:

- диагноз эпизодической мигрени или хронической мигрени в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра [21];
- частота ГБ ≥ 8 дней в месяц;
- диагноз текущего депрессивного эпизода в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра [22];
- возраст от 18 до 65 лет;
- подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие тяжелых соматических и неврологических заболеваний, хронических заболеваний в стадии декомпенсации;
- наличие тяжелых психических заболеваний;
- беременность или планирование ее на период, совпадающий с проведением исследования;
- прием психоактивных веществ (в том числе антидепрессантов, транквилизаторов и антипсихотиков).

Всем пациентам исходно проводились неврологическое обследование, сбор демографических и клинических характеристик и обучение заполнению дневника ГБ. На исходном визите и далее ежемесячно в течение

6 мес проводилось анкетирование с использованием шкалы депрессии Гамильтона [23], опросника центральной сенситизации (ЦС) [24], опросника трипофобии [25] и опросника мизофонии [26]. Пациентам проводилось подкожное введение фреманезумаба в дозировке 225 мг ежемесячно в течение 6 мес.

Статистический анализ проводился в программе Microsoft Excel 2016 и на онлайн-ресурсах Statistics Kingdom и SocStatistic. Для обозначения статистически значимых различий между показателями ($p < 0,05$) использовался символ «*».

Результаты

В исследовании приняли участие 80 пациентов, преимущественно женского пола ($n=72$, 90%). Средний возраст составил $39,9 \pm 10,8$ года. Медиана частоты ГБ составила 25 дней в месяц, медиана частоты мигрени – 12,5 дня в месяц. Исходный уровень депрессии по шкале депрессии Гамильтона составил 19,5 [15; 24] балла, что соответствует выраженной степени депрессии. Исходный уровень ЦС по опроснику ЦС составил 40 [30; 50], что соответствует клинически значимому уровню. Клинико-демографические данные пациентов и исходные показатели опросников депрессии, ЦС, мизофонии и трипофобии представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Число пациентов	80
Возраст, лет	$39,9 \pm 10,8$
Пол (ж:м)	72:8
Исходная частота ГБ, дней в месяц	25 [15; 30]
Исходная частота мигрени, дней в месяц	12,5 [7,25; 20]
Длительность анамнеза мигрени, лет	20 [13,25; 26]
Опыт профилактической терапии, количество классов препаратов	0 классов – 40 (50%) человек 1 класс – 16 (20%) 2 класса – 10 (12,5%) 3 класса – 7 (8,75%) 4 класса – 7 (8,75%)
Исходный уровень депрессии, баллы	19,5 [15; 24]
Исходный уровень ЦС, баллы	40 [30; 50]
Исходный уровень мизофонии, баллы	4 [2; 10]
Исходный уровень трипофобии, баллы	19 [17; 22,8]

Динамика частоты ГБ

Исходное число дней ГБ в месяц составляло 25 [15; 30]. Через 1 мес лечения количество дней ГБ снизилось до 14 [8; 20], $p < 0,00001^*$. Через 2 мес лечения количество дней ГБ составило 10 [5,3; 18], по сравнению с исходным уровнем $p < 0,00001^*$. К 3-му месяцу лечения количество дней ГБ достигло 8 [4; 14], $p < 0,00001^*$, а к 6-му месяцу – 6,5 [3; 10], $p < 0,00001^*$. Таким образом, отмечается статистически значимое снижение количества дней ГБ на фоне лечения моноклональными антителами (МАТ) на 1, 2, 3 и 6-м месяцах лечения по

Рис. 1. Динамика количества дней ГБ в течение курса лечения МАТ.
Fig. 1. Dynamics of the number of headache days during the course of treatment with monoclonal antibodies.

