

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ЧЕРНЕНКО АННА ГРИГОРІВНА

УДК 616.857-06:616.743-009.7]-07-085.825+615.212

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНИХ І ЛІКУВАЛЬНИХ ПІДХОДІВ У  
ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ ТА КОМОРБІДНОЮ ЦЕРВІКАЛГІЄЮ

за спеціальністю 222 – «Медицина»,  
спеціалізація – «Нервові хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ А.Г. Черненко

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Дубенко Ольга  
Євгенівна.

Харків-2023

## АНОТАЦІЯ

*Черненко А. Г.* Оптимізація діагностичних і лікувальних підходів у пацієнтів з мігренню та коморбідною цервікалгією». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізацією «Нервові хвороби». – Харківська медична академія післядипломної освіти; Харківський національний медичний університет, Харків, 2023.

У дисертації представлено нове вирішення наукової задачі, а саме вперше на підставі проведеного дослідження виявлені особливості клінічного перебігу епізодичної мігрені з коморбідною цервікалгією, вплив міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації, лабораторних змін (рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, в плазмі крові), нейрофункціональних особливостей, внаслідок чого встановлена роль кожного з чинників патогенезу, на підставі чого оптимізована диференційована терапія.

Головний біль, особливо мігрень, є одним з найчастіших захворювань людства та залишається однією з головних причин неспроможності та погіршення якості життя, особливо у осіб молодого віку. Мігрень часто супроводжують коморбідні та супутні захворювання, серед яких не рідкими є біль і дискомфорт у шиї та напруження перикраніальних м'язів. Розуміння взаємозв'язку мігрені з іншими патологічними станами важливо для забезпечення оптимальної лікувальної тактики, що стає більш складною, оскільки існує два окремих стани, які необхідно лікувати, і обидва стани можуть бути взаємопов'язаними. В останні десятиріччя встановлено, що пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (calcitonin gene-related peptide (CGRP)), відіграє ключову роль у патофізіології мігрені і на даний час CGRP, є, ймовірно, найбільш перспективним кандидатом як діагностичний та терапевтичний біомаркер. Вивчення біомаркерів мігрені може визначати

додаткові об'єктивні критерії в диференційній діагностиці і прогнозуванні перебігу мігрені в поєднанні з коморбідними станами.

**Метою дисертації** стала оптимізація диференційованої терапії пацієнтів з мігренню та коморбідним болем у шиї на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофункціонального дослідження з урахуванням біохімічних біомаркерів болю.

Дисертаційна робота є складовою теми науково-дослідної роботи кафедри невропатології та нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти: «Вивчення інформативних діагностичних і прогностичних біомаркерів при судинних захворюваннях нервової системи» № держреєстрації 0121U000034.

Для реалізації мети і завдань дисертаційного дослідження обстежено 112 пацієнтів, з них 28 чоловіків і 84 жінки, віком від 18 до 58 років (середнє значення  $42,5 \pm 15,5$  років) з головним болем: епізодичною мігренню - 77, цервікогенним головним болем 35. Контрольну групу склали 30 клінічно здорових осіб.

Пацієнти були обстежені за спеціально розробленим протоколом, який включав клініко-неврологічне обстеження з використанням шкал і опитувальників: оцінювання інтенсивності головного болю за допомогою Візуальної аналогової шкали (ВАШ), частоти нападів головного болю за допомогою щоденника головного болю, тести для оцінки впливу головного болю (MIDAS, Індекс НІТ-6), шкала тривожності Спілбергера-Ханіна, шкала депресії Бека, опитувальник Вейна; вертебро-неврологічне дослідження: візуальна, мануальна діагностика м'язових дисфункцій, визначення Індексу м'язового синдрому (ІМС) і Індексу інвалідизації шиї (NDI).

Всім пацієнтам визначали рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) плазми крові методом імуноферментного аналізу. Інструментальні методи дослідження включали рентгенографію шийного відділу хребта з проведенням функціональних проб (нахили голови вперед,

розгинання голови та шиї назад), МРТ, КТ шийного відділу хребта, дослідження церебральної гемодинаміки за допомогою доплерографії судин мозку з проведенням функціональних проб, електроенцефалографію (ЕЕГ) з проведенням спектрального аналізу. Також був проведений статистичний аналіз отриманих результатів.

Встановлено, що поєднання епізодичної мігрені з коморбідною цервікалгією та цервікогенним головним болем збільшує кількість днів з головним болем ( $p=0,0015$ ) і кількість днів на місяць з вживанням простих і комбінованих анальгетиків ( $r=0,347$ ), що підвищує ризик розвитку додаткового головного болю від передозування анальгетиків, зростає кількість пропущених навчальних чи робочих днів ( $p=0,0225$ ) та кількість днів, в які пацієнти не займались домашніми справами через головний біль ( $p=0,0116$ ). У цих пацієнтів суттєво знижується повсякденна активність, працездатність та життя пацієнтів за шкалою MIDAS ( $p=0,0049$ ) і за шкалою НІТ-6 ( $p=0,00002$ ).

Наявність супутнього шийного болю у хворих на епізодичну мігрень сприяє афективним розладам у вигляді підвищеної тривожності і появи депресивних розладів. У I та III групах хворих реєструвалися більш високі показники ситуативної ( $p=0,000001$ ) та особистісної тривожності ( $p=0,000002$ ) за шкалою Спілбергера-Ханіна та легкої депресивної симптоматики за шкалою Бека ( $p=0,000001$ ). Біль у м'язах шийно-плечової області впливав на порушення вегетативного балансу за опитувальником Вейна ( $p=0,0015$ ,  $p=0,0001$ ), при цьому у пацієнтів з епізодичною мігренню і коморбідною цервікалгією NDI корелював з показником вегетативних розладів ( $r=0,338$ ).

При проведенні кореляційного аналізу у пацієнтів з епізодичною мігренню (I та II групи) був встановлений взаємозв'язок ( $p<0,05$ ) між NDI і показниками MIDAS ( $r=0,345$ ), НІТ-6 ( $r=0,302$ ), ситуаційною тривожністю ( $r=0,348$ ), шкалою депресії Бека ( $r=0,316$ ), ІМС ( $r=0,833$ ), кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,430$ ), підвищеним вживанням анальгетиків

( $r=0,334$ ). Також ІМС корелює з MIDAS ( $r=0,331$ ) і кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,325$ ).

При проведенні спектрального аналізу ЕЕГ виявлено достовірні відмінності функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню в міжнападний період у порівнянні із клінічно здоровими особами: зниження відносної потужності спектру в  $\alpha$ - і  $\beta_1$ -діапазонах ( $p\text{-value}<0,05$ ), підвищення відносної потужності спектру в  $\delta$ - і  $\theta$ -діапазонах ( $p\text{-value}<0,05$ ) в лобних, скроневих і тім'яних відведеннях, які були достовірно більш виражені при збільшенні рівня CGRP плазми крові, зростанні інтенсивності головного болю, збільшенні кількості днів з головним болем за 3 місяці, при наявності алодинії і супутнього болю у шиї.

Рівень CGRP у плазмі у хворих з цервікогенним головним болем без мігрені був статистично значуще нижче, ніж у хворих з епізодичною мігренню –  $51,96\pm 4,46$  пг/мл і не відрізнявся від контрольної групи –  $51,48\pm 5,08$  пг/мл ( $p=1,000000$ ). Рівень CGRP у пацієнтів з поєднанням епізодичної мігрені з цервікалгією та цервікогенним головним болем був вищим –  $242,98\pm 5,08$  пг/мл, ніж у пацієнтів з ізольованою мігренню –  $145,82\pm 15,38$  пг/мл ( $p=0,000341$ ). Рівень CGRP в плазмі крові у пацієнтів з епізодичною мігренню значно вищий не тільки в порівнянні з клінічно здоровими особами, але також з пацієнтами з цервікалгією, що підтверджує його значення як достовірного лабораторного біомаркера мігрені, може свідчити про підвищення сенситизації та бути фактором ризику хронізації мігрені.

Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з епізодичною мігренню корелює з інтенсивністю болю під час атаки за ВАШ ( $r=0,637$ ,  $p=0,015$ ), впливом мігрені на повсякденну активність за MIDAS ( $r=0,346$ ,  $p<0,05$ ) та NDI ( $r=0,431$ ,  $p<0,05$ ).

Підвищення рівня CGRP у плазмі крові впливає на перебіг епізодичної мігрені, пов'язаний з кількістю днів зі зниженням повсякденної активності через мігренозний головний біль, інтенсивністю головного болю

під час нападу мігрені та Індексом інвалідності шиї при наявності коморбідної цервікалгії. Будівництво математичної моделі дозволило встановити порогове значення плазмового рівня CGRP у точці cut-off point, яке склало 132,4 пг/мл. При рівні CGRP у плазмі, що дорівнює або перевищує це значення, прогнозувався високий ризик важкої дезадаптації та значного зниження повсякденної активності внаслідок мігрені. Чутливість та специфічність методу склали 81% та 60% відповідно.

Пацієнтам I та III груп проведено комплексне немедикаментозне лікування больового синдрому в шиї, яке включало мануальні методики і акупунктуру, призначені індивідуально підібрані лікувальні фізичні вправи. Результатом лікування стало зменшення напруги перикраніальних м'язів. Показники NDI (I група:  $4,43 \pm 0,26$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $5,31 \pm 0,22$ ,  $p=0,0000$ ) і ІМС (I група:  $5,14 \pm 0,28$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $5,06 \pm 0,30$ ,  $p=0,0000$ ) хоча і не досягли показників норми, проте були значно нижчі. Суттєво знизилась частота нападів головного болю за 4 тижні в обох групах (I група:  $2,59 \pm 0,13$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $2,09 \pm 0,14$ ,  $p=0,0000$ ), кількість днів з головним болем за 4 тижні (I група:  $4,71 \pm 0,29$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $2,31 \pm 0,16$ ,  $p=0,0000$ ) і кількість днів з простими (I група:  $1,71 \pm 0,39$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $0,97 \pm 0,19$ ,  $p=0,0003$ ) і комбінованими (I група:  $2,33 \pm 0,36$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $1,09 \pm 0,22$ ,  $p=0,0006$ ) анальгетиками.

Усунення хронічного больового синдрому у шиї призвело до нормалізації вегетативної регуляції і психоемоційного стану. Знизилась показники ситуаційної (I група:  $43,09 \pm 0,67$ ,  $p=0,000000$ ; II група:  $42,71 \pm 0,68$ ,  $p=0,000000$ ) і особистісної тривожності (I група:  $44,05 \pm 0,56$ ,  $p=0,000000$ ; II група:  $43,14 \pm 0,63$ ,  $p=0,000000$ ), суб'єктивні (I група:  $28,88 \pm 0,97$ ,  $p=0,000000$ ; II група:  $26,06 \pm 1,09$ ,  $p=0,000001$ ) і об'єктивні ознаки (I група:  $23,45 \pm 0,54$ ,  $p=0,000000$ ; II група:  $22,51 \pm 0,81$ ,  $p=0,000001$ ) вегетативних порушень за опитувальником Вейна.

У проведеному дослідженні значно розширені уявлення про діагностичне значення CGRP при епізодичній мігрені. Уточнений

взаємозв'язок між рівнем пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), в плазмі крові з клінічним перебігом епізодичної мігрени, частотою і вираженістю нападів. Встановлено, що на підвищення плазматичного рівня CGRP при епізодичній мігрени впливає наявність супутніх больових синдромів у вигляді цервікалгії та цервікогенного головного болю. Дослідження продемонструвало, що визначення CGRP в плазмі крові може бути корисним додатковим біомаркером для диференційної діагностики мігрени з іншими формами як первинного, так і вторинного головного болю, що також дозволить удосконалити індивідуалізовану терапію як гострого нападу головного болю, так і формування превентивної тактики. Встановлена прогностична роль пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, в клінічному перебігу та розвитку хронізації епізодичної мігрени з урахуванням коморбідної патології, кількості вживання анальгетиків.

Практичне значення отриманих результатів полягає в оптимізації лікувальної тактики у пацієнтів з мігрению та коморбідним цервікогенним головним болем в залежності від рівня CGRP-пептиду плазми крові, нейрофункціональних особливостей, вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації та клініко-неврологічних особливостей перебігу захворювання.

На підставі систематизації неврологічних проявів, психовегетативних розладів, нейрофізіологічних і лабораторних біомаркерів розроблені прогностичні критерії хронізації мігрени, які можна рекомендувати практикуючому лікарю-неврологу та обґрунтовані індивідуальні терапевтичні підходи до лікування коморбідної цервікалгії в залежності від вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації.

*Ключові слова: первинний головний біль, епізодична мігрень, біомаркери, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, цервікалгія, нервова система, ураження, міофасціальна дисфункція, психоемоційний стан, тривожно-депресивні розлади, вегетативні порушення, електроенцефалографія, діагностика, лікування.*

## SUMMARY

Chernenko A.G. Optimization of diagnostic and treatment approaches to patients with migraine and co-occurring cervicalgia. - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Doctor of Philosophy by speciality 222 "Medicine", specialization "Nervous diseases". – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2023.

The dissertation presents a new solution of the scientific issue, namely, peculiarities of clinical course of episodic migraine with associated cervicalgia, impact of myofascial dysfunction of the cervicobrachial region, laboratory changes (of calcitonin gene-related peptide level in blood plasma), neurofunctional features have been discovered basing on the conducted investigation, as a result of which the role of each factor of the pathogenesis has been identified and thus differential therapy has been optimized.

Headaches, especially migraines, are among the most common diseases of mankind and remain one of the main reasons of inability and worsening of quality of life, especially at young age. Migraine is often followed by comorbidities and co-occurring diseases, among which quite common states are neck pain and discomfort and pericranial muscles tension. It is important to be aware of the connection of migraine with other pathological conditions in order to provide optimal treatment practice, which is becoming more complicated, as there are two separate states that require treatment and both these states can be interrelated. In the last decade it was identified that calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays the key role in migraine pathophysiology and currently CGRP is probably the most perspective candidate as a diagnostic and therapeutic biomarker. Investigation of migraine biomarkers can identify additional objective criteria in differential diagnostics and prognosis of migraine course in combination with comorbid conditions.



The aim of the dissertation is optimization of the differential therapy of patients with migraine and co-occurring neck pain basing on the complex clinical-neurological, neuropsychological, neuro-functional research taking into account biochemical biomarkers of pain.

The dissertation is a part of the research topic of the neuropathology and neurosurgery department of Kharkiv medical academy of postgraduate education: “Investigation of informative diagnostic and prognostic biomarkers in vascular diseases of the nervous system” № of state registration is 0121U000034.

To achieve the goal and tasks of the dissertation research, there were examined 112 patients, including 28 men and 84 women aged 18 – 58 (average is  $42,5 \pm 15.5$  years) with headaches: 77 patients with episodic migraines and 35 patients with cervicogenic headaches.

The patients were examined following a specially designed protocol which included clinical neurological examination using scales and questionnaires: evaluation of intensity of headaches with the help of Visual analog scale (VAS), frequency of headache attacks by using the headache diary, tests to assess the impact of headaches (MIDAS, Index HIT-6), State-Trait Anxiety Inventory by Spielberger – Khanin, Beck Depression Inventory, Vein Questionnaire, vertebrae neurological investigation: visual, manual diagnostics of muscle dysfunction, identification of the Muscle Syndrome index (MSI) and Neck Disability index (NDI).

All patients had the level of calcitonin gene-related peptide (CGRP) measured in blood plasma by enzyme-linked immunosorbent assay. Instrumental methods of investigation included X-ray of the cervical spine with functional tests (tilting the head forward and backward), MRI, CT scan of the cervical spine, investigation of cervical hemodynamics by using dopplerography of brain vessels with functional tests, electroencephalography (EEG) with spectral analysis. Statistical analysis of the received data was also made.

It was discovered that combination of episodic migraine with co-occurring cervicalgia and cervicogenic headache increases number of days with headaches

( $p=0,0015$ ) and number of days per month with taking simple and combined analgesics ( $r=0,347$ ), which increases the risk of development of additional headaches caused by analgesic overdose, the number of missed work or study days has increased ( $p=0,0225$ ) and the number of days when patients failed to do their housework because of headaches has also grown ( $p=0,0116$ ). These patients experience significant worsening of everyday activity, work performance and life according to MIDAS scale ( $p=0,0049$ ) and according to HIT-6 scale ( $p=0,00002$ ).

The situation when patients suffering from episodic migraine have comorbid neck pain promotes affective disorders such as increased anxiety and depression. I and III groups of patients showed higher indexes of situational anxiety ( $p=0,000001$ ) and personal anxiety ( $p=0,000002$ ) according to State-Trait Anxiety Inventory by Spielberger-Khanin and light depression symptoms according to Beck Depression Inventory ( $p=0,000001$ ). Muscle pain of the cervicobrachial region caused distortion of autonomic nervous system balance according to Vein Questionnaire ( $p=0,0015$ ,  $p=0,0001$ ). At the same time, patients with episodic migraine and co-occurring cervicalgia had NDI correlated with the index of autonomic disorders ( $r=0,338$ ).

While conducting correlation analysis of patients with episodic migraine (I and II groups) there was found connection ( $p<0,05$ ) between NDI and indexes of MIDAS ( $r=0,345$ ), HIT-6 ( $r=0,302$ ), situational anxiety ( $r=0,348$ ), Beck Depression Inventory ( $r=0,316$ ), MSI ( $r=0,833$ ), number of days with headaches within three months ( $r=0,430$ ), increase of analgesics use ( $r=0,334$ ). MSI also correlates with MIDAS ( $r=0,331$ ) and number of days with headaches within three months ( $r=0,325$ ).

While conducting spectral analysis of EEG there were identified true differences in the brain's functional state of patients with episodic migraine between attacks compared with clinically healthy people: decrease of relative spectrum power in  $\alpha$ - i  $\beta_1$ - ranges ( $p\text{-value}<0,05$ ), increase of relative spectrum power in  $\delta$ - i  $\theta$ -ranges ( $p\text{-value}<0,05$ ) in frontal, temporal and occipital leads, which were significantly more pronounced at increase of CGRP level in blood

plasma, growth of headache intensity, increase of number of days with headaches within three months while having allodynia and comorbid neck pain.

Patients with cervicogenic headache without migraine had statistically much lower level of CGRP in blood plasma than patients with episodic migraine –  $51,96 \pm 4,46$  pg/ml, which didn't differ from the control group –  $51,48 \pm 5,08$  pg/ml ( $p=1,000000$ ). Patients with combination of episodic migraine and cervicogenic headache had higher level of CGRP –  $242,98 \pm 5,08$  pg/ml than patients with isolated migraine –  $145,82 \pm 15,38$  pg/ml ( $p=0,000341$ ). Patients with episodic migraine had much higher level of CGRP not only compared with clinically healthy people, but also with patients with cervicalgia, which confirms its importance as a reliable laboratory biomarker of migraine and can indicate increase of sensitization and can be a risk factor of migraine chronicity.

Plasma level of CGRP of patients with episodic migraine correlates with pain intensity during attacks according to VAS ( $r=0,637$ ,  $p=0,015$ ), impact of migraine on everyday activity according to MIDAS ( $r=0,346$ ,  $p<0,05$ ) and NDI ( $r=0,431$ ,  $p<0,05$ ).

Increase of CGRP level in blood plasma influences the course of episodic migraine, connected with number of days of decreased everyday activity because of migraine headache, with intensity of headache during migraine and Neck Disability index in case of comorbid cervicalgia. Construction of the mathematical model allowed to identify threshold value of CGRP plasma level in cut-off point, which is  $132,4$  pg/ml. If CGRP level in plasma equals or exceeds this value, we can predict high level of hard maladaptation and significant decrease of everyday activity due to migraine. Sensitivity and specificity of the method are 81% and 60% respectively.

Patients of group I and group III had non-drug treatment of neck pain, which included manual methods and acupuncture, and individually selected therapeutic physical exercises. The result of the treatment was decrease of tension in pericranial muscles. Although indexes of NDI (I group:  $4,43 \pm 0,26$ ,  $p=0,0000$ ; II group:  $5,31 \pm 0,22$ ,  $p=0,0000$ ) and MSI (I group:  $5,14 \pm 0,28$ ,  $p=0,0000$ ; II group:

5,06±0,30, p=0,0000) haven't reached indicators of the norm, they were considerably lower. Frequency of headache attacks within 4 weeks has significantly decreased in both groups (I group: 2,59±0,13, p=0,0000; II group: 2,09±0,14, p=0,0000), number of days with headaches within 4 weeks has gone down (I group: 4,71±0,29, p=0,0000; II group: 2,31±0,16, p=0,0000) as well as number of days with simple analgesics (I group: 1,71±0,39, p=0,0000; II group: 0,97±0,19, p=0,0003) and combined analgesics (I group: 2,33±0,36, p=0,0000; II group: 1,09±0,22, p=0,0006).

Elimination of the chronic neck pain syndrome led to normalization of autonomic nervous system regulation and psycho-emotional state. Such indexes of autonomic disorders according to Vein Questionnaire have decreased: situational anxiety (I group: 43,09±0,67, p=0,000000; II group: 42,71±0,68, p=0,000000) and personal anxiety (I group: 44,05±0,56, p=0,000000; II group: 43,14±0,63, p=0,000000), subjective signs (I group: 28,88±0,97, p=0,000000; II group: 26,06±1,09, p=0,000001) and objective signs (I group: 23,45±0,54, p=0,000000; II group: 22,51±0,81, p=0,000001).

The conducted research has considerably extended the idea of diagnostic importance of CGPR in episodic migraine. Connection between the level of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in blood plasma and clinical course of episodic migraine, frequency and severity of attacks has been clarified. It was found that associated symptoms such as cervicalgia and cervicogenic headache influence the increase of CGPR plasma level in episodic migraine. The investigation showed that identification of CGPR in blood plasma can be a useful additional biomarker for differential diagnostics of migraine with other forms of both primary and secondary headache, which allows to improve individual therapy of acute headache attacks as well as to form preventive tactics. Prognostic role of calcitonin gene-related peptide has been found in clinical course and chronicity development of episodic migraine taking into account comorbid pathology, quantity of analgesics used.

Practical significance of the received results lies in optimization of the treatment practice of patients with migraine and co-occurring cervicogenic headache depending on the level of CGRP in blood plasma, neurofunctional peculiarities, myofascial dysfunction severity of the cervicobrachial region and clinical neurological peculiarities of the course of the disease.

Basing on the systematization of the neurological symptoms, psychovegetative disorders, neurophysiological and laboratory biomarkers there have been developed prognostic criteria of migraine chronicity, which can be recommended to a practicing neurologist, there were also substantiated individual therapeutic approaches to co-occurring cervicalgia treatment depending on myofascial dysfunction severity of the cervicobrachial region.

*Key words: primary headache, episodic migraine, biomarkers, calcitonin gene-related peptide (CGRP), cervicalgia, nervous system, damage, myofascial dysfunction, psychoemotional state, anxiety-depressive disorders, autonomic disturbance, electroencephalography, diagnosis, treatment.*

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Morozova, O. G., Dubenko, O. E., & Chernenko, A. G. (2020). The effectiveness of complex non-pharmacological treatment in patients with episodic migraine and neck pain. *Acta Balneologica*, 62(4), 221–225. <https://doi.org/10.36740/abal202004104> (Здобувачем проведений літературний огляд, систематизовані власні результати досліджень, проведена їх статистична обробка, а також підготовлена до друку публікація)
2. 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> (Авторка брала участь у зборі матеріалу, статистичній обробці, аналізі отриманих результатів, написанні тексту).
3. Dubenko, O., Chernenko, A. (2022). The influence of concomitant cervicalgia on the psycho-emotional and autonomic state and daily activity in patients with episodic migraine. *ScienceRise: Medical Science*, 1 (46), 16–20. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2022.252260> (Здобувачем запропонована ідея публікації, проведено збір та обстеження хворих, статистична обробка і аналіз отриманих результатів, написаний текст статті).
4. Chernenko, A., Dubenko, O., Kovalenko, L., & Nessonova, T. (2022). Co-occurring neck-pain with myofascial dysfunction in patients with episodic migraine. *Wiadomości Lekarskie*, 75(2), 433–437. <https://doi.org/10.36740/wlek202202119> (Брала участь у зборі матеріалу, статистичній обробці, аналізі отриманих результатів, написанні тексту).

5. Дубенко, О. Є., & Черненко, А. Г. (2022). Плазмовий рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, в діагностиці епізодичної мігрені з коморбідними станами. *Запорізький медичний журнал*, 24(6), 658–664. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.6.261741> (Здобувачем систематизовані власні результати досліджень, проведена їх статистична обробка, а також підготовлена до друку публікація).

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Chernenko, A., & Dubenko, O. (2021). P021 Co-occurring neck-pain in patients with episodic migraine and analgesic intake. У *Cephalalgia*, Vol. 41(1S) 1–228. International Headache Society. <https://doi.org/10.1177/03331024211034005> (Авторка брала участь у зборі матеріалу, статистичній обробці, аналізі отриманих результатів, написанні тексту).

7. Dubenko, O. E., Marchenko, V. G., & Chernenko, A. G. (2021). Experience of the use of calcitonin gene-related peptide definition in the differential diagnosis of migraine and cervicogenic headache. У *Modern medicine: The use of creative industries in the healthcare system*. Baltija Publishing. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-182-4-9> (Авторкою запропонована ідея публікації, проведено збір та обстеження хворих, статистична обробка і аналіз отриманих результатів, написаний текст тез).

8. Черненко, А. Г., & Майоров, О. Ю. (2022). Дослідження функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню за даними спектрального аналізу електроенцефалограми. У *Тези доповідей VI національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України* (с. 45–46). Український вісник психоневрології. Том 30, випуск 3 (112). <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-39> (Здобувачем систематизовані власні результати досліджень, проведена їх

*статистична обробка, а також підготовлені до друку тези).*

9. Дубенко О.Є., & Черненко, А. Г. (2022). Вплив супутньої цервікалгії на психоемоційний стан, вегетативні функції і повсякденну активність у пацієнтів з епізодичною мігренню. У *Тези доповідей VI національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України* (с. 17). Український вісник психоневрології. Том 30, випуск 3 (112). <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-10> (*Авторка брала участь у зборі матеріалу, статистичній обробці, аналізі отриманих результатів, написанні тез*).

10. Dubenko, O. Y., & Chernenko, A. G. (2022). Diagnostic significance of calcitonin gene-related peptide in the diagnosis of episodic migraine with comorbid conditions. У *International scientific conference «Medicine and health care in modern society: Topical issues and current aspects»* (с. 18–21). Baltija Publishing. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-4> (*Здобувачем запропонована ідея публікації, проведено збір та обстеження хворих, проведена статистична обробка і аналіз отриманих результатів, написаний текст тез*).

**Додаткові наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

11. Черненко, А. Г., Майоров, О. Ю., Нессонова, Т. Д., & Прогнімак, А. Б. (2021). Дослідження функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню за даними спектрального аналізу ЕЕГ. *Клінічна інформатика і телемедицина*, 16(17), 28–38. <https://doi.org/10.31071/kit2021.17.05> (*Здобувачем запропонована ідея публікації, проведено збір та обстеження хворих, статистична обробка і аналіз отриманих результатів, написаний текст статті*).



