

Плазмовий рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, в діагностиці епізодичної мігрені з коморбідними станами

О. Є. Дубенко ^{A,D,E,F}, А. Г. Черненко ^{*B,C,D}

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

епізодична мігрень, цервікалгія, пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну, біомаркери, діагностика.

Запорізький

медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 658-664

*E-mail:

a.ch.neurologist@gmail.com

Коморбідні та супутні захворювання – фактори ризику прогресування епізодичної мігрені до хронічної мігрені. Біомаркери мігрені можуть допомогти під час діагностики, вибору лікування та моніторингу.

Мета роботи – встановити роль рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (calcitonin-gene-related peptide, CGRP), у плазмі крові в діагностиці епізодичної мігрені в поєднанні з коморбідними станами – цервікалгією та психоемоційними порушеннями.

Матеріали та методи. Залучили 112 пацієнтів (84 жінки, 28 чоловіків; віком 18–58 років), епізодичну мігрень з типовою аурую діагностували у 17 осіб, без аури – у 60. Пацієнтів поділили на 3 групи: I – епізодична мігрень з цервікалгією (n = 42), II – тільки епізодична мігрень (n = 35), III – цервікалгія (n = 35).

Застосували візуальну аналогову шкалу болю, шкалу оцінювання інвалідності при мігрені (MIDAS), тест тяжкості впливу симптомів головного болю (HIT-6), індекс інвалідності шиї, рівень особистісної та реактивної тривожності, шкалу депресії Бека, визначали кількість днів із головним болем. У контрольну групу для порівняння рівня CGRP у плазмі крові залучили 30 клінічно здорових осіб. Рівень CGRP визначали в плазмі крові методом імуноферментного аналізу, де застосовано принцип сендвіч-ELISA.

Результати. Рівень CGRP у плазмі вищий у I та II групах порівняно з III ($p = 0,012543$), де він не відрізнявся від контролю ($51,48 \pm 5,08$ пг/мл). Найвищий рівень CGRP встановили в I групі ($242,98 \pm 5,08$ пг/мл) порівняно з II ($145,82 \pm 15,38$ пг/мл, $p = 0,000341$). Супутній біль у шиї в пацієнтів з епізодичною мігренню асоціювався з розладами настрою та тривогого.

На тяжкість перебігу мігрені за шкалою MIDAS найбільше вплинули рівень CGRP у плазмі крові, вираженість суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю за HIT-6, рівень ситуативної та особистісної тривожності, кількість днів із головним болем протягом останніх 3 місяців.

Висновки. Рівень CGRP у плазмі крові – надійний діагностичний і диференціально-діагностичний лабораторний біомаркер епізодичної мігрені. Додатковий больовий синдром, а саме цервікалгія, впливає на рівень CGRP і повсякденну активність, настрій і тривожні розлади в пацієнтів з епізодичною мігренню.

Key words:

episodic migraine, cervicgia, calcitonin-gene-related peptide, biomarkers, diagnostics.

Zaporozhye

medical journal
2022; 24 (6), 658-664

Plasma level of calcitonin gene-related peptide in the diagnosis of episodic migraine with comorbid conditions

O. Ye. Dubenko, A. H. Chernenko

Comorbid and co-occurring diseases are risk factors for the progression of episodic migraine to chronic migraine. Biomarkers for migraine could help with diagnosis and treatment selection and monitoring.

Aim. To examine the role of the plasma level of calcitonin-gene-related peptide (CGRP) in the diagnosis of episodic migraine in combination with comorbid conditions in the form of cervicgia and psychoemotional disorders.

Materials and methods. The study included 112 patients (84 women, 28 men; mean age 18-58 years), episodic migraine with typical aura – 17, without aura – 60. Patients were divided into 3 groups: I – episodic migraine with cervicgia (n = 42), II – episodic migraine only (n = 35), III – cervicgia only (n = 35).

The Visual Analogue Scale, Migraine Disability Assessment (MIDAS) score, Headache Impact Test (HIT-6), Neck Disability Index, State-Trait Anxiety Inventory, Beck's Depression Inventory and the number of days with headache were assessed. The control group consisted of 30 healthy persons to compare the level of CGRP. The serum level of CGRP was determine by enzyme-linked immunosorbent assay using the sandwich ELISA principle.

Results. Plasma level of CGRP was higher in groups I and II compared with group III ($P = 0.012543$), where it did not differ from the control (51.48 ± 5.08 pg/ml). The highest level of CGRP was observed in group I (242.98 ± 5.08 pg/ml) in comparison with group II (145.82 ± 15.38 pg/ml, $P = 0.000341$). Co-occurring neck-pain in patients with episodic migraine was associated with mood and anxiety disorders.

Migraine severity, according to the MIDAS score, was most significantly influenced by plasma level of CGRP, severity of subjective and objective symptoms of headache by the HIT-6, level of State-anxiety and Trait-anxiety, number of days with headache during the last 3 months.

