



О. Є. ДУБЕНКО, А. Г. ЧЕРНЕНКО

Харківська медична академія післядипломної освіти

Діагностичне значення біомаркера мігрені — пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну

Мета — вивчити діагностичну значущість рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), у плазмі крові як інструмента для диференційної діагностики мігрені з коморбідним болем у шиї та напруженням перикраніальних м'язів і цервікогенного головного болю.

Матеріали і методи. Обстежено 112 пацієнтів (84 жінки і 28 чоловіків) віком від 18 до 58 років. У 77 пацієнтів діагностовано епізодичну мігрень (у 17 з типовою аурую, у 60 без аури), у 35 — цервікалгію з рефлекторними м'язово-тонічними синдромами та цервікогенним головним болем. Серед пацієнтів з мігренню у 42 мала місце супутня цервікалгія з м'язово-тонічною дисфункцією. Пацієнтів розподілили на три групи: I — поєднання епізодичної мігрені з цервікалгією, II — епізодична мігрень, III — цервікалгія без мігрені. В усіх пацієнтів оцінювали інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою, вплив мігрені на повсякденну активність і працездатність за шкалою MIDAS, опитувальником HIT-6, індексом інвалідності шиї. Контрольну групу для порівняння рівня CGRP у плазмі крові утворено із 30 клінічно здорових осіб. Вміст CGRP визначали в плазмі крові методом імуноферментного аналізу з використанням принципу сендвіч-ELISA.

Результати. У групі пацієнтів з поєднанням епізодичної мігрені з цервікалгією та цервікогенним головним болем порівняно з групою з ізольованою мігренню кількість днів з головним болем за останні 3 міс була більшою ($p < 0,001$), вплив головного болю на повсякденну активність і працездатність за шкалою MIDAS і опитувальником HIT-6 — значнішим (обидва $p < 0,001$ та $p < 0,001$), кількість днів вживання комбінованих анальгетиків на місяць — більшою ($p < 0,001$). Плазмовий рівень CGRP був статистично значуще вище у пацієнтів з епізодичною мігренню порівняно з групою з цервікалгією без мігрені ($p < 0,05$), у яких він не відрізнявся від показника контрольної групи. Концентрація CGRP у плазмі крові була статистично значуще більшою у жінок, котрі страждали на мігрень, порівняно з чоловіками ($p < 0,001$), але не відрізнялася при мігрені з аурую та без аури ($p > 0,05$).

Висновки. Рівень CGRP у плазмі крові є достовірним діагностичним та диференційно діагностичним лабораторним біомаркером епізодичної мігрені. Наявність супутньої цервікалгії у пацієнтів з епізодичною мігренню суттєво впливає на концентрацію CGRP у плазмі крові та перебіг захворювання (збільшення кількості днів з головним болем за 3 міс та днів з вживанням анальгетиків на місяць, зниження працездатності та повсякденної активності).

Ключові слова: епізодична мігрень, цервікалгія, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, біомаркери, діагностика.

Мігрень є одним з найчастіших захворювань людства, яке може призвести до втрати дієздатності [8]. Її часто супроводжують коморбідні та супутні захворювання, що збільшує загальний тягар для пацієнтів з мігренню та економічні втрати, знижує якість життя [7].

Біль і дискомфорт у шиї та напруження перикраніальних м'язів часто спостерігають у хворих

із мігренню. Вони можуть спричинити цервікогенний головний біль, диференційна діагностика якого з мігренню ускладнена через значний збіг симптоматики, що зазвичай призводить до встановлення неправильного діагнозу та неефективного лікування [13]. Діагностичні критерії мігрені ґрунтуються на клінічних характеристиках захворювання і запереченні інших причин головного болю. Виявлення цервікогенного головного болю у клінічній практиці потребує застосування інвазивних методик (діагностичних блокад) та провокувальних маневрів

[12]. Тісний взаємозв'язок між тригеміно-васкулярним і тригеміно-цервікальним комплексами зумовлюють спільність симптоматики мігрени та цервікогенного головного болю: гемілатеральний головний біль, наявність нудоти, інколи — блювання на висоті головного болю, світлобоязнь, звукобоязнь, біль і напруження м'язів голови та шиї.