## ЗМІСТ

АННОТАЦІЯ	2
SUMMARY	8
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	14
ЗМІСТ	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ЕПІЗОДИЧНОЇ МІГРЕНІ В СУЧАСНІЙ НЕВРОЛОГІЇ, АНАЛІЗ МОЖЛИВОГО ВПЛИВУ КОМОРБІДНИХ І СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА МІГРЕНЬ НА ЧАСТОТУ І ВИРАЖЕНІСТЬ НАПАДІВ ЕПІЗОДИЧНОЇ МІГРЕНІ, КІЛЬКІСТЬ ДНІВ З ГОЛОВНИМ БОЛЕМ, РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ МІГРЕНІ	31
1.1 Мігрень і коморбідні стани	31
1.2 Патофізіологічні механізми мігрени	34
1.3 Функціональний стан головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню за даними ЕЕГ	39
1.4 Основні принципи та методи лікування мігрени	40
1.4.1 Лікування гострого нападу мігрени	40
1.4.2 Превентивна (профілактична) терапія	43
1.5 Висновки до розділу 1	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1 Матеріали дослідження	47
2.2 Методи дослідження	48
2.2.1 Клініко-неврологічне дослідження	48
2.2.2 Вертебро-неврологічне дослідження	49

2.2.3	Оцінка динаміки кількісних характеристик больового синдрому	51
2.2.4	Діагностичні шкали	51
2.2.5	Методики вивчення стану вегетативних функцій	53
2.2.6	Лабораторний метод дослідження рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP)	53
2.2.7	Інструментальні методи дослідження	54
2.2.8	Статистичний аналіз	57
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ЕПІЗОДИЧНОЮ МІГРЕННЮ		58
3.1	Клініко-неврологічні характеристики, ступінь впливу головного болю на повсякденну активність у пацієнтів з епізодичною мігренню та цервікалгією	58
3.2	Порівняльна оцінка психовегетативних розладів у пацієнтів з епізодичною мігренню	68
3.3	Характеристика м'язових дисфункцій у пацієнтів з мігренню і супутньою цервікалгією	75
3.4	Дослідження функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню за даними спектрального аналізу ЕЕГ	80
3.4.1	Функціональний стан головного мозку пацієнтів з епізодичною мігренню за даними спектрального аналізу ЕЕГ	81
3.4.2	Виявлення предикторів деяких визнаних клінічних діагностичних тестів епізодичної мігрени на основі результатів спектрального аналізу біоелектричної активності, яка реєструвалась в різних відведеннях ЕЕГ	87
3.5	Висновки до розділу 3	92

РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНЮ CGRP У ХВОРИХ З ЕПІЗОДИЧНОЮ МІГРЕННЮ І СУПУТНЬОЮ ЦЕРВІКАЛГІЄЮ, У ХВОРИХ З ЕПІЗОДИЧНОЮ МІГРЕННЮ І У ХВОРИХ З ЦЕРВІКОГЕННИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ	95
4.1 Висновки до розділу 4	112
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНИХ АЛГОРИТМІВ ХВОРИХ З МІГРЕННЮ І КОМОРБІДНОЮ ЦЕРВІКАЛГІЄЮ	114
5.1 Висновки до розділу 5	127
РОЗ ДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВИСНОВКИ	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	146
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	149
ДОДАТКИ	150
Додаток А	174
Додаток Б	175
Додаток В	181
Додаток Г	183
	188

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВАШ – Візуальна аналогова шкала.

ГБ – головний біль.

ЕДТА (дикал етилендіамінтетраоцтова кислота) – антикоагулянт, що використовується для зберігання крові.

ЕЕГ – електроенцефалографія.

ЕМ – епізодична мігрень.

ІМС – індекс м'язового синдрому.

ІФА – імуноферментний аналіз.

кЕЕГ – кількісна електроенцефалографія.

МКГБ-3 – Міжнародна класифікація головного болю.

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10.

МРТ-сканування – магнітно-резонансне томографічне сканування.

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

ПБ – поля Бродмана.

ПНН – проба з інтелектуальним навантаженням.

УЗДГ – ультразвукова доплерографія.

ФП – фонова проба.

ХА – хребтова артерія.

ХМ – хронічна мігрень.

ЦГБ – цервікогенний головний біль.

BDI (Beck Depression Inventory) – шкала депресії Бека.

СGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) – пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну.

ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) – ферментний імуносорбентний аналіз.

НІТ-6 (Headache Impact Test – 6) – опитувальник впливу головного болю на повсякденну активність.

MIDAS (Migraine Disability Assessment) – оцінка інвалідності при мігрені

NDI (Neck Disability Index) – Індекс інвалідності шиї.

ROC аналіз ROC-аналіз (від receiver operating characteristic – робоча характеристика приймача) – спосіб оцінити точність передбачень моделі шляхом побудови графіка чутливості в залежності від значення тесту класифікації.

$\alpha$ -ритм (або діапазон) – альфа-ритм (або діапазон).

$\beta$ -ритм (або діапазон) – бета-ритм (або діапазон).

$\gamma$ -ритм (або діапазон) – гама-ритм (або діапазон).

$\delta$ -дельта (або діапазон) – дельта-ритм (або діапазон).

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Мігрень є одним з найбільш частих неврологічних розладів людства, поширеним у всіх географічних регіонах світу [1].

Провідними проблемами тривалого головного болю є зниження якості життя, значні фінансові витрати, соціальна дезадаптація пацієнта. Складнощі встановлення правильного діагнозу, адекватної терапії, поліпрагмазії призводять до хронізації головного болю.

За даними проведеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я в 2015 році глобального систематизованого дослідження захворюваності (Global Burden of Disease Survey, 2015), мігрень визнана третім захворюванням у світі за поширеністю серед населення. Також необхідно відзначити, що мігрень є фактором ризику церебрального інсульту, а також внесена у список ВООЗ дев'ятнадцяти захворювань, які викликають важкі порушення соціальної адаптації пацієнтів.

У теперішній час мігрень розглядають як пароксизмальний розлад діяльності центральної нервової системи, який проявляється важкими нападами унілатерального головного болю, що зазвичай локалізується в лобно-скроневої області і супроводжується нудотою, блювотою, фото- і фонофобією. Джерелом цефалгії при цьому захворюванні є краніальні судини і судини мозкової оболонки, які мають тригемінальну іннервацію і знаходяться під контролем серединно-стовбурових структур.

За даними літератури відзначається висока частота міофасціального больового синдрому краніоцервікальної локалізації у пацієнтів з верифікованою мігренню. Реєструється міофасціальна дисфункція скроневих, жувальних, підпотиличних м'язів, м'язів задньої поверхні шиї і м'язів надплечій [2; 3]. Біль у шиї і потилиці відчувають близько 40% пацієнтів під час нападу мігрені, при цьому біль у шиї може передувати нападу мігрені, виникати разом з ним або після його закінчення.

Перикраніальна напруга і болісність є однією з причин зниження якості життя пацієнтів з мігренню в період між нападами [2].

Відомі різні точки зору на коморбідність мігрени і патології структур області шиї. Одні автори вважають їх окремими захворюваннями, обтяженими перебігом один одного, інші роблять висновки про те, що наявність міофасціальних тригерних точок в області шиї внаслідок підвищеної збудливості аферентних волокон верхніх шийних спинномозкових нервів може посилювати вираженість болю при нападі, сприяти зменшенню інтервалу між атаками і підвищувати ризик хронічного перебігу мігрени [2; 4].

Серед коморбідних порушень у пацієнтів з мігренню перше місце займають емоційно-афективні розлади. Ступінь тривожних і депресивних розладів може варіювати від легкої до важкої. Виражена депресія найбільш часто виявляється у пацієнтів з хронічною мігренню; вона підтримує м'язову напругу і больовий синдром, приводячи до серйозної дезадаптації.

У пацієнтів з мігренню хворобливе напруження м'язів не є безпосереднім «провокатором» або одним з механізмів нападу головного болю (ГБ). У той же час відомо, що дисфункція перикраніальних м'язів виявляється у 42% пацієнтів з мігренню, у яких відзначаються емоційні розлади і порушення нічного сну, цервікалгії в міжнападі, в цілому більш низьку якість життя.

Дослідження останніх років показали, що м'язова напруга, автоматично супроводжує емоційний стрес, що не зникає після стресового впливу і призводить до розвитку різноманітних біомеханічних порушень в локомоторній системі [5; 6]. Затяжні емоційно-афективні розлади стають причиною дисбалансу м'язового тону і больових м'язових синдромів. З іншого боку хронічні больові роздратування змінюють функціональний стан неспецифічних структур головного мозку, в результаті чого можуть змінитися співвідношення болю і антиноцицептивної системи, що може підтримувати патологічний процес у м'язах.

Коморбідні стани знижують якість життя людей, які страждають на мігрень, і можуть збільшити їх економічний тягар. Супутні захворювання мігрені були пов'язані з різними показниками ризику прогресування від епізодичної мігрені до хронічної мігрені [1].

У дослідженнях міофасціальних тригерних точок при мігрені або головному болі напруженого типу відзначається багато схожих рис. Кілька досліджень продемонстрували високу частоту активних та прихованих міофасціальних тригерних точок та болю в шиї у хворих на мігрень. Дослідження показують, що існує значно вища поширеність активних міофасціальних тригерних точок у хворих на мігрень порівняно зі здоровими контролерами [7 - 9].

Розуміння взаємозв'язку мігрені з іншими патологічними станами є важливою частиною забезпечення оптимальної лікувальної тактики. Коли виявляються коморбідні з мігренню захворювання, лікування стає більш складним, оскільки існує два окремих стани, які необхідно лікувати, і обидва стани можуть бути взаємопов'язаними.

Доведено, що судинні ефекти мігренозного головного болю підтримуються завдяки синтезу і вивільненню пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)), який модулює сигнальні ноцицептори мозку. В останні два десятиліття була виявлена ключова роль CGRP в патогенезі мігрені [10; 11]. Вивчення біомаркерів мігрені може визначати додаткові об'єктивні критерії в диференційній діагностиці і прогнозуванні перебігу мігрені в поєднанні з коморбідними станами.

**Зв'язок роботи з науково-дослідними роботами, програмами, планами, темами кафедри.** Дисертаційна робота є складовою теми науково-дослідної роботи кафедри невропатології та нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти: «Вивчення



інформативних діагностичних і прогностичних біомаркерів при судинних захворюваннях нервової системи» № держреєстрації 0121U000034

**Мета дослідження.** Оптимізація диференційованої терапії пацієнтів з мігренню та коморбідним болем у шиї на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофункціонального дослідження з урахуванням біохімічних біомаркерів болю.

**Завдання дослідження:**

1. Виявити особливості клінічного перебігу мігрені з коморбідною цервікалгією в залежності від вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації.
2. Визначити особливості психоемоційних розладів у пацієнтів з епізодичною мігренню та коморбідною цервікалгією, їх вплив на кількість застосування анальгетиків.
3. Виявити взаємозв'язок між рівнем CGRP у плазмі крові з клінічним перебігом епізодичної мігрені, частотою і вираженістю нападів.
4. Встановити прогностичну роль CGRP у клінічному перебігу та розвитку хронізації епізодичної мігрені з урахуванням коморбідної патології.
5. Оптимізувати та індивідуалізувати терапевтичні підходи до лікування пацієнтів з епізодичною мігренню та коморбідною цервікалгією з урахуванням вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації.

**Об'єкт дослідження:** епізодична мігрень з коморбідною цервікалгією.

**Предмет дослідження:** клініко-неврологічні, нейропсихологічні та нейрофункціональні особливості перебігу епізодичної мігрені з коморбідною цервікалгією з урахування рівня біомаркера мігрені пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, та їх динаміка під впливом терапевтичної корекції.

## **Методи дослідження**

Клініко-неврологічне обстеження, дослідження м'язових дисфункцій з визначенням Індексу м'язового синдрому і тригерних точок, оцінювання інтенсивності нападу головного болю за Візуальною аналоговою шкалою, відмічали алодинію під час нападу мігрені, щоденник головного болю для визначення частоти, тривалості головного болю, кількості днів з прийомом аналгетиків за місяць, за 3 місяці; діагностичні шкали: Migraine Disability Assessment, Headache index test – 6, шкала Neck Disability Index (Індекс інвалідності шиї), шкала депресії Бека, шкала тривожності Спілбергера-Ханіна; для дослідження вегетативної регуляції – опитувальник Вейна; рівень CGRP визначався у плазмі крові методом імуноферментного аналізу (Elabscience® Human CGRP1(Calcitonin Gene Related Peptide 1) ELISA Kit, США); електроенцефалографічне дослідження (спектральний аналіз); статистичні.

## **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше на підставі проведеного дослідження виявлені особливості клінічного перебігу епізодичної мігрені з коморбідною цервікалгією, вплив коморбідної цервікалгії, лабораторних змін (рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, у плазмі крові), нейрофункціональних особливостей, внаслідок чого встановлена роль кожного з чинників патогенезу.

Доведено, усунення супутньої цервікалгії позитивно впливає на виразність нападів епізодичної мігрені з коморбідним цервікогенним головним болем, кількість днів з головним болем.

Значно розширені уявлення про діагностичне значення CGRP при епізодичній мігрені. Уточнений взаємозв'язок між рівнем пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), у плазмі крові з клінічним перебігом епізодичної мігрені, частотою і вираженістю нападів.

Доведено, що рівень CGRP може мати диференційно діагностичне значення при епізодичній мігрені та інших типах головного болю. Встановлено, що на підвищення плазматичного рівня CGRP при епізодичній

мігрени впливає наявність супутніх больових синдромів у вигляді цервікалгії та цервікогенного головного болю.

Встановлена прогностична роль пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, у клінічному перебігу та розвитку хронізації епізодичної мігрени з урахуванням коморбідної патології, кількості вживання анальгетиків.

Доповнені наукові дані про особливості вегетативних та психоемоційних розладів у пацієнтів з епізодичною мігренню та коморбідною цервікалгією, їх вплив на кількість застосування анальгетиків.

**Практичне значення очікуваних результатів** полягає в оптимізації лікувальної тактики у пацієнтів з мігренню та коморбідним цервікогенним головним болем в залежності від рівня CGRP плазми крові, нейрофункціональних особливостей, вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації та клініко-неврологічних особливостей перебігу захворювання.

На підставі систематизації неврологічних, психовегетативних розладів, нейрофізіологічних і лабораторних біомаркерів розроблені прогностичні критерії хронізації мігрени, які можна рекомендувати практикуючому лікарю-неврологу та обґрунтовані індивідуальні терапевтичні підходи до лікування коморбідної цервікалгії в залежності від вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації. Розроблені диференційовані терапевтичні підходи до лікування пацієнтів з епізодичною мігренню та коморбідною цервікалгією з урахуванням патобіомеханічних змін хребта та вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації із застосуванням методів мануальної терапії, рефлексотерапії, лікувальної фізкультури та фармакологічних методів для лікування пацієнтів з головним болем, які можна застосовувати практичним лікарям для терапії цієї категорії хворих.

### **Впровадження результатів дослідження у практику**

Результати дослідження впроваджено у лікувально-діагностичний процес для пацієнтів з головним болем неврологічного відділення КНП «Міська багатoproфільна лікарня №18» (м. Харків); у лікувально-діагностичний процес для пацієнтів з головним болем амбулаторного неврологічного прийому ТОВ «Доктор Алекс ЛТД» (м. Харків); у лікувально-діагностичний процес для пацієнтів з головним болем неврологічного відділення ННМК «Університетська клініка» ХНМУ (м. Харків); у лікувально-діагностичний процес для пацієнтів з головним болем неврологічного відділення КНП «Міська багатoproфільна лікарня №25» (м. Харків); у навчальний процес кафедри неврології та дитячої неврології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету (м. Харків).

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувач самостійно виконала патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел. Спільно з науковими керівниками обрано тему, сформульовано мету та завдання, розроблено дизайн дослідження. Самостійно набрала хворих і розподілила їх на групи, провела клініко-неврологічне, вертебро-неврологічне обстеження, визначення рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, плазми крові, електроенцефалографічне дослідження із спектральним аналізом, провела комплексне немедикаментозне лікування міофасціальної дисфункції шийно-плечового регіону пацієнтам з епізодичною мігренню і коморбідною цервікалгією і цервікогенним головним болем.

Автор самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз і узагальнення, на підставі яких сформульовано основні положення і висновки, написано всі розділи дисертації та автореферат. Провідною була роль автора у підготовці наукових праць та доповідей. Здобувач не використовувала результати досліджень та ідеї

співавторів публікацій.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи представлені на International Headache Congress 8–12 September 2021 тезовою доповіддю: Chernenko, A., & Dubenko, O. (2021). P021 Co-occurring neck-pain in patients with episodic migraine and analgesic intake. У *Cephalalgia*, Vol. 41(1S) 1–228. International Headache Society. <https://doi.org/10.1177/03331024211034005>; науково-практичному симпозиумі «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» 7-8 жовтня 2021 року, м. Харків, в якості стендової доповіді «Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, у диференційній діагностиці мігрени»; International scientific conference «Modern medicine: the use of creative industries in the healthcare system»: conference proceedings (December 28–29, 2021. Lublin, the Republic of Poland) в якості стендової доповіді «Experience of the use of calcitonin gene-related peptide definition in the differential diagnosis of migraine and cervicogenic headache», <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-182-4-9>; 16th World Congress on Controversies in Neurology, 24-27.03.2022, в якості стендової доповіді «Diagnostic value of blood biomarker calcitonin-gene-related peptide in episodic migraine and cervicogenic headache» Dubenko O.E., Chernenko A.G., яка перемогла в номінації «Best poster award»; на VI національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України 6-7 жовтня 2022 року, м. Харків, в якості тезової доповіді «Вплив супутньої цервікалгії на психоемоційний стан, вегетативні функції і повсякденну активність у пацієнтів з епізодичною мігренню», <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-10>; на International scientific conference «Medicine and health care in modern society: Topical issues and current aspects», November 3–4, 2022. Riga, the Republic of Latvi, в якості тезової доповіді «Diagnostic significance of calcitonin gene-related peptide in the diagnosis of episodic migraine with comorbid conditions», <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-4>; брала участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю

«Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з неврологічною патологією в умовах воєнного часу», 17-18 березня 2023 року, м. Харків, в якості доповідача зі стендовою доповіддю «Роль плазмового рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну в диференційній діагностиці і прогнозуванні перебігу епізодичної мігрені».

**Публікація результатів дослідження.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 3 статті – у рекомендованих МОН фахових виданнях України, 2 статті у журналах, що належать до бази даних Web of Science, 2 – у закордонних фахових виданнях бази, включених до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, 1 стаття додатково висвітлює результати дослідження, 5 публікацій у матеріалах наукових конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 189 сторінках друкованого тексту, в тому числі на 130 сторінках основного тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків, що містить список літературних джерел (найменувань: 177, 8 – кирилицею, 169 – латиною). Роботу ілюстровано 36 таблицями, 19 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

# АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ЕПІЗОДИЧНОЇ МІГРЕНІ В СУЧАСНІЙ НЕВРОЛОГІЇ, АНАЛІЗ МОЖЛИВОГО ВПЛИВУ КОМОРБІДНИХ І СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА МІГРЕНЬ НА ЧАСТОТУ І ВИРАЖЕНІСТЬ НАПАДІВ ЕПІЗОДИЧНОЇ МІГРЕНІ, КІЛЬКІСТЬ ДНІВ З ГОЛОВНИМ БОЛЕМ, РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ МІГРЕНІ

### 1.1 Мігрень і коморбідні стани

Мігрень – це найбільш розповсюджене неврологічне захворювання, що проявляється нападами головного болю, частіше в одній половині голови. У 90-і рр. були проведені генетичні дослідження, які підтвердили спадкову природу захворювання [12]. Мігрень є первинною формою головного болю, однак може бути важким захворюванням, що характеризується швидким розвитком вираженої дезадаптації і зниженням якості життя пацієнтів внаслідок високої частоти, тривалості та тяжкості нападів головного болю [13].

Згідно з даними ВООЗ, для жінок мігрень займає 12-е, а для чоловіків 19-е місце в списку захворювань, що роблять найбільш істотний вплив на здоров'я людини [14].

Згідно класифікацією 2018 року виділяється 3 основні форми: мігрень з аурую, мігрень без аури, хронічна мігрень. Мігрень поділяється на епізодичну мігрень і хронічну мігрень в залежності від кількості днів з головним болем на місяць. Коморбідні та супутні захворювання сприяють загальному тягарю мігрені.

Термін коморбідність, запропонований A.R. Feinstein [15], використовується для позначення взаємозв'язку між захворюваннями у однієї людини. Випадкове поєднання захворювань, через часту поширеність в популяції, не розцінюється як коморбідних зв'язок. При наявності коморбідного зв'язку захворювання можуть мати загальні механізми

патогенезу або фактори ризику, модифікувати клінічні прояви один одного, нарешті, одне захворювання може обумовлювати виникнення іншого [16].

Вивчення коморбідності мігрени відіграє важливу роль у зв'язку з тим, що мігрень – це захворювання, яке часто зустрічається в популяції, і при визначенні тактики ведення пацієнтів необхідно враховувати супутні стани і навпаки [17].

Разом з тим вивчення коморбідних мігрени розладів може пролити світло на патогенетичні механізми розвитку цих розладів і самої мігрени (зокрема, ХМ) [18]. Висока коморбідність мігрени і хронічного болю (до 39,5%) вказує на патогенетичний зв'язок мігрени та больових розладів [19].

Існує багато коморбідних захворювань, пов'язаних з мігренню, включаючи серцево-судинні розлади (тобто інсульт, інфаркт міокарда [20 - 22], психічні розлади (тобто депресія, тривожність, панічний розлад, біполярний розлад) [23 - 25], неврологічні захворювання (тобто епілепсія), розлади сну (тобто безсоння, синдром неспокійних ніг, апное уві сні, погана якість і тривалість сну [26 - 28], запальні стани (тобто алергічний риніт, астма) [29; 30], а також хронічні больові стани (тобто фіброміалгія) [31].

Наявність коморбідних і супутніх захворювань призводить до складнощів в терапії мігрени, зловживанні знеболюючими засобами і хронізації больового синдрому. Відомо, що у 2,5% людей щорічно епізодична мігрень переходить у хронічну форму [32].

Стандартні профілактичні схеми лікування мігрени часто виявляються малоефективними для хронічної мігрени, і потрібна тривала комплексна реабілітація пацієнтів з індивідуальним підбором терапевтичних методів [33]. За даними літератури відзначається висока частота міофасціального больового синдрому краніоцервікальної локалізації у пацієнтів з верифікованою мігренню. Реєструється міофасціальна дисфункція скроневих, жувальних, підпотиличних м'язів, м'язів задньої поверхні шиї і м'язів надплечій [2; 34; 35].



Біль у шиї і потилиці відчувають близько 40% пацієнтів під час нападу мігрені, при цьому біль у шиї може передувати нападу мігрені, виникати разом з ним або після його закінчення [36]. Перикраніальна напруга і болісність є однією з причин зниження якості життя пацієнтів з мігренню в період між нападами [2; 37].

Висока коморбідність мігрені та інших больових синдромів (до 39,5%) вказує на патогенетичний зв'язок мігрені і больових розладів [38]. У літературі найчастіше зустрічається опис при мігрені і таких больових синдромів, як біль в шиї, фіброміалгія, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, біль в попереку [39].

Відомі різні точки зору на коморбідність мігрені і патології структур області шиї. Одні автори вважають їх окремими захворюваннями, обтяженими перебігом один одного, інші роблять висновки про те, що наявність міофасціальних тригерних точок в області шиї внаслідок підвищеної збудливості аферентних волокон верхніх шийних спинномозкових нервів може посилювати вираженість болю при нападі, сприяти зменшенню інтервалу між атаками і підвищувати ризик хронічного перебігу мігрені [40; 41].

Цервікогенний головний біль – це найчастіша форма вторинних цефалгій, яка пов'язана з різною патологією шийних структур. Нозологічна самостійність цервікогенного головного болю до теперішнього часу викликає безліч дискусій, і деякі автори схильні розглядати значну частину випадків цервікогенного головного болю, як клінічні варіанти інших первинних головних болей [40].

Джерелами цервікогенного головного болю можуть бути верхні шийні синовіальні суглоби (атлантоокціпітальний, латеральні атлантоаксіальні, дуговідросчаті С II-III), зв'язки, сухожилля, С II-III міжхребцевий диск, м'язи (субокципітальний, нижній задній шийний, нижній превертебральний шийний, трапецієподібний, грудино-ключично-соскоподібний) [42].

Існують роботи, які вивчають схожі риси і взаємозв'язок ЦГБ і мігрени [43; 44], диференційну діагностику ЦГБ і мігрени з використанням м'яких мануальних технік [45].

Наявність коморбідних і супутніх захворювань є факторами ризику для прогресування епізодичної мігрени в хронічну [2] і нещодавно деякі роботи показали, що поєднання супутніх захворювань або «мультиморбідність» пов'язана з надмірним вживанням ліків та хронізацією мігрени [46 - 48].

## **1.2 Патофізіологічні механізми мігрени**

У теперішній час відомо, що одним з патогенетичних механізмів формування хронічних больових синдромів є феномен центральної сенситизації. Периферична сенситизація, що виникає при нападі головного болю у пацієнтів з мігренню, призводить до формування центральної сенситизації тригемінальних нейронів другого порядку, збільшується їх чутливість до периферичних стимулів. Крім того, системою трійчастого нерва іннервуються жувальні м'язи і деякі м'язи шиї. А також вже доведено існування загальної тригеміно-цервікальної системи, яка включає в себе аференти трійчастого нерва і три верхніх шийних сегмента спинного мозку. Формування центральної сенситизації у пацієнтів з мігренню і залучення тригеміно-цервікальної системи можуть служити анатомо-фізіологічною базою для розвитку цервікогенного головного болю у цих пацієнтів. У пацієнтів із більшою частотою ГБ напруга і болючість м'язів шиї виражені майже у 4 рази більше, ніж у пацієнтів з низькою частотою ГБ, що підтверджує патогенетичне значення м'язово-тонічних розладів у збільшенні представленості цервікогенного головного болю зі збільшенням частоти мігрени. Крім того, висока тонічна активність перикраніальних м'язів, швидше за все, є вторинною, тому що напруга цих м'язів не є частиною патогенезу мігрени.

Цей феномен, найбільш ймовірно, пов'язаний з дисфункцією антиноцицептивних систем і тригеміно-цервікальної системи, що призводить до активації моторних нейронів і формування м'язово-тонічного синдрому і міофасціальної дисфункції в області голови і шиї [49].

На даний момент недостатньо вивчені захворювання і больові синдроми, які зустрічаються разом з мігренню, і в силу передбачуваних загальних патогенетичних механізмів можуть вважатися коморбідними до неї, а саме коморбідність мігрени і цервікогенного головного болю.

Якість життя пацієнтів залежить не тільки від основного захворювання мігрени, але і від коморбідних больових синдромів, що слід враховувати при призначенні терапії. Лікування коморбідних больових синдромів у пацієнтів з мігренню може поліпшити результати лікування захворювання, яке традиційно представляє складнощі для терапії. Важливо приділяти особливу увагу профілактиці у пацієнтів з епізодичною мігренню, скорочуючи кількість мігренозних днів. Необхідно використовувати комплексний підхід до таких пацієнтів, а дослідження механізмів коморбідності цервікогенного головного болю і мігрени відкриває нові можливості механізм-орієнтованої терапії в лікуванні цих станів.

В останні роки в патофізіології мігрени переважали дві основні теорії: судинна і тригеміно-васкулярна гіпотеза. Значний ряд досліджень свідчить про те, що мігрень – це не просто головний біль, а комплексний неврологічний розлад з різною клінічною маніфестацією [50]. Електрофізіологічні і нейровізуалізаційні дослідження дозволили побачити зміни в нейронних мережах центральної нервової системи, включаючи церебральну кору, стовбур мозку, гіпоталамус і таламус. Також залучаються периферичні і центральні відділи тригеміноваскулярної системи, які реалізують головний біль і передають сигнали про неї в мозок [51].

Мігрень – більшою мірою невральний, ніж судинний розлад, а судинні зміни виникають вторинно, як епіфеномен [52; 53]. Можливо, що

судинні ефекти мігренозного головного болю підтримуються завдяки синтезу і вивільненню пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, (Calcitonin Gene-Related Peptide – CGRP), який модулює сигнальні ноцицептори мозку [54].

Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, який виявлений в нейронах малого і середнього розміру в ганглії трійчастого нерва, вивільняється під час нападів мігрени [55].

Головний біль при нападі мігрени, який охоплює лобну, скроневу, тім'яну, потиличну і верхню шийні області, вважається наслідком активації тригеміно-судинної системи. Активація сплетіння ноцицептивних нервових волокон, які беруть початок у ганглії трійчастого нерва, іннервують кровоносні судини павутинної і твердої мозкових оболонок, включаючи верхній сагітальний синус і середню менінгеальну артерію, а також великі мозкові артерії [56 - 58].

Аксон терміналі ноцицептивних нервових волокон, які іннервують тверду мозкову оболонку містять вазоактивні нейропептиди CGRP, речовину P, нейрокінін А і пептид пітуїтарну аденілатциклазу [59 - 61], які вивільняються при стимуляції, викликаючи розширення дуральних і піальних судин [62 - 64].

Відомо, що мігрень включає активацію і сенсibiliзацію тригеміноваскулярних шляхів, а також стовбура мозку і діенцефальних ядер [65; 66]. Первинне порушення регуляції обробки сенсорної інформації може призвести до сукупності неврологічних симптомів, які впливають на наші відчуття. На теперішній час мігрень розглядають як стан мозку зі зміненою збудливістю [67 - 71].