Conclusions. The serum level of CGRP is a reliable diagnostic and differential diagnostic laboratory biomarker for episodic migraine. Additional painful syndrome such as cervicgia influences CGRP level and daily activity, mood and anxiety disorders in episodic migraine patients.

Головний біль, і найбільше – мігрень, залишається однією з головних причин неспроможності та зниження якості життя в осіб молодого віку, особливо в жінок [1]. Мігрень – хронічний пароксизмальний неврологічний розлад, що характеризується багатофазними нападами головного болю та безліччю неврологічних симптомів [2].

Хоча патогенез мігрені достеменно не відомий, вважають, що він залучає трійчастий нерв і його аксональні проєкції до внутрішньочерепної судинної системи (так звана тригеміноваскулярна система). Ноцицептивні сигнали від трійчастої судинної системи передаються до ділянок мозку, що забезпечують сприйняття болю під час нападу мігрені. Прогрес у розумінні патогенезу досягнуто завдяки ідентифікації сигнальних молекул, які беруть участь у виникненні нападу мігрені [3].

Больова фаза зумовлена периферичною та центральною сенситизацією тригемінальної системи, а також вивільненням пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (*calcitonin gene-related peptide – CGRP*), і периферійно, і центрально. CGRP – ключовий посередник при мігрені, що разом з оксидом азоту (NO) є основною молекулою, відповідальною за розширення судин, яке спричинене нейрогенним запаленням.

Відомо, що мігрень часто супроводжується супутніми патологіями: серцево-судинними (інсульт), психіатричними (депресія, тривога, панічний розлад, біполярний розлад, розлади особистості, спроби суїциду) розладами, неврологічними захворюваннями (епілепсія), розладами сну (безсоння, синдром неспокійних ніг, апное сну, погана якість і тривалість сну), запальними станами (алергічний риніт, астма), а також хронічними больовими станами (фіброміалгія, біль у спині) та багатьма іншими. Чимало супутніх захворювань ідентифіковані як фактори ризику прогресування епізодичної мігрені до хронічної, а комбінація супутніх захворювань («мультизахворювання») пов'язана з надмірним використанням ліків і виникненням нового хронічного головного болю [4].

Вивчення зв'язку характеристик головного болю при мігрені з супутніми захворюваннями та біомаркерів поглиблює розуміння природи супутніх захворювань при мігрені.

Мета роботи

Встановити роль рівня CGRP у плазмі крові в діагностиці епізодичної мігрені в поєднанні з коморбідними станами – цервікалгією та психоемоційними порушеннями.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 112 пацієнтів: 28 чоловіків і 84 жінки віком 18–58 років (середній вік – $42,5 \pm 15,5$ року). Пацієнтів поділили на три групи:

- група I включала 42 пацієнтів (чоловіки/жінки – 6/36) з епізодичною мігренню (з типовою ауурою – 8 осіб, без аури – 34) і супутніми болями в шиї;
- група II – 35 пацієнтів (чоловіки/жінки – 10/25) з епізодичною мігренню (з ауурою – 9 хворих, без аури – 26) без болю в шиї;
- група III – 35 пацієнтів (чоловіки/жінки – 12/23) із болем у шиї та цервікогенним головним болем.

Епізодичну мігрень діагностували згідно з Міжнародною класифікацією головного болю, 3 видання [5]. Тривалість захворювання в пацієнтів I групи становила від 11 до 44 років ($16,4 \pm 1,3$ року), частота – $25,6 \pm 1,5$ дня з головним болем за 3 місяці. У хворих II групи захворювання тривало від 1 до 23 років ($9,3 \pm 1,1$ року), частота – $25,1 \pm 1,9$ дня з головним болем за 3 місяці. Біль у шиї оцінювали протягом 3 місяців. Критерії виключення – інший первинний або вторинний головний біль, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсульт в анамнезі, цукровий діабет, інші больові синдроми, вагітність.

Усім пацієнтам виконали рентгенографію шийного відділу хребта з функціональним навантаженням. У результаті виключили тяжкі дегенеративно-дистрофічні зміни хребта, грижі диска та стиснення корінців. У пацієнтів I та III груп діагностували порушення м'язового тону внаслідок сколіозу шийного та грудного відділів хребта різних ступенів тяжкості ($n = 29$), функціональні блокади суглобів шийного відділу хребта ($n = 31$), що супроводжувались напруженням перикраніальних м'язів і рефлексорними м'язово-тонічними синдромами шийного відділу (цервікалгія, шийно-плечовий синдром). Вертебро-неврологічне дослідження передбачало візуальну діагностику порушень статички та динаміки опорно-рухового апарату, мануальну діагностику. Під час дослідження опорно-рухової функціональної системи (хребта й суглобів) визначали статико-динамічні порушення та вади біомеханічного патерну, виявляли вертеброгенні м'язово-тонічні й міофасціальні синдроми м'язів голови, шийно-плечової ділянки. Для оцінювання впливу болю в шиї на обмеження життєдіяльності пацієнта використали шкалу NDI-RU – Індекс інвалідності шиї [6].