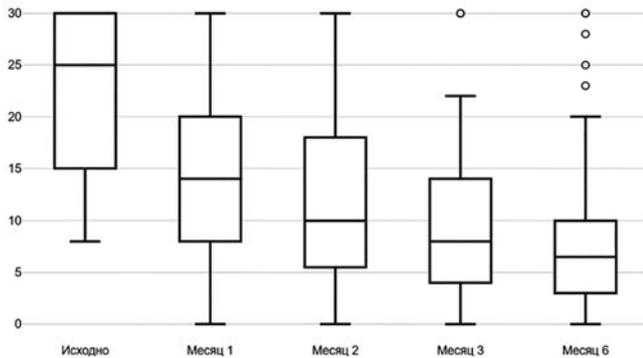
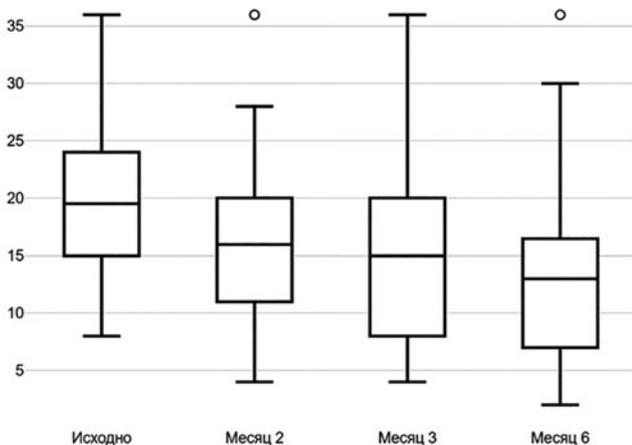


Рис. 2. Динамика показателей депрессии в течение курса лечения МАТ.
Fig. 2. Dynamics of depression indicators during the course of treatment with monoclonal antibodies.



сравнению с исходным уровнем. Данные представлены на рис. 1.

Динамика показателей депрессии

Показатели депрессии снизились ко 2-му месяцу лечения с 19,5 [15; 24] балла до 16 [11; 20], $p < 0,00001^*$, к 3-му – до 15 [8; 20], $p < 0,00001^*$, а к 6-му – до 13 [7; 16,8], $p < 0,00001^*$. Таким образом, отмечается статистически значимое снижение показателей уровня депрессии на фоне лечения МАТ на 2, 3 и 6-м месяцах лечения по сравнению с исходным уровнем. Динамика показателей депрессии представлена на рис. 2.

Динамика показателей ЦС

Исходный уровень ЦС составил 40 [30; 50] баллов и ко 2-му месяцу лечения снизился до 30 [22; 42], $p < 0,00001^*$, что является показателем ниже порогового для определения ЦС как клинически значимой (40 баллов). Через 3 мес лечения уровень ЦС составил 28 [20; 40], $p < 0,00001^*$, через 6 мес лечения – 24 [16; 38] по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,00001^*$. Таким образом, отмечается статистически значимое снижение уровня ЦС на фоне лечения МАТ на 2, 3 и 6-м месяцах лечения по сравнению с исходным уровнем. Данные представлены на рис. 3.

Рис. 3. Динамика показателей ЦС в течение курса лечения МАТ.
Fig. 3. Dynamics of central sensitization indices during the course of treatment with monoclonal antibodies.

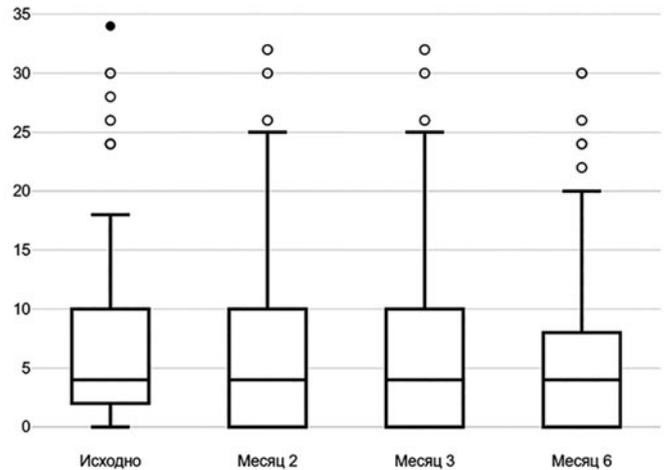


Рис. 4. Динамика показателей мизофонии в течение курса лечения МАТ.
Fig. 4. Dynamics of indicators of misophonia during the course of treatment with monoclonal antibodies.

