

УДК: 616.857-073.8:621.39

DOI: 10.21802/2304-7437-2019-5(57)-108-113

МАРКЕРИ НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ МІГРЕНІ**М. П. Осташко, Т. І. Насонова***Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;
Київ, Україна; e-mail: Marjanatag@gmail.com*

У клінічній медицині діагноз мігрень устанавлюється на основі анамнезу та симптомів, а інструментальні методи діагностики вважаються неінформативними. Численні дослідження вчених головного мозку, під час нападів головного болю та між ними, зробили значний вклад у розуміння патофізіології мігрені. За допомогою удосконалених магнітно-резонансно томографічних технік виявляються структурні й функціональні зміни головного мозку в пацієнтів із мігренню, а спроби у визначенні візуалізаційних маркерів цього захворювання прогресивно зростають. Ця оглядова стаття має на меті підсумувати результати досліджень останніх років, що відображають досягнення в розумінні патофізіології мігрені, а також можливості використання нейровізуалізаційних методів у діагностиці мігрені.

Ключові слова: мігрень, нейровізуалізація, біомаркери, воксельна морфометрія, функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ).

Скорочення:

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія;

МРТ – магнітно-резонансна томографія;

МРС – магнітно-резонансна спектроскопія;

ВМ – воксельна морфометрія;

ПМ – поверхнева морфометрія;

³¹P-МРС – фосфорна магнітно-резонансна спектроскопія;

¹H-МРС – гідrogenна магнітно-резонансна спектроскопія;

МАС-МРТ – магнітно-резонансна томографія методом маркування артеріального спіну;

ЗРКК-фМРТ – залежна від рівня кисню в крові функціональна магнітно-резонансна томографія;

СС-фМРТ – функціональна магнітно-резонансна томографія стану спокою;

ДЗЗ-МРТ – дифузно-зважені зображення магнітно-резонансної томографії;

НВР – навколводопровідна речовина;

КГТ – кора головного мозку;

ДКП – депресія, що кортикально поширюється.

Мігрень – це поширене багатofакторне неврологічне захворювання, що характеризується нападами помірного чи сильного пульсуючого, переважно одностороннього, головного болю, що часто супроводжується нудотою/блюванням та/або фоно-/фотофобією, напруженням м'язів шиї, алодинією шкіри. Тривалість нападу варіює від 4 до 72 годин.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 11% дорослого населення в усьому світі страждає мігренню. Згідно даних Глобального тягара захворювань, мігрень посідає третє місце серед усіх захворювань по причині недієздатності серед осіб обох статей віком до п'ятдесяти років, і перше місце серед іншого первинного головного болю. [10] Це захворювання є серйозною проблемою охорони здоров'я, так як призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів, а також до соціально-економічних втрат.

Мігрень відноситься до первинного головного болю та має множинні клінічні фенотипи, в залежності від частоти нападів (епізодична, хронічна); типу перебігу (без аури, з аурую); переважаючих симптомів (сенсорні, моторні, вегетативні, когнітивні, емоційні).

У клінічній практиці діагноз мігрень встановлюється на основі даних анамнезу та відповідно до критеріїв третього видання Міжнародної класифікації головного болю, а інструментальні методи діагностики використовуються, переважно, для виключення вторинного головного болю та мігрень-асоційованих захворювань.

Як показують дослідження останніх років, нейровізуалізаційні статичні (МРТ, ВМ, ПМ) та динамічні (ПЕТ, ЗРКК-фМРТ, СС-фМРТ, МРС) методи важливі для заповнення прогалин у розумінні патофізіології мігрені. Визначення візуалізаційних біомаркерів до різних типів мігрені дозволило б краще діагностувати дане захворювання, а отже, в подальшому, вибрати найбільш оптимальну тактику лікування.

У даній статті описані результати досліджень головного мозку, переважно за допомогою удосконаленої МРТ, під час різних фаз перебігу мігрені (продромальна фаза, аура, фаза головного болю, постдромальна фаза, фаза між нападами), їх співставлення з теоріями патофізіології мігрені та клінічними проявами. Використання методу викликаних потенціалів та СС-фМРТ є доцільним під час продромальної-постдромальної фаз мігрені.

Клінічно доведеними тригерами мігрені є релаксація після стресу, голодування, передменструальний період у жінок, висока температура повітря. Після дії тригера, а можливо, і без нього, настає *продромальна фаза*, або так звана «фаза передчуття», яка починається за декілька годин, чи за 1–2 дні, до початку головного болю, та проявляється позіханням, дратівливістю, поліурією, тягою до вживання їжі (симптоми, що вказують на залучення гіпоталамуса), напруженням м'язів шиї (залучення стовбура головного мозку), надмірною чутливістю до світла, звуків, запахів (кора головного мозку), зниження настрою (лімбічна си-

стема). Гіпоталамус розглядається як ключовий елемент у механізмі розвитку мігренозного нападу, оскільки саме ця структура відповідає за гомеостаз та режим сну-неспанння, температуру тіла, відчуття насичення. Найбільш ймовірними теоріями розвитку продромальної фази є активація менінгеальних рецепторів за рахунок підвищення нейронами гіпоталамуса парасимпатичної активності та зниження порогу передачі ноцицептивних тригеміно-васкулярних імпульсів за рахунок виділення нейронами гіпоталамуса й стовбура мозку збудливих або гальмівних нейропептидів/нейротрансмітерів. [4]