В останні десятиріччя встановлено, що пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (calcitonin gene-related peptide (CGRP)), відіграє ключову роль у патофізіології мігрени [10]. Він залучений у різні патофізіологічні процеси (дилатацію церебральних і оболонкових судин, вивільнення прозапальних медіаторів із опасистих клітин, трансмісію ноцицептивної інформації з інтракраніальних судин у нервову систему). Цей пептид широко експресується в центральній і периферичній нервовій системі та модулює функцію інших нейротрансмітерів, зокрема в тригемінальному ганглії він часто експресується разом із субстанцією P і рецепторами 5-HT_{1B/D}. Сателітні гліальні клітини тригемінального ганглія також експресують рецептори CGRP. Вивільнення CGRP з тригемінальних нервових закінчень індукує вазодилатацію, набряк і дегрануляцію опасистих клітин твердої мозкової оболонки, що спричиняє нейрогенне запалення та активацію сенсорних нервів [4, 16]. Отже, CGRP — один з провідних компонентів ініціації, підтримання і хронізації мігрени. Його можна вважати потенційним біомаркером для діагностики мігрени [11, 25]. Саме тому ми припустили можливість використання цього біомаркера для диференційної діагностики мігрени та цервікогенного головного болю.

Мета роботи — вивчити діагностичну значущість рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, в плазмі крові як інструмента для диференційної діагностики мігрени з коморбідним болем у шиї та напруженням перикраніальних м'язів і цервікогенного головного болю.

Матеріали і методи

Обстежено 112 пацієнтів (28 чоловіків і 84 жінки) віком від 18 до 58 років. Пацієнтів розподілили на три групи. До групи I залучено 42 пацієнтів (6 чоловіків і 36 жінок) з епізодичною мігреною (8 з типовою аурую, 34 без аури) і супутнім болем у шиї, до групи II — 35 пацієнтів (10 чоловіків і 25 жінок) з епізодичною мігреною без болю у шиї (9 з аурую, 26 без аури), до групи III — 35 пацієнтів (12 чоловіків, 23 жінки) з цервікогенним головним болем і болем у шиї.

Епізодичну мігрень і цервікогенний головний біль діагностували відповідно до Міжнародної класифікації головного болю [12].

Тривалість захворювання в групі I становила 11—44 роки (у середньому — $16,4 \pm 1,3$ року), середня кількість днів з головним болем за 3 міс — $25,6 \pm 1,5$, у групі II — відповідно 1—23 роки ($9,3 \pm 1,1$ року) і $25,1 \pm 1,9$ дня.

Біль у шиї оцінювали протягом 3 міс.

Критерії вилучення з дослідження: інший первинний або вторинний головний біль, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсульт в анамнезі, цукровий діабет, інші больові синдроми, вагітність.

Усім пацієнтам проведено рентгенографію шийного відділу хребта з функціональним навантаженням для заперечення тяжких дегенеративно-дистрофічних змін хребта, гриж диска хребта і явищ компресії корінців.

У пацієнтів груп I та III діагностовано порушення м'язового тону, спричинене сколіозом шийного і грудного відділів хребта різного ступеня тяжкості ($n = 29$), функціональні блокади суглобів шийного відділу хребта ($n = 31$), які супроводжувалися напруженням перикраніальних м'язів і рефлекторними м'язово-тонічними синдромами шийного відділу (цервікалія, шийно-плечовий синдром).

Оцінювали кількість днів з головним болем протягом 3 останніх місяців, кількість днів прийому анагетиків на місяць. Ніхто із пацієнтів з мігреною не приймав препарати для превентивного лікування.

Контрольну групу для порівняння рівня CGRP у плазмі крові утворено із 30 клінічно здорових осіб (20 жінок і 10 чоловіків) віком від 20 до 52 років.