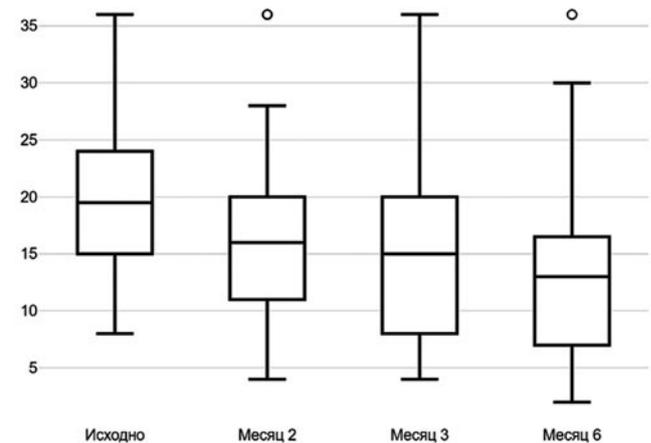
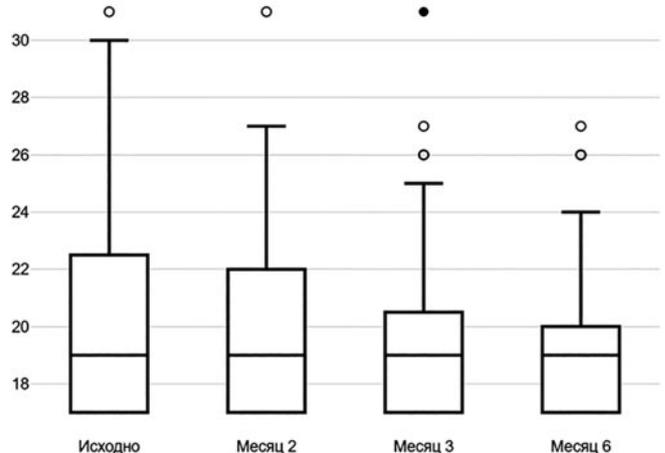


Рис. 5. Динамика показателей трипофобии в течение курса лечения МАТ.
Fig. 5. Dynamics of trypophobia indicators during the course of treatment with monoclonal antibodies.



Динамика показателей мизофонии и трипофобии

Отмечалось статистически значимое снижение уровня мизофонии по сравнению с исходным уровнем: 4 [0; 10], $p < 0,00001^*$ через 2 мес лечения; 4 [0; 10], $p < 0,00001^*$ через 3 мес лечения; 4 [0; 8], $p < 0,00001^*$

Таблица 2. Сравнение показателей депрессии у респондеров и нон-респондеров (3 мес лечения)
 Table 2. Comparison of depression indicators in respondents and non-respondents (3 months of treatment)

	n	Депрессия исходно	Депрессия на 3-м месяце	p между 0 и 3-м месяцем
Урежение ≥50%	51	19 [17; 20]	13 [6; 18]	<0,0001*
Урежение <50%	29	22 [18; 27]	18 [14; 25]	<0,0001*
p между группами	–	0,01*	0,0002*	–

Таблица 3. Сопоставление снижения показателей депрессии у респондеров и нон-респондеров (3 мес)
 Table 3. Comparison of depression reduction rates in respondents and non-respondents (3 months)

	Снижение баллов депрессии ≥30%	Снижение баллов депрессии <30%	p
Урежение ГБ ≥50%	29	22	0,0002*
Урежение ГБ <50%	4	25	

Таблица 4. Сравнение показателей депрессии у респондеров и нон-респондеров (6 месяцев лечения)
 Table 4. Comparison of depression indicators in respondents and non-respondents (6 months of treatment)

	n	Депрессия исходно	Депрессия на 6-м месяце	p между 0 и 6-м месяцем
Урежение ≥50%	56	18 [14,3; 24]	10 [6,3; 16]	<0,00001*
Урежение <50%	24	20 [15,3; 27,5]	17 [13; 25]	0,002*
p между группами	–	0,4	0,001*	–

Таблица 5. Сопоставление снижения показателей депрессии у респондеров и нон-респондеров (6 мес)
 Table 5. Comparison of depression reduction rates in respondents and non-respondents (6 months)

	Снижение баллов депрессии ≥30%	Снижение баллов депрессии <30%	p
Урежение ГБ ≥50%	44	12	0,0001*
Урежение ГБ <50%	7	17	

через 6 мес лечения. Динамика показателей представлена на рис. 4.

Отмечалось статистически значимое снижение уровня трипофобии по сравнению с исходным уровнем: 19 [17; 22], $p=0,0004^*$ через 2 мес лечения; 19 [17; 20,8], $p=0,0001^*$ через 3 мес лечения; 19 [17; 20], $p<0,00001^*$ через 6 мес лечения. Динамика показателей представлена на рис. 5.

Респондеры и нон-респондеры

Три месяца лечения

ГБ уредилась менее чем на 30% у 12 (15%) пациентов, соответственно, урежение ГБ ≥30% отмечалось у 68 (85%) человек. Урежение ГБ ≥50% отмечалось у 51 (63,8%) пациента.

