

На правах рукописи

РГБ ОЛ

23 ЯН 1997

ЮСУПОВА Роза Абдулаевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ
ПРИ МИГРЕНИ**

14. 00. 13 - нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-1997

Работа выполнена на кафедре неврологии и нейрохирургии № 2 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета и НИИ эпидемиологии и микробиологии им Н. Ф. Гамалеи РАМН (лаборатория иммунохимии).

Научные руководители:

заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор
Л. Г. Ерохина

доктор медицинских наук С. Б. Чекнев

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор О. А. Колосова

доктор медицинских наук, профессор Ф. Е. Горбунов

Ведущая организация:

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Защита состоится “_____” _____ 1997 г. в _____ часов
на заседании диссертационного совета К 053.22.07 в Российском
университете дружбы народов (117 292, Москва, ул. Вавилова, д. 61,
клиническая больница №64).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке
Российского университета дружбы народов (117 198, Москва, ул.
Миклухо-Маклая, д. 6.).

Автореферат разослан “_____” _____ 199 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

В. К. Альпидовский

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Головная боль является единственным или ведущим симптомом по меньшей мере 45 заболеваний (Шток В. Н., 1987) и встречается при нескольких сотнях болезней (Вейн А. М., 1996). По данным отдельных авторов, головной болью страдают 85 % лиц в общей популяции (Wolf H. G., 1963, Ogden H. D., 1952), причем в 70% наблюдений это лица в возрасте 18-45 лет. Ежегодное увеличение лиц с головными болями в США, по данным первичной обращаемости, составляет 1,3 % всего населения (Goldstein M., Cher T., 1968).

Из обращающихся к врачу пациентов лишь у 8 % имеется их "органическая" причина, у остальных же диагностируются либо головные боли напряжения (55 %), либо мигрень (37 %) (Вейн А. М., 1996).

В современном обществе мигрень широко распространена, особенно среди населения промышленно развитых стран в связи с интенсификацией рабочих процессов, ростом стрессовых ситуаций и травматизма, приемом различных лекарственных, особенно психотропных веществ (Ерохина Л. Г., 1973; Koehler P. J. et al., 1994; Merikangas K. R. et al., 1994; Davis J. R. et al., 1994).

По данным американских специалистов, частота мигрени достигает в среднем 15-29 % в популяции.

Olesen J. (1994), основываясь на эпидемиологических исследованиях городского населения Германии, установил, что только у 30% обследованного населения страны никогда не возникало проблем головной боли; 40 % страдают головными болями напряжения и еще 30 % подвержены приступам классической мигрени.

Однако до настоящего времени, несмотря на многочисленные исследования, нет единого мнения о патогенезе мигрени, недостаточно изучены биохимические и иммунологические особенности во время приступа и в межприступном периоде, что препятствует созданию патогенетически ориентированной антимигренозной терапии, которая во многих отношениях является все еще эмпирической, идущей путем проб и ошибок (Diamond S., 1989; Koehler P. J., 1994; Gobel H., 1994), а используемые для этой цели препараты эрготамина и анальгетики не всегда оказывают положительный эффект, обладают широким спектром побочных действий и имеют ряд противопоказаний (А. Прусинский, 1979; Catarci T. et al., 1994; De Galoscy C. et al., 1994).

Актуальность темы исследования определяется высокой распространенностью мигрени в популяции, отсутствием единого мнения о её патогенезе, в связи с чем возникают трудности в лечении. Изучение иммунного статуса у больных с мигренью во время приступа может

быть результативным при разработке патогенетически обусловленных методов терапии.

В связи с этим важное значение приобретает уточнение роли нарушений иммунного баланса в развитии заболевания для совершенствования его лечения.

Цель исследования. Целью настоящей работы явилось уточнение патогенеза мигрени с определением роли нарушений иммунного баланса в её развитии и совершенствование патогенетической терапии.

В соответствии с указанной целью были поставлены следующие задачи:

- определить активность естественных киллеров и содержание Р-белков у больных мигренью во время приступа и в межприступном периоде;

- провести клинико-иммунологические сопоставления во время приступа мигрени и во внеприступном периоде;

- изучить эффективность имиграна для купирования приступов мигрени и его воздействие на иммунологический статус пациентов.

Научная новизна. На основании изучения содержания ЕК и Р-белков выявлены нарушения отдельных параметров клеточного и гуморального иммунитета у больных мигренью во время приступа и в межприступном периоде, что может быть использовано для определения ведущего звена в патогенезе заболевания и в качестве критерия прогнозирования эффективности медикаментозной терапии.

Полученные данные дают возможность углубить представления о патогенезе мигрени и роли дефектов иммунологического статуса в её развитии.