Для оцінки динаміки кількісних характеристик больового синдрому застосовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), за якою пацієнти оцінювали вираженість больового синдрому при нападах мігрени в діапазоні від 1 до 100 мм [9, 15]. Шкалу MIDAS (оцінка інвалідності при мігрени) використовували для оцінки впливу мігрени на повсякденну активність і працездатність протягом 3 міс [19]. Кількісно оцінювали вплив виразності суб'єктивних і об'єктивних симптомів головного болю за допомогою «Headache Impact Test» (TM «HIT-6») [24] — опитувальника, який дає змогу визначити ступінь впливу головного болю на повсякденну діяльність пацієнта. Кількість балів відображає тяжкість негативного впливу головного болю на життя пацієнта. Анкета містить 6 запитань, кожне з них має 5 варіантів відповіді, котрі відповідають певній кількості балів. Для оцінки болю та дискомфорту в шиї застосовували Індекс інвалідності шиї [22].

Усім пацієнтам проводили візуальне, мануальне дослідження м'язів голови та шиї. Оцінювали такі показники за шкалою від 0 до 3 балів: виразність спонтанного болю, тонус м'язів, гіпотрофія м'язів, кількість вузликів міофіброзу, болючість м'язів при пальпації, тривалість болючості м'язів і ступінь іррадіації болю при пальпації. Для кількісного вираження отриманих даних використовували індекс м'язового синдрому (ІМС), який розраховують як суму оцінки в балах суб'єктивних і об'єктивних ознак [2]. У нормі ІМС = 1, оскільки

у здорової людини тонус м'язів дорівнює 1 балу. За величиною ІМС виділяють три ступеня тяжкості м'язового синдрому: 1-й ступінь (легкий) < 8 балів, 2-й (середній) — 9—15 балів, 3-й ступінь (тяжкий) > 15 балів.

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

Роботу виконано з дотриманням принципів Гельсінкської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження». До залучення в дослідження пацієнти та їхні родичі були поінформовані про протокол дослідження і підписали добровільну інформовану згоду.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета програм для обробки біологічної та медичної інформації в системі Statistica 10.0. Досліджувані параметри наведено як середнє арифметичне значення і стандартна похибка середнього арифметичного значення ($M \pm m$) та медіана і значення нижнього та верхнього квантилю ($Me [LQ; UQ]$). Статистично значущими вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки (p) < 0,05. Для перевірки на нормальність розподілу змінних використовували тест Колмогорова — Смірнова, для порівняння середніх значень — критерій Краскела — Уоліса, тест Манна — Уїтні. Різниця середніх значень показників у групах підтверджено непараметричним дисперсійним аналізом

($p < 0,05$). Для попарного порівняння груп використовували тест Шеффе.

Визначення набору показників, які мають найбільший вплив на CGRP, проводили за допомогою процедури DataMining (Feature Selection and Variable Screening). Зв'язок між характеристиками встановлено за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном.

Результати та обговорення

Результати дослідження показали, що за інтенсивністю болю під час нападу мігрені групи I та II статистично значущо не відрізнялись. Показники за шкалами MIDAS і HIT-6 були статистично значущо вище у пацієнтів групи I порівняно з групою II (табл. 1), що свідчить про те, що поєднання епізодичної мігрені із цервікалією та цервікогенним головним болем суттєво впливає на повсякденну активність, працездатність і життя пацієнтів. У пацієнтів групи I з поєднанням мігрені і цервікогенним головним болем кількість днів з головним болем за останні 3 міс значно перевищувала показник групи II, але не відрізнялась від такої групи III. Індекс інвалідності шиї був значно вищий у пацієнтів груп I та III порівняно з групою II. У пацієнтів групи I кількість днів на місяць вживання комбінованих аналгетиків значно перевищувала показник не лише групи II, а і групи III. Це свідчить про те, що наявність додаткових больових синдромів у пацієнтів з епізодичною мігренню призводить до надмірного вживання аналгетиків, особливо комбінованих препаратів, що є чинником ризику хронізації мігрені.