Для визначення кількісних характеристик больового синдрому застосували візуальну аналогову шкалу (VAS), за якою пацієнти оцінювали інтенсивність больового синдрому під час нападу мігрені і/або цервікогенного головного болю, болю в шиї в діапазоні від 1 см до 10 см [7,8]. Для оцінювання впливу мігрені на щоденну активність протягом 3 місяців використали шкалу MIDAS [9]. Кількісно вплив тяжкості суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю визначили за допомогою «Тесту на головний біль» – HIT-6™ [10]. Кількість балів указує на тяжкість негативного впливу головного болю на життя пацієнта. Анкета складається з 6 запитань з п'ятьма можливими відповідями на кожне, що відповідає певній кількості балів. Усі пацієнти заповнювали щоденник головного болю, щоб розрахувати наявність чи відсутність головного болю, його частоту та тривалість, кількість днів, коли хворий приймав аналгетики. Оцінювали кількість днів із головним болем протягом 3 останніх місяців, кількість днів із прийманням аналгетиків на місяць. Жоден із пацієнтів з мігренню не приймав препарати для превентивного лікування.

Розлад настрою та депресію оцінювали згідно зі Шкалою депресії Бека (BDI). Цей опитувальник включає дві субшкали: пункти 1–13 – когнітивно-афективна складова (CA), а пункти 14–21 – складова соматичних проявів депресії (SP) [11]. Для визначення рівня особистісної та реактивної тривожності використали шкалу тривожності Спілбергера–Ханіна [12].

Таблиця 1. Вплив мігрени на повсякденну активність за останні 3 місяці у пацієнтів I та II груп за шкалою MIDAS

Показник за шкалою MIDAS	Група I, n = 42		Група II, n = 35		p
	M ± m	Me [LQ; UQ]	M ± m	Me [LQ; UQ]	
Кількість пропущених навчальних чи робочих днів через головний біль	9,05 ± 0,79	9,50 [6,00; 12,00]	7,23 ± 0,93	6,00 [5,00; 9,00]	0,0225
Кількість днів зі зниженою працездатністю на роботі чи навчанні через головний біль	6,95 ± 0,99	6,00 [3,00; 7,00]	5,34 ± 0,53	6,00 [3,00; 8,00]	0,6823
Кількість днів, коли не займалися домашніми справами чи домашніми завданнями через головний біль	8,95 ± 0,71	9,00 [6,00; 12,00]	7,08 ± 0,91	6,00 [5,00; 8,00]	0,0116
Кількість днів зі зниженням продуктивності домашньої роботи через головний біль	6,59 ± 1,11	5,50 [3,00; 7,00]	4,74 ± 0,48	5,00 [2,00; 7,00]	0,4771
Кількість днів, коли головний біль перешкодив участі в сімейних, громадських заходах, активному відпочинку	6,26 ± 0,69	6,00 [3,00; 8,00]	5,25 ± 0,59	5,00 [2,00; 8,00]	0,3260
Загальна кількість балів	38,36 ± 2,27	36,00 [30,00; 45,00]	29,63 ± 2,72	30,00 [19,00; 35,00]	0,0049

Таблиця 2. Результати оцінювання рівня тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна у пацієнтів із груп дослідження, n (%)

Групи пацієнтів	Вид тривожності	Низька тривожність (до 30 балів)	Помірна тривожність (31–45 балів)	Висока тривожність (понад 46 балів)
I група, n = 42	Ситуативна тривожність	0 (0,00 %)	11 (26,19 %)	31 (73,81 %)
	Особистісна тривожність	0 (0,00 %)	7 (16,66 %)	35 (83,33 %)
II група, n = 35	Ситуативна тривожність	0 (0,00 %)	26 (74,29 %)	9 (25,71 %)
	Особистісна тривожність	0 (0,00 %)	20 (57,14 %)	15 (42,86 %)
III група, n = 35	Ситуативна тривожність	0 (0,00 %)	4 (11,43 %)	31 (88,57 %)
	Особистісна тривожність	0 (0,00 %)	2 (5,71 %)	33 (94,29 %)

У контрольну групу для порівняння рівня CGRP у плазмі крові залучили 30 клінічно здорових осіб віком від 20 до 52 років (20 жінок, 10 чоловіків).

Рівень CGRP визначали в плазмі крові методом імуноферментного аналізу за допомогою набору ELISA, де застосований принцип сендвіч-ELISA (Elabscience® Human CGRP1 (Calcitonin Gene Related Peptide 1) ELISA Kit, США).

Робота виконана відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людини як об'єкта дослідження». Перед залученням пацієнтам та їхнім родичам повідомляли протокол дослідження, вони надали письмову інформовану згоду на участь.

Статистичний аналіз виконали за допомогою статистичного пакета Statistica (версія 10.0). Описову статистику для параметрів, що вивчали, наведено як середнє значення та стандарт похибки середнього значення ($M \pm m$) або як медіана, значення нижнього та верхнього квантилів (Me [LQ; UQ]). Статистичний аналіз виконали з рівнем довіри 95 %. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Для перевірки на нормальність розподілу змінних використали тест Колмогорова–Смирнова. Для порівняння середніх значень застосували критерій Краскела–Волліса, тест Манна–Вітні. Різницю середніх значень показників у групах підтвердили непараметричним дисперсійним аналізом ($p < 0,05$). Для попарного порівняння груп використали тест Шеффе.

