

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2025 Том 17 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2025 Vol. 17 №1

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.217>

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Течение мигрени на фоне коррекции вторичной гипергомоцистеинемии

А.С. Беденко

Акционерное общество «МЕДСИ 2», Клинико-диагностический центр «МЕДСИ» на Красной Пресне (ул. Красная Пресня, д. 16, Москва 123242, Российская Федерация)

Для контактов: Анна Сергеевна Беденко, e-mail: mailanna91@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Мигрень – частая причина головной боли, ее распространенность достигает 21% среди женщин и 6% среди мужчин, поэтому большое внимание уделяется исследованию ее патогенеза. В статье представлен клинический случай улучшения течения мигрени у пациентки на фоне коррекции гипергомоцистеинемии, возникшей вследствие выраженного дефицита фолиевой кислоты. Особенностью данного случая также является асимметрия венозных синусов, выявленная по данным бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии, что обуславливает церебральную венозную дисгемию. Гипергомоцистеинемия – один из факторов эндотелиальной дисфункции, чей вклад в развитие различных заболеваний, в т.ч. цереброваскулярных, обсуждается. Накоплены данные, свидетельствующие о более частом выявлении данного нарушения у пациентов с мигренью по сравнению со здоровыми лицами. Поскольку гипергомоцистеинемия поддается снижению с помощью лекарственной терапии, ее выявление и коррекция могут улучшить течение мигрени, что требует дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

мигрень, дефицит фолиевой кислоты, гомоцистеин, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования

Беденко А.С. Течение мигрени на фоне коррекции вторичной гипергомоцистеинемии. *Эpilepsia и пароксизмальные состояния*. 2025; 17 (1): 54–58. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.217>.

Migraine manifestations due to correction of secondary hyperhomocysteinaemia

A.S. Bedenko

MEDSI 2 JSC, Clinical Diagnostic Center MEDSI on Krasnaya Presnya (16 Krasnaya Presnya Str., Moscow 123242, Russian Federation)

Corresponding author: Anna S. Bedenko, e-mail: mailanna91@yandex.ru

ABSTRACT

Migraine is one of the most common causes of headache with the prevalence reaching 21% and 6% in females and males, respectively, thereby attracting a great attention in investigating underlying migraine pathogenesis. The current article presents a clinical case of alleviated migraine manifestations in female patient with verified hyperhomocysteinaemia occurred due to severe folic acid deficiency. The additional specific characteristic of this case is associated to asymmetry of venous sinuses, revealed by contrast-free magnetic resonance angiography that accounts for cerebral venous dyscirculation. Hyperhomocysteinaemia is one of the factors of endothelial dysfunction, which impact in different diseases, including cerebrovascular, is being discussed. The data have been collected evidencing about a more frequent incidence of this disorder among patients with migraine than in healthy volunteers. Because hyperhomocysteinaemia may be decreased by medical therapy, it's detection and correction potentially may alleviate migraine manifestations. This hypothesis require to be further investigated.

KEYWORDS

migraine, folic acid deficiency, homocysteine, endothelial dysfunction

For citation

Bedenko A.S. Migraine manifestations due to correction of secondary hyperhomocysteinaemia. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2025; 17 (1): 54–58. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.217>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Мигрень – частая причина головной боли, ее распространенность достигает 21% у женщин и 6% у мужчин, и среди первичных причин цефалгий она уступает по частоте лишь головной боли напряжения [1]. На данный момент общепринятой считается патогенетическая концепция мигрени как периодически возникающего нейрогенного асептического воспаления сосудистой стенки мелких сосудов твердой мозговой оболочки [1, 2].

Особое место в исследовании патогенеза мигрени отводится поиску биомолекул, ассоциированных с развитием головной боли при мигрени и другими ее проявлениями. Иногда, как в случае с пептидом, связанным с геном кальцитонина (англ. calcitonin gene-related peptide, CGRP), выявление такого биологически активного вещества приводит к принципиально новой терапевтической стратегии [2], но чаще повышение уровня тех или иных биомолекул не вносит принципиальных изменений в подходы к терапии. Так, в некоторых исследованиях продемонстрировано, что при приступе мигрени возникает повышение цитокинов, пентраксина-3 и металлопротеиназы-9 [3], что, безусловно, подтверждает концепцию нейрогенного асептического воспаления, но едва ли может привести к принципиально новым терапевтическим подходам.