Симптоми, що передують мігрени можуть виникати за багато днів до головного болю; це неврологічні симптоми, які за своєю природою не є ноцицептивними, що вказує на їх походження в головному мозку [72 - 74]. Залучення таламокортикальних мереж у механізмах мігрени підтверджується в дослідженні D.M. Lee та співавторів, в якому показано

при 3Т МРТ-скануванні з використанням воксельної морфометрії і трактографії залучення вищих модуляторних таламічних структур, таких як медіальні дорсальні ядра таламуса, в осіб з епізодичною мігренню, при цьому обсяг сірої речовини даних ядер тісно корелював з частотою мігренозних атак [75]. На додаток до цього розповсюджується кортикальна депресія, яка безпосередньо активує периферичні тригемінальні ноцицептори, як периваскулярні, так і менінгеальні. Експериментально індукована хвиля кортикальної депресії викликає вивільнення ряду факторів, таких як іони калію, глутамат, метаболіти арахідонової кислоти, що призводить до активації периваскулярних нейронів, з яких вивільняються оксид азоту і CGRP [76].

Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, являє собою нейропептид із 37 амінокислот. Виявлений 30 років тому, він утворюється в результаті альтернативного процесингу РНК гена кальцитоніну. CGRP має дві основні форми ( $\alpha$  і  $\beta$ ). Він належить до групи пептидів, які діють на незвичайне сімейство рецепторів. Ці рецептори складаються з рецептора, подібного рецептора кальцитоніну (CLR), пов'язаного з важливим білком, що модифікує активність рецептора (RAMP), який необхідний для виконання всіх функцій. CGRP є сильнодіючим судинорозширювальним засобом і має захисні механізми, які важливі при фізіологічних і патологічних станах серцево-судинної системи і загоєнні ран. CGRP в основному виділяється сенсорними нервами і, таким чином, бере участь у больових шляхах.

Доведена здатність антагоністів CGRP полегшити мігрень становить найбільший інтерес з точки зору розробки ліків, і терапевтичних стратегій [77]. У деяких дослідженнях виявлено взаємозв'язок між виміряними рівнями CGRP і соматичним, вісцеральним, невропатичним і запальним болем. Ці дані припускають, що CGRP може діяти як нейромодулятор в умовах болю без головного болю [78]. Периферичні нейрони тригемінального ганглія, що містять CGRP, є полімодальними ноцицепторами, які іннервують всі периферичні тканини і посилюють

аферентні імпульси в задні роги, тригемінальне каудальне ядро і ядро одиночного шляху, яке має проєкції на стовбур, мигдалину, гіпоталамус і таламічні ядра. Нейрони тригемінального ганглія, що містять CGRP, проєктуються на тригемінальне каудальне ядро і сегменти C1-C2, де CGRP взаємодіє з цими вторинними нейронами і передає больові сигнали зі стовбура мозку в таламус [79].

Таким чином, стовбур мозку відіграє ключову роль у патофізіології мігрени. Стимуляція стовбура викликається активацією тригеміноваскулярної системи з вивільненням CGRP і нейрогенним запаленням. Надалі активація стовбура асоційована зі зміною сприйняття, званим алодинією – станом, при якому не больові стимули сприймаються як больові, що пов'язано з вторинною нейрональною сенситизацією [80]. Шкірна алодинія голови асоціюється з сенситизацією сенсорних нейронів першого і другого порядку, тоді як нецефалічна алодинія – з сенситизацією нейронів третього порядку в задніх ядрах таламуса [81]. Алодинія також є фактором ризику розвитку повторного головного болю і хронізації мігрени [82]. Наявність алодинії збільшує ймовірність недостатньо адекватної відповіді на всі групи препаратів для купірування нападу [83]. Для уточнення сайтів впливу CGRP було проведено експериментальне дослідження у мишей з індукцією мігреноподібної фотофобічної поведінки. Периферичний вплив CGRP досліджувався за допомогою інтраперитонеального введення, центральний – за допомогою інтрацеребровентрікулярної ін'єкції.

Дослідження продемонструвало, що CGRP може впливати як на периферичні, так і на центральні структури різними механізмами, а також можлива трансмісія впливу CGRP на центральну нервову систему шляхом непрямої сенситизації периферичних нервів [84; 85].

Таким чином, CGRP є досить добре вивченим, широко розповсюдженим нейропептидом, залученим в центральні і периферичні механізми мігренозного процесу.

У даний час CGRP залишається найбільш активно вивчаємою мішенню для дослідження антимігренозних препаратів.

Досліджено кілька антагоністів CGRP для купірування нападів епізодичної мігрени, а також моноклональні антитіла для запобігання епізодичної і хронічної мігрени [86]. Вплив супутніх хронічних больових синдромів на рівень CGRP у пацієнтів з мігренню вивчений недостатньо.

### **1.3 Функціональний стан головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню за даними електроенцефалограми**

За останні кілька років аналіз біоелектричної активності мозку надав наукові докази, що підтверджують нейронну основу мігрени. Склалася думка, що діагностична цінність візуальної електроенцефалограми (ЕЕГ) при мігрени дуже низька. Діагностика мігрени повністю була заснована на клінічних критеріях. Але завдяки використанню новітніх методів аналізу і впровадженню кількісної ЕЕГ (кЕЕГ), її роль в останні кілька років була повністю переоцінена у виявленні тонких дисфункцій церебральної активності. Корисність ЕЕГ у патофізіології мігрени була підтверджена лише у дослідженнях останніх років [87 - 89].

При візуальному аналізі електроенцефалограми пацієнтів з мігренню у міжнападному періоді не виявляється значних змін, спектральний аналіз демонструє підвищену потужність в дельта-діапазоні в лобно-центральных областях [90], також зміни в альфа-, бета-, тета- діапазонах, і міжполушарну асиметрію альфа-діапазону [91 - 93].

Було висловлено припущення, що напади мігрени починаються на корковому рівні [94 - 96]. Раніше було показано, що рівні синхронізації кіркової активності під час зорової стимуляції у пацієнтів з мігренню відрізняються від таких у контрольної групи [97; 98].

Попередні дослідження показують аномальну активність кори головного мозку у пацієнтів з мігренню, особливо в інтеріктальній фазі [99]; потужність і когерентність ЕЕГ, за винятком ефективного зв'язку в лобно-

потиличній мережі, нижче в інтеріктальних пацієнтів, ніж у контрольній групі. Тобто пацієнти з мігренню в інтеріктальній фазі демонстрували гіпозчеплення у фронтальній і центральньо-задній мережах і гіперзчеплення в лобно-потиличній мережі [100].

#### **1.4 Основні принципи та методи лікування мігрені**

Лікування мігрені включає лікування гострого нападу головного болю та превентивну (профілактичну) терапію. Пацієнтам також рекомендуються заходи з модифікації способу життя для зменшення тригерів мігрені.

Інформування пацієнта щодо суті захворювання, факторів, що провокують напади головного болю, основних принципів лікування, дозволяє забезпечити більшу прихильність до терапії та модифікації способу життя, допомагає контролювати перебіг захворювання.

Модифікація способу життя рекомендована для зменшення тригерів мігрені (наприклад, недосипання, втома, стрес, певна їжа, використання судинорозширювальних засобів). Пацієнти мають припинити прийом будь-яких ліків, які можуть посилювати їх головний біль. При підозрі, що оральний контрацептив або замісна гормональна терапія є тригером, необхідно замінити або припинити, якщо це можливо, їх використання на певний період [101]. Хворі на мігрень мають ризик розвитку серцево-судинних захворювань, який посилюється при палінні та використанні оральних контрацептивів [102; 103].

Ведення щоденника головного болю допомагає спостерігати за перебігом захворювання і виявляти індивідуальні тригери.

##### **1.4.1 Лікування гострого нападу мігрені**

Цілі лікування нападу мігрені полягають у швидкому і послідовному звільненні від головного болю (або значному полегшенні болю) та пов'язаних з ним симптомів із стійкою відповіддю протягом 24 годин, відновленні повсякденної активності, зниженні потреби у повторних дозах



чи додаткових препаратах, зменшенні або відсутності побічних ефектів, зниженні витрат, пов'язаних з мігренню [104].

Субоптимальна невідкладна терапія пов'язана з більш вираженим зниженням повсякденної активності, обумовленим мігренню, та ризиком прогресування захворювання [105].

Госпіталізація з приводу мігрени може бути показана у випадку лікування важкої нудоти, блювання та подальшого зневоднення, для лікування важкого, рефрактерного мігренозного болю (тобто мігренозного статусу), для детоксикації від надмірного використання комбінованих анальгетиків, триптанів [106].

Медикаментозна терапія залежить від тяжкості нападу, ступеня дезадаптації пацієнта, супутніх симптомів, таких як нудота та блювання, супутніх захворювань та реакції пацієнта на лікування. Удосконалено стратифікований підхід, що ґрунтується на терапевтичних потребах пацієнта, а також поетапний підхід [107].

Препарати для лікування нападу мігрени обираються в залежності від тяжкості головного болю. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), неопіоїдні анальгетики, ацетамінофен або комбінації анальгетиків з кофеїном (наприклад, аспірин + ацетамінофен + кофеїн) рекомендовано використовувати при нападах легкого та середнього ступеня тяжкості. Специфічні для мігрени препарати, антагоністи пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, (гепанти), селективні агоністи рецепторів серотоніну 5HT<sub>1F</sub> (дитани) при нападах середнього або важкого ступеня та приступах легкого та середнього ступеня тяжкості, які погано реагують на неспецифічну терапію [108].

Невідкладні методи лікування розділяються на ефективні і ймовірно, ефективні. До лікування із встановленою ефективністю відносяться препарати специфічної терапії: триптани, похідні ерготаміну, гепанти, ласмідітан, і неспецифічної терапії: НПЗП (аспірин, пероральний розчин целекоксибу, диклофенак, ібупрофен, напроксен), комбіновані анальгетики,

які містять ацетамінофен з аспірином і кофеїном. Ерготамін та інші форми дигідроерготаміна відносять до ймовірно ефективної специфічної терапії мігрені. Такі НПЗП, як флурбіпрофен, кетопрофен, кеторолак внутрішньовенно і внутрішньом'язово відносять до ймовірно ефективної неспецифічної терапії гострого нападу. Магній внутрішньовенно, ізотептенвмісні сполуки, протиблювотні засоби (хлорпромазин, дроперидол, метоклопрамід, прохлорперазин, прометазин) є терапією, яка ймовірно полегшує мігренозний головний біль. [109 - 116].

Невідкладна терапія також може бути класифікована як терапія першої лінії, другої лінії, третьої лінії та додаткова терапія. Препарати на кожному етапі підбираються на основі ефективності, переносимості, безпеки, вартості та доступності.

Препарати першої лінії: НПЗП (ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен, диклофенак калію); інші прості анальгетики (парацетамол); протиблювотні засоби (домперидон, метоклопрамід). Препарати другої лінії: триптани (суматриптан, золмітриптан, алмотриптан, елетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан). Препарати третьої лінії: гепанти (уброгепант, римегепант); дітани (ласмідітан).

При відсутності або недостатній терапевтичній відповіді принаймні у трьох послідовних нападах препаратів першої лінії, або їх використання протипоказане, рекомендовано перехід до використання препаратів другої лінії.

Триптани реалізують свою дію через активацію 5HT<sup>1F</sup>-підтипу серотонінових рецепторів, що призводить до інгібування тригеміноваскулярної системи та придушення вивільнення пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, основного медіатора мігренозного головного болю. Призначення триптанів у 30% випадків не купірує напади головного болю [117]. Хоча деякі дослідження показали, що особи, у яких початковий прийом триптану є неефективним, мають кращу відповідь після переходу на інший препарат із класу триптанів [118], ряд досліджень не

виявили зв'язку між зміною режиму лікування триптанами та покращенням результатів [119]. У випадку, коли пацієнти не реагують на початкову терапію триптанами, або вона протипоказана, для специфічної терапії мігрени можливо використання гепантів (ubrogepant [120 - 122] або rimegepant [123 - 125]) або дітану (lasmiditan [126; 127]). Ласмідітан – перший представник класу дітанів – перспективного класу препаратів, що вибірково впливають на 5HT<sup>1F</sup>-підтип серотонінових рецепторів, інгібує вивільнення пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, і не надає периферичної судинозвужувальної дії. Ласмідітан є єдиним дітаном, схваленим для екстреного лікування мігрени. Особи, які приймають ласмідітан, можуть бути не в змозі самостійно оцінити свої навички керування і не повинні керувати механізмами протягом як мінімум 8 годин після прийому. Доступність дітанів і гепандів в даний час дуже обмежена. Уброгепант та римегепант – єдині схвалені гепанти нового класу, антагоністи рецепторів для CGRP.

Також існують дослідження, в яких пропонують нейромодуючі пристрої для лікування нападу мігрени, а саме електричну стимуляцію трійчастого нерва [128], неінвазивну стимуляцію блукаючого нерва [129], дистанційну електричну нейромодуляцію [130] та одноімпульсну транскраніальну магнітну стимуляцію [131].

#### **1.4.2 Превентивна (профілактична) терапія**

Цілі профілактики мігрени полягають у зменшенні частоти нападів, тяжкості, тривалості та ступеня обмеження повсякденної активності, поліпшенні реакції на невідкладну терапію та уникненні її ескалації, зменшенні залежності від погано сприймаємих, неефективних чи небажаних невідкладних методів лікування, зменшенні загальних витрат, пов'язаних з лікуванням мігрени, поліпшення якості життя, зменшення пов'язаних з головним болем дистресу та психологічних симптомів [132 - 134].

Профілактичне лікування показано, якщо напади мігрені значно порушують повсякденне життя пацієнтів, незважаючи на оптимізовану невідкладну терапію, при частих атаках ( $\geq 4$  разів на місяць), якщо надмірно використовуються медикаментозні методи лікування під час нападу або виникають небажані явища під час лікування, при бажанні пацієнта. Профілактику також слід призначати при веденні пацієнтів з деякими рідкісними підтипами мігрені, включаючи геміплегічну мігрень, мігрень з ауурою стовбура головного мозку, мігрень із тривалою ауурою, а також з мігренозним інсультом в анамнезі, навіть за низької частоти нападів.

Препарати першої лінії: бета-блокатори (атенолол, бісопролол, метопролол, пропранолол); блокатор рецепторів ангіотензину II (кандесартан); протисудомне (топірамат); моноклональні антитіла до пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (еренумаб, фреманезумаб, галканезумаб, ептінезумаб). Препарати другої лінії: трициклічний антидепресант (амітриптилін); антагоніст кальцію (флунарізін); протисудомне (вальпроат натрію). Препарати третьої лінії: ботулінічний токсин (Онаботулотоксин А) [135].

При профілактичному лікуванні рекомендовано застосовувати препарати з доведеною ефективністю, починаючи лікування з монотерапії, препарати призначаються в адекватних терапевтичних дозах протягом достатнього для розвитку клінічного ефекту часу (від 3 місяців та більше). Для лікування моноклональними антитілами, націленими на CGRP або його рецептор, ефективність слід оцінювати лише через 3-6 місяців, для онаботулотоксину А ефективність слід оцінювати через 6-9 місяців [136]. За відсутності ефекту необхідно скасувати обраний профілактичний засіб та використовувати інший препарат чи комбінацію лікарських засобів. При досягненні ефекту необхідно тривале (6-12 місяців) використання обраного профілактичного засобу. Профілактична терапія зазвичай триває 6-12 місяців, потім роблять спробу поступової відміни препарату(ів) або повільно знижують їх дозування [135].

При виборі профілактичного засобу беруться до уваги супутні та коморбідні захворювання. Зокрема, слід обирати препарат, який також ефективний при лікуванні супутньої патології.

Мірою для кількісної оцінки ступеня успіху профілактичного лікування є підрахунок процентного скорочення кількості днів з мігренню на місяць або днів із головним болем середньої та сильної інтенсивності на місяць (принаймні на 50% при епізодичній мігрени та не менше ніж на 30% при хронічній мігрени).

Хоча профілактичне лікування можна розділити на варіанти першого, другого та третього ряду, однак вибір ліків та порядок їх застосування залежать від місцевих практичних рекомендацій та місцевої доступності, вартості та політики відшкодування витрат.

Препаратами першої лінії є бета-блокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності (атенолол, бісопролол, метопролол або пропранолол), топірамат і кандесартан. Якщо вони не допомагають, препарати другої лінії включають флунаризин, амітриптилін і вальпроат натрію, хоча вальпроат натрію суворо протипоказаний жінкам дітородного віку, що значно обмежує його застосування при мігрени [135].

Препарати, що впливають на CGRP, є перспективною групою препаратів для профілактики та лікування нападів мігрени. До них відносяться препарати третьої лінії: еренумаб, фреманезумаб, галканезумаб та ептинезумаб. Ці антитіла раніше були рекомендовані для профілактичного лікування резистентної мігрени, а за останні кілька років схвалені для першої лінії профілактичної терапії [137].

Фреманезумаб – це повністю гуманізоване моноклональне антитіло (zareestrowane для використання в Україні), спрямоване проти  $\alpha$ - та  $\beta$ - кальцитонін-споріднених поліпептидів (CGRP) [138]. Воно використовується для профілактичного лікування мігрени, і було показано, що воно ефективне у пацієнтів, які страждають на чотири або більше нападів на місяць [139].

Антитіла, орієнтовані на пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, або його рецептор, є єдиним профілактичним лікуванням, розробленим спеціально для мігрені. Таким чином ці антитіла показали позитивні результати в клінічних випробуваннях, але не є ефективними для всіх пацієнтів, тому розробляються нові фармакологічні мішені.

Ряд немедикаментозних профілактичних методів лікування можна використовувати або як доповнення до невідкладних та профілактичних препаратів, або замість них, якщо застосування ліків протипоказане. Деякі дані підтверджують використання неінвазивних нейромодуючих пристроїв [140], біоповедінкової терапії [141] і акупунктури [142].

### **1.5 Висновки до розділу 1**

Мігрень є одним з найчастіших захворювань людства, що може призводити до втрати дієздатності. Її часто супроводжують коморбідні та супутні захворювання, що збільшує загальний тягар для пацієнтів з мігренню, знижує якість життя та додає економічних витрат. Біль та дискомфорт у шиї і напруга перикраніальних м'язів часто спостерігаються у хворих на мігрень та можуть викликати цервікогенний головний біль, диференційна діагностика якого з мігренню ускладнюється через значний збіг симптоматики, що зазвичай призводить до неправильного діагнозу і неефективного лікування. В останні десятиріччя встановлено, що CGRP відіграє ключову роль в патофізіології мігрені та є одним з провідних компонентів ініціації, підтримання і хронізації мігрені і може розглядатися як потенційний біомаркер в діагностиці мігрені. Також CGRP залишається головною мішенню для декількох класів антимигренозних препаратів як для лікування гострого нападу, так і специфічної превентивної терапії. Але його роль, як діагностичного та диференційно діагностичного біомаркера в клінічній практиці недостатньо з'ясована, недостатньо вивчений його рівень при наявності супутніх больових синдромів, що і обумовило мету і задачі нашого дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

**2.1 Матеріали дослідження.** Дослідження проводилось на базі ТОВ «Доктор Алекс ЛТД» на підставі договору про науково-практичне співробітництво між ТОВ «Доктор Алекс ЛТД» та кафедрою невропатології та нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, також на базі ТОВ фірма «Вірола» на підставі протоколу про науково-практичне співробітництво між ТОВ фірма «Вірола» та кафедрою невропатології та нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти з метою проведення дослідження біологічного матеріалу, визначенні кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду сироватки крові людини в рамках виконання дисертаційної роботи.

У дослідженні прийняли участь 112 пацієнтів, з них 28 чоловіків і 84 жінки, віком від 18 до 58 років. Пацієнти були розділені на три групи. Група I включала 42 пацієнта (чоловіки/жінки – 6/36) з епізодичною мігренню (з типовою аурою 8 і без аури 34 пацієнта) та супутніми болями в шиї. До II групи були віднесені 35 пацієнтів (чоловіки/жінки – 10/25) з епізодичною мігренню (з аурою 9 і без аури 26 пацієнтів) без болю в шиї. III група включала 35 пацієнтів (чоловіки/жінки – 12/23) із цервікогенним головним болем (ЦГБ) та болем у шиї. Епізодичну мігрень діагностували згідно з Міжнародною класифікацією головного болю – 3-е видання [3].

Тривалість захворювання для I групи склала від 11 до 44 років ( $16,4 \pm 1,3$ ), частота  $25,6 \pm 1,5$  днів з головним болем за 3 місяці; у II групі захворювання тривало від 1 до 23 років ( $9,3 \pm 1,1$ ), частота  $25,1 \pm 1,9$  днів з головним болем за 3 місяці. Біль у шиї оцінювалася протягом 3 місяців.

Критеріями виключення були: інший первинний або вторинний головний біль, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсульт в анамнезі, цукровий діабет, інші больові синдроми, вагітність. Для

визначення лабораторних показників обстежено 20 умовно здорових осіб віком від 18 до 42 років без больових синдромів.

Серед пацієнтів з мігренню ніхто не приймав препарати для превентивного лікування.

Робота виконана відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людини як об'єктом дослідження». Перед включенням у дослідження пацієнтам та їх родичам повідомляли протокол дослідження та підписували добровільну інформовану згоду.

## **2.2 Методи дослідження**

Усі пацієнти обстежені за розробленою нами схемою за допомогою спеціальної діагностичної карти. Використовувалися наступні методи: клініко-неврологічне, вертебро-неврологічне дослідження і соматичне обстеження, нейропсихологічне, вегетологічне, дослідження пептиду, пов'язаному з геном кальцитоніну  $\beta$ -ізоформа (calcitonin gene related peptide, CGRP) плазми крові, інструментальні дослідження, статистичне дослідження. За необхідності проводили консультації суміжних фахівців.

### **2.2.1 Клініко-неврологічне дослідження**

Клініко-неврологічне дослідження проведено за стандартною методикою і включає аналіз скарг пацієнта, даних його анамнезу, дослідження мови, функцій черепно-мозкових нервів, рухової, чутливої і координаторної систем. При зборі скарг і анамнезу використовувалась розроблена нами діагностична карта головного болю (Додаток А), де зверталась увага на особливості головного болю, уточнювався його характер, локалізація, інтенсивність, тривалість, частота, провокуючі чинники, наявність супутнього болю у шиї і додаткові симптоми, що супроводжують напад головного болю. Всі пацієнти були обстежені на першому візиті та після закінчення курсу терапії через 2 і 6 тижнів. Всім



пацієнтам було проведено стандартне соматичне обстеження. Для постановки діагнозу використовувалася термінологія і діагностичні критерії відповідно до МКХ-10, МКГБ-3, а також загальноприйнятих в Україні класифікації цефалгій.

### **2.2.2 Вертебро-неврологічне дослідження**

Вертебро-неврологічне дослідження складалось з візуальної діагностики порушень статичної і динамічної опорно-рухової системи, мануальної діагностики за класичною методикою К. Левіта [143], м'язового тестування з дослідженням м'язової функції, кінестетичного дослідження з кількісною оцінкою виразності м'язового синдрому за методикою І.Г. Саліхова (1987) [144 - 146].

При дослідженні опорно-рухової функціональної системи (хребта і суглобів) уточнювали статико-динамічні порушення і вади біомеханічного патерна, виявляли вертеброгенні м'язово-тонічні і міофасціальні синдроми м'язів голови та шийно-плечового регіону.

Проводилася візуальна діагностика біомеханічних порушень: оцінювалося положення голови (кривошия), порушення ходи, плоскостопість, сколіоз, порушення постави, синдром короткої ноги, положення сидячи (положення голови, сутулість), положення голови і шиї відносно тулубу при огляді збоку.

За допомогою функціонального м'язового тесту оцінювали стан м'язів. Досліджували зміну розтяжності, ділянки болючості, підвищеного тону м'язів і наявність тригерних точок.

Положення пацієнта під час об'єктивного обстеження з визначенням об'єму активних рухів шиї – сидячи на кушетці чи стільці. Досліджувалась ротація, нахил у бік, згинання і розгинання у шийному відділі хребта. Враховували обсяг активних рухів у шийному відділі хребта у нормі: згинання – 45°, розгинання – 50°, нахили в сторону – 45°, ротація – 75°.

При згинанні/розгинанні визначається розтяжність передніх та задніх м'язів шиї. При порушенні згинання хребта в шийному відділі виявляється міофасціальна дисфункція з хворобливими м'язовими ущільненнями у верхній частині трапецієподібного м'яза, м'язі, що піднімає лопатку, ремінних м'язах, напівостистих, потиличних м'язах, так як саме вони приймають участь в згинанні шиї.

При обмеженні розгинання тригерні точки виявляються у грудино-ключично-соскоподібному м'язі, передніх сходових м'язах. Якщо виявляється обмеження нахилу убік – всі м'язові блоки локалізуються на протилежній стороні в середньому та передньому сходових м'язах, у верхніх пучках трапецієподібного м'яза, у грудино-ключично-соскоподібному м'язі.

При обмеженні повороту голови на своєму боці страждає грудино-ключично-соскоподібний м'яз, верхні пучки трапецієподібних м'язів. На протилежній – ремінний м'яз голови та шиї, нижній косий м'яз голови.

Пальпацію проводили лобного, скроневих, жувальних крилопіднебінних, драбинчастих м'язів, нижніх косих м'язів голови, ремінних м'язів голови і шиї, прямих м'язів голови, м'язів, піднімаючих лопатку, грудино-ключично-соскоподібних і трапецієподібних м'язів. Пальпація виконується невеликими круговими рухами другим і третім пальцями, натисканням на відповідні ділянки.

Кінестетичне дослідження м'язів складається з послідовної ковзної пошарової пальпації м'язів і дозволяє оцінити їх контури, конфігурацію, тонус, наявність фіброзних змін, хворобливих вузликів, гіпо- та гіпертрофії і ступінь іррадіації болю (Додаток Б, таблиця Б.1). Перкусія задіяних в патологічний процес м'язів використовувалася для виявлення прихованих патологічних ділянок іррадіації болю. При цьому оцінювалися наступні показники за шкалою від 0 до 3 балів: виразність спонтанних болів, тонус м'язів, гіпотрофія м'язів, кількість вузликів міофіброза, болючість м'язів при пальпації, тривалість болючості м'язів і ступінь іррадіації болю при пальпації (Додаток Б, таблиця Б.2). Для кількісного вираження отриманих

при дослідженні даних використовувався індекс м'язового синдрому (ІМС), який визначається сумою балів суб'єктивних і об'єктивних ознак [147].

У нормі ІМС = 1, так як у здорової людини тонуус м'язів дорівнює 1 балу. На підставі ІМС виділяють три ступеня тяжкості м'язового синдрому: 1 ступінь (легка) – до 8 балів; 2 ступінь (середня) – від 9 до 15 балів; 3 ступінь (важка) – більше 15 балів.

### **2.2.3 Оцінка динаміки кількісних характеристик больового синдрому**

Динаміка кількісних характеристик больового синдрому проводилась за допомогою Візуальної аналогової шкали (ВАШ, VAS), згідно з якою пацієнти оцінювали інтенсивність больового синдрому нападу мігрені і/або цервікогенного головного болю, болю у шиї в діапазоні від 0 до 10 см. Вираженість болю 1-3 см оцінювалась, як легкий біль, 4-5 см – помірний біль, 6-7 см – сильний біль, 8-10 см – виражений біль [148; 149].

### **2.2.4 Діагностичні шкали**

Шкала MIDAS (оцінка інвалідності при мігрені) використовувалась для оцінки впливу мігрені на повсякденну активність і працездатність протягом 3 місяців [150].

Кількісну оцінку впливу тяжкості суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю проводили за допомогою «Тесту на головний біль» – «НІТ-6» ТМ [151], що є опитувальником, що дозволяє визначити ступінь впливу головного болю при повсякденній діяльності пацієнта. Кількість балів вказує на тяжкість негативного впливу головного болю на життя пацієнта. Анкета складається з шести запитань з п'ятьма можливими відповідями на кожне з них, що відповідає певній кількості балів.

Індекс інвалідності шиї [152]. Для оцінювання впливу болю в шиї на обмеження життєдіяльності пацієнта використовувалась шкала Neck Disability Index (NDI).

При заповненні першого розділу опитувальника, нами давалась рекомендація оцінити свій стан «на теперішній момент» (період, рівний, приблизно, одній добі, стан «на сьогодні».)

Опитувальник містить всього 10 розділів; в свою чергу, кожен з десяти розділів містить по 6 тверджень. Кожному твердженню привласнюють бал від 0 до 5 так, що першим твердженню відповідає 0, а останньому – 5. Так, наприклад, утвердженню першого розділу «зараз біль в шії помірна» відповідає 2 балам, а твердженню «зараз біль в шії досить сильна» – 3 бали.

Після того, як пацієнт заповнив опитувальник, обчислюють загальне число балів, підсумовуючи число балів по кожному розділу. Потім визначають ступінь обмеження життєдіяльності.