Зв'язок між характеристиками оцінювали за допомогою параметричного критерія Пірсона та непараметричного критерія Спірмена. Сукупність показників, що найбільше впливають на CGRP, визначали за допомогою процедури DataMining (Feature Selection and Variable Screening). ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) виконали за допомогою інтерактивного калькулятора – додаток easyROC: a web-tool for ROC curve analysis (ver. 1.3.1).

Результати

Результати дослідження показали, що інтенсивність головного болю під час нападу статистично вірогідно не відрізнялась у пацієнтів I та II груп ($8,62 \pm 0,15$ та $8,34 \pm 0,15$), а в хворих III групи вона менша ($6,71 \pm 0,21$). Під час аналізу впливу мігрени на повсякденну активність за шкалою MIDAS виявили: у I групі зниження дієздатності більш виражене, ніж у II (*табл. 1*). Пацієнти I групи визначали більшу кількість днів, коли не займалися робочими, домашніми справами, мали знижену працездатність, не брали участі в сімейних або громадських заходах, уникали активного відпочинку.

Ступінь впливу головного болю на повсякденну активність за шкалою HIT-6 також значно вищий у I групі, ніж у II – $60,05 \pm 0,70$ та $51,83 \pm 1,33$ бала відповідно ($p = 0,000022$). Більшість пацієнтів з істотним зниженням повсякденної активності мали супутній хронічний больовий синдром – цервікалію.

У пацієнтів із головним болем, яких залучили в дослідження, виявили високий або середній рівень тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна. Вищі показники реєстрували здебільшого в осіб I та III груп, що може бути пов'язано з наявністю хронічного больового синдрому у м'язах шийно-плечової ділянки (*табл. 2*).

У пацієнтів з епізодичною мігренню виявили підвищення показників особистісної та ситуативної тривожності. Так, вони мали високий (40 пацієнтів, 51,95 %) або середній (37 хворих, 48,05 %) рівень за шкалою Спілбергера–Ханіна.

Невелика кількість пацієнтів, здебільшого з I та III груп, мали депресивні симптоми (*табл. 3*).

Більшість пацієнтів із головним болем не мали депресивних симптомів. У 23,88 % пацієнтів із I групи, 28,57 % із III групи виявили депресивні розлади; 5,72 % хворих із II групи скаржилися на прояви депресії.

Порівнявши середні значення показників психічного статусу в пацієнтів, виявили: найвищі показники

Таблиця 3. Результати оцінювання рівня депресії за шкалою Бека у пацієнтів із груп дослідження

Групи пацієнтів	Немає депресивних симптомів (0–9 балів)	Легка депресія (10–15 балів)	Помірна депресія (15–19 балів)	Виражена депресія (понад 20 балів)
I група, n = 42	32 (76,12 %)	8 (19,05 %)	1 (2,38 %)	1 (2,38 %)
II група, n = 35	33 (94,28 %)	1 (2,86 %)	1 (2,86 %)	0 (0,00 %)
III група, n = 35	25 (71,43 %)	8 (22,86 %)	1 (2,85 %)	1 (2,85 %)

Таблиця 4. Статистичні характеристики ROC-кривих для дихотомічної змінної MIDAS

Предиктор	Площина під ROC-кривою AUC	Стандартна похибка AUC	Нижня межа довірчого інтервалу для AUC	Верхня межа довірчого інтервалу для AUC	p	Порогове значення (cut-off point)	Чутливість	Специфічність
Рівень CGRP плазми крові	0,258	0,095	0,072	0,445	0,011	132,4	0,810	0,600
НІТ-6	0,223	0,096	0,035	0,409	0,004	54	0,905	0,600
Ситуативна тривожність	0,311	0,086	0,141	0,479	0,028	46	0,619	0,700
Особистісна тривожність	0,289	0,079	0,134	0,445	0,008	47	0,714	0,700
Кількість днів з головним болем за 3 місяці	0,200	0,099	0,005	0,395	0,003	11	0,952	0,700

ситуативної та особистісної тривожності – в III групі хворих із цервікалгією та цервікогенним головним болем ($51,57 \pm 0,90$ та $52,49 \pm 0,66$ бала); високий рівень тривожності характерний для пацієнтів I групи з епізодичною мігренню та супутнім болем у шиї ($50,86 \pm 0,78$ бала). Результати опитування майже не відрізнялись у пацієнтів I і III груп. Різниця показників тривожності між I і II групою статистично не значуща, але середні значення нижчі в II групі пацієнтів з епізодичною мігренню без болю в шиї ($42,31 \pm 1,02$ та $45,17 \pm 1,05$ бала). Середні показники за шкалою Бека у межах норми, й у II групі нижчі ($4,97 \pm 0,49$ бала), ніж у I та III ($7,45 \pm 0,74$ та $7,89 \pm 0,79$ бала відповідно). Отже, визначили істотно меншу кількість і вираженість тривожних, депресивних розладів у пацієнтів тільки з епізодичною мігренню без супутнього болю в шиї.