Практическая ценность работы. Результаты исследования позволили углубить и расширить представления о некоторых патогенетических механизмах мигрени - роли иммунологических нарушений в её развитии. Обнаруженные изменения в системе клеточного и гуморального иммунитета могут быть основанием для включения в комплексную терапию мигрени иммунокорректирующих средств. Выявленная зависимость действия имиграна от содержания естественных киллеров позволила прогнозировать эффективность купирования им приступа мигрени.

Практическая ценность настоящей работы заключается в том, что сопоставление клинической картины заболевания во время приступа, особенностей течения, изменений в межприступном периоде с уровнем содержания естественных киллеров и Р-белков дает возможность выделять дополнительные звенья патогенеза мигрени и определять целесообразность иммунологической коррекции, а также прогнозировать эффективность лечения имиграном.

Внедрение в практику. Положения диссертации, методические и тактические подходы, созданные на её основе, внедрены в педагогическую и клиническую работу кафедры неврологии и нейрохирургии № 2 лечебного факультета РГМУ и неврологических отделений Городской клинической больницы № 20 г. Москвы.

Диссертация апробирована на заседании кафедры неврологии и нейрохирургии №2 лечебного факультета РГМУ 18 июня 1997 года.

Материалы диссертации обсуждались на конференциях молодых ученых медико-биологического факультета РГМУ (1996-1997) и на VII Всероссийском съезде неврологов (Н. Новгород).

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов и выводов.

Текст диссертации изложен на 130 страницах, включает 6 таблиц и 17 графиков, оглавление, список сокращений, библиографический указатель (98 отечественных и 114 зарубежных источников).

Содержание работы.

Характеристика больных и методы исследования.

В основу настоящей работы положены результаты обследования 83 больных с мигренью в возрасте от 10 до 39 лет, женщин - 58 (65,1 %), мужчин - 25 (34,9 %) - во всех возрастных группах преобладали женщины.

Средний возраст обследованных больных - 26,0±5,2 года, для женщин он составил 25,7±5,3 года, для мужчин - 26,30±5,05 года.

78,3 % больных обследованы в условиях неврологического отделения стационара, лишь 19 больных (21,7 %) наблюдались амбулаторно. Первые приступы развивались в возрасте от 10 до 24 лет, после 25 лет количество впервые возникших эпизодов головной боли значительно уменьшается как у женщин, так и у мужчин.

Большинство пациентов обследовано через 10-16 лет после развития первого приступа (64,7 %), 29,9 % больных этой группы обратились в течение 1-го года после появления головных болей, 5,4 % - после впервые развившегося приступа.

39,4 % пациентов ранее к врачам не обращались и причиной настоящей госпитализации явилось учащение приступов головных болей. Остальные больные ранее наблюдались терапевтами, реже - невропатологами, "мигрень" диагностировалась лишь у 9%. Следует обратить внимание на тот факт, что большинство больных, даже при установленном диагнозе, не лечились по поводу имеющихся у них головных болей, лишь 7,3 % пациентов в условиях поликлиники назначались vasoактивные (стугерон, кавинтон) и ноотропные

(парацетам, ноотропил) средства без существенного эффекта. 92,7 % больных принимали лекарственные препараты только во время приступа, при этом чаще всего использовались цитрамон (26,9 %), анальгин (25,7 %), но-шпа (24,4 %), а также их комбинации. Лишь 2 больных для купирования приступа использовали производные спорыньи.

Большинство пациентов с мигренью в межприступном периоде предъявляют жалобы, в которых имеются признаки вегетативной дисфункции и эмоциональной неустойчивости.

Для решения поставленной задачи были применены следующие методы исследования:

а) анализ анамнестических сведений по специально разработанной карте с акцентом на особенности клинических проявлений головных болей (возраст появления первых цефалгий, локализация головной боли, её частота, интенсивность, время возникновения, характер, провоцирующие, сопровождающие и предотвращающие факторы и др.);

Для определения степени тяжести мигренозных приступов и контроля за эффективностью лечения использовалась балльная оценка степени выраженности боли (шкала словесной оценки):

0 - отсутствие болей; 1 - легкая боль; 2 - боль средней тяжести; 3 - сильная боль.

Кроме того использовалась визуальная аналоговая шкала.

б) клиническое исследование соматического и неврологического статусов в динамике, уточнение клинических проявлений вегетативной дисфункции;

в) лабораторные методы исследования: анализ крови и мочи, содержание сахара в сыворотке крови, билирубин, креатинин, холестерин, определяемые по общепринятым методикам.

Всем больным проводилось рентгенография черепа, шейного отдела позвоночника, грудной клетки, исследовалось глазное дно.