Дослідження, проведені за допомогою ПЕТ та фМРТ, показали активність в гіпоталамусі, в ділянці покрівлі середнього мозку, сірій НВР, у мості та в КГМ (включаючи потиличну, скроневу та префронтальні ділянки) під час продромальної фази мігрени, що підтверджує участь даних структур у розвитку мігренозного нападу. Ідентифікація нейровізуалізаційних маркерів продромальної фази мігрени є однією з провідних задач, оскільки терапевтична чутливість значно вища на початковій фазі мігрени, і, таким чином, можна запобігти подальшому розвитку нападу мігрени.

Наступною фазою є *аура*, яка передує близько одній третій мігренозних нападів. Зорова аура виникає найбільш часто (близько 90% від усіх мігренозних аур), наступними по частоті йдуть сенсорні порушення, мовні розлади та моторні порушення. Патофізіологічною основою мігренозної аури є ДКШ, що являє собою повільну хвилю деполаризації в мембранах нейрональних і гліальних клітин, яка призводить до підвищення позаклітинної концентрації калію, вивільнення глутамату, супроводжується зниженням мозкового кровотоку й пригніченням активності КГМ до 30 хвилин. ДКШ може бути виявленою за допомогою повторних ДЗЗ-МРТ, фМРТ, ЕЕГ, магнітоенцефалографії.

Фаза головного болю характеризується пульсуючим, переважно одностороннім головним болем, що виникає за рахунок активації тригеміно-васкулярного шляху, який передає ноцицептивну інформацію від оболонки та великих судин головного мозку до центральних ділянок мозку, а потім, і до різних ділянок КГМ, у тому числі до соматосенсорної, моторної, слухової, зорової, нюхової й викликає фотофобію, фонофобію, когнітивну дисфункцію, алодинію, осмофобію. Вивільнення кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду грає значну роль у фазі головного болю. За допомогою фМРТ досліджений зв'язок між активацією таламуса та розвитком алодинії шкіри під час фази мігренозного нападу. [5] Інше нейровізуалізаційне дослідження, проведене за допомогою МРТ та ПЕТ під час фази головного болю, показало динамічні зміни в μ -опіоїдних рецепторів у передній поясній корі, таламусі, базальних гангліях, гіпокампі, НВР. Звідси впливає ще одна теорія розвитку мігренозного болю – внаслідок дисфункції модуляторної системи болю, значну роль в якій грає НВР [6]. Деякі дослідження за допомогою фМРТ

виявили специфічні зміну зв'язку між стовбуром головного мозку та гіпоталамусом, а також активність у середньому мозку, мості та спинномозкових трійчастих ядрах під час фази головного болю [7].

Постдромальна фаза починається після закінчення нападу головного болю, і триває до повного одужання (зазвичай, близько 12 годин, але цей період може бути розтягненим і до 24 годин). Симптоми, характерні для цієї фази, схожі з симптомами продромальної фази (астенія, втома, сонливість, порушення уваги, світлобоязнь, дратівливість і нудота), але їхній механізм інший.

Дослідження за допомогою МАС-МРТ під час постдромальної фази нітрогліцерин-індукованого мігренозного нападу, у порівнянні з предромальною, показало зниження церебрального кровотоку, переважно, у корі лобової та скроневої частки, таламусі, гіпоталамусі, середньому мозку, передній поясній звинині, огорожі [3].

Фаза між нападами мігрени характеризується повним благополуччям. МРТ, фМРТ, МРС, ВМ та ПМ дослідження головного мозку проводяться, зазвичай, саме в цій фазі. Асоційовані з мігреною структурні зміни, виявлені за допомогою МРТ, включають відкладання заліза в різних ділянках головного мозку, особливо в НВР, підкіркові вогнища у білій речовині півкуль головного мозку, інфаркт-подібні вогнища у мозочку.

Існують різні теорії виникнення мігрень-асоційованих вогнищ у білій речовині головного мозку, найбільш поширеними з яких є *васкулярна* та *мітохондріальна* теорії. Однак, розглядається і *генетична* теорія, згідно якої вогнища гіперінтенсивності у пацієнтів з мігреною з аурою можуть бути пов'язані з генетично детермінованою хворобою дрібних судин. Переважна більшість досліджень не виявила достовірного зв'язку між тривалістю мігрени та прогресуванням мігрень-асоційованих вогнищ у білій речовині головного мозку [8]. Специфічних вогнищ білої речовини, які б виступали нейровізуалізаційними біомаркерами мігрени, на даний момент не виявлено.