Показатели депрессии значимо снизились как у респондеров (урежение ГБ ≥50%), так и у нон-респондеров (урежение ГБ <50%). При этом как на исходном уровне, так и через 3 мес лечения показатели депрессии были значимо выше у группы нон-респондеров по сравнению с группой респондеров. Данные представлены в табл. 2.

При оценке снижения баллов депрессии в процентном соотношении (≥30% и <30%) отмечалось статистически значимое преобладание пациентов со снижением показателей депрессии ≥30% в группе респондеров (табл. 3).

Шесть месяцев лечения

ГБ уредилась менее чем на 30% у 8 (10%) пациентов, соответственно, урежение ГБ ≥30% отмечалось у 72 (90%) человек. Урежение ГБ ≥50% отмечалось у 56 (70%).

Показатели депрессии значимо снизились как у респондеров (урежение ГБ ≥50%), так и у нон-респондеров (урежение ГБ <50%). На исходном уровне показатели депрессии между группами не имели статистически значимой разницы, через 6 мес лечения показатели депрессии были значимо выше у группы нон-респондеров по сравнению с группой респондеров. Данные представлены в табл. 4.

При оценке снижения баллов депрессии в процентном соотношении отмечалось статистически значимое преобладание пациентов со снижением показателей депрессии ≥30% в группе респондеров (табл. 5).

Корреляционные связи

При оценке корреляции между исходным уровнем мизофонии и снижением частоты ГБ были получены следующие результаты:

- через 1 мес лечения отмечалась статистически незначимая слабая положительная корреляция, $rs=0,09$, $p=0,41$;
- через 3 мес лечения отмечалась статистически значимая слабая отрицательная корреляция, $rs=-0,2$,

Таблица 6. Влияние исходного уровня мизофонии на исход лечения
 Table 6. The effect of the initial level of misophonia on the outcome of treatment

1 мес	$p=0,24$; ОШ 1,03; 95% ДИ 0,98–1,09	Не достигнута статистическая значимость
3 мес	$p=0,0096^*$; ОШ 0,9; 95% ДИ 0,87–0,98	Исходный уровень мизофонии значимо влияет на динамику показателей ГБ через 3 мес лечения: чем выше уровень мизофонии, тем ниже эффективность
6 мес	$p=0,014^*$; ОШ 0,93; 95% ДИ 0,88–0,99	Исходный уровень мизофонии значимо влияет на динамику показателей ГБ через 6 мес лечения: чем выше уровень мизофонии, тем ниже эффективность
Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.		

Таблица 7. Влияние исходного уровня трипофобии на исход лечения
 Table 7. Effect of baseline tryphobia on treatment outcome

1 мес	$p=0,43$; ОШ 1,05; 95% ДИ 0,93–1,19	Не достигнута статистическая значимость
3 мес	$p=0,02^*$; ОШ 0,85; 95% ДИ 0,74–0,97	Исходный уровень трипофобии значимо влияет на динамику показателей ГБ через 3 мес лечения: чем выше уровень трипофобии, тем ниже эффективность
6 мес	$p=0,013^*$; ОШ 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96	Исходный уровень трипофобии значимо влияет на динамику показателей ГБ через 6 мес лечения: чем выше уровень трипофобии, тем ниже эффективность

$p=0,048^*$, что означает меньшее снижение частоты ГБ у пациентов с более высоким исходным уровнем мизофонии;

- через 6 мес лечения отмечалась статистически незначимая слабая отрицательная корреляция, $rs=-0,02$, $p=0,07$.

При оценке корреляции между исходным уровнем трипофобии и снижением частоты ГБ были получены следующие результаты:

- через 1 мес лечения отмечалась статистически незначимая слабая отрицательная корреляция, $rs=-0,02$, $p=0,88$;

- через 3 мес лечения отмечалась статистически значимая слабая отрицательная корреляция, $rs=-0,26$, $p=0,017^*$, что означает меньшее снижение частоты ГБ у пациентов с более высоким уровнем трипофобии;

- через 6 мес лечения отмечалась статистически значимая слабая отрицательная корреляция, $rs=-0,26$, $p=0,02^*$, что означает меньшее снижение частоты ГБ у пациентов с более высоким уровнем трипофобии.