У результаті дослідження рівня CGRP у плазмі крові встановили, що найвищі показники – в I групі пацієнтів ($242,98 \pm 5,08$ пг/мл), у II групі (пацієнти з епізодичною мігренню без супутньої цервікалгії) цей рівень нижчий ($145,82 \pm 15,38$ пг/мл), різниця статистично значуща ($p = 0,000341$). Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів із цервікогенним головним болем без мігрени статистично вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів I та II груп ($51,96 \pm 4,46$ пг/мл, для групи I – $p = 0,000002$, для групи II – $p = 0,012543$) і не відрізнявся від показника групи контролю ($51,48 \pm 5,08$ пг/мл, $p = 1,000000$) (рис. 1, 2).

У жінок рівень CGRP вищий ($166,45 \pm 13,28$ пг/мл) порівняно з чоловіками ($144,89 \pm 11,42$ пг/мл, $p = 0,000035$). Не виявили різницю за рівнем CGRP у пацієнтів з епізодичною мігренню без аури ($179,03 \pm 15,76$ пг/мл) та з нею ($198,34 \pm 21,20$ пг/мл, $p = 0,3226$), з аллодинією ($198,82 \pm 15,08$ пг/мл) та без неї ($174,76 \pm 18,49$ пг/мл, $p = 0,1698$) та залежно від кількості прийнятих анагетиків ($p = 0,8820$).

Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з мігренню корелював з інтенсивністю болю під час атаки за ВАШ ($r = 0,637$, $p = 0,015$); помірний, але достовірний зв'язок встановили з MIDAS ($r = 0,346$, $p < 0,05$) та NDI ($r = 0,431$, $p < 0,05$). Аналіз корелятивних зв'язків показників, що характеризують перебіг мігрени, виявив залежність кількості днів із головним болем протягом 3 останніх місяців та MIDAS ($r = 0,360$, $p < 0,05$), НІТ-6 ($r = 0,423$, $p < 0,05$),

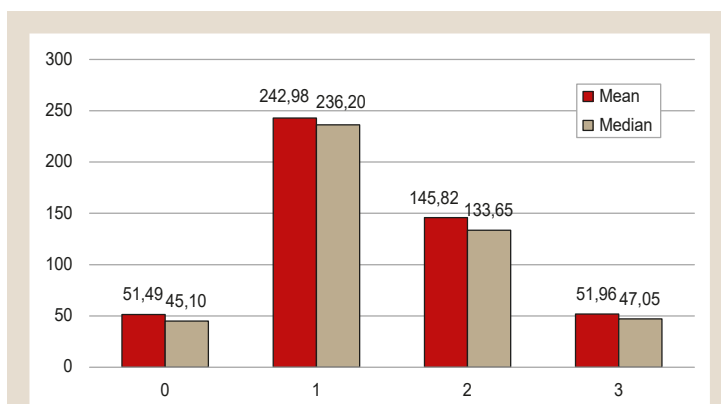


Рис. 1. Рівень CGRP (пг/мл) у плазмі крові пацієнтів з епізодичною мігренню, мігренню в поєднанні з цервікалгією та цервікогенним головним болем.

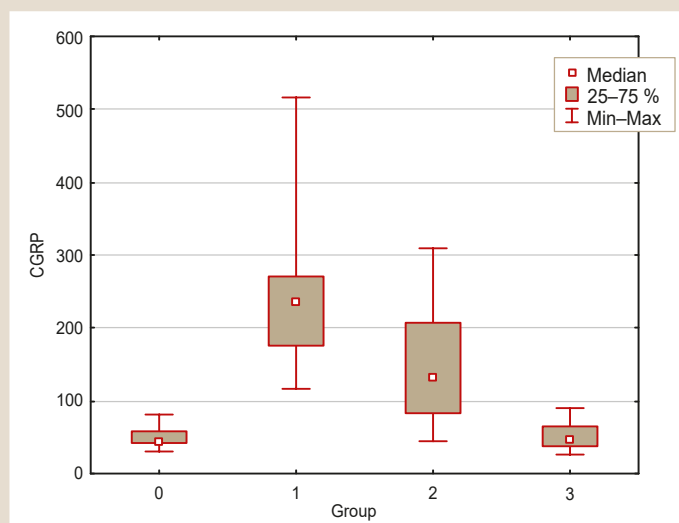


Рис. 2. Медіани та міжквартильний інтервал рівня CGRP (пг/мл) у плазмі крові пацієнтів із різних груп дослідження.

кількістю днів із прийманням анагетиків на місяць ($r = 0,539$, $p < 0,05$), шкалою Бека ($r = 0,468$, $p < 0,05$). Показник впливу головного болю при мігрени на життя пацієнта за НІТ-6 корелював зі шкалою депресії Бека ($r = 0,507$, $p < 0,05$).