Т а б л и ц я 1
Характеристика груп пацієнтів

Показник	Група I (n = 42)	Група II (n = 35)	Група III (n = 35)	p
Жінки/чоловіки	36/6	25/10	23/12	
Середній вік, роки	37,55	33,57	36,31	
Кількість днів з головним болем за 3 міс	25,62 ± 1,54 25,50 [18,00; 32,00]	15,88 ± 1,46 15,00 [9,00; 21,00]	25,14 ± 1,95 27,00 [12,00; 36,00]	< 0,01
Оцінка за ВАШ при нападі головного болю	8,62 ± 0,15 8,50 [8,00; 9,00]	8,34 ± 0,15 8,00 [8,00; 9,00]	6,71 ± 0,21 7,00 [6,00; 8,00]	< 0,001
MIDAS	38,36 ± 2,27 36,00 [30,00; 45,00]	29,63 ± 2,72 30,00 [19,00; 35,00]		< 0,01
HIT-6	60,05 ± 0,70 60,00 [56,00; 64,00]	51,83 ± 1,33 51,00 [47,00; 58,00]	60,23 ± 0,74 60,00 [58,00; 64,00]	< 0,001
Neck Disability Index	13,09 ± 0,75 14,00 [8,00; 16,00]	2,40 ± 0,15 2,00 [2,00; 3,00]	16,31 ± 0,69 16,00 [13,00; 20,00]	< 0,001
Індекс м'язового тону	13,81 ± 0,49 14,00 [13,00; 16,00]	2,60 ± 0,15 2,00 [2,00; 3,00]	15,66 ± 0,45 16,00 [14,00; 19,00]	< 0,001
Кількість днів прийому простих аналгетиків на місяць	3,21 ± 0,73 0,00 [0,00; 7,00]	2,29 ± 0,49 3,00 [0,00; 5,00]	3,46 ± 0,69 1,00 [0,00; 7,00]	> 0,05
Кількість днів прийому комбінованих аналгетиків або триптанів на місяць	5,14 ± 0,81 4,50 [0,00; 8,00]	2,77 ± 0,44 0,00 [0,00; 5,00]	3,82 ± 0,83 0,00 [0,00; 8,00]	> 0,05

Значення наведено у вигляді ($M \pm m$) і $Me [LQ; UQ]$.

Найвищі показники CGRP у плазмі крові за-реєстровано в групі I ($242,98 \pm 5,08$ пг/мл); у групі II — нижчі ($145,82 \pm 15,38$ пг/мл; $p < 0,001$). У групі III рівень CGRP у плазмі крові був статистично значуще нижчим ($51,96 \pm 4,46$ пг/мл), ніж у пацієнтів груп I та II ($p < 0,001$ та $p < 0,05$ відповідно), і не відрізнявся від показника контрольної групи ($51,48 \pm 5,08$ пг/мл; $p > 0,05$) (рисунок).

При порівнянні плазмове рівня CGRP у пацієнтів різних вікових груп статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$), але у жінок цей показник був вище (відповідно $166,45 \pm 13,28$ і $144,89 \pm 11,42$ пг/мл; $p < 0,001$). Не встановлено статистично значущої різниці за рівнем CGRP між пацієнтами з епізодичною мігренню без аури ($179,03 \pm 15,76$ пг/мл) та з аурою ($198,34 \pm 21,20$ пг/мл; $p > 0,05$), наявністю алодинії ($198,82 \pm 15,08$ пг/мл) та без алодинії ($174,76 \pm 18,49$ пг/мл; $p > 0,05$) та залежно від кількості вживання аналгетиків ($p > 0,05$).

Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з мігренню корелював з інтенсивністю болю під час атаки за ВАШ ($r = 0,637$; $p < 0,05$), але зв'язки з показниками за шкалою MIDAS ($r = 0,304$) та опитувальником HIT-6 ($r = 0,161$) не були значущими.

Проведено процедуру DataMining (Feature Selection and Variable Screening) для визначення показників, які мають найбільший вплив на рівень плазмове CGRP. У пацієнтів з мігренню (групи I та II) найбільший вплив чинив Індекс м'язового тонуусу і Neck Disability Index, дещо менший вплив — кількість днів прийому простих аналгетиків на місяць (табл. 2). Виявлено, що рівень CGRP у плазмі крові при мігрені залежить від інтенсивності болю в шиї, виміряної за допомогою ВАШ.