ВМ дослідження вказують на збільшення щільності сірої НВР у пацієнтів з мігреною та специфічне зниження об'єму кори поясної звинини та середньої й нижньої лобової звинин, що може бути асоційованим з такими симптомами, характерними для мігрени, як когнітивна дисфункція, емоційні розлади та автономна дисфункція. Відкладання заліза в сірій НВР та червоному ядрі у пацієнтів з мігреною, ймовірно, зумовлене враженням клітин вільними радикалами, впродовж повторних нападів головного болю. Цим можна пояснити прогресуючу дисфункцію НВР та інших структур стовбура головного мозку, що призводить до переривання нормальної антиноцицептивної функції, і сприяє подальшому розвитку мігренозного головного болю. Збільшення об'єму сірої НВР, пропонується розглядати як нейровізуалізаційний маркер у пацієнтів з мігреною [9].

За допомогою МРТ з подальшим волюметричним аналізом, дослідили, що успішне лікування пацієнтів перед хронізацією симптомів, може запобігти розвитку атрофії головного мозку та мозочку [2].

У пацієнтів з мігренню, за допомогою ^{31}P -МРС виявлено зміни у нейрональному метаболізмі та мітохондріальну дисфункцію, а використання ^1H -МРС визначило стійкі порушення в регуляції збудження та/або інгібування. Проведене за допомогою ^1H -МРС, модифікованої до пост-обробки ГАМК, дослідження головного мозку в пацієнтів з мігренню показало, що ГАМК можна розглядати як потенційний маркер специфічної діагностики мігрені та враховувати результат при виборі тактики лікування [10].

Безумовно, методи нейровізуалізації є важливими для визначення структурних, функціональних та біохімічних змін головного мозку в пацієнтів із мігренню задля кращого розуміння патофізіології цього захворювання. Впровадження даних методів у широку практику для діагностики мігрені, на сьогодні, не є обґрунтованим. Проте, зважаючи на удосконалення нейровізуалізаційних технік, та зростаючий інтерес до додаткових методів діагностики мігрені, можна припустити, що впродовж наступних років будуть виявлені нейровізуалізаційні маркери для визначення різних типів мігрені, що дозволить, в подальшому, підібрати найбільш оптимальну лікувальну тактику.

Література

1. Aguila M.E.R., Lagopoulos J., Leaver A.M., Rebbeck T., Hübscher M., Brennan P.C., & Refshauge, K.M. (2015). Elevated levels of GABA+ in migraine detected using ^1H -MRS. *NMR in Biomedicine*, 28(7), 890-897.
2. Bilgiç B., Kocaman G., Arslan A.B., Noyan H., Sherifov R., Alkan A., ... & Baykan B. (2016). Volumetric differences suggest involvement of cerebellum and brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia*, 36(4), 301-308.
3. Bose P., Karsan N., Zelaya F., & Goadsby P. (2017). 1557 Alterations in cerebral blood flow during the postdrome phase of a migraine attack captured with arterial spin labelled (asl) mri.
4. Burstein R., Nosedá R., Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(17): 6619-6629.
5. Burstein R., Jakubowski M., Garcia-Nicas E., Kainz V., Bajwa Z., Hargreaves R., ... & Borsook D. (2010). Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of neurology*, 68(1), 81-91.
6. DaSilva A.F., Nascimento T.D., Love T., DosSantos M.F., Martikainen I.K., Cummiford C.M., ... & Hall T. (2014). 3D-neuronavigation in vivo through a patient's brain during a spontaneous migraine headache. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (88).
7. Nyholt D.R., Borsook D., & Griffiths L.R. (2017). Migrainomics—identifying brain and genetic markers of migraine. *Nature Reviews Neurology*, 13(12), 725.

8. Palm-Meinders I.H., Koppen H., Terwindt G.M., Launer L.J., Konishi J., Moonen J.M., ... & van Buchem M.A. (2012). Structural brain changes in migraine. *Jama*, 308(18), 1889-1896.
9. Russo A., Silvestro M., Tessitore A., & Tedeschi, G. (2018). Advances in migraine neuroimaging and clinical utility: from the MRI to the bedside. *Expert review of neurotherapeutics*, 18(7), 533-544.
10. Vos T., Abajobir A.A., Abate K.H., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., ... & Aboyans V. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1211-1259.

Стаття надійшла до редакційної колегії 23.02.2019 р.

*Рекомендовано до друку д.м.н., професором **Клименком А.О.**,
д.м.н., професором **Прищуком Л.А.** (м. Київ)*

MARKERS OF NEUROVISUALIZATION IN MIGRAINE DIAGNOSTICS

M. P. Ostashko, T. I. Nasonova

*P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education;
Kiev, Ukraine; e-mail: Marjanamag@gmail.com*

In clinical medicine, the diagnosis of migraine is based on anamnesis and symptoms, and instrumental diagnostic methods are considered non-informative. Numerous studies of the brain, during headaches and between them, have made a significant contribution to understanding the pathophysiology of migraines. Structural and functional changes in the migraine brain are revealed by advanced magnetic resonance imaging techniques, and attempts to detect the visualization markers of this disease progressively increase. This overview article aims to summarize the results of recent studies that reflect achievements in understanding the pathophysiology of migraine, as well as the possibility of using neuroimaging techniques in diagnosing migraines.

Key words: *migraine, neuroimaging, biomarkers, voxel morphometry, functional magnetic resonance tomography (fMRT)*