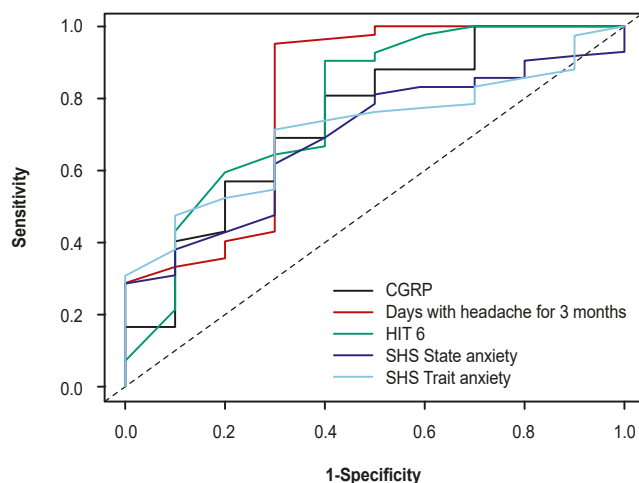


Рис. 3. ROC-криві логістичної моделі для дихотомічної змінної MIDAS.

Для дихотомічної змінної MIDAS виконали ROC аналіз. Значення за шкалою MIDAS менше ніж 20 балів (I–III ступень дезадаптації) визначили як «0», а 21 бал і більше (IV ступень дезадаптації, що відповідає вираженому болю під час нападу мігрені та істотному зниженню повсякденної активності) – як «1» (табл. 4).

Дослідивши сукупність предикторів, що впливають на показник MIDAS, встановили: найбільший вплив мали плазмовий рівень CGRP, тяжкість суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю за HIT-6, рівні ситуативної (State-anxiety) та особистісної (Trait-anxiety) тривожності, кількість днів із головним болем упродовж 3 останніх місяців (рис. 3).

Площа під ROC-кривою, що відповідає зв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою MIDAS і плазмового рівня CGRP, становила $0,258 \pm 0,095$ (95 % ДІ: 0,072–0,445). Одержана модель статистично значуща ($p = 0,011$). Порогове значення плазмового рівня CGRP у cut-off point дорівнювало 132,4 пг/мл. Якщо плазмовий рівень CGRP дорівнював або перевищував це значення, прогнозували високий ризик тяжкої дезадаптації та суттєвого зниження повсякденної активності внаслідок мігрені. Чутливість і специфічність методу становили 81 % і 60 % відповідно.

Площа під ROC-кривою, що відповідає зв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою MIDAS і рівня тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна, становила $0,311 \pm 0,086$ (95 % ДІ: 0,141–0,479) для ситуативної тривожності, $0,289 \pm 0,079$ (95 % ДІ: 0,134–0,445) – для особистісної. Отримали статистично значущу модель ($p < 0,05$). Порогове значення ситуативної тривожності у cut-off point – 46 балів, особистісної – 47 балів. Коли значення тривожності дорівнювали або перевищували це значення, прогнозували високий ризик тяжкої дезадаптації, суттєве зниження повсякденної активності внаслідок мігрені за шкалою MIDAS. Чутливість методу – 61,9 %, специфічність – 70,0 % для моделі ситуативної тривожності. Чутливість і специфічність методу для моделі особистісної тривожності становили 71,4 % і 70,0 % відповідно.

Обговорення

Прогрес у фундаментальному розумінні мігрені сприяв розробленню нових, заснованих на конкретних механізмах, терапевтичних засобів. Мігрень – не тільки ізольована дисфункція CGRP. Ідентифікували багато інших нейропептидів, що діють спільно на різних рівнях тригеміноваскулярної системи. Кілька циркулюючих біомаркерів запропоновано використовувати як діагностичні або терапевтичні мішені при мігрені; здебільшого вони пов'язані з запальними патофізіологічними аспектами мігрені. Тим не менше, їх виявлення залишається проблемним для наукової спільноти, опосередковано підтверджуючи складність захворювання та клінічні діагностичні обмеження.

Нині CGRP, – імовірно, найперспективніший кандидат до застосування як діагностичний та/або терапевтичний біомаркер, оскільки його рівні в плазмі підвищуються під час нападу мігрені та знижуються внаслідок успішного лікування. Інші молекули (включаючи деякі нейропептиди, цитокіни, адіпокіни або маркери судинної активації), незважаючи на перспективні дані, не мають достатніх доказів, щоб бути біомаркерами мігрені [13].

Відкрито множинні сигнальні молекулярні механізми виникнення мігрені: CGRP, амелін, адреномедулін, кальцитонін, вазоактивний інтестинальний пептид, поліпептид, що активується пітуїтарною аденілатциклазою [14]. Їх також вважають потенційними мішенями впливу, але CGRP залишається головною мішенню для кількох класів антимігренозних препаратів. Нові терапевтичні мішені терапії гострого нападу мігрені включають так звані гепанти – антагоністи рецепторів CGRP [15].