При оценке взаимосвязи между исходным количеством дней ГБ и мизофонией отмечалась статистически значимая умеренная положительная корреляция ($rs=0,48$, $pp<0,0001^*$), а при оценке взаимосвязи с трипофобией – статистически значимая слабая положительная корреляция ($rs=0,25$, $p=0,02^*$), что означает соответствие более высоких показателей мизофонии и трипофобии более высокой частоте ГБ.

Отмечались статистически значимая умеренная положительная корреляция ($rs=0,48$, $p<0,0001^*$) между исходным уровнем депрессии и исходным уровнем мизофонии и статистически значимая умеренная положительная корреляция ($rs=0,43$, $p<0,0001^*$) между исходным уровнем депрессии и исходным уровнем трипофобии.

Отмечалась статистически значимая умеренная положительная корреляция ($rs=0,43$, $p<0,0001^*$) между ис-

ходным уровнем ЦС и исходным уровнем мизофонии и статистически значимая умеренная положительная корреляция ($rs=0,38$, $p=0,0005^*$) между исходным уровнем ЦС и исходным уровнем трипофобии.

Мизофония и трипофобия как предикторы ответа на терапию

В качестве параметра, определяющего эффективность лечения, было принято снижение количества дней ГБ $\geq 50\%$. Данные о влиянии исходного уровня мизофонии и трипофобии на исход лечения представлены в табл. 6, 7.

Обсуждение

Известно, что течение мигрени ухудшается при наличии сопутствующей депрессии [27]. Кроме этого, в ряде исследований было показано, что МАТ к CGRP показали свою эффективность по снижению депрессии вне зависимости от снижения количества дней с ГБ [28, 29]. В связи с этим представляется интересным изучение возможных механизмов подобного эффекта, так как механизмы депрессии реализуются не за счет системы CGRP, а за счет иных путей, в том числе посредством вовлечения нейротрансмиттерных систем лимбической системы [30].

В нашем исследовании в первую очередь была продемонстрирована эффективность фреманезумаба в лечении мигрени за 6 мес терапии и оценены группы респондеров и нон-респондеров, что позволило дополнительно проанализировать взаимосвязь эффективности лечения мигрени и снижения показателей депрессии. Кроме этого, было отмечено значимое снижение показателей депрессии в течение курса лечения.

При этом представляет интерес тот факт, что как через 3, так и через 6 мес лечения в обеих группах (респондеры и нон-респондеры) отмечалось статистически значимое улучшение депрессии. При этом показа-

тели депрессии в группе нон-респондеров оказались значимо выше по сравнению с показателями в группе респондеров на фоне лечения, т.е. снижались несколько медленнее, чем у пациентов, показавших хороший ответ на терапию фреманезумабом. По аналогии с делением пациентов на респондеров и нон-респондеров в зависимости от процентного снижения частоты ГБ нами было проведено разделение пациентов на две группы в зависимости от процентного снижения показателей депрессии – группа со снижением <30% и группа со снижением ≥30%. Анализ полученных данных показал, что в группе нон-респондеров по ГБ как через 3, так и через 6 мес отмечалось значимое преобладание пациентов, снижение депрессии у которых составило <30%. Кроме того, выявлены пациенты (4 пациента через 3 мес терапии и 7 пациентов через 6 мес терапии), у которых отмечено снижение уровня депрессии при отсутствии урежения ГБ. Таким образом, ответ на терапию фреманезумабом может зависеть в том числе от выраженности снижения уровня депрессии у пациентов.

В нашем исследовании было показано, что более высокие исходные показатели мизофонии и трипофобии ассоциированы с более частыми приступами мигрени и более выраженной степенью депрессии. При этом на фоне лечения фреманезумабом показано, что более высокие показатели мизофонии и трипофобии влияют на худший исход лечения к 3 и 6-му месяцу терапии, что позволяет сделать вывод о влиянии лимбической сенситизации на течение мигрени. Генерализованная гиперчувствительность к авersive стимулам, свидетельствующая о развитии лимбической сенситизации, может быть как врожденной особенностью пациентов с мигренью, так и следствием изменений, произошедших за время развития мигрени в течение жизни пациента [31].