ЭЭГ регистрировалась в межприступном периоде и у части больных - во время приступа. Исследование проводилось на 8-канальном энцефалографе фирмы "Медикор" (Венгрия) по общепринятой методике в стандартных отведениях. Амплитуда калибровочного сигнала 50 мкВ, скорость записи 30 мм/сек. ЭЭГ записывали в условиях спокойного бодрствования и при функциональных нагрузочных пробах (ритмическая фото- и фоностимуляция, гипervентиляция).

У отдельных больных по специальным показаниям проводилась ультразвуковая доплерография и компьютерная томография для исключения других вариантов головных болей;

г) для исследования иммунологического статуса применялись следующие методики:

- выделение мононуклеарных клеток (МНК) из проб гепаринизированной венозной крови больных мигренью и здоровых доноров в одноступенчатом градиенте плотности фиколла - верографина или Ficoll-Paque (Pharmacia Fine Chemicals), $d=1,077 \text{ г/см}^3$ с использованием метода (Boyum A., 1968). Разведенную в отношении 1:2 средой 199 кровь в объеме от 10 до 15 мл насаивали на 3 мл фиколла-верографина или Ficoll-Paque в пробирки. Центрифугирование крови осуществляли в режиме 400 г, 45 мин, 20°C. Отобранные из интерфазного кольца МНК дважды отмывали средой 199 в режиме центрифугирования 400 г, 10 мин, 20°C, ресуспендировали в 1 мл полной питательной среды (ППС) и подсчитывали визуально в микрокамере с использованием в качестве красителя генциан-виолета;

- постановка цитотоксического теста - оценивалась активность ЕК с использованием радиометрической методики (Hachimoto V., Sudo H., 1971 в модификации Рыкова М. П. с соавт., 1981);

- для изучения действия ИФН на цитотоксическую активность ЕК у больных мигренью *in vitro* использовались препараты человеческих рекомбинантных ИФН-альфа (реальдирон, ГП "Санитас") и ИФН-гамма (гаммаферон, НПО "Фермент"). Опыты сопровождали положительным контролем;

- содержание Р-белка в сыворотке крови больных мигренью и здоровых доноров оценивали с использованием метода (Кульберг А. Я. с соавт., 1986).

д) для математической обработки результатов исследования использовали общепринятые методы вариационной статистики. Достоверность различия средних величин устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. Ранговые коэффициенты корреляции рассчитывали по Спирману.

На защиту выносятся следующие положения:

1. У больных с мигренью имеются нарушения некоторых параметров клеточного и гуморального иммунитета в виде индивидуального разброса показателей уровня активности ЕК, снижения их чувствительности к рекомбинантным препаратам интерферона, а также повышение содержания Р-белка.

2. Иммунологические нарушения в большей степени выражены у больных мигренью с аурой в межприступном периоде, длительностью заболевания от 2 до 5 лет, а также во время приступа головной боли.

3. Имигран, используемый для купирования приступа мигрени, оказывает положительное действие у пациентов с низким уровнем цитотокси-

ческой активности ЕК, что может быть использовано для прогнозирования эффективности терапии.

Результаты исследования

В настоящем исследовании для диагностики мигрени использовались критерии, разработанные Международным обществом по проблемам головной боли в 1988 году.

Мигрень без ауры определялась как повторяющиеся приступообразные головные боли продолжительностью от 4-х до 72-х часов, односторонней локализации, пульсирующего характера, усиливающиеся при физической нагрузке и сопровождающиеся фото-, фонофобией и тошнотой.

Приступы расценивались как мигрень с аурой, если описанным выше головным болям предшествовала очаговые нерологические симптомы, продолжительностью от нескольких минут до 1 часа.

В результате анализа клинических особенностей приступов, проявлений заболевания в межпароксизмальном периоде, были выделены 2 группы больных:

- 1) с мигренью без ауры - 79,5 % наблюдений;
- 2) с мигренью с аурой - 20,5 % наблюдений.

Первую группу составили 66 больных в возрасте от 14 до 39 лет (женщин - 45, мужчин - 21), у которых имела место мигрень без ауры. Вторую - 17 больных в возрасте от 17 до 40 лет (женщин - 13, мужчин - 4) с мигренью с аурой.

При анализе семейного анамнеза мигрень у родственников выявлена в 61,1 % наблюдений (у больных с мигренью без ауры - 63,7%, с аурой - 43,8%), из них отягощенная наследственность со стороны матери имела место в 79,0 %, со стороны отца - 13,9%, обоих родителей - 5,6%. В 17,4 % наблюдений приступы мигрени прослеживались в 3-4-х поколениях.