В этой связи особый интерес представляет изучение таких метаболических изменений при мигрени, выявление и коррекция которых могут быть доступны в широкой клинической практике и, соответственно, успешно внедрены в протоколы оказания медицинской помощи при мигрени. Потенциально таким метаболитом может оказаться гомоцистеин (серосодержащая аминокислота, метаболит метионина). Известно, что гомоцистеин является одним из факторов эндотелиальной дисфункции, а также атерогенеза [4]. Опубликованы данные, свидетельствующие о его повышении при цереброваскулярной патологии и аутоиммунных заболеваниях головного мозга (рассеянный склероз) [5, 6].

В статье представлен случай улучшения течения мигрени у пациентки на фоне коррекции впервые выявленной гипергомоцистеинемии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CASE REPORT

Пациентка П. 1987 г.р. обратилась с жалобами на двусторонние головные боли (7–8 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)), которые могли сопровождаться тошнотой, невращательным головокружением на пике головной боли, непостоянным звоном в ушах. Рвоты, фото- и фонофобии не отмечалось.

Анамнез / Medical history

Цефалгический синдром наблюдался в течение многих лет, ухудшение возникло в течение 3–4 нед – головные боли стали ежедневными, двусторонними, наиболее интенсивно выраженными в утренние часы, сопровождались тошнотой, усиливались при физической нагрузке. Интенсивность болевого синдрома варьировалась от 5 до 8 баллов по ВАШ. Ранее отмечалось ухудшение цефалгического синдрома в ответ на прием эстрогеносодержащих препаратов. На момент осмотра пациентка ежедневно принимала комбинированные анальгетики (ацетилсалициловая кислота + парацетамол + кофеин). Из анамнеза жизни известно об удалении эндометриальной кисты в 2014 г.

Неврологический статус / Neurological status

В неврологическом статусе общемозговой, очаговой и менингеальной симптоматики на момент осмотра не выявлено.

Предварительный диагноз / Preliminary diagnosis

С учетом клинико-анамнестических данных сформулирован предварительный диагноз: «Цефалгический синдром смешанного генеза (церебральная венозная дисгемия + головная боль напряжения). Дифференциальный диагноз с трансформированной мигренью».

Пациентке назначено дообследование с целью исключения либо верификации вторичных цефалгий.

Инструментальные исследования / Instrumental examinations

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и магнитно-резонансной венографии (1,5 Тл с контрастным усилением) патологических очагов в головном мозге не обнаружено, асимметрия поперечных и сигмовидных синусов без признаков тромбоза (рис. 1).

По результатам дуплексного исследования брахиоцефальных артерий и транскраниальной доплерографии ультразвуковых признаков патологии сосудов виллизиева круга на момент исследования не выявлено. Индексы, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление, в пределах нормы. Непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков, очевидно, обусловлена остеохондрозом шейного отдела позвоночника.

Лабораторные исследования / Laboratory tests

В клиническом анализе крови патологических изменений не обнаружено. Коагулограмма без отклонений. Анализ сыворотки крови на гомоцистеин выявил гипер-