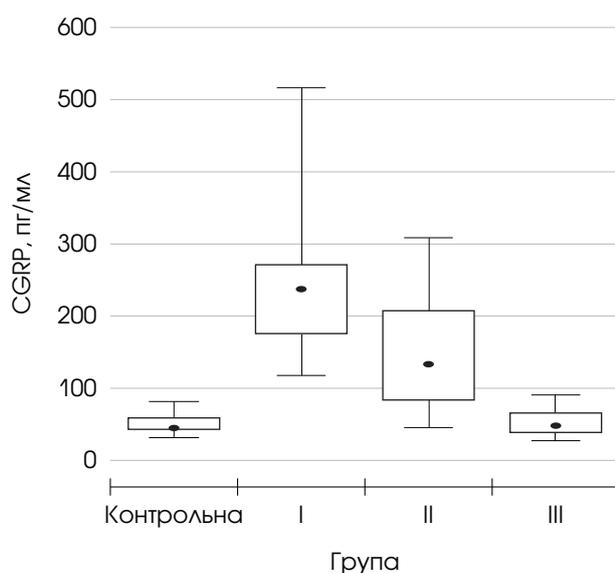


Рисунок. Рівень CGRP у плазмі крові пацієнтів з епізодичною мігренню, мігренню в поєднанні з цервікалією та цервікогенним головним болем

При проведенні процедури DataMining для аналізу показників пацієнтів трьох груп виявлено, що найбільший вплив на рівень плазмове CGRP чинить інтенсивність болю у шиї, виміряна за шкалою ВАШ. Важливу роль також відіграють кількість днів з головним болем за 3 міс і Neck Disability Index (табл. 3).

Мігрень нерідко поєднується з низкою порушень, які мають з нею тісний патогенетичний зв'язок. Такі коморбідні порушення значною мірою обтяжують перебіг нападу, погіршують стан пацієнтів у період між нападами та призводять до значного зниження якості життя.

Для диференційної діагностики цервікогенного головного болю та мігрені у дослідженнях використовували мануальні тести з метою виявлення порушення функцій опорно-рухового апарату і міофасціальної дисфункції шийно-плечової ділянки [3, 5, 6, 17]. У деяких дослідженнях оцінювали та порівнювали локалізацію і ступінь інтенсивності болю в осіб з епізодичною та хронічною мігренню або цервікогенним головним болем. Незважаючи на деякі відмінності, відзначено великий збіг симптомів у цих типів головного болю, що свідчить про обмеження використання локалізації болю для диференційної діагностики цефалгій [21]. Для оцінки та порівняння кількісних характеристик болю у пацієнтів з хронічною скелетно-м'язовою недостатністю шийного відділу хребта і неспецифічним болем у шиї, котрий супроводжується хронічною мігренню або цервікогенним головним болем, як інструмент розглядають другу коротку форму опитувальника Макгілла (SF-MPQ-2) [1].

Останніми роками триває пошук генетичних і лабораторних біомаркерів, які б поліпшили діагностику та менеджмент пацієнтів з мігренню [23].

Таблиця 2
Показники, які впливають на рівень CGRP у плазмі крові пацієнтів з мігренню

Показник	F	p
Індекс м'язового тонуусу	2,955300	0,02
Neck Disability Index	2,490754	0,04
Кількість днів прийому простих аналгетиків на місяць	1,820886	0,11
Оцінка за ВАШ при нападі головного болю	1,333270	0,28

Таблиця 3
Показники, які впливають на рівень CGRP у плазмі крові пацієнтів у всіх досліджуваних групах

Показник	F	p
ВАШ у разі болю в шиї	5,617861	0,00
Кількість днів з головним болем за 3 міс	1,314340	0,25
Neck Disability Index	1,261921	0,28

Одним з найперспективніших біомаркерів є CGRP, що підтверджується ефективністю антагоністів CGRP та моноклональних антитіл до CGRP для профілактичного лікування мігренозних атак [18, 20]. У дослідженні М. J. Lee і співавт. плазмозна концентрація CGRP була підвищена у пацієнтів з мігреною порівняно зі здоровими особами, але не виявлено різниці між епізодичною та хронічною мігреною та між підтипами мігрени (з аурую або без аури, з наявністю алодинії або без такої) [14].