Изучение особенностей клинических проявлений головных болей проводилось с использованием специальной анкеты, включающей возраст появления первых головных болей, их провоцирующие факторы, локализацию, время возникновения, предвестники, сопутствующие симптомы, интенсивность, облегчающие факторы и др.

Как следует из полученных данных, наиболее часто в качестве провоцирующего фактора и при мигрени с аурой и без неё выступает эмоциональное напряжение (46,9 %). При мигрени без ауры следующими по значимости факторами являются метеорологические (43,9 %), длительные перерывы в приёме пищи (30,8 %), уменьшение или увеличение продолжительности сна (10,6 %), приём некоторых продуктов питания (9,1 %), менструации (7,6 %), лишь 3 пациента (4,5 %) не отметили

наличия провоцирующих факторов. В то же время у больных мигренью с аурой помимо эмоционального напряжения приступы связаны с уменьшением или увеличением продолжительности сна (23,5%), длительной физической или умственной нагрузкой (23,5%), в 47% наблюдений провоцирующих факторов выявлено не было.

При анализе предвестников головных болей показано, что в большинстве наблюдений (51,8 %) они сразу начинались с болевых ощущений. В то же время у 34,0% пациентов с мигренью без ауры отмечались предвестники в виде изменения настроения, несистемного головокружения, неопределенного состояния предчувствия развития головной боли (28,8%), реже отмечались нарушения зрения в виде потемнения перед глазами, нечеткости видения (6,0%). В группе же пациентов с мигренью с аурой чаще всего (23,5%) отмечались парестезии или онемение в конечностях слева или справа, односторонняя слабость в конечностях (17,6%) и дизартрия (17,6%); реже наблюдались зрительные расстройства в виде гемианопсии или скотомы (11,8%), неустойчивость при ходьбе (5,9%), головокружение (11,8%).

Приступы головных болей развивались в различное время суток в 45,6 % наблюдений; преимущественно в утренние и ночные часы - в 37,3 %, реже только днем и вечером - 17,1 %. При этом у больных мигренью без ауры цефалгии достоверно чаще возникали в утренние и ночные часы по сравнению с больными второй группы (39,4 % и 29,4 % соответственно).

При анализе локализации головных болей у пациентов с мигренью без ауры и с аурой было показано, что во второй группе больных зона распространения цефалгии была несколько больше, чем в первой. При изучении стороны локализации мигренозного приступа обращало внимание, что у пациентов с мигренью без ауры чаще отмечалось чередование сторон боли (34,8 % и 23,5 % соответственно). И в первой и во второй группе преобладали головные боли правосторонней локализации (37,9 % и 41,2 %) по сравнению с левосторонней (27,3 % и 35,2 %).

При распределении приступов по интенсивности болевого синдрома отмечено, что в обеих группах преобладали приступы средней тяжести и тяжелые, при этом интенсивность болевого синдрома была несколько выше у пациентов с мигренью без ауры.

Аналогичные результаты были получены и при определении интенсивности болевого пароксизма по ВАШ, где также преобладали в обеих группах более тяжелые приступы (от 6 до 9 см ВАШ).

Как следует из анализа данных по продолжительности приступов, в группе больных с мигренью с аурой преобладали приступы продолжительностью до 24 часов (52,9 %), в то же время у пациентов с миг-

рению без ауры доминировали приступы, продолжительностью от 24 до 48 часов, более длительные приступы (до 72 часов) одинаково часто встречались как в первой, так и во второй группе (17,6% и 18,2% соответственно).

Анализ частоты приступов мигрени без ауры и с аурой не выявил достоверных различий в обследованных группах больных. Частота их варьирует от 1 раза в неделю и чаще в 35,3% и 34,7% соответственно; 1-2 раза в месяц - 58,6% - 58,3%; несколько раз в год - 6,1% - 7,0%.

Проведенный анализ особенностей клинических проявлений приступов мигрени с аурой и без таковой показал, что не отмечается принципиальных различий в характеристиках головных болей у обследованных больных, за исключением предвестников цефалгий у пациентов 2-й группы.

В межприступном периоде у больных с мигренью без ауры чаще выявлялась общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности (59,1% и 17,6% соответственно); артериальная гипотония (40,9% и 11,8%); расстройства терморегуляции (39,4% и 17,6%); нарушения менструального цикла (21,1% и 5,9%); липотимические и синкопальные состояния (25,8% и 5,9%). Следует подчеркнуть одинаковую частоту у пациентов 1 и 2 групп артериальной гипертензии (4,5% и 5,9%); плохой переносимости физических нагрузок (25,8% и 23,5%), эмоциональной неустойчивости (18,2% и 11,8%), вестибулопатий (10,6% и 11,8%).