Нещодавно визначили і нові механізми профілактичної терапії – чотири ін'єкційні моноклональні антитіла, спрямовані на CGRP або його рецептор: ептинезумаб, еренумаб, фреманезумаб і галканезумаб. Вони отримали підтвердження ефективності в рандомізованих дослідженнях для профілактики епізодичної та хронічної мігрені [16].

У нашій роботі показано, що плазмовий рівень CGRP істотно відрізняється в пацієнтів без мігрені та з нею навіть у періоді між нападами. Це підтверджує його роль як достовірного діагностичного біомаркера мігрені. Зв'язок між рівнем CGRP і показником MIDAS, що показує кількість днів зниження дієздатності внаслідок мігрені за останні 3 місяці, підтверджує: пацієнти з високим рівнем CGRP у плазмі крові можуть страждати від частіших мігренозних атак. Отже, плазмовий рівень CGRP може бути не тільки потенційним біомаркером для визначення тяжкості перебігу та хронізації мігрені, але і предиктором вибору специфічної стратегії лікування, що може блокувати активність CGRP.

Нині діагноз мігрені суто клінічний, базується на клінічних діагностичних критеріях, а лабораторні й інструментальні методи тільки допомагають виключити інші причини головного болю. Тому вірогідний лабораторний біомаркер може бути корисним для встановлення діагнозу в складних випадках, коли необхідний вибір ефективних специфічних методів гострої та превентивної терапії.

Висновки

1. Виявили, що поєднання епізодичної мігрені з супутньою цервікалією та цервікогенним головним бо-

лем підвищує кількість днів із головним болем і суттєво впливає на повсякденну активність, працездатність і життя пацієнтів.

2. Наявність у пацієнтів з епізодичною мігренню супутньої цервікалгії спричиняє розлади настрою, а саме підсилення ситуативної та особистісної тривожності, появу депресивних симптомів.

3. Рівень CGRP у плазмі крові пацієнтів з епізодичною мігренню істотно вищий не тільки порівняно з клінічно здоровими особами, але і з пацієнтами з цервікалгією. Це підтверджує його значення як достовірного лабораторного біомаркера мігрени. Рівень CGRP у пацієнтів із поєднанням епізодичної мігрени з цервікалгією та цервікогенним головним болем вищий, ніж у пацієнтів з ізольованою мігренню; це може свідчити про підвищення сенситизації, бути фактором ризику хронізації мігрени.

4. Підвищення рівня CGRP у плазмі крові впливає на перебіг епізодичної мігрени, пов'язаний із кількістю днів зі зниженням повсякденної активності через мігренозний головний біль, інтенсивністю головного болю під час нападу мігрени та індексом інвалідності шиї за наявності супутньої цервікалгії.

5. Визначення CGRP у плазмі крові може бути корисним додатковим біомаркером для диференційної діагностики мігрени з іншими формами як первинного, так і вторинного головного болю. Це дасть змогу удосконалити індивідуалізовану терапію гострого нападу головного болю та сприятиме формуванню превентивної тактики.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні в динаміці змін плазмового рівня CGRP під впливом анти-CGRP терапії, вивченні діагностичного та прогностичного значення інших біомаркерів мігрени.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти «Вивчення інформативних діагностичних і прогностичних біомаркерів при судинних захворюваннях нервової системи», № держреєстрації 0121U000034.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 20.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 19.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 31.08.2022

Відомості про авторів:

Дубенко О. Є., д-р мед. наук, професор каф. нейрохірургії, неврології та рефлексотерапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4911-5613](https://orcid.org/0000-0002-4911-5613)

Черненко А. Г., асистент каф. клінічної інформатики та інформаційних технологій в управлінні охороною здоров'я, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-3657-5039](https://orcid.org/0000-0002-3657-5039)

Information about authors:

Dubenko O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurosurgery, Neurology and Reflexotherapy, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Chernenko A. H., Assistant of the Department of Clinical Informatics and Information Technologies in Health Management, Kharkiv Medical Academy of the Postgraduate Education, Ukraine.