У нашому дослідженні встановлено значуще підвищення концентрації CGRP у плазмі крові пацієнтів з епізодичною мігреною та відсутність підвищення за інших типів головного болю (цервікогенному), що дає змогу розглядати його як додатковий діагностичний біомаркер. Різниця за концентрацією CGRP у плазмі крові залежно від типу мігрени (з аурую або без аури) нами не виявлено.

Висновки

Проведене дослідження показало, що поєднання епізодичної мігрени із супутньою цервікалгією

та цервікогенним головним болем підвищує кількість днів з головним болем та суттєво впливає на повсякденну активність, працездатність і життя пацієнтів.

Рівень CGRP у плазмі крові пацієнтів з епізодичною мігреною значно перевищує показник не лише клінічно здорових осіб, а й пацієнтів з цервікогенним головним болем, що підтверджує його значення як достовірного лабораторного біомаркера мігрени. Концентрація CGRP у пацієнтів з поєднанням епізодичної мігрени з цервікалгією та цервікогенним головним болем була дещо більшою, ніж в осіб з ізольованою мігреною, що може свідчити про підвищення сенситизації та бути чинником ризику хронізації мігрени.

Визначення рівня CGRP у плазмі крові може бути корисним додатковим біомаркером для диференційної діагностики мігрени з іншими формами як первинного, так і вторинного головного болю, що дасть змогу вдосконалити індивідуалізовану терапію як гострого нападу головного болю, так і формування превентивної тактики.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — О. Д.; збір та опрацювання матеріалу — А. Ч.; написання тексту — О. Д., А. Ч.

Література

- Бахтадзе М. А., Лусникова І. В., Кузьминов К. О., Болотов Д. А. Вторая сокращенная форма Магилловского болевого опросника как дополнительный инструмент дифференциальной диагностики мигрени и цервикогенной головной боли // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2021. — Т. 121 (3). — С. 70—76. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103170>.
- Хабилов Ф. А. Клиническая неврология позвоночника. — Казань, 2003. — 472 с.
- Al Khalili Y., Ly N., Murphy P. B. Cervicogenic Headache. 2021 Mar 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29939639.
- Bigal M. E., Walter S., Rappoport A. M. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development // Headache. — 2013. — Vol. 53. — P. 1230—1244. doi.org/10.1111/head.12179.
- Blumenfeld A., Siavoshi S. The challenges of cervicogenic headache // Curr. Pain Headache Rep. — 2018. — Vol. 22, N 7. — P. 47. doi.org/10.1007/s11916-018-0699-z. PMID: 29900508.
- Bogdanov E. I., Giniatullin R. A., Khayrutdinova O. S. Migraine and cervicogenic headache: evaluation of the effectiveness of complex treatment when combined // Neurology Bulletin. — 2018. — Vol. 1, N 3. — P. 101—102. doi.org/10.17816/nb14157.
- Burch R. C., Buse D. C., Lipton R. B. Migraine: Epidemiology, burden, and comorbidity // Neurol. Clin. — 2019. — Vol. 37 (4). — P. 631—649. doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31563224.
- Collaborators GBDH (2018) Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990—2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 // Lancet. — Neurol. — 2018. — Vol. 17. — P. 954—976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3).
- Delgado D. A., Lambert B. S., Boutris N. et al. 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. — 2018. — Vol. 2, N 3. — e088. doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088.
- Dubenko O. Ye. Calcitonin Gene-Related Peptide in migraine: the pathogenetic factor and therapeutic target (review) // International Neurological Journal. — 2018. — N 2. — P. 71—77. doi.org/10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481.
- Fan P. C., Kuo P. H., Lee M. T., Chang S. H., Chiou L. C. Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide: a potential biomarker for diagnosis and therapeutic responses in pediatric migraine // Front Neurol. — 2019. — Vol. 10. doi.org/10.3389/fneur.2019.00010. PMID: 30733702 PMCID: PMC6353836.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // Cephalalgia. — 2018. — Vol. 38, N 1. — P. 1—211. doi.org/10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
- Lampl C., Rudolph M., Deligianni C. I., Mitsikostas D. D. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? // J. Headache Pain. — 2015. — Vol. 16, N 1. — P. 80. doi.org/10.1186/s10194-015-0566-9.
- Lee M. J., Lee S.-Ye., Cho S., Kang E.-S., Chung C.-S. Feasibility of serum CGRP measurement as a biomarker of chronic migraine: a critical reappraisal // The Journal of Headache and Pain. — 2018. — Vol. 53. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0883-x>.
- Loder E., Burch R. Measuring pain intensity in headache trials: which scale to use? // Cephalalgia. — 2012. — Vol. 32 (3). — P. 179—182. <https://doi.org/10.1177/0333102411434812>.
- Russo A. F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine // Annu Rev. Pharmacol. Toxicol. — 2015. — Vol. 55. — P. 533—552. doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25340934 PMCID: PMC4392770.
- Shimohata K., Shimohata T. Clinical aspects of cervicogenic headache // Brain Nerve. — 2020. — Vol. 72 (3). — P. 251—258. (Japanese). doi.org/10.11477/mf.1416201514. PMID: 32152258.
- Silberstein S. D., Dodick D. W., Bigal M. E. et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine // N. Engl. J. Med. — 2017. — Vol. 377 (22). — P. 2113—2122. doi.org/10.1056/NEJMoa1709038. PMID: 29171818.