Кроме того, у 5,6% больных мигренью без ауры выявлялись другие типы головных болей (тупые, диффузные, давящие, сжимающие и др.), которые больные четко дифференцировали от мигренозных пароксизмов. У пациентов с мигренью с аурой подобных нарушений не отмечалось.

При анализе неврологического статуса у больных мигренью во время и вне приступов показано, что очаговая неврологическая симптоматика во время цефалгии выявляется у пациентов с мигренью с аурой в 77,8% и без ауры - в 13,8%. В то же время в межприступном периоде она отмечается одинаково часто у больных мигренью без ауры и с аурой (28,8% и 29,4% соответственно). При этом у больных мигренью без ауры достоверно чаще микроочаговая симптоматика сочетается с выраженными вегетативно-сосудистыми нарушениями.

Проведенное исследование биоэлектрической активности мозга в межприступном периоде у всех больных, и во время приступа в 9 наблюдениях показало, что в обеих группах преобладали кривые с ведущим альфа-ритмом, реже - с бета-активностью, кроме того у 15,5% больных мигренью без ауры и у 11,3% больных мигренью с аурой зарегистрированы плоские типы кривых.

Представляет интерес тот факт, что в группе пациентов с мигренью с аурой в 2,5 раза чаще по сравнению с мигренью без ауры встречались кривые с преобладанием тета- и дельта-волн (13,0 % и 5,8% соответственно).

При анализе ЭЭГ, записанных во время приступа (4 - мигрень с аурой и 5 - без ауры) в 7 наблюдениях выявлена медленноволновая активность тета- и дельта-диапазона, преимущественно в височных отведениях соответственно стороне локализации боли.

При сопоставлении показателей естественной цитотоксичности (ЕЦТ) больных мигренью с группой здоровых лиц, соответствующего возраста и пола выявлено, что интегративный показатель ЕЦТ, оцениваемый по площади под кривой цитотоксичности, составил в группе больных мигренью $3,81 \pm 0,23$ у.ед. по сравнению с $3,43 \pm 0,16$ у. ед. у здоровых доноров, то есть не было получено существенных различий в уровне ЕЦТ. Однако, при проведении индивидуального анализа была выявлена значительно большая степень разнородности обследованных больных по уровню активности ЕК, чем здоровых лиц. Так, у доноров в 89 % показатели ЕЦТ *in vitro* колебались от 2,0 до 5,0 у. ед.; в 5,5 % активность ЕК была меньше - 2,0 у. ед. и еще в 5,5 % превышала 5,0 у.ед. (но не выше 6,0). Среди пациентов с мигренью лишь в 64 % уровень цитотоксичности *in vitro* варьировал от 2,0 до 5,0 у.ед., в 14% - значение активности ЕК были меньше 2,0 у. ед. и в 22 % - больше 5,0 у. ед., при этом у 5 из них (12%) он превышал максимальные значения, зарегистрированные в группе здоровых лиц.

В группе больных мигренью с аурой определялась тенденция к нарастанию уровня цитотоксичности ЕК *in vitro* до $4,67 \pm 0,53$ у. ед., что достоверно выше показателей в группе здоровых ($p < 0,1$). При этом ни один больной мигренью с аурой не имел активности ЕК *in vitro* меньше 2,0 у. ед., в то время как 4 пациента (44 %) имели уровень ЕЦТ, превышающий 5,0 у. ед., т. е. относительную верхнюю границу нормы.

Во время приступа мигрени отмечено снижение цитотоксичности ЕК до уровня $3,0 \pm 0,28$ у. ед. ($p < 0,1$). При индивидуальном анализе ни у одного больного не было выявлено активности ЕК, превышающей 4,0 у. ед., в то время как в межприступном периоде средний уровень цитотоксичности ЕК соответствовал *in vitro* $3,96 \pm 0,25$ у. ед., а индивидуальные показатели ЕК-активности лимфоцитов варьировали от 1,3 до 7,0 у. ед.

При детальном анализе особенностей реализации *in vitro* цитотоксического потенциала ЕК у больных мигренью на высоте приступа выявлено смещение пика цитотоксической активности ЕК по соотношениям эффектор:мишень в экспериментальной системе, что может свидетельствовать о связи мигрени с глубокими сдвигами в механизмах

регуляции пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток.

На ранних этапах заболевания (от 2 до 5 лет) цитотоксичность естественных эффекторов была повышена на 35 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями здоровых доноров и составляла $4,6 \pm 0,36$ у. ед., что может говорить об активации цитотоксических функций эффекторных лимфоцитов.