Обмеження життєдіяльності можна оцінити в балах або в процентах. Обмеження життєдіяльності в балах оцінюють за шкалою від 0 до 50, оскільки мінімальне число балів, яку можна набрати за шкалою, дорівнює 0, а максимальне – 50. Наприклад, пацієнт заповнив усі 10 розділів опитувальника, і сума балів дорівнює 16. Це означає, що його життєдіяльність обмежена на 16 балів.

Коли пацієнти пропускають один з розділів опитувальника, найчастіше – розділ «Водіння». У таких випадках, обмеження життєдіяльності оцінюють у відсотках. Для цього, суму балів поділяють на 45 (максимальне число балів, яку можна набрати, заповнивши 9 розділів опитувальника), множать на 100%. Наприклад, після заповнення пацієнтом 9 розділів опитувальника сума балів дорівнює 16. Тоді,  $16/45 \times 100\% = 35,55\%$ . Округливши дробове число до цілого отримаємо 36%.

Інтерпретація результатів в балах: 0 – 4 балів – немає обмеження життєдіяльності; 5 – 14 – обмеження легке; 15 – 24 – помірне; 25 – 34 – сильне; >35 – повне. Інтерпретація результатів у відсотках: 0% – 9% – немає обмеження життєдіяльності; 10% – 29% – обмеження легке; 30% – 49% – помірне; 50% – 69% – сильне; > 70% – повне.

Розлад настрою та депресія оцінені згідно з Шкалою депресії Бека (BDI). У цій техніці виділяють дві субшкали: пункти 1-13 представляють когнітивно-афективну складову (CA), а пункти 14-21 – складову соматичних проявів депресії (SP) [153]. Для оцінки рівня особистісної і реактивної тривожності була використана шкала тривожності Спілбергера-Ханіна [154].

Усі пацієнти заповнили щоденник головного болю, щоб розрахувати наявність або відсутність головного болю, частоту та тривалість головного болю, кількість днів з прийомом анальгетиків. Оцінювали кількість днів з головним болем протягом 3-х останніх місяців, кількість днів з прийомом анальгетиків на місяць.

### **2.2.5 Методики вивчення стану вегетативних функцій**

Для визначення особливостей вегетативної регуляції використовувалося вивчення вегетативного забезпечення діяльності. Схема дослідження включала оцінку скарг у балах пацієнта та об'єктивних вегетативних симптомів, виявлених лікарем, за допомогою опитувальника Вейна [155]. Сума балів за об'єктивними вегетативними симптомами і за суб'єктивними визначалася окремо. Результат 0-14 балів означав відсутність вегетативних порушень, 15-29 балів – помірні вегетативні порушення, 30 і більше балів – виражені вегетативні порушення.

### **2.2.6 Лабораторний метод дослідження рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP)**

Рівень CGRP визначався в плазмі крові методом імуноферментного аналізу за допомогою набору ELISA, де використовувався принцип сендвіч-ELISA (Elabscience® Human CGRP1( Calcitonin Gene Related Peptide 1) ELISA Kit, США). Цей комплект ELISA застосовується для кількісного визначення концентрації CGRP1 людини в сироватці, плазмі крові і інших біологічних рідинах.

Чутливість набору – 9,38 пг/мл, діапазон виявлення: 15,63-1000 пг/мл, коефіцієнт варіації становить <10%. Цей набір не має значної перехресної реакції або перешкод між людським CGRP1 та його аналогами.

Плазма крові збиралася з використанням ЕДТА, як антикоагулянта. Проби центрифугували протягом 15 хв при 1000 об/г при 2-8 °С протягом 30 хв після збору. Надосадована рідина збиралася для проведення аналізу. Гемолізовані зразки були виключені з аналізу ІФА. Зразки зберігати при температурі -20 °С, уникаючи повторних циклів заморожування-розморожування.

Комплект ELISA використовує принцип "сендвіч-ІФА". Пластина мікро-ІФА, надана в цьому наборі, попередньо покрита антитілом, специфічним до людського CGRP1. Стандарти або зразки додають у лунки для мікропластинних ІФА та об'єднують зі специфічним антитілом. Потім біотинільоване антитіло специфічне до людського CGRP1 та кон'югант пероксидази хрому, послідовно додають до кожної лунки мікропланшета та інкубують. Вільні компоненти змивають. Розчин субстрату додають у кожну лунку. Тільки ті лунки, які містять людський CGRP1, біотинільоване антитіло для виявлення та кон'югант Avidin-HRP будуть мати синій колір. Реакція фермент-субстрат припиняється додаванням стоп-розчину, і колір стає жовтим. Оптична щільність вимірюється спектрофотометрично на довжині хвилі 450 нм ± 2 нм. Значення оптичної щільності пропорційне концентрації людського CGRP1. Можна визначити концентрацію людського CGRP1 у зразках шляхом порівняння оптичною щільністю зразків зі стандартною кривою (Додаток В).

### **2.2.7 Інструментальні методи дослідження**

Пацієнтам із головним болем і супутнім болем у шиї була проведена рентгенографія шийного відділу хребта з функціональним навантаженням з метою виключення аномалій, важких дегенеративно-дистрофічних змін хребта, діагностики деформацій і нестабільності сегментів шийного відділу

хребта, гриж дисків та стиснення корінців. Дослідження проводилось у прямій і боковій проекціях, функціональна рентгенографія проводилася у положенні максимальної флексії і екстензії.

У пацієнтів I та III груп були діагностовані порушення м'язового тону у зв'язку зі сколіозом шийного і грудного відділів хребта різного ступеня тяжкості (29 пацієнтів), функціональні блокади суглобів шийного відділу хребта (31 пацієнт), що супроводжувались напруженою перикраніальних м'язів і рефлекторними м'язово-тонічними синдромами шийного відділу (цервікалгія, шийно-плечовий синдром).

Магнітно-резонансна томографія головного мозку і магнітно-резонансна томографія судин головного мозку проводились на високопольному томографі (1.5T) пацієнтам при підозрі на вторинний головний біль, для виключення аномалій розвитку судин головного мозку, артеріо-венозних мальформацій, пухлин.

Стан кровообігу у судинах вертебрально-базиллярного і каротидного басейнів оцінювали за допомогою ультразвукової доплерографії (УЗДГ) за стандартною методикою з функціональним навантаженням з метою виключення вроджених аномалій розвитку, атеросклеротичних змін судин, екстравазальної компресії. [156].

**Електроенцефалографічне дослідження (ЕЕГ).** Реєстрація електроенцефалограми (ЕЕГ) проводилася у звукоізолюваному приміщенні з використанням 24-х каналного електроенцефалографу (DX-системи®, Україна), з частотою дискретизації 400 Гц та 16-розрядною роздільною здатністю. Електроди прикріплялися за міжнародною системою 10–20.

Фоновий запис біоелектричної активності проводився в стані спокійного неспання при закритих очах, тривалістю 150 с, з використанням монополярних відведень із симетричних областей півкуль з референтним електродом. Проводилася проба тривалістю 150 с. з інтелектуальним навантаженням (зворотний рахунок в розумі: 1000, 993, 986, тощо), для виконання послідовних ментальних операцій.

Візуальний та спектральний аналіз ЕЕГ здійснювали за допомогою системи комп'ютерної ЕЕГ NeuroResearcher®*InnovationSuite* (Інститут Мі&Т, Україна).

При візуальному оцінюванні даних ЕЕГ керувалися прийнятими уявленнями про нормальну електроенцефалограму здорової людини [157].

При візуальному аналізі електроенцефалограми оцінювалась вираженість дифузних змін біоелектричної активності мозку, наявність локальних розладів коркового електрогенеза, вираженість домінуючого стійкого ритму. Аналізувались характеристики альфа-ритму: частота (до 9 Гц – низька, 10-11 Гц – середня, 11 Гц і вище – висока), амплітуда (менше 30 мкВ – низька, 50-60 мкВ – середня, більше 70 мкВ – висока), виразність модуляцій (добре сформовані веретена з періодичним зростанням і падінням амплітуди – чітка, незмінна амплітуда – слабо модульований ритм), стійкість (відсутність ділянок спонтанної редукції альфа-ритму), синусоїдальна або загострена форма альфа-коливань, збереження фронто-окціпітального градієнту, наявність білатерально-синхронної альфа-активності (спалахів коливань альфа-діапазону, які дещо перевищують основний амплітудний фон). При оцінюванні бета-ритму зважали на особливості зонального розподілу, амплітуду і виділяли дві його частотні складові, а саме бета-1 (14-20 Гц), бета-2 (20-40 Гц). Враховували характер повільнохвильової активності (тета- і дельта- діапазону) її розподіл в патерні (дифузний, білатерально-синхронний), особливості зонального розподілу. Описували дифузні або білатерально-синхронні загострені потенціали альфа- або бета-діапазонів, регіональні амплітудні відмінності. Проводили функціональну пробу «відкривання очей», пробу гіпервентиляції протягом 180 с.

Спектральний аналіз ЕЕГ дозволив кількісно оцінити рівень активності (ритми) в різних частотних діапазонах. Для кожного діапазону частот: Delta ( $\delta$ ), Theta ( $\theta$ ), Alpha ( $\alpha$ ), Beta<sub>1</sub> ( $\beta_1$ ), Beta<sub>2</sub> ( $\beta_2$ ) розраховувалась спектральна потужність діапазону, яка виражена у відносних значеннях, як



частина (у %) від загальної потужності спектру. Для спектрального аналізу ЕЕГ вибирали безартефактні, стаціонарні ділянки ЕЕГ тривалістю 35-45 с – у стані «спокійного неспання». Для аналізу проби зворотного рахунку у розумі – ділянку 35-45 с, максимально близько до кінця запису.

### **2.2.8 Статистичний аналіз**

Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного пакету Statistica (версія 10.0). Описова статистика для досліджуваних параметрів надана як середнє значення і стандарт похибки середнього значення ( $M \pm m$ ) та медіана і значення нижнього та верхнього квантилю ( $Me [LQ; UQ]$ ). Статистичний аналіз проводили з рівнем довіри 95%. Значення  $p$  менше 0,05 вважали статистично значущим. Для перевірки на нормальність розподілу змінних був використаний тест Колмогорова-Смірнова. Для порівняння середніх значень були застосовані критерій Краскала-Уоліса, тест Манна-Уїтні. Різниця середніх значень показників у групах підтверджена непараметричним дисперсійним аналізом ( $p < 0,05$ ). Для попарного порівняння груп використовували тест Шеффе.

Визначення набору показників, які мають найбільший вплив на CGRP проводилось за допомогою процедури DataMining (Feature Selection and Variable Screening). Оцінка взаємозв'язку між характеристиками була встановлена за допомогою параметричного критерія Пірсона і непараметричного критерія Спірмена. Метод Класифікаційних дерев для прогнозування кількості днів з головним болем за 3 місяці. ROC аналіз проводився за допомогою інтерактивного веб-додатку easyROC: a web-tool for ROC curve analysis (ver. 1.3.1) URL-<http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/#tab-1036-3>

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ЕПІЗОДИЧНОЮ МІГРЕННЮ

#### 3.1 Клініко-неврологічні характеристики, ступінь впливу головного болю на повсякденну активність у пацієнтів з епізодичною мігренню та цервікалгією

У дослідженні прийняли участь 112 пацієнтів, з них 28 чоловіків і 84 жінки, віком від 18 до 58 років (середнє значення  $42,5 \pm 15,5$  років) з головним болем: епізодичною мігренню – 77, цервікогенним головним болем 35.

В якості провокаторів мігренозного головного болю наші пацієнти вказували емоційний стрес – 61 (79,2%), недостатній сон – 38 (49,3%), подовжений сон – 22 (28,6%), обмеження об'єму рухів у шиї, рух у шиї, незручне положення шиї або біль у шиї – 34 (44,1%), фізичний стрес – 15 (19,5%), нерегулярне харчування – 47 (61%), зміни погоди – 39 (50,6%), менструація – 37 (60,6%), різкі запахи – 35 (45,5%), деякі харчові продукти – 19 (24,7%).

У продромальному періоді нападу мігрені за 1-2 доби окремих пацієнтів турбували зміни самопочуття, проте більшість не мали ніяких симптомів напередодні (табл. 3.1).

*Таблиця 3.1*

#### Характеристика продромальних симптомів нападу мігрені у досліджуваних пацієнтів з епізодичною мігренню.

Симптом	Кількість пацієнтів, n=77
Слабкість, сонливість, втомлюваність	19 (24,7%)
Зміни настрою, занепокоєння, тривога, роздратованість	23 (29,9%)
Напруження м'язів шиї	29 (37,6%)

продовж. табл. 3.1

Симптом	Кількість пацієнтів, n=77
Зниження концентрації уваги	11 (14,3%)
Порушення сну	2 (2,6%)
Набряклість кінцівок	12 (15,5%)
Підвищення шкірної чутливості	8 (10,4%)

Більшість пацієнтів – 60 (77,92%) мала напади мігрені без аури, ауру перед нападом головного болю відмічали – 17 (22,08%).

Найбільш частими були візуальні симптоми, другими за частотою були сенсорні симптоми і стовбура аура, 1 пацієнт мав ауру без головного болю (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Характеристика симптомів аури нападу мігрені у досліджуваних пацієнтів з епізодичною мігренню**

Симптом	Кількість пацієнтів, n=77
Зорові симптоми, у тому числі позитивні (миготливі плями або смуги) та/або негативні (порушення зору).	16 (20,8%)
Чутливі симптоми, у тому числі позитивні (відчуття поколювання) та/або негативні (оніміння).	2 (2,6%)
Запаморочення, шум у вухах, хиткість при ході, порушення вимови.	2 (2,6%)
Зорова аура без головного болю.	1 (1,3%)

Типова візуальна аура починалась з мерехтливої незабарвленої зигзагоподібної лінії в центрі поля зору і впливала на центральний зір, поступово прогресуючи до периферії однієї півкулі і часто залишаючи скотому. Скарги на сенсорну ауру односторонню зі зміною сторін

пред'являли 2 пацієнта. У першого відчуття оніміння починались у пальцях руки і одночасно губах і язиці, а потім просувались до плеча, назустріч одне одному. У другого відчуття оніміння починалось з ноги і відчувалось у половині тіла, потім просувалось по руці, залучаючи обличчя та язик.

Поряд із зоровими, чутливими та мовними порушеннями перед нападом головного болю 2 пацієнта пред'являли скарги на запаморочення, шум у вухах, хиткість при ході.

Одна пацієнтка з підліткового віку до 35 років мала напади епізодичної мігрені з візуальною аурою. Хоча на момент огляду напади головного болю не турбували протягом 5 років, вона відмічала 1 раз на місяць виникнення зорових порушень у вигляді миготливих плям, які тривають 30-40 хвилин.

Напади головного болю характеризувались вираженою інтенсивністю від 8 до 10 балів за шкалою ВАШ – (84,42%) або сильною інтенсивністю, проте не нижче 7 балів за шкалою ВАШ – 12 (15,58%).

Головний біль тривав від 4 до 12 годин у 48 (62,34%), подовжений перебіг нападу від 12 до 72 годин відмічали 29 (37,66%).

Під час нападу мігрені головний біль у досліджуваних пацієнтів з епізодичною мігренню був високої інтенсивності, односторонній зі зміною сторін, що охоплює половину голови і локалізується в області чола і скроні, навколо ока, або двосторонній у лобно-скроневої області, мав пульсуючий або давлючий характер, супроводжувався нудотою, фотофобією, фонофобією і посилювалися при фізичному навантаженні.

Частина пацієнтів мала супутню симптоматику у стадії головного болю (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Характеристика симптомів стадії головного болю у досліджуваних пацієнтів з епізодичною мігренню**

Симптом	Кількість пацієнтів, n=77
Односторонній біль зі зміною сторін в області чола, скроні, навколо ока	55 (71,43%)
Двосторонній біль у лобно-скроневої області	24 (31,17%)
Пульсуючий головний біль	66 (85,71%)
Давлючий головний біль	13 (16,88%)
Головний біль, що посилюється при фізичному навантаженні	38 (49,35%)
Нудота	44 (57,14%)
Блювота	21 (27,27%)
Зорові порушення	26 (33,76%)
Біль в одному оці або орбітальної області	15 (19,48%)
Почервоніння ока, слезотеча, набряк орбітальної області	9 (11,68%)
Запаморочення	6 (7,79%)
Закладеність вуха	8 (10,39%)
Біль у шийному відділі хребта	22 (28,57%)
Біль віддає в руку, лопатку, шию	4 (5,19%)
Відчуття «шапки» або «обруча»	15 (19,48%)

Після припинення головного болю частина пацієнтів страждали на втомленість і сонливість – 23 (29,87%), зниження концентрації уваги – 10 (12,99%), відчуття тяжкості у голові – 11 (14,29%) подавленість і емоційне виснаження – 10 (12,98%), порушення координації рухів – 2 (2,59%).

42 пацієнта з епізодичною мігренню мали супутній біль у шиї у інтеріктальному періоді, відчуття скутості у шиї і надпліччях, обмеження обсягу активних рухів у шийному відділі хребта (54,54%), біль у грудному відділі хребта з відчуттям скутості – 20 (25,97%). Зазначені скарги посилювались під час рухів шиї, після тривалих статичних навантажень, переохолодження, зміни погоди і після психоемоційного навантаження.

За цією ознакою всі пацієнти з епізодичною мігренню були розподілені на дві групи: I група – 42 пацієнта (чоловіки/жінки – 6/36) з супутньою цервікалгією, II група – 35 пацієнтів (чоловіки/жінки – 10/25) без болю в шиї. 35 пацієнтів з цервікогенним головним болем були залучені до III групи (чоловіки/жінки – 12/23) дослідження.

Серед досліджуваних пацієнтів переважала вікова група від 30 до 39 років (табл. 3.4), більшість пацієнтів з головним болем – жінки (84 пацієнтки - 75%).

Таблиця 3.4

**Розподіл досліджуваних пацієнтів за групами та віком**

Група	Вікова група				Всього
	18 – 29 років	30 – 39 років	40 – 49 років	50 – 56 років	
Група I	8 (7,14%)	17 (15,18%)	12 (10,71%)	5 (4,46%)	42 (37,50%)
Група II	11 (9,82%)	17 (15,18%)	6 (5,36%)	1 (0,89%)	35 (31,25%)
Група III	10 (8,93%)	13 (11,61%)	9 (8,04%)	3 (2,68%)	35 (31,25%)
Всього	29 (25,89%)	47 (41,96%)	27 (24,11%)	9 (8,04%)	112 (100%)

Результати дослідження показали, що інтенсивність болю під час нападу головного болю статистично не відрізнялись між пацієнтами I-ї та II-ї групи, і була нижча у III групі (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Інтенсивність нападу головного болю у пацієнтів досліджуваних груп, оцінена за шкалою ВАШ (p=0,000001)**

	Група I (n=42)	Група II (n=35)	Група III (n=35)
M±m	8,62±0,15	8,34±0,15	6,71±0,21
Me	8,50	8,00	7,00
[LQ; UQ]	[8,00; 9,00]	[8,00; 9,00]	[6,00; 8,00]

При аналізі впливу мігрені на повсякденну активність за шкалою MIDAS встановлено, що у I групі більш виражене зниження дієздатності, ніж у II групі (таблиця 3.6).

Пацієнти I групи зазначали більшу кількість днів, коли не займалися робочими, домашніми справами, мали знижену працездатність, пропустили сімейні або громадські заходи, активний відпочинок.

Для оцінювання достовірності відмінностей між групами використаний критерій Манна-Уїтні. Виявлена суттєва статистична різниця загальної кількості балів за шкалою MIDAS, кількості пропущених навчальних чи робочих днів через головний біль і кількості днів, в які не займалися домашніми справами або домашніми завданнями через головний біль.

Таблиця 3.6

## Аналіз впливу мігрені на повсякденну активність за останні 3 місяці за шкалою MIDAS у пацієнтів I та II груп

Показник	Група I, n=42		Група II, n=35		p-value
	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]	p=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]	p=0,6824
Кількість днів, в які не займалися домашніми справами/ 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]	p=0,0117
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]	p=0,4771
Кількість днів, коли головний біль перешкоджає участі у 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]	p=0,3261
Загальна кількість балів за шкалою MIDAS	38,36±2,27	36,00 [30,00; 45,00]	29,63±2,72	30,00 [19,00; 35,00]	p=0,0049



Розподіл за ступенем зниження повсякденної активності відрізнявся в I та II групах. Значне обмеження у зв'язку з мігренню відчувала більшість пацієнтів I групи (табл. 3.7).

*Таблиця 3.7*

**Характеристика розподілу кількості пацієнтів з епізодичною мігренню за ступенем зниження повсякденної активності за шкалою MIDAS**

Ступінь зниження повсякденної активності за шкалою MIDAS	I група (n=42)	II група (n=35)
I. Відсутність або мінімальне зниження повсякденної активності (0-5 балів)	0 (0%)	2 (2,59%)
II. Незначне обмеження повсякденної активності (6-10 балів)	0 (%)	2 (2,59%)
III. Виражене обмеження повсякденної активності (11-20 балів)	5 (6,49%)	6 (7,79%)
IV. Значне зниження повсякденної активності (більше 21 бала)	37 (48,05%)	25 (32,46%)

Більшість пацієнтів зі значним зниженням повсякденної активності мала супутній хронічний больовий синдром – цервікалгію.

Для порівняння ступеня впливу головного болю на повсякденну активність у пацієнтів з цервікогенним головним болем і пацієнтів з мігренню було проведено опитування за шкалою НІТ-6 у групах I, II, III (табл. 3.8).

**Характеристика ступеня впливу головного болю на повсякденну активність у пацієнтів I, II, III груп за допомогою шкали НІТ-6,  $p=0,000022$**

Група	M±m	Me [LQ; UQ]
Група I (n=42)	60,05±0,70	60,00 [56,00; 64,00]
Група II (n=35)	51,83±1,33	51,00 [47,00; 58,00]
Група III (n=35)	60,23±0,74	60,00 [58,00; 64,00]

Показник за шкалою НІТ-6 був значно вищий в I та III групах, ніж у II групі. Пацієнти вели щоденник головного болю, де реєстрували кількість днів з головним болем, кількість днів з прийомом анальгетиків (простих, комбінованих), триптанів, ерготаміну (табл. 3.9).

Ми бачимо, що кількість днів з головним болем за останні 3 місяці суттєво вище в I та III групі, ніж у II групі. Порівнюючи кількість днів з прийомом простих анальгетиків, можемо зазначити, що найвищий рівень у III групі, другий за частотою у I, найнижчий у II групі.

Кількість днів з комбінованими анальгетиками або триптанами спостерігалася найвищою в I групі, другою за частотою була III група, і у II групі реєструвалися найнижчі показники.

Пацієнти, що перевищували максимально допустиму кількість днів з прийомом знеболюючих на місяць належали до I групи – 8 (19,05%) і III групи – 6 (17,14%).

Це свідчить про те, що наявність додаткових больових синдромів у пацієнтів з епізодичною мігренню сприяє надмірному вживанню анальгетиків, особливо комбінованих препаратів.

При проведенні кореляційного аналізу Спірмена у пацієнтів з мігренню (I та II групи) був встановлений взаємозв'язок ( $p < 0,05$ ) між показниками MIDAS і НІТ-6 ( $r=0,3625$ ) і кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,3603$ ).

Таблиця 3.9

## Кількість днів з головним болем та анальгетиками у пацієнтів досліджуваних груп

Характеристики	Група I (n=42)		Група II (n=35)		Група III (n=35)		p-value
Жінки/чоловіки	36/6		25/10		23/12		
Середній вік (роки)	37,55		33,57		36,31		
	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	
Кількість днів з головним болем за 3 місяці	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]	p=0,0015
Кількість днів з простими анальгетиками 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]	p=1,0000
Кількість днів з комбінованими анальгетиками/ триптанами 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]	p=0,7184

### 3.2 Порівняльна оцінка психо вегетативних розладів у пацієнтів з епізодичною мігренню

Пацієнти з головним болем, залучені у дослідження, мали високий або середній рівень тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна. Більш високі показники реєструвалися переважно у осіб I та III груп, що може бути пов'язано з наявністю хронічного больового синдрому у м'язах шийно-плечового регіону (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

#### Результати оцінювання рівня тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна у пацієнтів досліджуваних груп

Досліджувані групи пацієнтів	Вид тривожності	Низька тривожність (до 30 балів)	Помірна тривожність (31-45 балів)	Висока тривожність (від 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 пацієнтів з епізодичною мігренню були підвищені показники особистісної і ситуативної тривожності, вони мали високий (40 пацієнтів, 51,95%) або середній (37 пацієнтів, 48,05%) рівні за шкалою Спілбергера-Ханіна.

Невелика кількість пацієнтів переважно з I та III груп мали депресивні симптоми (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Результати оцінювання рівня депресії за шкалою Бека у пацієнтів досліджуваних груп**

Досліджувані групи пацієнтів	Відсутність депресивних симптомів (0-9 балів)	Легка депресія (10-15 балів)	Помірна депресія (15-19 балів)	Виражена депресія (більше 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%)
III група, n=35	25 (71,43%)	8 (22,86%)	1 (2,85%)	1 (2,85%)

Переважає більшість пацієнтів з головним болем не мали депресивних симптомів.

У 23,88% серед I групи, 28,57% серед III групи були депресивні розлади, і тільки 5,72% пацієнтів II групи скаржилися на прояви депресії.

Були визначені середні показники ситуаційної і особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна і середні показники депресивної симптоматики за шкалою депресії Бека (табл. 3.12).

При порівнянні середніх значень показників психічного статусу пацієнтів виявлено, що найвищі показники ситуативної і особистісної тривожності були у III групі пацієнтів з цервікогенним головним болем, високий рівень тривожності був характерний для пацієнтів I групи з епізодичною мігренню і супутнім болем у шиї. Результати опитування практично не відрізнялись для I та III груп. Різниця показників тривожності між I та II групою не була статистично значущою, проте середні значення були нижчі у II групі пацієнтів з епізодичною мігренню без болю у шиї. Середні показники за шкалою Бека були у межах норми і у II групі нижчі, ніж у I та III.

Можемо відзначити значно меншу кількість і вираженість тривожних і депресивних розладів у пацієнтів тільки з епізодичною мігренню без супутнього болю у шиї. У пацієнтів з мігренню (I та II групи) показник ситуативної тривожності корелював ( $p < 0,05$ ) зі шкалою MIDAS ( $r=0,277$ ), особистісною тривожністю ( $r=0,441$ ), шкалою депресії Бека ( $r=0,411$ ), кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,303$ ).

Таблиця 3.12

## Порівняльна характеристика психічних розладів пацієнтів досліджуваних груп

Характеристики	Група I (n=42)		Група II (n=35)		Група III (n=35)		p-value
	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	
Ситуативна тривожність	48,83±1,03	50,00 [45,00; 54,00]	42,31±1,02	43,00 [38,00; 46,00]	51,57±0,90	52,00 [47,00; 56,00]	p=0,000001
Особистісна тривожність	50,86±0,78	52,00 [48,00; 55,00]	45,17±1,05	44,00 [40,00; 49,00]	52,49±0,66	53,00 [52,00; 55,00]	p=0,000002
Шкала депресії Бека	7,45±0,74	6,50 [5,00; 9,00]	4,97±0,49	4,00 [3,00; 6,00]	7,89±0,79	6,00 [4,00; 11,00]	p=0,000001

Відомо, що тривалий вплив патологічного фактора призводить до напруги, а потім і до виснаження нервових центральних та периферичних механізмів регуляції та управління, зміни психосоматичного стану особистості, що спричиняє порушенню вегетативного балансу.

У більшості пацієнтів виявлялися суб'єктивні і об'єктивні ознаки вегетативних порушень за опитувальником Вейна різного ступеня вираженості (табл. 3.13).

*Таблиця 3.13*

**Результати оцінювання порушення вегетативного балансу за допомогою опитувальника Вейна для виявлення вегетативних порушень за суб'єктивними симптомами у пацієнтів досліджуваних груп**

Досліджувані групи пацієнтів	Відсутність вегетативних порушень (0-14 балів)	Помірні вегетативні порушення (15-19 балів)	Виражені вегетативні порушення (від 30 балів)
I група, n=42	1 (2,38%)	6 (14,29%)	35 (83,33%)
II група, n=35	4 (11,43%)	26 (74,29%)	5 (14,29%)
III група, n=35	1 (2,86%)	10 (28,57%)	24 (68,57%)

Можемо зазначити, що у I та III групах більша кількість пацієнтів оцінює свої вегетативні симптоми як виражені, а у II групи – як помірні.