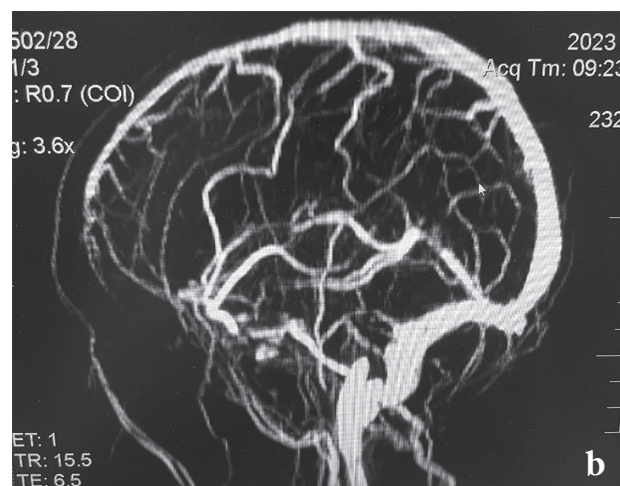
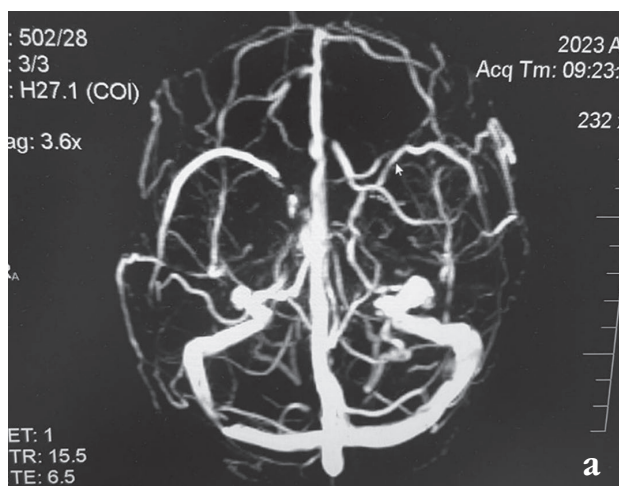


Рисунок 1. Магнитно-резонансная венография внутричерепных синусов:
a – аксиальная проекция; **b** – сагиттальная проекция

Figure 1. Magnetic resonance venography of intracranial sinuses:
a – axial plane; **b** – sagittal plane

гомоцистеинемию (25,35 мкмоль/л). Пациентка была направлена на консультацию гематолога, назначившего дополнительные лабораторные исследования.

В общей коагулограмме отклонений не зарегистрировано: D-димер 110,41 нг/мл, фибриноген 2,91 г/л, протромбиновое время 11,4 с, международное нормализованное отношение 1,05, активированное частичное тромбопластиновое время 23,1 с, тромбиновое время 13,6 с, антитромбин III 105%, волчаночный антикоагулянт 0,73 у.е., протеин С 76% и протеин S 84,5% (что соответствует нормальным значениям). Выявлен дефицит фолиевой кислоты – 2 нг/мл (витамин B12 – 311 пг/мл, что соответствует нормальным значениям).

Проведено исследование на антифосфолипидный синдром: антитела к кардиолипину суммарные – 6,3 ОЕд/мл, антитела к бета-2-гликопротеину I – 12,33 ОЕд/мл, что также соответствует нормальным значениям.

Также выполнено генетическое исследование на выявление дефектов ферментов фолатного цикла: мутаций в генах *MTR*, *MTRR*, *MTHFR* не выявлено.

Пациентка была проконсультирована гастроэнтерологом, установлен диагноз атрофического гастрита.

Терапия / Therapy

В качестве средства для купирования головной боли предложен золмитриптан перорально в дозировке 2,5 мг. В процессе динамического наблюдения отмечен положительный эффект приема триптанов на головную боль. Также в связи с формирующимся абзусом проведена терапия дексаметазоном внутривенно на растворе Рингера по схеме: 1-й день – 8 мг, 2-й день – 4 мг, 3-й день – 4 мг.

После этого назначена терапия, направленная на снижение уровня гомоцистеина (препарат ангиовит по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 1 мес), а также венотонизирующий препарат, содержащий комбинацию диосмина и гесперидина. На фоне приема этого препарата частота головной боли сократилась с ежедневной до 10–15 дней в месяц. При контрольном исследовании выявлено сни-

жение уровня гомоцистеина до 7,29 мкмоль/л, что соответствует нормальным значениям.

Окончательный диагноз / Final diagnosis

На основании жалоб, анамнестических и клинических данных, лабораторных и инструментальных исследований установлен окончательный диагноз: «Мигрень без ауры с ежедневными приступами, декомпенсация».

Сопутствующий диагноз: «Церебральная венозная дисгемия, асимметрия внутричерепных синусов. Гипергомоцистеинемия на фоне дефицита фолиевой кислоты».