Индивидуальные показатели цитотоксичности у 20 % больных, страдающих мигренью в течение 5-10 лет и у 22 % с давностью заболевания более 10 лет оказались ниже таковых при меньшей длительности болезни, т. е. прослеживается тенденция к снижению уровня функционирования ЕК при увеличении продолжительности болезни.

Для определения сохранности ферментных систем клетки и функциональной полноценности эффекторов ЕЦТ было проведено исследование оценки чувствительности ЕК к действию интерферона *in vitro*. При этом показано, что присутствие в реакционной смеси 50 МЕ/мл рекомбинантного интерферона-альфа не изменяет цитотоксическую активность ЕК в общей группе больных (интегральный показатель цитотоксичности составил $4,86 \pm 0,42$ в сравнении с $4,79 \pm 0,53$ у. ед. в контроле). Однако среди пациентов со средним уровнем активности ЕК *in vitro* под действием рекомбинантного интерферона-альфа цитотоксичность возрастала с $3,24 \pm 0,16$ до $3,85 \pm 0,29$ у. ед. (на 19 %), а у больных с высокими показателями активности ЕК - уровень цитотоксичности снизился на 6 % ($6,67 \pm 0,47$ в сравнении с $6,04 \pm 0,47$ у. ед. в контроле), лишь у 1 пациента этой группы зарегистрирована стимуляция ЕК на 10 % интегрального показателя.

Несмотря на то, что суммарный интегральный показатель при стимуляции ЕК рИФН-альфа повышался при мигрени в пределах нормы, при индивидуальном анализе показано, что эта тенденция имела место лишь у 1/3 больных, у остальных пациентов имело место снижение чувствительности ЕК к регулируемому действию интерферона-альфа, особенно при высоком исходном уровне цитотоксичности в межприступном периоде.

При действии рекомбинантного интерферона-гамма на цитотоксическую активность ЕК *in vitro* у больных мигренью было выявлено, что только у 1/3 пациентов отмечалась значимая стимуляция ЕК рекомбинантным интерфероном-гамма (повышение интегративного показателя на 29 %), в остальных наблюдениях имелось снижение чувствительности ЕК к его воздействию, наиболее выраженное при высоком уровне цитотоксичности в межприступном периоде.

Таким образом, у больных мигренью имели место не только изменения содержания ЕК, но и нарушения их функциональной активности.

При определении содержания Р-белка в сыворотке крови отмечено повышение его количества в крови больных мигренью с аурой по сравнению со здоровыми донорами на 41% ($6,2 \pm 0,4$ и $4,4 \pm 0,4$ ед. логарифма соответственно, $p < 0,1$) и пациентами с мигренью без ауры на 17%.

Во время головной боли имело место увеличение уровня Р-белка на 11% по сравнению с межприступным периодом и на 36% по сравнению со здоровыми донорами. При сопоставлении содержания Р-белков с длительностью заболевания показано, что наибольшее увеличение Р-белка ($6,0 \pm 1,15$ ед. логарифма) имеет место у больных на ранних стадиях заболевания, превышая на 9% показатель в общей группе больных мигренью и на 36% - содержание Р-белка в сыворотке здоровых доноров. При увеличении продолжительности болезни отмечается тенденция к монотонному снижению поступления Р-белка в циркуляцию. Исследуемые показатели у пациентов с давностью патологического процесса 5-10 лет и свыше 10 лет составили $5,5 \pm 0,45$ и $5,3 \pm 0,44$ ед. логарифма соответственно, что отражает суммарное снижение Р-компонентов белковой фракции крови на 8 и 12%, т. е. до уровня нормального содержания Р-белка.

На высоте приступа головной боли снижение ЕК активности лимфоцитов сопровождалось нарастанием содержания Р-белка в циркуляции, но у пациентов с мигренью с аурой и у лиц с небольшой давностью заболевания повышение цитотоксичности лимфоцитов сочеталось не с уменьшением, а с повышением титра Р-белка в сыворотке крови.

При сопоставлении содержания Р-белка в сыворотке крови больных мигренью с низким, средним и высоким уровнем цитотоксической активности ЕК *in vitro* показано, что у пациентов с низким уровнем цитотоксичности ЕК содержание Р-белка в циркуляции составило $5,8 \pm 0,48$ ед. логарифма, что превышает таковое в сыворотке крови здоровых лиц и варьирует от 16 до 128 ед. титра. У больных со средним показателем ЕК-активности лимфоцитов титр Р-белка в сыворотке крови оказался наименьшим, у пациентов с высоким уровнем цитотоксичности отмечено повышение содержания Р-белка в циркуляции.