Було проведено порівняння середніх показників суб'єктивних і об'єктивних ознак за опитувальником вегетативних порушень Вейна (табл. 3.14).

Як видно із представлених таблиць пацієнти II групи мали менш виражені вегетативні розлади за об'єктивними і суб'єктивними ознаками, ніж пацієнти I та III груп.

У пацієнтів I групи з епізодичною мігренню і супутнім болем у шиї показник вегетативного статусу за суб'єктивними ознаками корелював ( $p < 0,05$ ) з інтенсивністю головного болю під час мігренозного нападу, виміряного за шкалою ВАШ ( $r = 0,456$ ), депресивними симптомами ( $r = 0,380$ ) і показником опитувальника Вейна за об'єктивними ознаками ( $r = 0,554$ ).

Показник вегетативних розладів, за об'єктивними ознаками, корелював з ВАШ мігренозного нападу ( $r = 0,356$ ), ступенем впливу головного болю на повсякденну активність НІТ-6 ( $r = 0,359$ ), ситуативною тривожністю ( $r = 0,312$ ), особистісною тривожністю ( $r = 0,348$ ), показниками шкали Бека ( $r = 0,351$ ), кількістю днів з комбінованими анальгетиками або триптанами на місяць ( $r = 0,347$ ).

У II групі з епізодичною мігренню без болю у шиї показник вегетативних розладів, за об'єктивними ознаками корелював з самооцінюванням пацієнта за цією ж шкалою ( $r = 0,919$ ), кількістю днів з комплексними анальгетиками або триптанами ( $r = 0,356$ ).

Таблиця 3.14

## Порівняльна характеристика вегетативних розладів пацієнтів досліджуваних груп

Характеристики	Група I (n=42)		Група II (n=35)		Група III (n=35)		p-value
	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	
Опитувальник вегетативних порушень Вейна (суб'єктивні ознаки)	36,55±1,33	37,00 [31,00; 42,00]	21,83±1,42	22,00 [15,00; 25,00]	34,97±1,80	35,00 [28,00; 41,00]	p=0,0015
Опитувальник вегетативних порушень Вейна (об'єктивні ознаки)	30,79±0,90	31,50 [28,00; 35,00]	18,46±1,12	20,00 [13,00; 24,00]	30,51±1,42	30,00 [25,00; 34,00]	p=0,0001

### 3.3 Характеристика м'язових дисфункцій у пацієнтів з мігренню і супутньою цервікалгією

Пацієнти з епізодичною мігренню і супутньою цервікалгією в міжнападному періоді скаржились на біль у шиї – 42 (100%), біль та відчуття скутості у надпліччях – 31 (73,81%). Деякі пацієнти мали давлючий головний біль низької інтенсивності з локалізацією в області скронь – 17 (40,47%), потилиці – 12 (28,57%), темені – 4 (9,52%). Такий головний біль виникав або посилювався після проведення діагностичних прийомів, пальпації і дослідження м'язів шийно-плечового регіону.

III групу склали пацієнти з цервікогенним головним болем. Вони оцінювали інтенсивність головного болю за шкалою ВАШ як виражену – 10 (28,57%), сильну – 22 (62,86%), помірну – 3 (8,57%). Пацієнти III групи скаржилися на гемілатеральний головний біль без зміни сторін, який розповсюджується ззаду наперед, – 19 (54,28 %) або біль скронево-потиличної локалізації – 16 (45,71 %). Цервікогенний головний біль частіше був давлючого характеру – 24 (68,57 %), у частини пацієнтів пульсуючого характеру – 11 (31,43 %). У деяких пацієнтів головний біль міг супроводжуватися нудотою – 15 (42,86 %), інколи блювотою на висоті головного болю – 6 (17,14 %), у частини світлобоязню 5 (14,28 %), звукобоязню 4 (11,43 %). Болі виявлялися вранці, після сну – 26 (74,28 %), або ввечері, після тривалого статичного навантаження – 31 (88,57%), супроводжувались напругою шийних м'язів, тугорухливістю шиї – 35 (100%), посилювались при кашлі, чханні. У всіх пацієнтів III групи був значно обмежений обсяг активних і пасивних рухів у шиї – 35 (100%). Головний біль виникав або суттєво посилювався при дослідженні м'язів шийно-плечового регіону на наявність тригерних пунктів і при проведенні провокуючих маневрів.

Патерни ЦГБ провокували пальпацією верхньої частини шиї і спеціальним маневром, відомим як «flexion-rotation test CI-CII», при якому проводиться бічний нахил і поворот в бічному атланта-аксіальному суглобі.

Частина пацієнтів I та III групи 69 (89,61%) скаржились на періодично виникаючий стискаючий біль у скронях – 52 (67,53%), потилиці – 11 (14,29%), у тім'яній області – 6 (7,79%). Він був розцінений як відображений біль від м'язів шиї. При проведенні мануального обстеження м'язів шийно-плечового регіону використовували відомий зв'язок зони розподілу больового патерну з певним м'язом [158]. Відображений біль в потилиці був притаманний міофасціальній дисфункції трапецієподібного, грудино-ключично-соскоподібного, напівостистого, скроневого м'язів.

Больовий патерн у скроневої ділянці провокувався пальпацією тригерних точок трапецієподібного, ремінного м'яза шиї, напівостистого м'яза голови. Біль у лобовій ділянці виявлявся при патології грудино-ключично-соскоподібного м'яза, напівостистого м'яза голови, надчерепного, великого виличного м'яза. Для міофасціальної дисфункції грудино-ключично-соскоподібного, скроневого м'язів, ремінного м'яза шиї, поверхневої частини жувального м'яза, кругового м'яза ока був характерний больовий патерн в області ока та брови. Середня оцінка болю у шиї за шкалою ВАШ у пацієнтів групи з епізодичною мігренню і супутньою цервікалгією статистично не відрізнялась від групи з цервікогенним головним болем і становила  $4,81 \pm 0,19$  балів для I групи,  $6,71 \pm 0,21$  балів для III групи. Пацієнти II групи не мали болю у шиї. Більшість обстежених пацієнтів I групи мали змінену біомеханіку шийного відділу хребта, у багатьох визначалася незначна згладженість шийного лордозу та гіперлордоз – у 27 (64,29%) пацієнтів. Головну позицію в формуванні міофасціальної дисфункції м'язів шийно-плечового регіону займала дисфункція верхньої порції трапецієподібного м'яза, грудино-ключично-соскоподібних м'язів, нижніх косих м'язів. Пальпаторне обстеження виявило наявність активних і латентних міофасціальних тригерних пунктів у м'язах шийно-плечового регіону (табл. 3.15). Відзначено, що з наростанням частоти нападів епізодичної мігрени кількість тригерних точок і інтенсивність їх болючості збільшувалась.

Таблиця 3.15

## Наявність тригерних точок у м'язах пацієнтів з епізодичною мігренню і супутньою цервікалгією

Показники	Групи	Верхня порція трапецієподібного м'яза		Грудино-ключично-соскоподібний м'яз		Скроневий м'яз	
		<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>
Активні тригерні точки	I (n=42)	15 (35,71%)	17 (40,48%)	12 (28,57%)	10 (23,81%)	2 (4,76%)	2 (4,76%)
	III (n=35)	23 (65,71%)	19 (54,29%)	15 (42,85%)	13 (37,14%)	3 (8,57%)	2 (5,71%)
Не активні тригерні точки	I (n=42)	38 (90,47%)	37 (88,09%)	24 (57,14%)	22 (52,38%)	4 (9,52%)	4 (9,52%)
	III (n=35)	32 (91,43%)	31 (88,57%)	23 (65,71%)	22 (62,86%)	6 (17,14%)	5 (14,28)
Показники	Групи	Поверхневий жувальний м'яз		Верхній косий м'яз		М'яз, що піднімає лопатку	
		<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>
Активні тригерні точки	I (n=42)	1 (2,38%)	1 (2,38%)	35 (83,33%)	33 (78,57%)	13 (30,95%)	11 (26,19%)
	III (n=35)	3 (8,57%)	2 (5,71%)	34 (97,14%)	33 (94,28%)	12 (34,28%)	11 (31,42%)
Не активні тригерні точки	I (n=42)	1 (2,38%)	1 (2,38%)	41 (97,61%)	39 (92,86%)	15 (35,71%)	14 (33,33%)
	III (n=35)	2 (5,71%)	2 (5,71%)	35 (100%)	35 (100%)	15 (42,86%)	15 (42,86%)

Після проведення візуального, мануального дослідження м'язів голови та шиї, оцінювання виразності спонтанного болю, тонусу і гіпотрофії м'язів, кількості вузликів міофіброза, болючості м'язів і тривалості болючості при пальпації, ступеня іррадіації болю при пальпації визначався індекс м'язового синдрому (ІМС). Кількісну оцінку впливу цервікалгії на повсякденне життя проводили за допомогою опитувальника Індекс порушення життєдіяльності при болях у шиї – Neck Disability Index (NDI) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

**Порівняльна характеристика вираженості м'язових дисфункцій у пацієнтів досліджуваних груп**

Характеристики	Група I (n=42)		Група II (n=35)		Група III (n=35)		p-value
	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	
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]	p=0,00001
Індекс м'язового синдрому	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]	p=0,00001

Середні показники Neck Disability Index у I групі розцінювалися як легкі, у III групі – помірні, у II групі пацієнти мали біль у шиї і обмежень внаслідок цього. Середні показники ІМС м'язів шийно-плечового регіону у пацієнтів I групі відповідали 2-3 ступеню м'язового синдрому (середній – важкий). ІМС групи пацієнтів II групи відповідав легкому ступеню м'язового синдрому. У пацієнтів III групі середній показник ІМС розцінювався як важкий.

У I групі рівень інвалідизації шиї NDI корелював з показником вегетативних розладів, за об'єктивними ознаками ( $r=0,338$ ).

У всіх пацієнтів з мігренню (I та II групи) Neck Disability Index корелював з MIDAS ( $r=0,3452$ ), HIT-6 ( $r=0,3024$ ), особистісною тривожністю ( $r=0,3482$ ), шкалою депресії Бека ( $r=0,3158$ ), кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,4304$ ).

У III групі пацієнтів з цервікогенним головним болем показник вегетативного статусу за суб'єктивними ознаками корелював з NDI ( $r=0,353$ ), з депресивними симптомами виміряними за шкалою Бека ( $r=0,442$ ) показником вегетативних розладів за об'єктивними ознаками ( $r=0,893$ ). Показник вегетативних розладів за об'єктивними ознаками корелював з депресивними симптомами ( $r=0,490$ ).

Біль та дискомфорт у шиї і напруга перикраніальних м'язів часто спостерігаються у хворих на мігрень та можуть викликати цервікогенний головний біль, диференційна діагностика якого з мігренню ускладнюється через значний збіг симптоматики, що зазвичай призводить до неправильного діагнозу і неефективного лікування [159].

У нашому дослідженні біль та дискомфорт у шиї і напруга перикраніальних м'язів мали спільні характеристики і схожу вираженість у пацієнтів I та III груп, що викликало певні труднощі при диференційній діагностиці епізодичної мігрені з цервікалгією і цервікогенним головним болем.

Тісний взаємозв'язок між тригеміно-васкулярним і тригеміно-цервікальним комплексами забезпечують спільність симптоматики мігрені і цервікогенного головного болю, а саме гемілатеральний головний біль, наявність нудоти, інколи блювоти на висоті головного болю [159].

Одне з можливих пояснень причинно-наслідкового зв'язку полягає в тому, що виражений головний біль, такий як мігрень, поєднаний з хронічним больовим синдромом, спричиненим цервікалгією, може значно впливати на повсякденну активність пацієнтів, що приводить до симптомів депресії [160].

Переважання в I та III групах депресивних розладів може пояснюватись хронічним больовим синдромом, яких обумовлений міофасціальною дисфункцією м'язів шиї. В осіб контрольної групи депресивні симптоми були відсутні. Тривога, нездатність контролювати безпеку та розслаблятися є найбільш серйозними психічними проблемами, які супроводжують мігрень [161].

### **3.4 Дослідження функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню за даними спектрального аналізу електроенцефалограми**

З метою дослідження функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню за даними спектрального аналізу ЕЕГ та виявлення взаємозв'язку традиційних клінічних симптомів зі змінами біоелектричної активності тих чи інших областей кори головного мозку провели спектральний аналіз електроенцефалограм 26 пацієнтів з епізодичною мігренню віком від 25 до 58 років (середній вік  $37.65 \pm 10.61$  років), серед них: жінки – 23 (88,46 %), чоловіки – 3 (11,54%). Мігрень без аури мали 25 (96,15%) пацієнтів, мігрень з аурою – 1 (3,85%). На супутній біль у шиї страждали – 16 (61,54%) пацієнтів. Контрольну групу склали 11 клінічно здорових осіб віком від 20 до 50 (середній вік  $35,28 \pm 9,52$  років), серед них: жінки – 8 (72,73%), чоловіки – 3 (27,27%).

#### **3.4.1 Функціональний стан головного мозку пацієнтів з епізодичною мігренню за даними спектрального аналізу ЕЕГ**

Серед численних показників спектрального аналізу був обраний інформативний параметр – відносна спектральна потужність у 5 діапазонах ЕЕГ ( $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ). В таблиці 3.17 надані відведення, у яких виявлено достовірні відмінності відносної спектральної потужності між хворими на епізодичну мігрень та контрольною групою в стані спокійного неспання. Зміни торкнулися діапазонів дельта та бета (у суб-діапазонах  $\beta_1$  та  $\beta_2$ ). Так,



у лобних відведеннях (Fp1, F3) та правому тім'яному відведенні (P4) відносна спектральна потужність у дельта діапазоні достовірно підвищилася. В той же час у лобних відведеннях (Fp1, Fp2) спостерігалось зменшення відносної спектральної потужності EEG у бета діапазоні (у бета 1 суб-діапазоні) (рис. 3.1).

Таблиця 3.17

**Відносна спектральна потужність у досліджуваних групах в стані спокійного неспання**

Відведення	EEG діапазон	Стан спокійного неспання		
		Пацієнти з епізодичною мігренню n=26	Контрольна група n=11	p-value
Підвищення відносної спектральної потужності				
Fp1	дельта	0,583±0,054	0,463±0,022	p = 0,041
F3	дельта	0,430±0,035	0,313±0,018	p = 0,018
P4	бета 2	0,109±0,031	0,031±0,004	p = 0,013
Зменшення відносної спектральної потужності				
Fp1	бета 1	0,054±0,006	0,086±0,006	p = 0,006
Fp2	бета 1	0,059±0,007	0,110±0,014	p = 0,001



Рис. 3.1. Рівень відносної спектральної потужності EEG у хворих на епізодичну мігрень та в контрольній групі в стані спокійного неспання

У пробі з інтелектуальним навантаженням у хворих на епізодичну мігрень виявлені більш виражені відмінності функціонального стану головного мозку в порівнянні з контрольною групою. Так, розповсюдженість підвищення дельта-активності збільшилась, вона фіксувалась в лобних, скроневих і правому тім'яному відведеннях (Fp2, F3, F4, F7, T4) (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

**Відносна спектральна потужність ЕЕГ у досліджуваних груп в стані інтелектуального навантаження**

Відведення	ЕЕГ діапазон	Проба з інтелектуальним навантаженням		
		Пацієнти з епізодичною мігренню, n=26	Контрольна група, n=11	p-value
Підвищення відносної спектральної потужності ЕЕГ				
Fp2	дельта	0,542±0,049	0,397±0,041	p = 0,048
F3	дельта	0,459±0,039	0,284±0,017	p = 0,021
F4	дельта	0,443±0,038	0,297±0,014	p = 0,025
F7	дельта	0,475±0,044	0,325±0,017	p = 0,021
T4	дельта	0,410±0,040	0,263±0,015	p = 0,029
F8	бета 2	0,129±0,039	0,103±0,014	p = 0,016
O2	тета	0,122±0,025	0,063±0,007	p = 0,035
O2	бета 2	0,098±0,021	0,042±0,006	p = 0,041
Зменшення відносної спектральної потужності ЕЕГ				
T4	бета 1	0,123±0,012	0,166±0,014	p = 0,032

Також збільшувалась потужність у правому скроневому відведенні (F8) (у  $\beta_2$  суб-діапазоні) та у правому потиличному відведенні O2 (у  $\beta_2$  суб-діапазоні та  $\gamma$ -діапазоні). Зміни досліджуємого показника у пацієнтів з епізодичною мігренню достовірно переважали цей показник у контрольній групі (табл. 3.17, табл. 3.18). Одночасно у правому скроневому відведенні T4, зменшувалась відносна спектральна потужність у бета діапазоні (у  $\beta_1$  суб-діапазоні) (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Відмінності відносної спектральної потужності ЕЕГ між хворими на епізодичну мігрень та контрольною групою в стані інтелектуального навантаження

Основний результат, отриманий у міжнападному періоді у хворих на мігрень, представлений дифузним уповільненням фонові електроенцефалографічної активності зі зменшенням відносної потужності у діапазонах високих частот (тобто альфа та бета 1), та одночасним підвищенням низьких частот (тобто тета і дельта) і високочастотної бета активності (тобто бета 2).

При спектральному аналізі ЕЕГ фонові проби і проби з інтелектуальним навантаженням відносна спектральна потужність у альфа діапазоні у пацієнтів з мігренню була нижчою, ніж у контрольній групі, у всіх відведеннях ЕЕГ (табл. 3.19; табл. 3.20; рис.3.3).



Рис. 3.3. Відмінності відносної спектральної потужності ЕЕГ між хворими на епізодичну мігрень та контрольною групою в *альфа* діапазоні в стані спокійного неспання

Таблиця 3.19

**Відносна спектральна потужність ЕЕГ в альфа діапазоні у досліджуваних груп у стані спокійного неспання**

Відведення	Стан спокійного неспання		
	Пацієнти з епізодичною мігренню, n=26	Контрольна група, n=11	p-value
Зменшення відносної спектральної потужності ЕЕГ			
Fp1	0,128±0,021	0,312±0,016	p=0,001
Fp2	0,137±0,021	0,297±0,017	p=0,001
F7	0,176±0,024	0,353±0,026	p=0,000
F3	0,216±0,022	0,422±0,024	p=0,000

продовж. табл. 3.19

Відведення	Стан спокійного неспання		
	Пацієнти з епізодичною мігренню, n=26	Контрольна група, n=11	p-value
Зменшення відносної спектральної потужності EEG			
F4	0,225±0,026	0,362±0,027	p=0,000
F8	0,185±0,022	0,295±0,018	p=0,001
T3	0,215±0,021	0,336±0,046	p=0,000
C3	0,284±0,029	0,489±0,022	p=0,000
C4	0,294±0,030	0,483±0,019	p=0,001
T4	0,234±0,027	0,359±0,026	p=0,004
T5	0,243±0,023	0,363±0,048	p=0,018
P3	0,343±0,036	0,562±0,041	p=0,004
P4	0,348±0,039	0,588±0,033	p=0,001
T6	0,281±0,033	0,454±0,028	p=0,001
O1	0,416±0,040	0,594±0,039	p=0,019
O2	0,408±0,043	0,640±0,035	p=0,002

Таблиця 3.20

**Відносна спектральна потужність EEG в альфа діапазоні у досліджуваних груп при інтелектуальному навантаженні**

Відведення	Проба з інтелектуальним навантаженням		
	Пацієнти з епізодичною мігренню, n=26	Контрольна група, n=11	p-value
Зменшення відносної спектральної потужності EEG			
Fp1	0,139±0,026	0,343±0,036	p=0,000
Fp2	0,146±0,033	0,377±0,033	p=0,000
F7	0,171±0,023	0,428±0,016	p=0,000

Відведення	Проба з інтелектуальним навантаженням		
	Пацієнти з епізодичною мігренню, n=26	Контрольна група, n=11	p-value
Зменшення відносної спектральної потужності ЕЕГ			
F3	0,197±0,027	0,481±0,022	p=0,000
F4	0,202±0,027	0,458±0,019	p=0,000
F8	0,189±0,025	0,363±0,023	p=0,001
T3	0,189±0,022	0,404±0,026	p=0,000
C3	0,235±0,028	0,475±0,035	p=0,000
C4	0,256±0,031	0,442±0,026	p=0,001
T4	0,212±0,027	0,355±0,032	p=0,004
T5	0,193±0,024	0,353±0,056	p=0,017
P3	0,290±0,033	0,500±0,054	p=0,004
P4	0,310±0,036	0,539±0,033	p=0,001
T6	0,247±0,032	0,465±0,035	p=0,001
O1	0,357±0,039	0,538±0,048	p=0,019
O2	0,375±0,041	0,623±0,028	p=0,002

Зниження потужності в альфа діапазоні реєструється у всіх відведеннях ЕЕГ у пацієнтів з мігренню. Відомо, що значну роль у формуванні альфа-активності кори головного мозку відіграє таламус, який також приймає участь в обробці больових сигналів [162 - 164]. Зафіксовані зміни біоелектричної активності можуть свідчити про функціональні зміни петлі «стовбур мозку – таламус - кора» у хворих на мігрень. Враховуючи центральну роль цих структур у сприйнятті, опрацюванні та відтворенні сенсорної інформації, ці функціональні зміни свідчать про тривалі дисфункції синаптичних нейротрансмітерів. [165; 166].

### **3.4.2 Виявлення предикторів деяких визнаних клінічних діагностичних тестів епізодичної мігрені на основі результатів спектрального аналізу біоелектричної активності, яка реєструвалась в різних відведеннях ЕЕГ**

Для групи пацієнтів з мігренню була проведена процедура Data Mining (Feature Selection and Variable Screening) для визначення показників ЕЕГ, які можуть бути пов'язані з симптоматикою, яка виявляється при використанні деяких клінічних діагностичних тестів. Або навпаки отримати можливість прогнозувати зміни функціонального стану різних зон головного мозку в залежності від параметрів клінічних тестів.

Були використані наступні клінічні діагностичні тести: рівень плазмового CGRP, кількість днів з головним болем за 3 місяці; інтенсивність головного болю, виміряного за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ), вираженості дезадаптації при болі у шиї (NDI), наявності алодинії під час нападу мігрені.

Можемо відзначити відведення, в яких зміни біоелектричної активності, були найбільш виражені при збільшенні кількості днів з головним болем у пацієнтів з епізодичною мігренню (табл. 3.21).

**Предиктори кількості днів за 3 місяці з головним болем на основі  
результатів спектрального аналізу біоелектричної активності ЕЕГ при  
проведенні фонові проби (ФП) і проби з інтелектуальним  
навантаженням (ПН)**

Проби та відведення	Найкращі предиктори для безперервної залежної варіації: дні з головним болем протягом 3 місяців	
	F-value	p-value
ФП, бета1-ритм у відведенні P3 (↓)	3,458	0,018
ФП, альфа-ритм у відведенні Fp1 (↓)	3,422	0,021
ФП, альфа-ритм у відведенні Fp2 (↓)	3,083	0,032
ФП, альфа-ритм у відведенні F4 (↓)	2,867	0,034
ПН, альфа-ритм у відведенні T5 (↓)	2,458	0,059
ПН, дельта-ритм у відведенні Fp1 (↑)	2,212	0,087
ФП, альфа-ритм у відведенні C4 (↓)	2,203	0,084
ПН, бета1-ритм у відведенні T4 (↓)	2,186	0,090
ФП, бета1-ритм у відведенні Fp2 (↓)	1,922	0,125
ФП, альфа-ритм у відведенні T3 (↓)	1,858	0,147

(↓) – зменшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

(↑) – збільшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

При збільшенні кількості днів з головним болем за 3 місяці у пацієнтів з епізодичною мігренню реєструються більш виражене зниження потужності в бета1 і альфа діапазоні в лобно-скронево-тім'яних відведеннях (Fp1, Fp2, F4, T5, P3), підвищення потужності в дельта діапазоні в лобних відведеннях (у відведенні Fp1).



Також маємо виражений взаємозв'язок між інтенсивністю нападу мігрени і результатами спектрального аналізу біоелектричної активності ЕЕГ (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

**Предиктори інтенсивності нападу головного болю за шкалою ВАШ  
при проведенні фоновій пробі ЕЕГ і пробі з інтелектуальним  
навантаженням**

Проби та відведення	Найкращі предиктори для постійної залежної варіації: інтенсивності нападу мігрени за шкалою VAS	
	F-value	p-value
ПН, альфа-ритм у відведенні Fp1 (↓)	4,462	0,009
ПН, альфа-ритм у відведенні F4 (↓)	2,765	0,047
ПН, альфа-ритм у відведенні C3 (↓)	2,677	0,047
ПН, альфа-ритм у відведенні F7 (↓)	2,317	0,071
ФП, бета1-ритм у відведенні P3 (↓)	2,038	0,110
ПН, альфа-ритм у відведенні F8 (↓)	1,934	0,123
ПН, альфа-ритм у відведенні P4 (↓)	1,922	0,125
ПН, альфа-ритм у відведенні Fp2 (↓)	1,765	0,157
ФП, альфа-ритм у відведенні C3 (↓)	1,742	0,162
ФП, альфа-ритм у відведенні T4 (↓)	1,531	0,219

(↓) – зменшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

(↑) – збільшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

На інтенсивність головного болю за шкалою ВАШ найбільше впливають зниження потужності в альфа діапазоні в лобних відведеннях (F-value (Fp1) = 4,461504; F-value (F4) = 2,764672; F-value (C3) = 2,676660) у

пробі з інтелектуальним навантаженням, другими за впливом є зміни в бета 1 діапазоні ( $F\text{-value} = 2,037916$ ) у тім'яних областях ліворуч.

Результати спектрального аналізу біоелектричної активності ЕЕГ змінювались в залежності від вираженості дезадаптації за шкалою NDI (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

**Предиктори вираженості дезадаптації за шкалою NDI при проведенні фонові проби ЕЕГ і проби з інтелектуальним навантаженням**

Проби та відведення	Найкращі предиктори для постійної залежної варіації: Neck Disability Index (NDI)	
	F-value	p-value
ФП, альфа-ритм у відведенні С3 (↓)	4,376	0,005
ФП, альфа-ритм у відведенні F4 (↓)	3,921	0,009
ФП, альфа-ритм у відведенні С4 (↓)	3,822	0,010
ФП, альфа-ритм у відведенні Fp2 (↓)	3,209	0,027
ФП, альфа-ритм у відведенні Fp1 (↓)	2,821	0,044
ФП, альфа-ритм у відведенні О1 (↓)	2,745	0,039
ФП, альфа-ритм у відведенні P3 (↓)	2,537	0,056
ПН, дельта-ритм у відведенні Fp1 (↑)	2,519	0,058
ФП, бета1-ритм у відведенні P3 (↓)	2,372	0,070
ПН, бета1-ритм у відведенні T4 (↓)	2,075	0,105

(↓) – зменшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

(↑) – збільшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

При збільшенні вираженості болю у шиї у інтеріктальний період за шкалою Neck Disability Index у пацієнтів з епізодичною мігренню найбільш виражено спостерігається зниження потужності в альфа діапазоні в

центральных і лобних відведеннях (С3, F4, С4, Fp2, Fp1) і в потиличних ліворуч (О1), наступним за ступенем впливу є збільшення потужності в дельта діапазоні у лобних відведеннях і зміни в бета1 діапазоні.

Порушення біоелектричної активності у пацієнтів з алодинією були більш виражені за результатами спектрального аналізу, ніж у пацієнтів без алодинії (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

**Предиктори наявності алодинії на основі результатів спектрального аналізу біоелектричної активності ЕЕГ при проведенні фонові проби і проби з інтелектуальним навантаженням**

Проби та відведення	Найкращі предиктори для категоричної залежної варіації: алодинія	
	Chi-square	p-value
ПН, альфа-ритм у відведенні Fp2 (↓)	14,509	0,043
ПН, альфа-ритм у відведенні T3 (↓)	13,426	0,098
ПН, дельта-ритм у відведенні Fp2 (↑)	11,256	0,188
ФП, альфа-ритм у відведенні T5 (↓)	10,709	0,152
ФП, альфа-ритм у відведенні F7 (↓)	10,345	0,169
ПН, альфа-ритм у відведенні F8 (↓)	10,058	0,185
ФП, альфа-ритм у відведенні С4 (↓)	8,563	0,285
ПН, альфа-ритм у відведенні F4 (↓)	8,468	0,132
ПН, бета1-ритм у відведенні T4 (↓)	8,094	0,231
ФП, альфа-ритм у відведенні F4 (↓)	8,046	0,329

(↓) – зменшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

(↑) – збільшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

Зміни потужності в альфа і дельта діапазонах в лобних (Fp2, F7, F8, F4), скроневих (T3, T5) відведеннях були найбільш виражені у пацієнтів з алодинією, також спостерігалися зміни в бета1 суб-діапазоні.