Стоит акцентировать внимание на том, что мигрень – это заболевание, имеющее как болевые, так и неболевые проявления, а также коморбидные заболевания, и в основе как мигрени, так и сопутствующих состояний лежит тесное переплетение различных механизмов, оказывающих друг на друга влияние. Известно, что одним из ключевых белков, играющих роль в развитии нейrogenного воспаления и непосредственно боли, является CGRP, ставший таргетной молекулой для лечения препаратами мАТ [32]. Вместе с этим большую роль в развитии неболевых проявлений играет лимбическая система, что в особенности выражено при хронизации мигрени [4]. В свою очередь, известно, что в основе хронизации мигрени лежит развитие ЦС, которая нарушает регуляцию нейронов лимбической системы, при этом степень выраженности ЦС коррелирует с выраженностью симптомов депрессии при мигрени [33]. Из литературы известно взаимодействие между CGRP-ергическими путями и серотонинергическими структурами лимбической системы [34], и результаты исследования Y. Yang и соавт. [35] продемонстрировали возможность того, что система CGRP играет роль в опосредовании поведения, контролируемого лимбической си-

стемой, по крайней мере частично, через прямое воздействие на серотонинергические нейроны ядра шва.

С момента выхода препаратов анти-CGRP-мАТ проводились множественные исследования по оценке возможных предикторов ответа на терапию и неоднократно была показана зависимость более низкого эффективного лечения от более высокого исходного уровня депрессии у пациентов с мигренью [36]. Однако изучение состояний, ассоциированных с лимбической сенситизацией при мигрени, как потенциальных предикторов положительного или отрицательного ответа на терапию ранее не проводились. Нами впервые была проведена оценка мизофонии и трипофобии методом логистической регрессии как прогностических показателей при лечении мигрени препаратами анти-CGRP-мАТ. Полученные результаты показали, что исходный уровень как мизофонии, так и трипофобии является негативным прогностическим фактором – чем выше были исходные показатели выраженности данных состояний, тем ниже была эффективность терапии как к 3, так и к 6-му месяцу лечения. Полученные результаты представляют большой научный интерес, так как наличие лимбической сенситизации и ее маркеров, таких как мизофония и трипофобия, у пациентов с мигренью является известным фактом, однако крупных исследований по изучению корреляции данных состояний с мигренью не проводилось [37, 13], а появление таргетной терапии мигрени ставит новые задачи по исследованию не только болевых, но и неболевых проявлений мигрени, а также их потенциальной связи с эффективностью лечения.

Выводы

Лимбическая система пациентов с мигренью, по-видимому, постоянно задействована в ходе заболевания, даже когда классическая тригеминальная система находится в состоянии покоя. Симптомы и сопутствующие заболевания, опосредованные лимбической системой, способствуют хронизации мигрени и влияют на качество жизни пациента и удовлетворенность лечением, а также определяют поведенческие паттерны пациентов. Рекомендуется проводить скрининг на наличие сопутствующих факторов у всех пациентов с мигренью, особенно в рефрактерных случаях, и учитывать эти факторы при диагностическом и терапевтическом планировании. Выявление индивидуальных патофизиологических механизмов, лежащих в основе сопутствующих симптомов или состояний, позволит индивидуализировать и соответствующим образом скорректировать лечение пациентов. Отмечена худшая эффективность лечения в группе пациентов с хронической мигренью и депрессией при наличии мизофонии. Внимание следует уделять выявлению специфических фобий, как предиктора развития стратегий избегания при лечении мигрени. Вероятно, стоит изначально начинать терапию у таких пациентов с использованием препаратов, влияющих на серотонинергическую систему, или комбинированной терапии с использованием психотерапевтических методик. Также не-

обходимо уделять больше внимания психообразованию, обучению пациентов и, возможно, более частому применению приемов формирования позитивного подкрепления и коррекции избегающего поведения у пациентов с мигренью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тимохович Анна Юрьевна – врач-невролог, клиника проф. Кинзерского. E-mail: dr.timohovich@kinzerskiy.clinic; ORCID: 0009-0005-2076-7668

Бердникова Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: asimcin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4447-2152

Латышева Нина Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: ninalat@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9600-5540

Поступила в редакцию: 12.08.2025

Поступила после рецензирования: 18.08.2025

Принята к публикации: 21.08.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna Yu. Timokhovich – neurologist, Clinic of Professor Kinzerskiy. E-mail: dr.timohovich@kinzerskiy.clinic; ORCID: 0009-0005-2076-7668

Anna V. Berdnikova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: asimcin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4447-2152

Nina V. Latysheva – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: ninalat@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9600-5540

Received: 12.08.2025

Revised: 18.08.2025

Accepted: 21.08.2025