Список літератури

- [1] Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019 / T. J. Steiner et al. *The journal of headache and pain*. 2020. Vol. 21, Iss. 1. P. 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- [2] Dodick D. W. Migraine. *Lancet*. 2018. Vol. 391, Iss. 10127. P. 1315-1330. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30478-1)
- [3] Ashina M. Migraine. *The New England journal of medicine*. 2020. Vol. 383, Iss. 19. P. 1866-1876. <https://doi.org/10.1056/nejmra1915327>
- [4] Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study / D. C. Buse et al. *The journal of headache and pain*. 2020. Vol. 21, Iss. 1. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>
- [5] Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38, Iss. 1. P. 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [6] Vernon H., Mior S. The neck disability index: a study of reliability and validity. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 1991. Vol. 14, Iss. 7. P. 409-415.
- [7] Validation of digital visual analog scale pain scoring with a traditional paper-based visual analog scale in adults / D. A. Delgado et al. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*. 2018. Vol. 2, Iss. 3. P. e088. <https://doi.org/10.5435/jaasglobal-d-17-00088>
- [8] Loder E., Burch R. Measuring pain intensity in headache trials: which scale to use?. *Cephalalgia*. 2012. Vol. 32, Iss. 3. P. 179-182. <https://doi.org/10.1177/0333102411434812>
- [9] Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers / W. F. Stewart et al. *Pain*. 2000. Vol. 88, Iss. 1. P. 41-52. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00305-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00305-5)
- [10] Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine/ M. Yang, R. Rendas-Baum, S. F. Varon, M. Kosinski. *Cephalalgia*. 2010. Vol. 31, Iss. 3. P. 357-367. <https://doi.org/10.1177/0333102410379890>
- [11] Reliability and validity of the center for epidemiologic studies depression scale in a population-based cohort of middle-aged U.S. adults / T. D. Cosco, M. A. Prina, B. Stubbs, Y. Wu. *Journal of Nursing Measurement*. 2017. Vol. 25, Iss. 3. P. 476-485. <https://doi.org/10.1891/1061-3749.25.3.476>
- [12] Heeren A., Bernstein E. E., McNally R. J. Deconstructing trait anxiety: a network perspective. *Anxiety, stress, and coping*. 2018. Vol. 31, Iss. 3. P. 262-276. <https://doi.org/10.1080/10615806.2018.1439263>
- [13] Circulating biomarkers in migraine: new opportunities for precision medicine / P. Ferroni et al. *Current medicinal chemistry*. 2019. Vol. 26, Iss. 34. P. 6191-6206. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180622122938>
- [14] Biomarkers in migraine / B. M. Yan, E. M. Gibson Depoy, A. Ahmad, S. J. Nahas. *Neurology India*. 2021. Vol. 69, Suppl. P. S17-S24. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315988>
- [15] Do T. P., Guo S., Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope?. *The journal of headache and pain*. 2019. Vol. 20, Iss. 1. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0974-3>
- [16] Charles A., Pozo-Rosich, P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet*. 2019. Vol. 394, Iss. 10210. P. 1765-1774. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32504-8)

References

- [1] Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., Uluduz, D., Katsarava, Z., & Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The journal of headache and pain*, 21(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- [2] Dodick, D. W. (2018). Migraine. *Lancet*, 391(10127), 1315-1330. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1)
- [3] Ashina, M. (2020). Migraine. *The New England journal of medicine*, 383(19), 1866-1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327>
- [4] Buse, D. C., Reed, M. L., Fanning, K. M., Bostic, R., Dodick, D. W., Schwedt, T. J., Munjal, S., Singh, P., & Lipton, R. B. (2020). Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *The*

- journal of headache and pain*, 21(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>
- [5] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [6] Vernon, H., & Mior, S. (1991). The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 14(7), 409-415.
- [7] Delgado, D. A., Lambert, B. S., Boutris, N., McCulloch, P. C., Robbins, A. B., Moreno, M. R., & Harris, J. D. (2018). Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*, 2(3), e088. <https://doi.org/10.5435/JAOSGlobal-D-17-00088>
- [8] Loder, E., & Burch, R. (2012). Measuring pain intensity in headache trials: which scale to use?. *Cephalalgia*, 32(3), 179-182. <https://doi.org/10.1177/0333102411434812>
- [9] Stewart, W. F., Lipton, R. B., Kolodner, K. B., Sawyer, J., Lee, C., & Liberman, J. N. (2000). Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*, 88(1), 41-52. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00305-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00305-5)
- [10] Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S. F., & Kosinski, M. (2011). Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*, 31(3), 357-367. <https://doi.org/10.1177/0333102410379890>
- [11] Cosco, T. D., Prina, M. A., Stubbs, B., & Wu, Y. (2017). Reliability and Validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in a Population-Based Cohort of Middle-Aged U.S. Adults. *Journal of Nursing Measurement*, 25(3), 476-485. <https://doi.org/10.1891/1061-3749.25.3.476>
- [12] Heeren, A., Bernstein, E. E., & McNally, R. J. (2018). Deconstructing trait anxiety: a network perspective. *Anxiety, stress, and coping*, 31(3), 262-276. <https://doi.org/10.1080/10615806.2018.1439263>
- [13] Ferroni, P., Barbanti, P., Spila, A., Fratangeli, F., Aurilia, C., Fofi, L., Egeo, G., & Guadagni, F. (2019). Circulating Biomarkers in Migraine: New Opportunities for Precision Medicine. *Current medicinal chemistry*, 26(34), 6191-6206. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180622122938>
- [14] Yan, B. M., Gibson Depoy, E. M., Ahmad, A., & Nahas, S. J. (2021). Biomarkers in Migraine. *Neurology India*, 69(Supplement), S17-S24. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315988>
- [15] Do, T. P., Guo, S., & Ashina, M. (2019). Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope?. *The journal of headache and pain*, 20(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0974-3>
- [16] Charles, A., & Pozo-Rosich, P. (2019). Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet*, 394(10210), 1765-1774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8)