Всем пациентам для купирования приступов мигрени назначался суматриптан (имигран) - препарат фирмы Glaxo-Welcom, являющийся специфическим селективным агонистом 5 HT - 1 рецепторов и оказы-

находящий избирательное действие на церебральные сосуды, вызывая их констрикцию.

Имигран назначался в виде подкожных инъекций в дозе 6 мг или перорально в дозе 100 мг. При необходимости использовались дополнительные дозы препарата. При этом суточная доза при подкожном введении не превышала 12 мг, при пероральном - 300 мг.

У 49 из 58 больных (84,5 %), принимавших имигран, имел место положительный эффект в виде регресса или уменьшения выраженности боли, причем лишь в 2 наблюдениях он расценен как удовлетворительный, а у остальных пациентов определялся как хороший и очень хороший. Вторичный клинический эффект (уменьшение тошноты, свето- и звукобоязни) имел место в 83 % наблюдений и регистрировался параллельно с регрессом болевого синдрома.

При этом при введении препарата подкожно, положительный эффект наступал уже через 10 мин, при приеме имиграна внутрь уменьшение головной боли отмечалось через 30-40 мин. Эффективность препарата практически не зависела от времени его применения от начала приступа.

Если приступы головной боли повторялись в течение суток (что имело место в 21 % наблюдений), то они также успешно купировались повторным введением имиграна.

При сопоставлении эффективности имиграна с цитотоксической активностью ЕК показано, что положительный клинический эффект коррелирует с тенденцией к снижению цитотоксичности лимфоцитов с $3,97 \pm 0,53$ до $2,98 \pm 0,22$ усл. ед. ($p < 0,1$).

Удалось установить выраженную связь терапевтической активности препарата с уровнем цитотоксической активности ЕК *in vitro*, оцененным за 2-5 дней до момента применения имиграна, вне зависимости от того, на высоте цефалгии или в межприступном периоде обследован пациент. При этом у пациентов с низким уровнем цитотоксичности (не более 2,0) отмечался четкий положительный эффект приёма имиграна, в то время как у больных с высокой цитотоксичностью ЕК (свыше 5,0 усл. ед.) наблюдалось кратковременное уменьшение цефалгии с последующим возобновлением головных болей, либо действие препарата клинически оценивалось как отрицательное. У пациентов со средними показателями активности ЕК (от 2,0 до 5,0 усл. ед.) положительный эффект получен в 67 % наблюдений.

Выявленные закономерности позволили предполагать, что показатель цитотоксической активности ЕК *in vitro* у больных с мигренью может ориентировать на целесообразность применения имиграна, служить прогностическим критерием его воздействия и

позволяет отбирать группы пациентов, которым показано использование имиграна для купирования приступов.

ВЫВОДЫ

1. При тщательном клинико-анамнестическом анализе не выявлено достоверных различий в характеристиках цефалгии у больных мигренью с аурой и без ауры за исключением предвестников приступа. В то же время у пациентов с мигренью с аурой достоверно чаще во время головной боли выявляется очаговая неврологическая симптоматика (77,8% и 13,9% соответственно).

2. В межприступном периоде изменения в неврологическом статусе имеют место как у пациентов с мигренью с аурой, так и без неё, выявляясь в 28,9% наблюдений, что может быть расценено как проявление диспластического развития, перинатальной патологии, детских инфекций.

3. У больных мигренью имеются нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета, проявляющиеся в изменениях содержания и функциональной активности ЕК и Р-белков в сыворотке крови.

4. Цитотоксическая активность ЕК у больных мигренью составляет *in vitro* в среднем $3,81 \pm 0,23$ усл. ед. и не отличается от таковой у здоровых доноров, соответствующей $3,43 \pm 0,16$ усл. ед., однако имеет большой разброс показателей при индивидуальном анализе. При этом отмечается функциональная дефектность ЕК в виде снижения чувствительности к действию *in vitro* человеческих рекомбинантных препаратов ИФН-альфа и ИФН-гамма, наиболее выраженная в группе пациентов с высокими (превышающими 5,0 усл. ед.) показателями цитотоксичности.

5. При изучении связи показателя цитотоксичности ЕК с клиническими характеристиками заболевания обнаружено, что цитотоксическая активность ЕК *in vitro* повышена на 36% ($p < 0,1$) по сравнению с показателями здоровых доноров у лиц с мигренью с аурой и на 35% ($p < 0,1$) - у пациентов с давностью заболевания от 2 до 5 лет. В условиях развития приступа головной боли ЦТ ЕК снижается на 24% ($p < 0,1$) по сравнению с пациентами, обследованными в межприступном периоде.