Аналіз даних, отриманих за допомогою процедури Data Mining (Feature Selection and Variable Screening) визначив, що важкість клінічного перебігу визначає вираженість змін біоелектричної активності головного мозку. Зниження відносної потужності спектру в альфа- і бета1- діапазонах, підвищення відносної потужності спектру в дельта- і тета-діапазонах у лобних, скроневих і тім'яних відведеннях були більш виражені при збільшенні інтенсивності головного болю нападу мігрені, збільшенні кількості днів з головним болем за 3 місяці, при наявності алодинії і супутнього болю у шиї. Збільшення вираженості зазначених змін ЕЕГ може свідчити про погіршення перебігу захворювання за рахунок підвищення центральної сенситизації, а саме зростання кількості днів з головним болем і залучення супутніх хронічних больових синдромів.

Хоча діагностика мігрені заснована на клінічних критеріях, дані електроенцефалографії в міжнападний період можуть покращити або підвищити чутливість діагнозу. Таким чином, результати, отримані за допомогою ЕЕГ можуть функціонувати як біомаркери стану пацієнта.

### **3.5 Висновки до розділу 3**

1. Поєднання епізодичної мігрені з коморбідною цервікалгією та цервікогенним головним болем підвищує кількість днів з головним болем ( $p=0,0015$ ) та суттєво впливає на повсякденну активність, працездатність та життя пацієнтів за шкалою MIDAS ( $p=0,0049$ ), у цій групі було більше пропущених навчальних чи робочих днів ( $p=0,0225$ ) та кількість днів, у які вони не займались домашніми справами через головний біль ( $p=0,0116$ ). Показник впливу головного болю за шкалою НІТ-6 був також вищий у групах пацієнтів з поєднанням мігрені і цервікалгії та цервікогенного головного болю у порівнянні з групою епізодичної мігрені.

2. Наявність у пацієнтів з епізодичною мігренню супутньої цервікалгії сприяє розладам настрою у вигляді підсилення ситуативної та особистісної тривожності, появі депресивних симптомів. У I та III групах пацієнтів

реєструвались більш високі показники ситуативної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна та легкі депресивні симптоми за шкалою Бека.

3. Наявність болю у м'язах шийно-плечового регіону впливала на порушення вегетативного балансу за опитувальником Вейна ( $p=0,0015$ ,  $p=0,0001$ ), а також на збільшення кількості днів на місяць із вживанням простих і комбінованих анальгетиків ( $r=0,347$ ), що підвищує ризик розвитку додаткового головного болю від передозування анальгетиків. При цьому у пацієнтів у групах I та III NDI корелював з показником вегетативних розладів ( $r=0,338$  і  $r=0,353$  відповідно).

4. При проведенні кореляційного аналізу у пацієнтів з епізодичною мігренню (I та II групи) був встановлений взаємозв'язок ( $p<0,05$ ) між NDI і показниками MIDAS ( $r=0,345$ ), HIT-6 ( $r=0,302$ ), ситуаційною тривожністю ( $r=0,348$ ), шкалою депресії Бека ( $r=0,316$ ), ІМС ( $r=0,833$ ), кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,430$ ), підвищенням вживанням анальгетиків ( $r=0,334$ ). Також ІМС корелював з MIDAS ( $r=0,331$ ) і кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,325$ ).

5. Виявлено достовірні відмінності функціонального стану головного мозку проведенні спектрального аналізу ЕЕГ у пацієнтів з епізодичною мігренню в міжнападний період у порівнянні із клінічно здоровими особами: зниження відносної потужності спектру в  $\alpha$ - і  $\beta_1$ -діапазонах, підвищення відносної потужності спектру в  $\delta$ - і  $\theta$ -діапазонах у лобних, скроневих і тім'яних відведеннях, які були достовірно більш виражені при збільшенні рівня CGRP плазми крові, зростанні інтенсивності головного болю, збільшенні кількості днів з головним болем за 3 місяці, при наявності алодинії і супутнього болю у шиї.

**Основні положення цього розділу викладені в таких публікаціях:**

1. Dubenko, O., Chernenko, A. (2022). The influence of concomitant cervicalgia on the psycho-emotional and autonomic state and daily activity in patients with episodic migraine. *ScienceRise: Medical Science*, 1 (46), 16–20. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2022.252260>
2. Chernenko, A., Dubenko, O., Kovalenko, L., & Nessonova, T. (2022). Co-occurring neck-pain with myofascial dysfunction in patients with episodic migraine. *Wiadomości Lekarskie*, 75(2), 433–437. <https://doi.org/10.36740/wlek202202119>
3. Черненко, А. Г., Майоров, О. Ю., Нессонова, Т. Д., & Прогнімак, А. Б. (2021). Дослідження функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню за даними спектрального аналізу ЕЕГ. *IT в неврології та психіатрії*, 16(17), 28–38. <https://doi.org/10.31071/kit2021.17.05>
4. Chernenko, A., & Dubenko, O. (2021). P021 Co-occurring neck-pain in patients with episodic migraine and analgesic intake. *У Cephalalgia*, Vol. 41(1S) 1–228. International Headache Society. <https://doi.org/10.1177/03331024211034005>

## РОЗДІЛ 4

### ХАРАКТЕРИСТИКА CGRP У ХВОРИХ З ЕПІЗОДИЧНОЮ МІГРЕННЮ І СУПУТНЬОЮ ЦЕРВІКАЛГІЄЮ, У ХВОРИХ З ЕПІЗОДИЧНОЮ МІГРЕННЮ І У ХВОРИХ З ЦЕРВІКОГЕННИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ

Зважаючи на те, що CGRP відіграє ключову роль в патофізіології мігрени і також є одним з провідних компонентів ініціації, підтримання і хронізації мігрени і може розглядатися як потенційний біомаркер в діагностиці мігрени, ми вирішили дослідити його рівень у плазмі крові пацієнтів в трьох клінічних групах.

При дослідженні рівня CGRP у плазмі крові виявлено, що найвищі показники спостерігались у I-й групі пацієнтів –  $242,98 \pm 5,08$  пг/мл, у II-й групі (у пацієнтів з епізодичною мігренню без супутньої цервікалгії) цей рівень був нижчий –  $145,82 \pm 15,38$  пг/мл, різниця була статистично значущою ( $p=0,000341$ ). Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з цервікогенним головним болем без мігрени був статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів I-ї та II-ї груп –  $51,96 \pm 4,46$  пг/мл ( $p=0,000002$  для групи I,  $p=0,012543$  для групи II) та не відрізнявся від групи контролю –  $51,48 \pm 5,08$  пг/мл ( $p=1,000000$ ) (рис.4.1; 4.2.).



Рис. 4.1. Рівень CGRP в плазмі крові у пацієнтів з епізодичною мігренню, мігренню в поєднанні з цервікалгією та цервікогенним головним болем

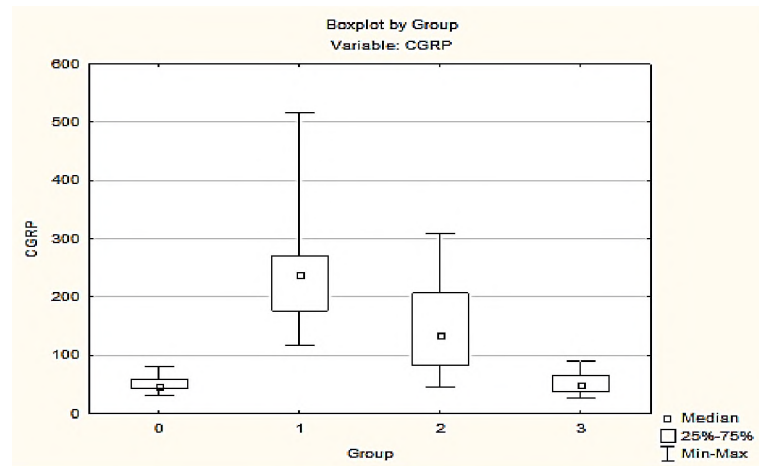


Рис. 4.2. Медіани та міжквартильний інтервал рівню CGRP пг/мл в плазмі крові у пацієнтів в різних досліджуваних групах

При порівнянні плазмового рівня CGRP у пацієнтів різних вікових груп статистично значущої різниці не було виявлено ( $p=0,5465$ ), але значуща різниця була виявлена за статтю. У жінок рівень CGRP був вищий ( $166,45 \pm 13,28$ ) у порівнянні з чоловіками ( $144,89 \pm 11,42$ ,  $p=0,000035$ ). Не було виявлено різниці рівнів CGRP у пацієнтів з епізодичною мігренню без аури ( $179,03 \pm 15,76$ ) та з аурою ( $198,34 \pm 21,20$ ,  $p=0,3226$ ), з наявністю алодинії ( $198,82 \pm 15,08$ ) та без алодинії ( $174,76 \pm 18,49$ ,  $p=0,1698$ ) та в залежності від кількості вживання анальгетиків ( $p=0,8820$ ).

Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з мігренню при проведенні кореляції Спірмена впливав на показники шкал MIDAS ( $r=0,3459$ ,  $p<0,05$ ), Neck Disability Index ( $r=0,4305$ ,  $p<0,05$ ), індекс м'язового синдрому ( $r=0,5397$ ,  $p<0,05$ ); зв'язок з інтенсивністю болю під час атаки головного болю за ВАШ ( $r=0,258131$ ), алодинією ( $r=0,0901$ ) не був значущим.

Була проведена процедура DataMining (Feature Selection and Variable Screening) для визначення показників, які мають найбільший вплив на рівень плазмового CGRP (табл. 4.1; рис. 4.3).



Таблиця 4.1

**Показники, що мають вплив на рівень плазмового CGRP у пацієнтів з мігренню**

Показник	F-value	p-value
Індекс м'язового синдрому	2,955300	0,015493
Neck Disability Index	2,490754	0,035309
Особистісна тривожність за шкалою Спілбергера-Ханіна	2,203232	0,050834
Кількість днів з простими анальгетиками на місяць	1,820886	0,114863
ВАС при нападі головного болю	1,333270	0,282156

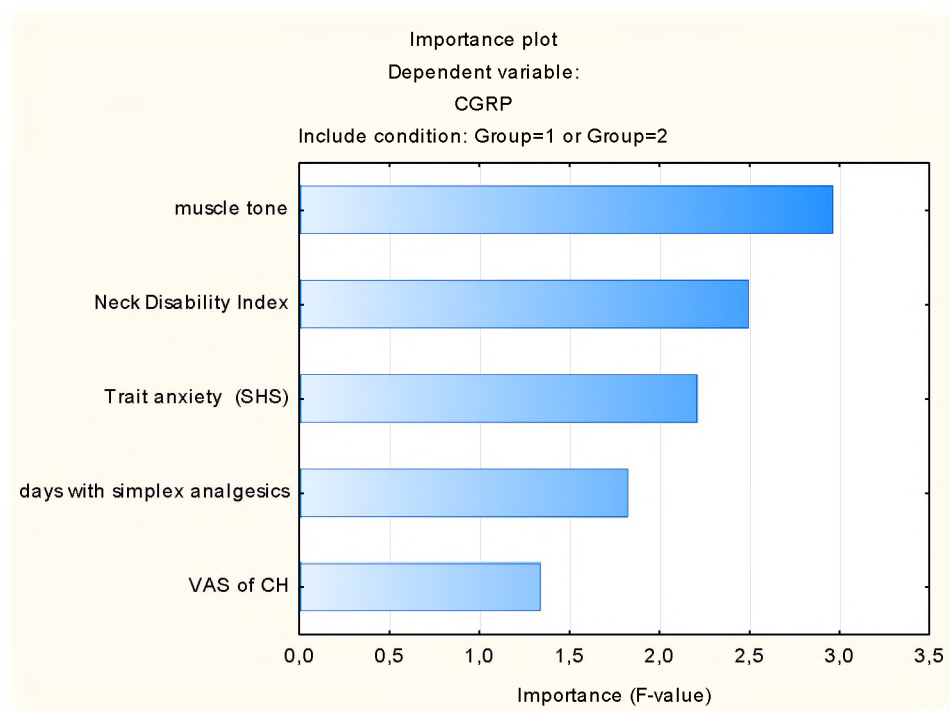


Рис. 4.3. Показники, що впливають на рівень плазмового CGRP у пацієнтів з мігренню

У пацієнтів з мігренню (I та II групи) найбільший вплив чинив Індекс м'язового синдрому (F-value=2,95) і Neck Disability Index (F-value=2,49), також рівень особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна (F-value=2,20), дещо менший, але досить суттєвий вплив чинив показник кількості днів з прийомом простих анальгетиків (F-value=1,82). Також було визначено, що рівень плазмового CGRP при мігрені залежить від інтенсивності болю в шиї, що вимірюється за допомогою шкали ВАШ (F-value=1,33).

При аналізі показників тільки для I групи пацієнтів з епізодичною мігренню і супутньою цервікалгією було виявлено, що найбільший вплив на рівень плазмового CGRP чинить показник депресивних розладів, виміряний за шкалою депресії Бека (F-value=3,09), менший, але значущий вплив чинять кількість днів з прийомом простих анальгетиків на місяць (F-value=1,95), рівень особистісної тривожності (F-value=1,34), інтенсивність болю у шиї, виміряна за шкалою ВАШ (F-value=1,33), найменше впливає інтенсивність нападу мігрені, виміряна за шкалою ВАШ (F-value=1,24) (табл. 4.2; рис. 4.4).

*Таблиця 4.2*

**Показники, що мають вплив на рівень плазмового CGRP у пацієнтів з мігренню і супутньою цервікалгією (група I)**

Показник	F-value	p-value
Шкала депресії Бека	3,097019	0,017089
Кількість днів з простими анальгетиками на місяць	1,958072	0,117465
Особистісна тривожність за шкалою Спілбергера-Ханіна	1,341487	0,271336
ВАШ болю у шиї	1,333270	0,282156
ВАШ при нападі головного болю	1,241541	0,312672

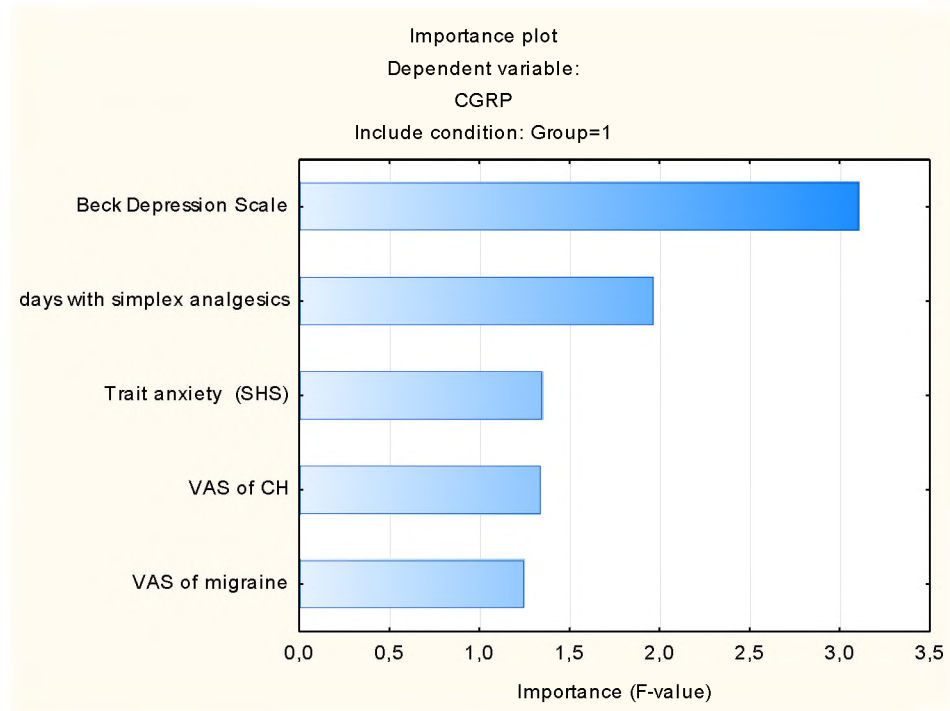


Рис. 4.4. Показники, що впливають на рівень плазмового CGRP у пацієнтів з мігренню і супутньою цервікалгією (група I)

У пацієнтів з епізодичною мігренню без болю у шиї найбільше впливає на рівень плазмового CGRP інтенсивність головного болю виміряна за шкалою ВАШ (F-value=4,56). Важливу роль мають показники тривалості захворювання (F-value=2,85), кількість днів з прийомом простих анальгетиків на місяць (F-value=1,90), рівень особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна (F-value=1,35). Найменший вплив має показник обмеження життєдіяльності за шкалою MIDAS (F-value=1,07) (табл. 4.3; рис. 4.5).

Таблиця 4.3

**Показники, що мають вплив на рівень плазмового CGRP у пацієнтів з мігренню без болю у шиї (група II)**

Показник	F-value	p-value
ВАШ при нападі головного болю	4,567450	0,015092
Тривалість захворювання	2,855593	0,046399
Кількість днів з простими анальгетиками на місяць	1,908594	0,148931
Особистісна тривожність за шкалою Спілбергера-Ханіна	1,354149	0,301036
Обмеження життєдіяльності за шкалою MIDAS	1,071942	0,412088

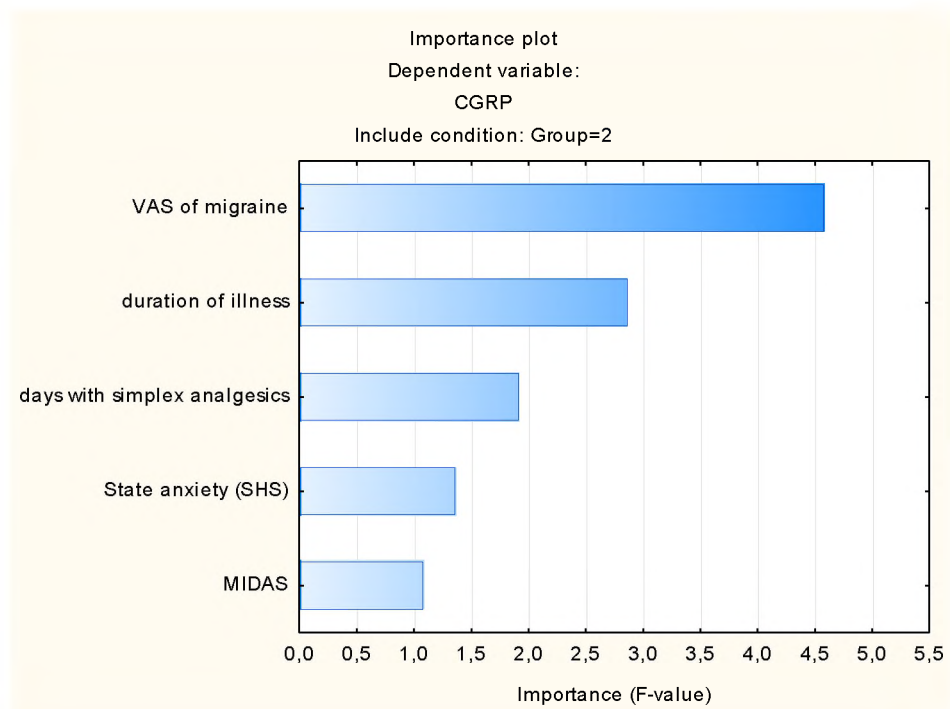


Рис. 4.5. Показники, що мають вплив на рівень плазмового CGRP у пацієнтів з мігренню без болю у шиї (група II)

В результаті дослідження біоелектричної активності головного мозку пацієнтів з мігренню методом спектрального аналізу ЕЕГ виявлені зміни потужності основних коркових ритмів. Була проведена процедура Data Mining (Feature Selection and Variable Screening) для визначення показників ЕЕГ, які можуть бути пов'язані з рівнем CGRP плазми крові (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Предиктори рівня плазмового CGRP на основі результатів  
спектрального аналізу біоелектричної активності, яка реєструвалась в  
різних відведеннях ЕЕГ при проведенні фоновій проби і проби з  
інтелектуальним навантаженням**

Проби та відведення	Найкращі предиктори для безперервної залежної варіації: CGRP.	
	F-value	p-value
ФП, альфа-ритм у відведенні Fp2 (↓)	1,702	0,180
ФП, бета1-ритм у відведенні Fp1 (↓)	1,517	0,224
ПН, бета1-ритм у відведенні T4 (↓)	1,464	0,243
ПН, альфа-ритм у відведенні F3 (↓)	1,349	0,285
ПН, альфа-ритм у відведенні T6 (↓)	1,318	0,298
ПН, дельта-ритм у відведенні Fp1 (↑)	1,298	0,305
ПН, альфа-ритм у відведенні T3 (↓)	1,287	0,313
ФП, альфа-ритм у відведенні P3 (↓)	1,259	0,322
ФП, бета1-ритм у відведенні P3 (↓)	1,236	0,332
ПН, альфа-ритм у відведенні Fp2 (↓)	1,180	0,362

(↓) – зменшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

(↑) – збільшення відносної спектральної потужності ЕЕГ

Збільшення рівня CGRP плазми крові впливало на стан біоелектричної активності кори головного мозку. Під час проведення фоновій проби у пацієнтів з епізодичною мігренню реєструвалось зниження потужності в альфа діапазоні у відведеннях Fp2, P3, і в бета1 суб-діапазоні у відведеннях Fp1, P3. Під час проведення проби з інтелектуальним навантаженням зміни потужності основних коркових ритмів ставали більш вираженими: реєструвалося зниження потужності в альфа діапазоні у відведеннях F3, T6, T3, Fp2 і збільшення потужності в дельта діапазоні у

відведенні Fp1. Був виявлений взаємозв'язок між підвищенням рівня CGRP і вираженістю порушень спектральної потужності в дельта і альфа діапазонах в лобно-скронево-тім'яних відведеннях.

### **Метод класифікаційних дерев**

При проведенні статистичного аналізу був використаний метод Класифікаційних дерев. Основні показники були представлені на основі одновимірних розщеплень (табл. 4.4, рис. 4.6).

*Таблиця 4.4*

### **Рейтинг важливості змінної предиктора на основі одновимірних розщеплень (0 = низька важливість; 100 = висока важливість)**

Показник	Рейтинг
Вікова група	58
Стать	31
Ступінь інтенсивності головного болю мігрені за шкалою ВАШ	16
Ступінь вираженості MIDAS	24
Ступінь вираженості НІТ-6	35
Ступінь вираженості Neck Disability Index	79
Ступінь вираженості ситуативної тривожності	22
Ступінь вираженості особистісної тривожності	22
Ступінь вираженості Шкали депресії Бека	68
Ступінь вираженості ІМС	58
CGRP	100

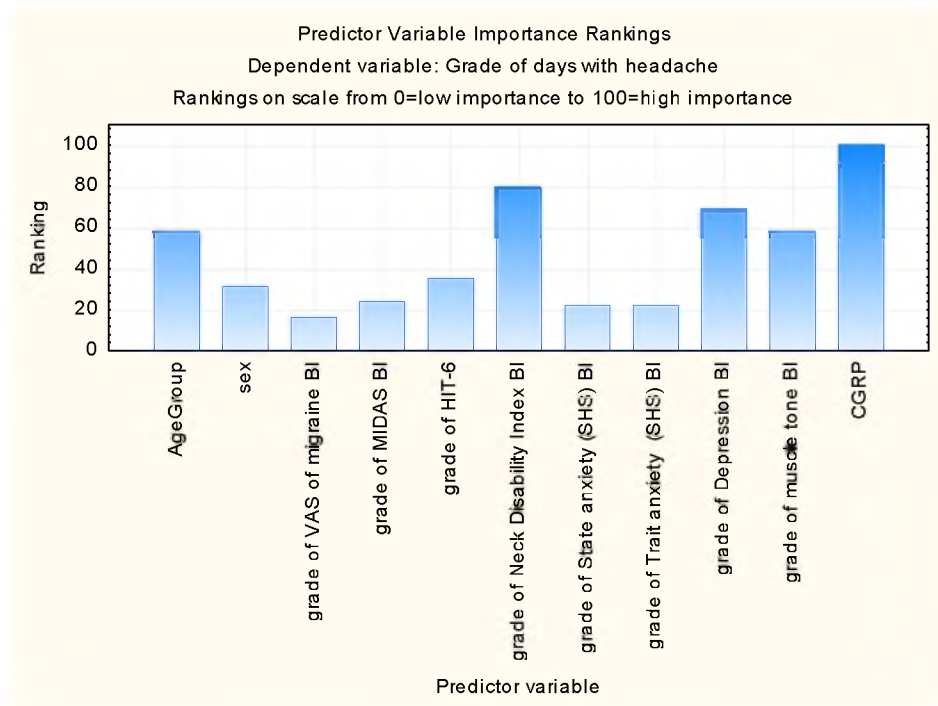


Рис. 4.6. Рейтинг важливості змінної предиктора на основі одновимірних розщеплень (0 = низька важливість; 100 = висока важливість)

На основі метода Класифікаційних дерев можливо покроково спрогнозувати кількість днів з головним болем за 3 місяці для пацієнтів з епізодичною мігренню.

У класифікаційному дереві за значення «0» прийнята кількість днів з головним болем за 3 місяці до 19 днів, за значення «1» – 20 і більше днів з головним болем за 3 місяці.

Таким чином за допомогою Класифікаційного дерева створили покроковий алгоритм прогнозування тяжкості перебігу епізодичної мігрени (рис. 4.7).

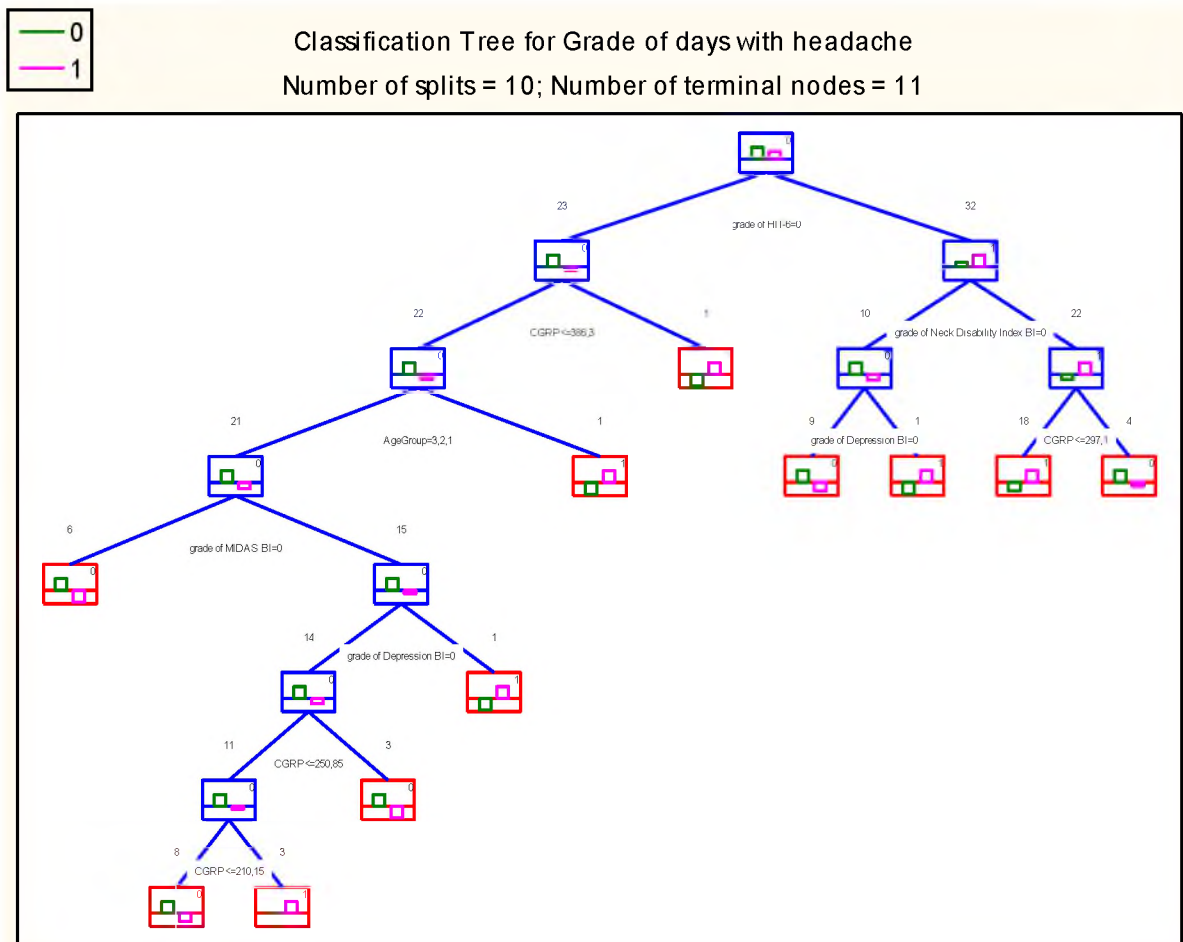


Рис. 4.7. Покроковий алгоритм прогнозування кількості днів з головним болем мігрені за 3 місяці

Алгоритм визначення кількості днів з головним болем за 3 місяці у пацієнтів з епізодичною мігренню:

1-й крок. НІТ 6 менше 64,5 балів?