19. Stewart W.F., Lipton R.B., Kolodner K.B. et al. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers // *Pain*. — 2000. — Vol. 88 (1). — P. 41—52. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00305-5. PMID: 11098098.
20. Tepper S., Ashina M., Reuter U. et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial // *Lancet*. — *Neurol.* — 2017. — Vol. 16 (6). — P. 425—434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28460892.
21. Uthakhpur S., Barbero M., Falla D. et al. Profiling the extent and location of pain in migraine and cervicogenic headache: a cross-sectional single-site observational study // *Pain Medicine*. — 2020. — Vol. 21, N 12. — P. 3512—3521. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa282>.
22. Vernon H., Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity // *J. Manipulative Physiol. Ther.* — 1991. — Vol. 14 (7). — P. 409—415. Erratum in: *J. Manipulative Physiol. Ther* 1992 Jan;15(1):followi. PMID: 1834753.
23. Yan D.M., Depoy E.M.G., Ahmad A., Naras S.L. Biomarkers in Migraine // *Neurologia India*. — 2021. — Vol. 69, N 7. — P. 17—24. doi: 10.4103/0028-3886.315988.
24. Yang M., Rendas-Baum R., Varon S.F., Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine // *Cephalalgia: an International Journal of Headache*. — 2011. — Vol. 31 (3). — P. 357—367.
25. Younis S., Christensen C.E., Toft N.M. et al. Investigation of distinct molecular pathways in migraine induction using calcitonin gene-related peptide and sildenafil // *Cephalalgia*. — 2019. — Vol. 39 (14). — P. 1776—1788.

О. Е. ДУБЕНКО, А. Г. ЧЕРНЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Диагностическое значение биомаркера мигрени — пептида, связанного с геном кальцитонина

Цель — изучить диагностическую значимость уровня пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), в плазме крови как инструмента для дифференциальной диагностики мигрени с коморбидной болью в шее и напряжением перикраниальных мышц и цервикогенной головной боли.

Материалы и методы. Обследованы 112 пациентов (84 женщины и 28 мужчин) в возрасте от 18 до 58 лет. У 77 пациентов диагностирована эпизодическая мигрень (у 17 с типичной аурой, у 60 без ауры), у 35 — цервикалгия с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами и цервикогенной головной болью. Среди пациентов с мигренью у 42 имела место сопутствующая цервикалгия с мышечно-тонической дисфункцией. Пациентов разделили на три группы: I — сочетание эпизодической мигрени с цервикалгией, II — эпизодическая мигрень, III — цервикалгия без мигрени. У всех пациентов оценивали интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, влияние мигрени на повседневную активность и работоспособность по шкале MIDAS, опроснику HIT-6, Индексу инвалидности шеи. Контрольную группу для сравнения уровня CGRP в плазме крови образовали из 30 клинически здоровых лиц. Содержание CGRP в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием принципа сэндвич-ELISA.