6. Содержание Р-белка в сыворотке крови больных с мигренью превышает таковое на 25% ($p < 0,1$) у здоровых доноров, при этом выявляется значительно меньший разброс показателей при индивидуальном анализе. Эти изменения в большей степени выражены у больных мигренью с аурой, при небольшой длительности заболевания, а также на высоте головной боли.

7. На фоне применения имиграна для купирования приступа отмечается снижение цитотоксической активности ЕК *in vitro* с $3,97 \pm 0,53$ до $2,98 \pm 0,22$ усл. ед. Устойчивый положительный клинический эффект препарата отмечен у лиц с низким исходным уровнем цитотоксической активности ЕК, тогда как у пациентов с высокими показателями ЕК-активности лимфоцитов терапевтическая эффективность имиграна резко снижается.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выявленный в ходе выполнения исследования устойчивый положительный клинический эффект имиграна у больных мигренью с низким уровнем цитотоксичности ЕК *in vitro* и получение нестабильного или отрицательного действия препарата у лиц с высокими показателями ЕК-активности лимфоцитов, позволяет рекомендовать использование оценки цитотоксической активности ЕК *in vitro* в качестве критерия отбора пациентов для проведения терапии имиграном. Применение препарата показано больным мигренью, уровень цитотоксической активности ЕК *in vitro* у которых не превышает 2,0 усл. ед., и не рекомендуется пациентам с большей чем 5,0 усл. ед. ЕК-активностью лимфоцитов.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Н. С. Чекнева, Л. В. Стаховская, Н. Н. Лескова, В. С. Халатов, Р. А. Юсупова. Имигран в лечении мигрени. Тезисы докладов VII Всероссийского съезда неврологов. Н. Новгород. 1995. 509.
2. Н. А. Пряникова, Л. В. Стаховская, Р. А. Юсупова. Некоторые особенности тромбоцитарного звена гемостаза у больных мигренью // Вестник практической неврологии.-1997.-№3.-С. 20-22.
3. S. V. Cheknev, Ya. G. Ashmanova, E. S. Gorozhanina, R. A. Yusupova, L. V. Stakhovskaya, N. S. Chekneva, L. G. Erokhina. Natural killer (NK) cell activity in patients with migraine during a sumatriptan trial // The official journal of European Federation of Immunological Societies (EFIS). "Immunology Letters".-1997.-Vol. 56.-N 1-3.-P.473.
4. С. Б. Чекнев, Я. Г. Ашманова, Е. С. Горожанина, Н. С. Чекнева, Л. В. Стаховская, Р. А. Юсупова. Иммунопатологические проявления мигрени: изменение активности естественных киллеров и её регуляций интерфероном. // Иммунология (принята к печати)
5. С. Б. Чекнев, Н. Н. Кулагина, Я. Г. Ашманова, Н. С. Чекнева, Р. А. Юсупова, А. Я. Кульберг. Р-белки сыворотки крови в иммунопатогенезе мигрени. //Иммунология (принята к печати)

6. С. Б. Чекнева, Л. Г. Ерохина, Я. Г. Ашманова, Н. С. Чекнева, Л. В. Стаховская, Р. А. Юсупова. Активность естественных киллеров у больных мигренью в ходе терапии с применением имиграна(суматриптана). // Иммунология (принята к печати).

Юсупова Роза Абдулаевна (Россия)

Клинико-иммунологические сопоставления при мигрени

Обследовано 87 больных с мигренью. Изучены изменения активности ЕК и Р-белков у больных во время приступа и в межприступном периоде. Выявлены специфические изменения указанных показателей и рекомендован для купирования приступов препарат имигран (суматриптан). Результаты исследования позволили углубить и расширить представления о некоторых патогенетических механизмах мигрени - роли иммунологических нарушений в её развитии. Обнаруженные изменения в системе клеточного и гуморального иммунитета могут быть основанием для включения в комплексную терапию мигрени иммунокорректирующих средств. Выявленная зависимость действия имиграна от содержания естественных киллеров позволила прогнозировать эффективность купирования приступа этим препаратом.

Rosa A. Yusupova (Russia)

Clinic-immunological collation at migraine

Examine 87 patients with migraine. Studied changing and activity ЕК and R-proteins beside sick during the fit and between attacks period. Reveal specific changing the specified factors and is recommend for interruption fits a preparation imigran (sumatriptan). Results of studies have allow deepen and increase beliefs about some pathogenesis mechanisms of migraine - dug immunological breaking in its development. Discovered changes to the system cells and humoral immunity are to be a reason for comprising of the complex treatment migraines immunokorrection facilities. Reveal dependency of action from the contents natural killers has allow forecast efficiency of acute treatment fit by this preparation.