Так – перейти до 2-го кроку.

Ні – Кількість днів з головним болем за 3 місяці більша за 20.

2-й крок. Визначення рівня NDI.

NDI менше 4 балів?

Так – перейти до 3-го кроку визначення Beck Depression Scale.

NDI більше 5 балів?

Так – перейти до 4-го кроку визначення CGRP.



3-й крок. Beck Depression Scale менша 9 балів?

Так – Кількість днів з головним болем за 3 місяці менша за 19.

Beck Depression Scale більша 10 балів?

Так – Кількість днів з головним болем за 3 місяці більша за 20.

4-й крок. CGRP менше 297,1 пг/мл?

Так – Кількість днів з головним болем за 3 місяці менша за 19.

CGRP більше 297,1 пг/мл?

Так – Кількість днів з головним болем за 3 місяці більша за 20.

5-й крок. CGRP більша 366,3 пг/мл?

Так – Кількість днів з головним болем за 3 місяці більша за 20.

Ні – перейти до 6-го кроку.

6-й крок. Вік більше 50 років?

Так – Кількість днів з головним болем за 3 місяці більша за 20.

Ні – перейти до 7-го кроку.

7-й крок. Рівень MIDAS нижчий за 20?

Так – Кількість днів з головним болем за 3 місяці менша за 19.

Ні – перейти до 8-го кроку.

8-й крок. Beck Depression Scale більша 9 б.?

Так – перейти до 9-го кроку.

Ні – Кількість днів з головним болем за 3 місяці більша за 20.

9-й крок. CGRP менше 250,85?

Так – Кількість днів з головним болем за 3 місяці менша за 19.

Ні – Кількість днів з головним болем за 3 місяці більша за 20.

### ROC аналіз

Для визначення рівня плазмового CGRP, при якому значно знижується рівень повсякденної активності пацієнтів з мігренню, проведена процедура ROC аналізу для дихотомічної змінної MIDAS. При аналізі даних значення шкали MIDAS менше 20 балів (I – III ступені дезадаптації) прийняли за «0», а 21 бал і вище (IV ступінь дезадаптації, що відповідає вираженому болю під час нападу мігрені і значному зниженню повсякденної активності) прийняли за «1» (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

#### Статистичні характеристики ROC-кривих для дихотомічної змінної MIDAS

Предиктор	Площина під ROC-кривою (AUC)	Стандартна похибка AUC	Нижня границя довірчого інтервалу для AUC	Верхня границя довірчого інтервалу для AUC	p-value	Порогове значення (cut-off point)	Чутливість	Специфічність
Рівень CGRP	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
Ситуаційна 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

При дослідженні сукупності предикторів, що здійснюють вплив на показник MIDAS найбільш суттєвий вплив мали: плазмовий рівень CGRP, тяжкість суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю HIT-6, рівень ситуативної тривожності (State-anxiety) та особистісної тривожності (Trait-anxiety), кількість днів з головним болем протягом 3-х останніх місяців (рис. 4.8).

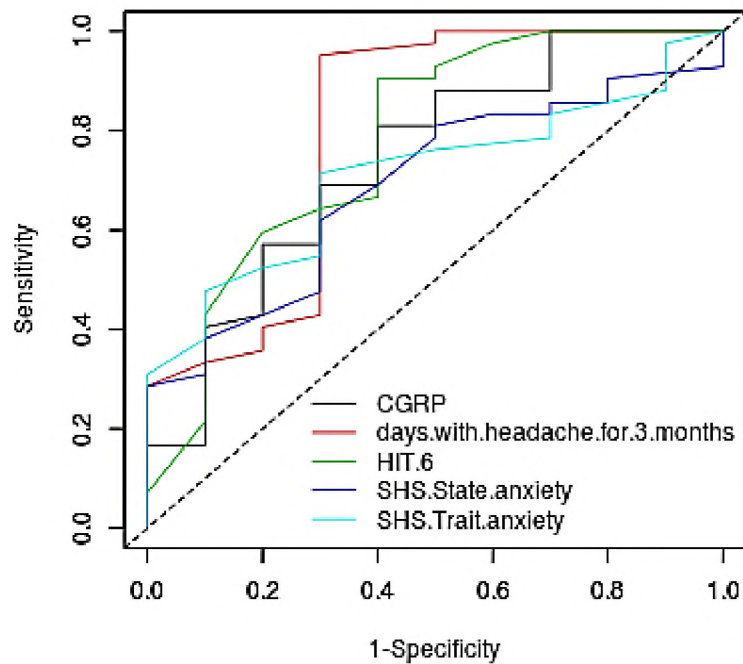


Рис. 4.8. ROC-криві логістичної моделі для дихотомічної змінної MIDAS

Площа під ROC-кривою, що відповідає взаємозв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою MIDAS і плазмового рівня CGRP склала  $0,258 \pm 0,095$  з 95% ДІ: 0,072-0,445. Отримана модель була статистично значущою ( $p=0,011$ ). Порогове значення плазмового рівня CGRP у точці cut-off point склало 132,4 пг/мл. При рівному або перевищуючому дане значення плазмовому рівні CGRP прогнозувався високий ризик важкої дезадаптації і значне зниження повсякденної активності внаслідок мігрені. Чутливість та специфічність методу склали 81% та 60% відповідно.

Площа під ROC-кривою, що відповідає взаємозв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою MIDAS і рівнем тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна склала  $0,311 \pm 0,086$  з 95% ДІ:  $0,141-0,479$  для ситуаційної тривожності і  $0,289 \pm 0,079$  з 95% ДІ:  $0,134-0,445$  для особистісної тривожності. Отримана модель була статистично значущою ( $p < 0,05$ ). Порогове значення ситуаційної тривожності у точці cut-off point – 46 балів, особистісної тривожності – 47 балів. При значеннях тривожності рівних або перевищуючих дані значення прогнозувався високий ризик важкої дезадаптації і значне зниження повсякденної активності внаслідок мігрени за шкалою MIDAS. Чутливість методу – 61,9%, специфічність – 70% для моделі ситуаційної тривожності. Чутливість та специфічність методу для моделі особистісної тривожності склали 71,4% та 70% відповідно.

Для визначення порогового значення плазмового CGRP проведена процедура ROC аналізу для дихотомічної змінної Neck Disability Index. При аналізі даних значення шкали NDI менше 4 балів включно прийняли за «0», а 5 балів і вище прийняли за «1» (табл. 4.6, рис. 4.9).

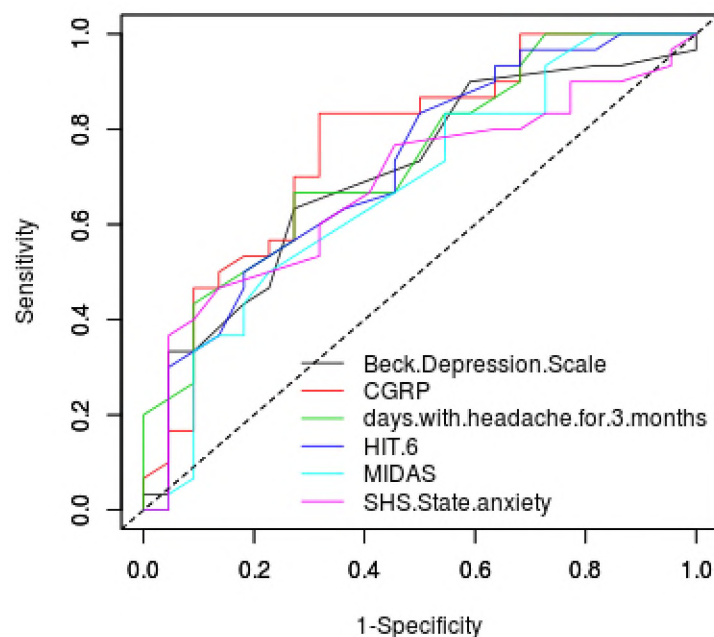


Рис. 4.9. ROC-криві логістичної моделі для дихотомічної змінної Neck Disability Index

**Статистичні характеристики ROC-кривих для дихотомічної змінної  
Neck Disability Index**

Показник	Площина під ROC-кривою AUC	Стандартна похибка AUC	Нижня границя довірчого інтервалу для AUC	Верхня границя довірчого інтервалу для AUC	p-value	Порогове значення (cut-off point)	Чутливість	Специфічність
Рівень CGRP	0,233	0,069	0,098	0,369	0,001	167,7	0,833	0,682
MIDAS	0,327	0,078	0,174	0,479	0,026	27	0,833	0,455
НІТ-6	0,279	0,073	0,137	0,422	0,002	56	0,833	0,500
Ситуаційна тривожність	0,318	0,076	0,169	0,467	0,016	49	0,467	0,864
Шкала депресії Бека	0,293	0,074	0,149	0,438	0,005	7	0,633	0,727
Кількість днів з головним болем за 3 місяці	0,265	0,069	0,129	0,401	0,001	20	0,667	0,727

Площа під ROC-кривою, що відповідає взаємозв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою Neck Disability Index і плазмового рівня CGRP склала  $0,233 \pm 0,069$  з 95% ДІ: 0,098-0,369. Отримана модель була статистично значущою ( $p=0,001$ ). Порогове значення плазмового рівня CGRP у точці cut-off point склало 167,7 пг/мл. При рівному або перевищуючому дане значення плазмовому рівні CGRP прогнозувався високий ризик виникнення болю у шії. Чутливість та специфічність методу склали 83,3% та 68,2% відповідно.

Прогрес у фундаментальному розумінні мігрени призвів до створення нових, заснованих на конкретних механізмах, терапевтичних засобів. Мігрень – не тільки ізольована дисфункція CGRP. Ідентифіковано багато інших нейропептидів, які діють у тандемі на різних рівнях тригеміноваскулярної системи. Кілька циркулюючих біомаркерів були запропоновані як діагностичні або терапевтичні мішені при мігрени, в основному пов'язані із запальними патофізіологічними аспектами мігрени. Тим не менш, їх виявлення все ще є проблемою для наукової спільноти, що відображає, принаймні частково, складність захворювання та клінічні діагностичні обмеження.

У даний час CGRP, є, ймовірно, найбільш перспективним кандидатом як діагностичний та/або терапевтичний біомаркер, оскільки його рівні в плазмі підвищуються під час нападу мігрени та знижуються під час успішного лікування. Інші молекули (включаючи деякі нейропептиди, цитокіни, адипокіни або маркери судинної активації), незважаючи на багатообіцяючі дані, не мають достатніх передумов, щоб вважатися біомаркерами мігрени [167].

Були відкриті множинні сигнальні молекулярні механізми розвитку мігрени: CGRP, амелін, адреномедулін, кальцитонін, вазоактивний інтестинальний пептид, поліпептид, що активується пітуїтарною аденілатциклазою [168], які теж розглядаються як потенційні мішені впливу, але CGRP залишається головною мішенню для декількох класів антимигренозних препаратів.

У нашому дослідженні було продемонстровано, що плазмовий рівень CGRP значно відрізняється у пацієнтів з мігренню та без мігрени навіть у міжнападному періоді, що підтверджує його роль, як достовірного діагностичного біомаркера мігрени.

Було встановлене значуще підвищення концентрації CGRP у плазмі крові у пацієнтів з епізодичною мігренню та відсутність його підвищення при інших типах головного болю (цervікогенному), що дає можливість

розглядати його в якості додаткового діагностичного біомаркера. Різниця в концентрації CGRP у залежності від типу мігрени (з ауурою або без аури) виявлено не було.

CGRP у плазмі крові у пацієнтів з епізодичною мігренню значно вищий не тільки у порівнянні з клінічно здоровими особами, але також із пацієнтами з цервікогенним головним болем, що підтверджує його значення як достовірного лабораторного біомаркера мігрени. Рівень CGRP у пацієнтів з поєднанням епізодичної мігрени з цервікалгією та цервікогенним головним болем був дещо вищим, ніж у пацієнтів з ізольованою мігренню, що може свідчити про підвищення сенситизації та бути фактором ризику хронізації мігрени.

Наявність зв'язку між рівнем CGRP та показником MIDAS, що відображає кількість днів зниження дієздатності внаслідок мігрени за останні 3 місяці підтверджує, що пацієнти з високим рівнем CGRP у плазмі крові можуть страждати від більш частих мігренозних атак. Тож, плазмовий рівень CGRP може бути не тільки потенційним біомаркером для визначення тяжкості перебігу та хронізації мігрени, але також як предиктор вибору специфічної стратегії лікування, що здатне блокувати активність CGRP.

Мігрень нерідко поєднується з низкою порушень, які мають з нею тісний патогенетичний зв'язок. Такі коморбідні порушення в значній мірі обтяжують перебіг нападу, погіршують стан пацієнтів у міжнападному періоді та в цілому призводять до значного зниження якості життя.

Проведене дослідження показало взаємозв'язок між рівнем CGRP плазми крові у пацієнтів з епізодичною мігренню і болем та напруженням м'язів шийно-плечового регіону, виміряним за шкалою NDI.

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

Нині діагноз мігрени є суто клінічним діагнозом, який базується на клінічних діагностичних критеріях, лабораторні та інструментальні методи тільки допомагають виключити інші причини головного болю. Тому наявність достовірного лабораторного біомаркера може бути корисним для встановлення діагнозу в складних випадках, що необхідно для вибору ефективних специфічних методів гострої та превентивної терапії.

#### 4.1 Висновки до розділу 4

1. Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з цервікогенним головним болем без мігрени був статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів з епізодичною мігренню –  $51,96 \pm 4,46$  пг/мл та не відрізнявся від групи контролю –  $51,48 \pm 5,08$  пг/мл ( $p=1,000000$ ). Рівень CGRP у пацієнтів з поєднанням епізодичної мігрени з цервікалгією та цервікогенним головним болем був вищим –  $242,98 \pm 5,08$  пг/мл, ніж у пацієнтів з ізольованою мігренню –  $145,82 \pm 15,38$  пг/мл ( $p=0,000341$ ). Рівень CGRP у плазмі крові у пацієнтів з епізодичною мігренню значно вищий не тільки в порівнянні з клінічно здоровими особами, але також із пацієнтами з цервікалгією, що підтверджує його значення як достовірного лабораторного біомаркера мігрени, може свідчити про підвищення сенситизації та бути фактором ризику хронізації мігрени.

2. Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з епізодичною мігренню корелює з інтенсивністю болю під час атаки за ВАШ ( $r=0,637$ ,  $p=0,015$ ), впливом мігрени на повсякденну активність за MIDAS ( $r=0,346$ ,  $p < 0,05$ ) та NDI ( $r=0,431$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Підвищення рівня CGRP у плазмі крові впливає на перебіг епізодичної мігрени, пов'язане з кількістю днів зі зниженням повсякденної активності через мігренозний головний біль, інтенсивністю головного болю під час нападу мігрени та Індексом інвалідності шиї при наявності супутньої цервікалгії. Будування математичної моделі дозволило встановити порогове значення плазмового рівня CGRP у точці cut-off point, яке склало 132,4



пг/мл. При рівному або перевищуючому дане значення плазмовому рівні CGRP прогнозувався високий ризик важкої дезадаптації і значне зниження повсякденної активності внаслідок мігрені. Чутливість та специфічність методу склали 81% та 60% відповідно.

4. Визначення CGRP у плазмі крові може бути корисним додатковим біомаркером для диференційної діагностики мігрені з іншими формами як первинного, так і вторинного головного болю, що також дозволить удосконалити індивідуалізовану терапію як гострого нападу головного болю, так і формування превентивної тактики.

#### **Основні положення цього розділу викладені в таких публікаціях:**

1. 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>.

2. Dubenko, O. E., Marchenko, V. G., & Chernenko, A. G. (2021). Experience of the use of calcitonin gene-related peptide definition in the differential diagnosis of migraine and cervicogenic headache. У *Modern medicine: The use of creative industries in the healthcare system*. Baltija Publishing. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-182-4-9>.

3. Дубенко, О. Є., & Черненко, А. Г. (2022). Плазмовий рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, в діагностиці епізодичної мігрені з коморбідними станами. *Запорізький медичний журнал*, 24(6), 658–664. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.6.261741>.

4. Dubenko, O. Y., & Chernenko, A. G. (2022). Diagnostic significance of calcitonin gene-related peptide in the diagnosis of episodic migraine with comorbid conditions. У *International scientific conference «Medicine and health care in modern society: Topical issues and current aspects»* (с. 18–21). Baltija Publishing. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-4>.

## РОЗДІЛ 5

### ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНИХ АЛГОРИТМІВ ХВОРИХ З МІГРЕННЮ І КОМОРБІДНОЮ ЦЕРВІКАЛГІЄЮ

Лікування пацієнтів з епізодичною мігренню проводилось з метою зменшити частоту і тяжкість нападів головного болю, знизити кількість прийомів знеболювальних засобів. У першу чергу досліджуваним була рекомендована модифікація способу життя, а саме уникання провокаторів нападів головного болю.

Медикаментозне лікування гострих нападів мігрені призначалось індивідуально і відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства головного болю. Пацієнти з епізодичною мігренню не мали показань до превентивного лікування, профілактична медикаментозна терапія їм не проводилась.

Відомо що, коморбідні захворювання обтяжують перебіг епізодичної мігрені і сприяють її хронізації. Хоча цервікалгія не є коморбідним захворюванням для епізодичної мігрені, проте її визначають як супутній хронічний больовим синдром, який приводить до декомпенсації антиноцицептивних систем. Згідно наших даних пацієнти з епізодичною мігренню і супутнім болем у шії мали більшу кількість днів з головним болем і знеболювальними, більш виражене обмеження повсякденної активності за шкалами HIT-6 і MIDAS. Було вирішено провести лікування цервікалгії і корекцію м'язово-тонічних порушень шийно-плечового регіону пацієнтам I групи з епізодичною мігренню і цервікалгією.

Метою цього дослідження було оцінювання лікувального ефекту усунення м'язово-тонічного больового синдрому шийно-плечового регіону та впливу комплексної немедикаментозної терапії на повсякденну активність та психовегетативний стан у пацієнтів з мігренню і супутньою цервікалгією.

Для порівняння ефективності комплексної немедикаментозної терапії епізодичної мігрені і цервікалгії була залучена III група пацієнтів з цервікогенним головним болем.

У дослідженні прийняли участь 42 пацієнта I групи з епізодичною мігренню і супутнім болем у шиї і 35 пацієнтів III групи з цервікогенним головним болем.

У складі комплексної терапії цервікалгії застосовувалися немедикаментозні способи усунення міофасціальної дисфункції шийно-плечового регіону, зокрема методи рефлексотерапії, індивідуальної лікувальної гімнастики.

Оцінювали інтенсивність нападу головного болю за шкалою ВАШ, вплив вираженості суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю проводили за допомогою НІТ-6, кількість нападів та кількість днів з головним болем за 4 тижні. Для оцінювання болю у шиї використовувались шкали NDI та ІМС, психовегетативного статусу – шкала депресії Бека, шкала тривожності Спілбергера-Ханіна, опитувальник Вейна.

Пацієнти були обстежені тричі: до лікування, через 2 тижні і через 6 тижнів. Усі пацієнти отримували медикаментозне лікування гострих нападів мігрені відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства головного болю.

Програма комплексного лікування супутнього неспецифічного болю у шиї була складена на основі даних клінічних, неврологічних та вертебро-неврологічних досліджень з виявленням тригерних точок. Немедикаментозна терапія була спрямована на зменшення напруги перикраніальних м'язів, корекцію дисбалансу постуральних м'язів, а також на усунення міофасціальних тригерних точок. Мануальна терапія включала наступні кроки: усунення м'язово-дистонічних, міодистрофічних і міофасціальних розладів шляхом постізометричного розслаблення м'язів, методики м'язового релізу, ішемічної компресії тригерних точок, техніку розтягнення та протинапруження, реліз-ефект та акупунктуру.

Для лікування методом голковколювання рецептуру підбирали індивідуально відповідно до зон переважної локалізації головного болю, наявності тригерних точок і болю в м'язах шийно-плечового регіону і особливостей психо вегетативного стану пацієнта.

Рефлексотерапія надавалась методами гальмівної (20-40 хвилин) або гармонізуючої (20-25 хвилин) дії, які використовуються при явищах гіперфункції органів та систем, спазмах, болю. В акупунктурні точки швидкими обертальними рухами перпендикулярно поверхні тіла вводили 4-10 стерильних голок на різну глибину в залежності від розташування точки до отримання передбачуваних відчуттів.

Для терапії використовували місцеві сегментарні точки акупунктури (точки голови, шийно-комірцевої зони, верхніх кінцівок) з включенням загальнозміцнюючих точок акупунктури. Найчастіше використовували віддалені точки загального впливу: P7, MC6, TR5, GI4, GI11, VB20, VB21, VB38, VB39, VB41, T14, V10, V60, RP6, F2, F3, F5, E36; локальні точки акупунктури: VB1, VB4-VB6, VB14-VB16, E8, PC9, V2-V4, TR23, T20. Якщо напад мігрені супроводжувався нудотою або блювотою впливали на точки акупунктури: E9(2), J15, E36(2), T11, T13, MC6(2).

Кожному пацієнту всього провели 10 сеансів мануальної терапії і акупунктури протягом 2 тижнів. З перших днів лікування вони починали виконувати індивідуальну лікувальну гімнастику (додаток Г).

Після завершення терапії пацієнтам був рекомендований комплекс індивідуально підібраних лікувальних вправ для підтримки стану м'язового корсету та розслаблення м'язів плечового пояса при перенапруженні.

Після лікування (через 2 тижні) у пацієнтів першої і третьої груп спостерігалась позитивна динаміка у вигляді зменшення або усунення больового м'язово-тонічного синдрому, також зменшення частоти та тяжкості нападів мігрені та зменшення кількості нападів мігрені та днів з головним болем, зниження впливу головного болю на повсякденну активність (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

## Результати оцінювання вираженості основних показників у пацієнтів I та III груп до і після лікування

Показник	Група I (n=42)		P value	Група III (n=35)		P value
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
Інтенсивність головного болю (ВАШ)	8,62±0,15	6,93±0,11	p=0,000000	6,71±0,21	2,34±0,15	p=0,000000
НІТ-6	60,05±0,70	50,69±0,47	p=0,000000	60,23±0,74	47,60±0,63	p=0,000000
NDI	13,09±0,75	4,43±0,26	p=0,000000	16,31±0,69	5,31±0,22	p=0,000000
IMC	13,81±0,89	5,14±0,28	p=0,000000	15,66±0,45	5,06±0,30	p=0,000000
Частота нападів мігрені за 4 тижні	4,47±0,19	2,59±0,13	p=0,000000	5,83±0,64	2,09±0,14	p=0,000000
Кількість днів з головним болем за 4 тижні	8,59±0,49	4,71±0,29	p=0,000000	8,34±0,64	2,31±0,16	p=0,000000
Кількість днів з комбінованими анальгетиками за 4 тижні	5,14±0,81	2,33±0,36	p=0,000000	3,83±0,83	1,09±0,22	p=0,000655
Кількість днів з простими анальгетиками за 4 тижні	3,21±0,73	1,71±0,39	p=0,000087	3,46±0,69	0,97±0,19	p=0,000293

Ми відмічали значне зниження інтенсивності головного болю, зниження впливу на повсякденну активність у пацієнтів з мігренню і у пацієнтів з цервікогенним головним болем.

При корекції м'язово-тонічного синдрому шийно плечового регіону показник інвалідності шиї (NDI) і індекс м'язового синдрому хоча і не досягли показників норми, проте були значно нижчі і більш виражене зниження реєструвалося у III групі. Можливо, через первинність цервікалгії в патогенезі цервікогенного головного болю і вторинність напруження перикраніальних м'язів у розвитку мігрені.

Суттєво знизилась частота нападів головного болю в обох групах. Деякі пацієнти відмічали відсутність нападів або 1 напад головного болю протягом періоду лікування. Зниження кількості днів з головним болем було більш виражене у III групі, ймовірно, через довшу тривалість нападу мігрені. Кількість днів з простими і комбінованими анальгетиками також була суттєво знижена.

Усунення хронічного больового синдрому у шиї призвело до нормалізації вегетативної регуляції і психоемоційного стану (табл. 5.2).

Після усунення м'язово-тонічних розладів у хворих зменшилась інтенсивність хронічного неспецифічного болю у шиї, відмічалось покращення самопочуття, регуляції вегетативних функцій за даними опитувальника Вейна.

Показники вегетативних функцій за об'єктивними ознаками після терапії в межах норми у обох групах, за суб'єктивними ознаками не досягли норми, проте були нижчі у пацієнтів III групи.

Рівень тривожності суттєво знизився не досягаючи нормального рівня. Середні показники шкали депресії Бека до початку терапії були у межах норми, проте наприкінці курсу ми отримали зниження середніх значень.

Таблиця 5.2

## Динаміка психо вегетативного стану в процесі комплексної терапії у пацієнтів I та III груп

Показник	Група I (n=42)		P value	Група III (n=35)		P value
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
Шкала депресії Бека	7,45±0,74	6,14±0,47	p=0,000298	7,89±0,79	5,14±0,41	p=0,000018
Ситуаційна тривожність (шкала Спілбергера-Ханіна)	48,83±1,03	43,09±0,67	p=0,000000	51,57±0,22	42,71±0,68	p=0,000000
Особистісна тривожність (шкала Спілбергера -Ханіна)	50,86±0,78	44,05±0,56	p=0,000000	52,49±0,66	43,14±0,63	p=0,000000
Опитувальник вегетативних порушень Вейна (суб'єктивні ознаки)	36,55±1,33	28,88±0,97	p=0,000000	35,14±1,71	26,06±1,09	p=0,000001
Опитувальник вегетативних порушень Вейна (об'єктивні ознаки)	30,79±0,90	23,45±0,54	p=0,000000	30,51±1,42	22,51±0,81	p=0,000000

Терапевтична ефективність мануальної терапії та рефлексотерапії при мігрені опосередкована патогенетичними механізмами її супутньої цервікалгії. У результаті комплексного застосування мануальної терапії та акупунктури спостерігається значне зниження інтенсивності, тривалості та частоти мігрені, а також зменшення кількості днів з головним болем. За період лікування у пацієнтів спостерігалось 1–3 напади мігрені, у 5 пацієнтів відзначалося значне покращення загального стану, оскільки нападів мігрені взагалі не було.

Очевидно, вплив рефлексотерапії і на периферичні, і на центральні механізми больового синдрому призвів у наших пацієнтів до більш значимої динаміки тривожних розладів, інтенсивності болю та до більш вираженого поліпшення загального самопочуття.

Після завершення курсу комплексної терапії пацієнтам рекомендували щодня виконувати індивідуально підібрані лікувальні вправи для підтримки м'язового тону та розслаблення м'язів шийно-плечового відділу під час їх перенапруження. 25 пацієнтів I групи притримувались рекомендацій і регулярно виконували призначені фізичні вправи. При обстеженні після 6 тижнів вони відзначали задовільне самопочуття, відсутність болю у шиї.

Індивідуально підібраний комплекс фізичних вправ дозволив зберегти результати комплексної терапії. Розслаблення м'язів шийно-плечового відділу зменшило ноцицептивну аферентацію і позитивно вплинуло на перебіг епізодичної мігрені з супутньою цервікалгією. Частина пацієнтів, які нехтували лікувальною фізкультурою, при обстеженні через 6 тижнів відмічали відновлення болю у шиї при тривалих статичних навантаженнях.

Результати дослідження підтверджують тісний патогенетичний зв'язок рефлекторних м'язово-тонічних шийних синдромів, тригеміно-цервікального комплексу, структур стовбура мозку та емоційних розладів, які взаємно підсилюють один одного та впливають на перебіг мігрені.