Результаты. В группе пациентов с сочетанием эпизодической мигрени с цервикалгией и цервикогенной головной болью по сравнению с группой с изолированной мигренью количество дней с головной болью за последние 3 мес было больше ($p < 0,001$), влияние головной боли на повседневную активность и работоспособность по шкале MIDAS и опроснику HIT-6 — более значительным (оба $p < 0,001$) и количество применяемых комбинированных анальгетиков больше ($p < 0,001$). Плазменный уровень CGRP был статистически значимо выше у пациентов с эпизодической мигренью по сравнению с группой с цервикалгией без мигрени ($p < 0,05$), у которых он не отличался от контроля. Концентрация CGRP в плазме крови была статистически значимо больше у женщин, страдающих мигренью, по сравнению с мужчинами ($p < 0,001$), но не отличалась при мигрени с аурой и без ауры ($p > 0,05$).

Выводы. Уровень CGRP в плазме крови является достоверным диагностическим и дифференциально-диагностическим лабораторным биомаркером эпизодической мигрени. Наличие сопутствующей цервикалгии у пациентов с эпизодической мигренью существенно влияет на концентрацию CGRP в плазме крови и течение заболевания (увеличение количества дней с головной болью за 3 мес и дней употребления анальгетиков за месяц, снижение работоспособности и повседневной активности).

Ключевые слова: эпизодическая мигрень, цервикалгия, пептид, связанный с геном кальцитонина, биомаркеры, диагностика.

O. Y. DUBENKO, A. G. CHERNENKO

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Diagnostic value of migraine biomarker — calcitonin-gene-related peptide

Objective — to study the diagnostic significance of the serum level of calcitonin-gene-related peptide as a tool for the differential diagnosis of migraine with comorbid neck pain and tension of the pericranial muscles and cervicogenic headache.

Methods and subjects. The study included 112 patients (84 women, 28 men) aged from 18 to 58 years. In 77 patients episodic migraine was diagnosed (with a typical aura in 17 and without aura in 60 patients), in 35 patients suffered from cervicgia with muscle-tonic syndromes and cervicogenic headache. Among patients with migraine, 42 had concomitant cervicgia with muscle-tonic dysfunction. The examined patients were distributed into 3 clinical groups: I — combination of episodic migraine with cervicgia, II — episodic migraine, III — cervicgia without migraine. In all patients, pain intensity was assessed using a visual analogue scale, the effect of migraine on daily activity and performance using the MIDAS and HIT-6 scales, and the Neck Disability Index. The control group for comparing the serum level of CGRP consisted of 30 clinically healthy persons. The serum level of CGRP was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the sandwich ELISA principle.

Results. In the group of patients with a combination of episodic migraine with cervicgia and cervicogenic headache, compared with the group with isolated migraine, the number of days with headache over the last 3 months was higher ($p < 0.001$), the influence of headache on daily activity and performance according to the MIDAS scales and HIT-6 was more significant (both $p < 0.001$) and the number of combined analgesics used was higher ($p < 0.001$). Plasma level of CGRP was statistically significantly higher in patients with episodic migraine compared with the group with cervicgia without migraine ($p < 0.05$), where it did not differ from the control. The CGRP level was statistically significantly higher in women with migraine compared to men ($p < 0.001$), but did not differ in patients with migraine with and without aura ($p > 0.05$).

Conclusions. The serum level of calcitonin-gene-related peptide is a reliable diagnostic and differential diagnostic laboratory biomarker of episodic migraine. The presence of concomitant cervicgia in patients with episodic migraine significantly affects the level of CGRP in the blood plasma and the course of the disease (an increase in the number of days with headache, the amount of analgesic use, decreased performance and daily activity).

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

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Дубенко О. Є., Черненко А. Г. Діагностичне значення біомаркера мігрені — пептиду пов'язаного з геном кальцитоніну // Український неврологічний журнал. — 2021. — № 1—2. — С. 5—11. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-1-2-5>.

Dubenko OY, Chernenko AG. Diagnostic value of migraine biomarker — calcitonin-gene-related peptide (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;1-2:5-11. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-1-2-5>.