С целью сокращения частоты приступов пациентке была назначена профилактическая терапия венлафаксином на полгода. В дальнейшем она к врачу не обращалась, при активном телефонном опросе спустя 1 год после первичного обращения выяснилось, что пациентка самостоятельно прекратила терапию через 4 мес в связи с наступлением стойкой ремиссии. Повторного контроля показателей фолиевой кислоты и гомоцистеина не проводилось.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Диагноз мигрени у пациентки установлен в соответствии с международными критериями мигрени [7]:

- по меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям b–d;
- продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при отсутствии эффекта от него);
- головная боль имеет как минимум две из следующих четырех характеристик: односторонняя локализация, пульсирующий характер, средняя или выраженная интенсивность боли, головная боль усиливается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба или подъем по лестнице);
- головная боль сопровождается как минимум одним из следующих симптомов: тошнота и/или рвота, фотофобия и фонофобия;

е) головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу по Международной классификации головных болей 3-го пересмотра.

Особенностями представленного клинического случая являются повышение уровня гомоцистеина, а также структурные изменения внутричерепных синусов, способствующие развитию церебральной венозной дисгемии.

Эндотелиальная дисфункция – универсальный и многофакторный патогенетический механизм при многих заболеваниях. Существуют данные о более высокой вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с мигренью (в особенности мигренью с аурой), что с высокой вероятностью может быть обусловлено именно эндотелиальной дисфункцией. Это подтверждается результатами нескольких исследований: получены данные о более высоком содержании эндотелина-1 у пациентов с мигренью, о повышении во время приступа мигрени фактора активации тромбоцитов и фактора фон Виллебранда [1, 3].

Одним из хорошо изученных факторов эндотелиальной дисфункции является гомоцистеин. Сведения о повышении его уровня при мигрени несколько противоречивы. Есть исследования, свидетельствующие об увеличении концентрации гомоцистеина в цереброспинальной жидкости при мигрени по сравнению с группой контроля [8]. Опубликованы данные о более высоких значениях гомоцистеина в плазме крови у пациентов с мигренью с аурой по сравнению с группой контроля [3, 9]. Однако другие авторы не выявили статистически значимой взаимосвязи между мигренью и гипергомоцистеинемией [3]. Между тем, если ориентироваться на результаты метаанализов как более достоверные, то в метаанализе, опубликованном в 2020 г. Американским обществом по изучению головной боли (англ. American Headache Society), показана положительная взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и мигренью [10]. Примечательно, что в этой же статье приведены данные нескольких независимых исследований, продемонстрировавших, что уровень фолатов в плазме крови ниже у пациентов с мигренью по сравнению со здоровыми добровольцами.

Гипергомоцистеинемия может быть как вторичной (вследствие дефицита фолиевой кислоты или витаминов B12, B6), так и первичной, генетически обусловленной. Идентифицировано несколько генов (преимущественно фолатного цикла), мутации в которых ведут к развитию гипергомоцистеинемии. У нашей пациентки гипергомоцистеинемия оказалась вторичной, обусловленной дефицитом фолиевой кислоты. Между тем необходимо отметить, что наследственная гипергомоцистеинемия зачастую возникает в результате мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). По некоторым данным, частота такой мутации среди детей, страдающих мигренью, достигает 53,3% [11]. Несколько независимых исследований продемонстрировали, что пациенты с мигренью чаще, чем в популяции, оказывались гомозиготны по аллелю *MTHFR C677T* (точечная миссенс-мутация) [3]. З.Г. Тадтаева и др. (2021 г.) сделали вывод, что мутации в нескольких генах фолатного цикла (*MTHFD1*, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) можно рассматривать как маркеры, ассоциированные с мигренью [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Эндотелиальная дисфункция относится к универсальным патогенетическим механизмам при различных патологиях, повышение гомоцистеина – одно из звеньев формирования этого состояния. Накоплены данные, свидетельствующие о более частом выявлении гипергомоцистеинемии у пациентов с мигренью. В отличие от многих других факторов эндотелиальной дисфункции, гипергомоцистеинемия хорошо поддается коррекции с помощью препаратов витаминов группы В. В приведенном клиническом случае отмечено улучшение проявлений мигрени (возврат к приступообразному течению вместо ежедневного) на фоне коррекции гипергомоцистеинемии. Это дает основания предполагать, что выявление и коррекция таких нарушений у пациентов с мигренью могут привести к улучшению течения заболевания, однако требуются дальнейшие исследования на соответствующей выборке пациентов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 11.10.2024 В доработанном виде: 08.02.2025 Принята к печати: 04.03.2025 Опубликована: 31.03.2025	Received: 11.10.2024 Revision received: 08.02.2025 Accepted: 04.03.2025 Published: 31.03.2025
Конфликт интересов	Conflict of interests
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов	The author declares no conflict of interests
Финансирование	Funding
Автор заявляет об отсутствии финансовой поддержки	The author declares no funding
Согласие пациентов	Patient consent
Пациентка подписала информированное добровольное согласие на осмотр, дообследование и терапию, а также на дальнейшее обезличенное использование данных для научных целей	The patient signed informed voluntary consent for examination, investigation and therapy, as well as further data blind use for scientific purposes
Этические аспекты	Ethics declarations
Ведение пациентки осуществлялось согласно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации	The patient was managed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association

Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 А.С. Беденко; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 A.S. Bedenko. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Табеева Г.Р. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью. *Медицинский Совет*. 2017; 10: 32–5. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-32-35>.
Tabeeva G.R. Migraine-associated cerebrovascular disorders. *Meditsinskiy sovet / Medical Council*. 2017; 10: 32–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-32-35>.
2. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова В.В. и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122 (1-3): 4–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>.
Azimova Yu.E., Amelin A.V., Alferova V.V., et al. Clinical guidelines “Migraine”. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122 (1-3): 4–36 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>.
3. Demartini C., Francavilla M., Zanaboni A.M., et al. Biomarkers of migraine: an integrated evaluation of preclinical and clinical findings. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (6): 5334. <https://doi.org/10.3390/ijms24065334>.
4. Ефимов В.С., Озолина Л.А., Кажешева А.З., Макаров О.В. Гипергомоцистеинемия в клинической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 79 с.
Efimov V.S., Ozolina L.A., Kazhesheva A.Z., Makarov O.V. Hyperhomocysteinemia in clinical practice. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 79 pp. (in Russ.).
5. Cordaro M., Siracusa R., Fusco R., et al. Involvements of hyperhomocysteinemia in neurological disorders. *Metabolites*. 2021; 11 (1): 37. <https://doi.org/10.3390/metabo11010037>.
6. Дубченко Е.А., Иванов А.В., Бойко А.Н. и др. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (11): 133–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111133>.
Dubchenko E.A., Ivanov A.V., Boyko A.N., et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in patients with cerebral vascular and autoimmune diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119 (11): 133–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111133>.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
8. Isobe C., Terayama Y. A remarkable increase in total homocysteine concentrations in the CSF of migraine patients with aura. *Headache*. 2010; 50 (10): 1561–9. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01713.x>.
9. Moschiano F., D'Amico D., Usai S., et al. Homocysteine plasma levels in patients with migraine with aura. *Neurol Sci*. 2008; 29 (Suppl. 1): S173–5. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0917-2>.
10. Liampas I., Siokas V., Mentis A.A., et al. Serum homocysteine, pyridoxine, folate, and vitamin B12 levels in migraine: systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2020; 60 (8): 1508–34. <https://doi.org/10.1111/head.13892>.
11. Тадтаева З.Г., Яковлева Е.Е., Амелин А.В. Полиморфизм гена фолатного обмена метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) и гипергомоцистеинемия при мигрени. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65 (4): 109–15. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.109-115>.
Tadtaeva Z.G., Yakovleva E.E., Amelin A.V. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) folate metabolism gene and hyperhomocysteinemia in migraine. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya / Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2021; 65 (4): 109–15 (in Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.109-115>.

Сведения об авторе / About the author

Беденко Анна Сергеевна, к.м.н. / Anna S. Bedenko, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1570-6607>. Scopus Author ID: 57220812877. eLibrary SPIN-code: 1533-6140. E-mail: mailanna91@yandex.ru.