В основі формування м'язово-тонічного синдрому лежить механізм «порочного кола», коли повторне напруження м'язів, що виникає у відповідь на емоційне напруження, призводить до його рефлекторного напруження (спазму). Це призводить до підвищення збудливості ноцицептивних нейронів в структурах центральної нервової системи, у тому числі моторних нейронів передніх рогів спинного мозку. Тривале тонічне напруження погіршує кровопостачання м'язової тканини, призводить до гіпоксії м'язів, ацидозу та вивільнення медіаторів запалення, які в свою чергу зв'язуються з відповідними рецепторами на мембрані периферичних закінчень м'язових ноцицепторів і сенсibiliзують їх. Поява болючої міофасціальної тригерної точки ще більше посилює аферентний потік ноцицептивних імпульсів у задні роги спинного мозку та інші відділи центральної нервової системи. Хронічні больові подразнення змінюють функціональний стан неспецифічних структур мозку, внаслідок чого співвідношення ноцицептивної та антиноцицептивної систем можуть змінюватися та підтримувати патологічний процес у м'язах. М'язовий спазм стає не тільки додатковим джерелом болю, але й утворює порочне коло, яке підтримує хронізацію болю [169; 170].

Рефлексотерапевтичний вплив широко використовується при лікуванні епізодичних та хронічних больових синдромів. При цьому відбувається вплив на процеси в задніх рогах спинного мозку, з метою активізації енкефалінергічних нейронів [171; 172].

Точки акупунктури – це проєкційні зони, що є виходами на периферію безлічі рефлекторних апаратів різних органів та систем. Саме у цій специфічності полягає терапевтична ефективність активних точок.

Важлива особливість акупунктури у тому, що у процесі процедури розвиваються одночасно гіпоальгетичний та терапевтичний ефекти. Місцева реакція у відповідь на подразнення активної точки обумовлена рефлекторною та загальною вегетативною реакцією. Вона виявляється у підвищенні кровонаповнення ділянки шкіри, температури, чутливості,

величини електричного потенціалу та опору, що супроводжується комплексом відчуттів і є джерелом тривалої імпульсації в нервові центри. Відображені (сегментарні та загальні) реакції організму, що виникають за цим, у свою чергу, впливають на стан периферичних рецепторів і тканин у зоні впливу. Особливістю місцевої реакції організму є її певна стереотипність у відповідь роздратування тієї чи іншої активної точки [173].

Участь вегетативної нервової системи в рефлекторному знеболюванні забезпечує можливість мобілізації ресурсів організму для негайної дії: стрес-відповіді на активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що посилюють стійкість організму до патологічних факторів. При рефлексотерапії загальна реакція виникає у результаті надходження сигналів з периферії до корково-підкоркових структур головного мозку, ретикулярну формацію. Аферентна імпульсація, що йде спинномозковими і внеспинномозковими (вегетативними) шляхами, змінює функціональний стан неспецифічних систем мозку. Генералізована (загальна) реакція проявляється у нормалізації та перебалансуванні вмісту гормонів та інших біологічно активних речовин, що відіграють важливу роль у регуляції фізіологічних процесів організму [174]. При лікуванні хронічного болю у ший використовуються методи індивідуальної лікувальної гімнастики. Вона є складовою лікування хворих з цефалгіями поряд із застосуванням лікарських засобів. Цей метод призводить до зникнення напруги м'язів ший і відображеного головного болю [175].

Головний біль, що супроводжується напругою перикраніальної мускулатури, вимагає специфічного терапевтичного впливу на м'язовий компонент формування болю [176]. Ми наводимо клінічний випадок, який підтверджує ефективність комплексної немедикаментозної терапії у пацієнтки з мігренню і супутнім болем у ший.

Пацієнтка А., 38 років, працює швачкою.

При зверненні скарги на напади середньої інтенсивності (7 балів за шкалою ВАШ), пульсуючого головного болю частіше в лівій половині

голови, інколи в потилиці, що супроводжуються нудотою, непереносимістю яскравого світла під час головного болю, головний біль з'являється переважно вранці, посилюється під час фізичного навантаження. Також турбував головний біль низької інтенсивності (4 бали за шкалою ВАШ) стискаючого, далючого характеру переважно у скронях і потилиці, який супроводжувався ниючим боєм у шиї і лівому плечі, виникав або посилювався у другій половині дня після тривалого позиційного навантаження. Кількість днів з головним боєм – від 10 до 13 на місяць, кількість нападів пульсуючого головного болю – 2 на місяць.

Головним боєм страждає близько 20 років, коли напади інтенсивного пульсуючого головного болю турбували 1 раз на 2- 3 місяці, провокувались фізичним або психічним перенавантаженням, порушенням режиму сна, приймала цитрамон, прості анальгетики. Останній рік стан значно погіршився, з'явився інший характер головного болю, почали турбувати біль у шиї, скутість у надпліччях.

Зі слів пацієнтки її мати також страждає на головний біль. Із анамнезу життя відомо, що пацієнтка не страждає на артеріальну гіпертонію, цукровий діабет, захворювання серця, не курить, не вживає алкоголь, не мала черепно-мозкових травм, також заперечує будь-які інші захворювання. 2 роки працює швачкою у швейному цеху, де робочий день складає 9 – 10 годин. Заміжня, має двох дітей.

**Соматичний статус:** нормостенічної статури, шкіра чиста, лімфовузли не пальпуються. Над легеньми при аускультатії везикулярне дихання. Пульс ритмічний, 69 ударів за хвилину, артеріальний тиск – 115/75 мм. рт. ст. Живіт м'який, безболісний.

**Неврологічний статус:** свідомість ясна, очні щілини нормальних розмірів, однакові з обох сторін, зіниці живі, рухи очних яблук у повному обсязі, поля зору без патології. Обличчя симетричне, язик по середній лінії. Рухових, чутливих, координаторних порушень немає. Менінгеальних знаків немає. MIDAS – 33 бали.

**Вертебро-неврологічне та мануальне обстеження:** обмеження рухів у шийному відділі хребта, особливо ротації; дефанс шийних м'язів, при пальпації – болючість фасеткових суглобів в області хребетних сегментів С4, С5, С6, С7, наявність тригерних точок у верхній порції трапецієподібного, ремінного, великого заднього прямого та напівостистого м'язів з двох сторін, у лівому нижньому косому м'язі. Пальпація тригерних точок викликала стискаючий біль у потилиці і лівій скроневій області. NDI – 11 балів, ІМС – 17 балів. Міофасціальна дисфункція м'язів шийно-плечового регіону призводила до анталгічної пози голови та шиї, яку можна назвати цервікалгічною кривошиєю (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Приклад візуальної діагностики цервікалгічної кривошиї

Важливим діагностичним симптомом було купірування напруженого лівого нижнього косого м'яза за допомогою новокаїнової блокади та постізометричного розслаблення.

**Додаткові обстеження:** результати клінічних аналізів крові та сечі, цукор крові, біохімічні аналізи печінкових тестів, ліпідний обмін, рівень креатиніну, коагуляційні тести без відхилень від норми. Рівень CGRP плазми крові - 320,1 пг/мл.

**ЕЕГ.** Помірні дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку, дисфункція його медіобазальних структур, часткова деактивація ретикулярної активуючої системи стовбура мозку. Ознаки напруження перикраніальних м'язів (у потиличних, скроневих, лобних відведеннях).

**Ультразвукова доплерографія магістральних судин ший.** Хід артерій рівний. Ознак стенозування просвіту судин не виявлено. Напрямок потоків типовий. Кровоток достатній. Нефізіологічну турбулентність потоків не виявлено. Товщина комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій – 0,5 мм. Функціональні проби із закиданням та поворотом голови в сторони негативні з обох сторін.

**Рентгенографія шийного відділу хребта в прямій проекції і з функціональним навантаженням.** Кістково-деструктивні зміни не визначаються. Полісегментарний остеохондроз, гіпермобільність сегментів C4-C5, C5-C6, C6-C7; унко-вертебральний артроз. Лівобічний сколіоз I ступеня.

**MPT головного мозку.** Об'ємної та вогнищевої патології головного мозку не виявлено. Легка внутрішня гідроцефалія.

**Клінічний діагноз.** Епізодична мігрень без аури з нападами середньої частоти. Вертеброгенна цервікокраніалгія зі стійким, помірно вираженим больовим синдромом, м'язово-тонічний варіант на фоні остеохондрозу шийного відділу хребта.

**Проведене лікування.** Ібупрофен у дозі 400-600 мг , ризатриптан 10 мг ситуційно при нападах мігрені. Постізометрична релаксація підпотиличних м'язів, грудино-ключично-соскоподібних, ремінних, трапецієподібних м'язів, грудних м'язів. Враховуючи переважання інь-характеристик больового синдрому (хронічний біль ниючого характеру, який зменшується під час рухів і під дією тепла), обрали гармонізуючий (20-25 хвилин) спосіб впливу акупунктури. Терапію почали із впливу на точки загальної дії для підвищення адаптаційних можливостей організму і нормалізації регуляції гомеостазу. З другого сеансу їх поєднували із сегментарними і місцевими точками. З 4 сеансу до рецепта додали аурикулярні точки. Сеанси рефлексотерапії проводили щоденно протягом 10 днів. При проведенні останнього сеансу використовували тільки точки акупунктури загальної дії.

Пацієнтку навчили прийомам саморозтягнення м'язів, підібрали комплекс індивідуальної гімнастики, спрямований на закріплення досягнутого результату.

На контрольних оглядах через 2 і 6 тижнів від початку терапії пацієнтку не турбував біль в шиї, надпліччях, стискаючий ниючий головний біль в скронях і потилиці. MIDAS – 14 балів. NDI – 4 бали, ІМС – 5 балів.

У пацієнтки був рівень CGRP, що перевищував референтні значення, і вона мала підвищений ризик погіршення перебігу мігрени, проте усунення міофасціальної дисфункції шийно-плечового регіону призвело до значного зниження симптомів цервікокраніалгії і зниження кількості та інтенсивності нападів мігрени.

Наші дослідження підтверджують, що у пацієнтів з мігренню та болем у шиї з напругою перикраніальних м'язів спостерігається порушення настрою з вираженою тривогою та легкою депресією. Враховуючи нейрофізіологічну взаємозв'язок емоційності, а також залежність порогу сприйняття болю від функціонального стану неспецифічних систем мозку, можна припустити, що, з одного боку, саме розвиток больового м'язово-тонічного синдрому посилює тривожність. і депресивні розлади.

Це, у свою чергу, негативно впливає на період мігрени, а з іншого боку, виникаючі та/або наявні психофізіологічні розлади та часті мігренозні пароксизми підсилюють розвиток міофасціальної дисфункції перикраніальних м'язів. Виходячи з цих положень, зменшення вираженості м'язово-тонічного больового синдрому повинно зменшити емоційні дисфункції та частоту нападів мігрени.

Застосування акупунктури, у свою чергу, може підвищити ефективність, впливаючи на неспецифічні структури мозку. Напруга перикраніальних м'язів під час мігрени є наслідком центральної сенсibiliзації, дисфункції антиноцицептивних систем, тому немедикаментозні методи лікування хворих на мігрень показані для лікування супутніх станів (тривожно-депресивних розладів, м'язово-

тонічної дисфункції шийно-плечового регіону), таким чином запобігаючи хронізації основного захворювання та знижуючи ризик надмірного вживання ліків [177].

### **5.1 Висновки до розділу 5**

Наше дослідження продемонструвало, що немедикаментозне лікування больового синдрому у шиї у пацієнтів з епізодичною мігренню не тільки ефективно контролює напругу перикраніальних м'язів, але й впливає на зниження частоти та тяжкості нападів мігрені, кількості днів із знеболюючими.

Використання індивідуально підібраних фізичних вправ дозволяє розслабити м'язову напругу, зменшуючи ноцицептивну аферентацію від м'язів шийно-плечового відділу, що зменшує вплив головного болю на повсякденну діяльність пацієнта. Додавання акупунктури до мануальних методик у хворих на мігрень з болем у шиї більш істотно зменшує больовий синдром і психовегетативні розлади, які призводять до зменшення споживання ліків.

#### **Основні положення цього розділу викладені в таких публікаціях:**

1. Morozova, O. G., Dubenko, O. E., & Chernenko, A. G. (2020). The effectiveness of complex non-pharmacological treatment in patients with episodic migraine and neck pain. *Acta Balneologica*, 62(4), 221–225. <https://doi.org/10.36740/abal202004104>

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Мігрень – найбільш частий неврологічний розлад людства, поширений у всіх географічних регіонах світу [1]. Відзначається висока частота (42%) міофасціального больового синдрому краніоцервікальної локалізації (скроневих, жувальних, підпотиличних м'язів, м'язів задньої поверхні шиї і м'язів надплечій) [2; 3]. Деякі автори вважають мігрень і цервікалгію окремими захворюваннями, які обтяжують перебіг один одного, інші роблять висновки про те, що наявність міофасціальних тригерних точок в області шиї внаслідок підвищеної збудливості аферентних волокон верхніх шийних спинномозкових нервів може посилювати вираженість болю при нападі, сприяти зменшенню інтервалу між атаками і підвищувати ризик хронічного перебігу мігрени [2; 4]. Затяжні емоційно-афективні розлади також стають причиною дисбалансу м'язового тону і больових м'язових синдромів [5; 6]. Розуміння взаємозв'язку мігрени з іншими патологічними станами важливо для забезпечення оптимальної лікувальної тактики, що стає більш складною задачею, оскільки існує два окремих стани, які необхідно лікувати, і обидва стани можуть бути взаємопов'язаними.

В останні два десятиліття виявлена ключова роль пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, (Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)) у патогенезі мігрени [10; 11]. Вивчення біомаркерів мігрени може визначати додаткові об'єктивні критерії в диференційній діагностиці і прогнозуванні перебігу мігрени в поєднанні з коморбідними станами.

Дисертаційна робота є складовою теми науково-дослідної роботи кафедри невропатології та нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти: «Вивчення інформативних діагностичних і прогностичних біомаркерів при судинних захворюваннях нервової системи» № держреєстрації 0121U000034.



**Мета дослідження:** Оптимізація диференційованої терапії пацієнтів з мігренню та коморбідним болем в шиї на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофункціонального дослідження з урахуванням біохімічних біомаркерів болю.

**Завдання дослідження:**

1. Виявити особливості клінічного перебігу мігрени та коморбідної цервікалгії в залежності від вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації.

2. Визначити особливості психоемоційних розладів у пацієнтів з епізодичною мігренню та коморбідною цервікалгією, їх вплив на кількість застосування анальгетиків.

3. Виявити взаємозв'язок між рівнем CGRP у плазмі крові з клінічним перебігом епізодичної мігрени, частотою і вираженістю нападів.

4. Встановити прогностичну роль CGRP у клінічному перебігу та розвитку хронізації епізодичної мігрени з урахування коморбідної патології.

5. Оптимізувати та індивідуалізувати терапевтичні підходи до лікування пацієнтів з епізодичною мігренню та коморбідною цервікалгією з урахуванням вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації.

**Матеріали та методи дослідження**

У дослідженні прийняли участь 112 пацієнтів, з них 28 чоловіків і 84 жінки, віком від 18 до 58 років. Серед досліджуваних пацієнтів переважала вікова група від 30 до 39 років (41,96%); 18 – 29 років склала 25,89%, 40 – 49 років - 24,11%; більшість пацієнтів з головним болем – жінки (84 пацієнтки - 75%).

Пацієнти були розділені на три групи. Група I включала 42 пацієнта (чоловіки/жінки – 6/36) з епізодичною мігренню (з типовою ауурою 8 і без аури 34 пацієнта) та супутніми болями в шиї. До II групи були віднесені 35 пацієнтів (чоловіки/жінки – 19/25) з епізодичною мігренню (з ауурою 9 і без аури 26 пацієнтів) без болю в шиї. III група включала 35 пацієнтів

(чоловіки/жінки – 12/23) із цервікогенним головним болем (ЦГБ) та болем у шиї. Епізодичну мігрень діагностували згідно з Міжнародною класифікацією головного болю – 3-є видання [3]. Тривалість захворювання для I групи склала від 11 до 44 років ( $16,4 \pm 1,3$ ), частота  $25,6 \pm 1,5$  днів з головним болем за 3 місяці; у II групі захворювання тривало від 1 до 23 років ( $9,3 \pm 1,1$ ), частота  $25,1 \pm 1,9$  днів з головним болем за 3 місяці. Біль у шиї оцінювалася протягом 3 місяців. Критеріями виключення були: інший первинний або вторинний головний біль, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсульт в анамнезі, цукровий діабет, інші больові синдроми, вагітність. Для визначення лабораторних показників обстежено 20 умовно здорових осіб віком від 18 до 42 років без больових синдромів. Серед пацієнтів з мігренню ніхто не приймав препарати для превентивного лікування.

Робота виконана відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людини як об'єктом дослідження». Перед включенням у дослідження пацієнтам та їх родичам повідомляли протокол дослідження та підписували добровільну інформовану згоду.

Пацієнти були обстежені за спеціально розробленим протоколом, який включав клініко-неврологічне обстеження з використанням шкал і опитувальників: оцінювання інтенсивності головного болю за допомогою Візуальної аналогової шкали (ВАШ), частоти нападів головного болю за допомогою щоденника головного болю, тести для оцінки впливу головного болю на повсякденну активність (MIDAS, Індекс НІТ-6), шкала тривожності Спілбергера-Ханіна, шкала депресії Бека, опитувальник Вейна; вертебро-неврологічне дослідження: візуальна, мануальна діагностика м'язових дисфункцій, визначення Індексу м'язового синдрому (ІМС) і NDI. Всім пацієнтам визначали рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) плазми крові методом імуноферментного аналізу. Інструментальні методи дослідження включали рентгенографію шийного відділу хребта з

проведенням функціональних проб (нахили голови вперед, розгинання голови та шиї назад), МРТ, КТ шийного відділу хребта, дослідження церебральної гемодинаміки за допомогою доплерографії судин мозку з проведенням функціональних проб, електроенцефалографію з проведенням спектрального аналізу. Також був проведений статистичний аналіз отриманих результатів.

Під час нападу мігрені головний біль у пацієнтів з епізодичною мігренню був високої інтенсивності (84,42%), односторонній зі зміною сторін, охоплював половину голови і локалізувався в області чола, скроні, навколо ока (71,43%), або двосторонній у лобно-скроневої області (31,17%), мав пульсуючий (85,71%) або давлючий (16,88%) характер, супроводжувався нудотою (57,14%), фотофобією, фонофобією і посилювалися при фізичному навантаженні (49,35%). 42 пацієнта з епізодичною мігренню мали супутній біль у шиї в інтеріктальному періоді, відчуття скутості у шиї і надпліччях, обмеження обсягу активних рухів у шийному відділі хребта (54,54%), біль у грудному відділі хребта з відчуттям скутості – 21 (27,27%). Зазначені скарги посилювались під час рухів шиєю, після тривалих статичних навантажень, переохолодження, зміни погоди і після психоемоційного навантаження.

Інтенсивність головного болю за шкалою ВАШ статистично не відрізнялись між пацієнтами I-ї ( $8,62 \pm 0,15$ ) та II-ї групи ( $8,34 \pm 0,15$ ), і була нижча у III групі ( $6,71 \pm 0,21$ ;  $p=0,000001$ ). У I групі реєструвалось більш виражене зниження дієздатності за шкалою MIDAS ( $38,36 \pm 2,27$ ), ніж у II групі ( $29,63 \pm 2,72$ ;  $p=0,0049$ ). Для порівняння ступеня впливу головного болю на повсякденну активність у пацієнтів з цервікогенним головним болем і пацієнтів з мігренню було проведено опитування за шкалою НІТ-6 ( $p=0,000022$ ). Показник був значно вищий в I ( $60,05 \pm 0,70$ ) і III групах ( $60,23 \pm 0,74$ ), ніж у II групі ( $51,83 \pm 1,33$ ). Кількість днів з головним болем за останні 3 місяці суттєво вище в I ( $25,62 \pm 1,54$ ) і III групі ( $25,14 \pm 1,95$ ), ніж у II групі ( $15,88 \pm 1,46$ ;  $p=0,0015$ ). Кількість днів із вживанням комбінованих

анальгетиків або триптанів спостерігалася найвищою в I групі ( $5,14 \pm 0,81$ ), другою за частотою була III група ( $3,82 \pm 0,83$ ), і у II групі ( $2,77 \pm 0,44$ ) реєструвалися найнижчі показники ( $p=0,7184$ ). 8 (19,05%) пацієнтів I групи і 6 (17,14%) III групи перевищували максимально допустиму кількість днів з прийомом знеболюючих на місяць.

При проведенні кореляційного аналізу Спірмена у пацієнтів з мігренню (I та II групи) був встановлений взаємозв'язок ( $p < 0,05$ ) між показниками MIDAS і НІТ-6 ( $r=0,3625$ ), і кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,3603$ ).

Результати опитування за шкалою Спілбергера-Ханіна практично не відрізнялись для I та III груп. Найвищі показники ситуативної і особистісної тривожності були у III групі пацієнтів ( $51,57 \pm 0,90$  і  $52,49 \pm 0,66$  відповідно), високий рівень був характерний для пацієнтів I групи ( $48,83 \pm 1,03$  і  $50,86 \pm 0,78$  відповідно). Середні значення тривожності були нижчі ( $p < 0,05$ ) у II групі пацієнтів ( $42,31 \pm 1,02$  і  $45,17 \pm 1,05$  відповідно). Середні показники за шкалою Бека були в межах норми, проте у II групі ( $4,97 \pm 0,49$ ) нижчі, ніж у I ( $7,45 \pm 0,74$ ) і III ( $7,89 \pm 0,79$ ) ( $p=0,000001$ ). Відзначається менша кількість і вираженість тривожних і депресивних розладів у пацієнтів тільки з епізодичною мігренню без супутнього болю у шиї. У пацієнтів з мігренню (I та II групи) показник ситуативної тривожності корелював ( $p < 0,05$ ) зі шкалою MIDAS ( $r=0,277$ ), особистісною тривожністю ( $r=0,441$ ), шкалою депресії Бека ( $r=0,411$ ), кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,303$ ). Пацієнти II групи достовірно ( $p < 0,05$ ) мали менш виражені вегетативні розлади за об'єктивними і суб'єктивними ознаками ( $21,83 \pm 1,42$  і  $18,46 \pm 1,12$  відповідно), ніж пацієнти I ( $36,55 \pm 1,33$  і  $30,79 \pm 0,90$ ) і III ( $34,97 \pm 1,80$  і  $30,51 \pm 1,42$ ) груп.

У пацієнтів I групі з епізодичною мігренню і супутнім болем у шиї показник вегетативного статусу за суб'єктивними ознаками корелював ( $p < 0,05$ ) з інтенсивністю головного болю під час мігренозного нападу, виміряного за шкалою ВАШ ( $r=0,456$ ), депресивними симптомами ( $r=0,380$ )

і показником опитувальника Вейна за об'єктивними ознаками ( $r=0,554$ ), а показник вегетативних розладів, за об'єктивними ознаками, корелює з ВАШ мігренозного нападу ( $r=0,356$ ), ступенем впливу головного болю на повсякденну активність НІТ-6 ( $r=0,359$ ), ситуативною тривожністю ( $r=0,312$ ), особистісною тривожністю ( $r=0,348$ ), показниками шкали Бека ( $r=0,351$ ), кількістю днів з комбінованими анальгетиками або триптанами на місяць ( $r=0,347$ ).

У II групі з епізодичною мігренню без болю у шиї показник вегетативних розладів, за об'єктивними ознаками корелював з самооцінюванням пацієнта за цією ж шкалою ( $r=0,919$ ), кількістю днів з комплексними анальгетиками або триптанами ( $r=0,356$ ).

Середня оцінка болю у шиї за шкалою ВАШ у пацієнтів I групи ( $4,81\pm 0,19$ ) статистично не відрізнялась від III групи ( $6,71\pm 0,21$ ). Пацієнти II групи не мали болю у шиї. Більшість обстежених пацієнтів I групи мали змінену біомеханіку шийного відділу хребта, у багатьох визначалася незначна згладженість шийного лордозу та гіперлордоз – у 27 (64,29%) пацієнтів. Відзначалась дисфункція верхньої порції трапецієподібного м'яза, грудино-ключично-соскоподібних м'язів, нижніх косих м'язів, де була виявлена більшість активних і латентних міофасціальних тригерних пунктів.

Середні показники NDI в I групі розцінювалися як легкі ( $13,09\pm 0,75$ ), в III групі – помірні ( $16,31\pm 0,69$ ), у II групі пацієнти не мали болю в шиї ( $2,40\pm 0,15$ ) і обмежень внаслідок цього ( $p=0,000001$ ). Середні показники ІМС м'язів шийно-плечового регіону у пацієнтів I групи відповідали 2-3 ступеню м'язового синдрому ( $13,81\pm 0,49$ ). ІМС групи пацієнтів II групи відповідав легкому ступеню ( $2,60\pm 0,15$ ) м'язового синдрому. У пацієнтів III групи середній показник ІМС розцінювався як важкий ( $15,66\pm 0,45$ ) ( $p=0,000001$ ).

У I групі рівень інвалідизації шиї NDI корелював з показником вегетативних розладів, за об'єктивними ознаками ( $r=0,338$ ).

У всіх пацієнтів з мігренню (I та II групи) NDI корелював з MIDAS ( $r=0,3452$ ), НІТ-6 ( $r=0,3024$ ), особистісною тривожністю ( $r=0,3482$ ), шкалою депресії Бека ( $r=0,3158$ ), кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,4304$ ).

У III групі пацієнтів з цервікогенним головним болем показник вегетативного статусу за суб'єктивними ознаками корелював з NDI ( $r=0,353$ ), з депресивними симптомами вимірюваними за шкалою Бека ( $r=0,442$ ) показником вегетативних розладів за об'єктивними ознаками ( $r=0,893$ ). Показник вегетативних розладів за об'єктивними ознаками корелював з депресивними симптомами ( $r=0,490$ ).

Переважання в I та III групах депресивних розладів може пояснюватись хронічним больовим синдромом, яких обумовлений міофасціальною дисфункцією м'язів шиї. В осіб контрольної групи депресивні симптоми були відсутні. Тривога, нездатність контролювати безпеку та розслаблятися є найбільш серйозними психічними проблемами, які супроводжують мігрень [161].

З метою дослідження функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню за даними спектрального аналізу ЕЕГ та виявлення взаємозв'язку традиційних клінічних симптомів зі змінами біоелектричної активності тих чи інших областей кори головного мозку провели спектральний аналіз електроенцефалограм 26 пацієнтів з епізодичною мігренню віком від 25 до 58 років (середній вік  $37,65 \pm 10,61$  років), серед них: жінки – 23 (88,46 %), чоловіки – 3 (11,54%). Мігрень без аури мали 25 (96,15%) пацієнтів, мігрень з аурою – 1 (3,85%). На супутній біль у шиї страждали – 16 (61,54%) пацієнтів. Контрольну групу склали 11 клінічно здорових осіб віком від 20 до 50 (середній вік  $35,28 \pm 9,52$  років), серед них: жінки – 8 (72,73%), чоловіки – 3 (27,27%).

У пацієнтів з мігренню в стані спокійного неспання відносна спектральна потужність  $\delta$ -діапазону підвищилась у відведеннях Fp1 ( $0,583 \pm 0,054$ ), F3 ( $0,430 \pm 0,035$ ),  $\beta 2$ -діапазону підвищилась у

відведенні P4 ( $0,109 \pm 0,031$ ),  $\beta 1$ -діапазону зменшилась у відведеннях Fp1 ( $0,054 \pm 0,006$ ), Fp2 ( $0,059 \pm 0,007$ ) ( $p < 0,05$ ).

Спектральна потужність в  $\alpha$ -діапазоні у пацієнтів з мігренню була нижчою, ніж у контрольній групі, в усіх відведеннях EEG фонової проби і проби з інтелектуальним навантаженням ( $p < 0,05$ ).

У пробі з інтелектуальним навантаженням спектральна потужність  $\delta$ -діапазону підвищилась у відведеннях Fp2 ( $0,542 \pm 0,049$ ), F3 ( $0,459 \pm 0,039$ ), F4 ( $0,443 \pm 0,038$ ), F7 ( $0,475 \pm 0,044$ ), T4 ( $0,410 \pm 0,040$ );  $\beta 2$ -діапазону підвищилась у відведенні F8 ( $0,129 \pm 0,039$ ), O2 ( $0,098 \pm 0,021$ ),  $\theta$ -діапазону підвищилась у відведенні O2 ( $0,122 \pm 0,025$ ) ( $p < 0,05$ ).

Проведена процедура Data Mining (Feature Selection and Variable Screening) для визначення взаємовпливу показників EEG, які можуть бути пов'язані з симптоматикою, що виявляється при використанні деяких клінічних діагностичних тестів (CGRP, кількість днів з головним болем за 3 місяці; ВАШ, NDI, наявність алодинії під час нападу мігрені). Або навпаки отримати можливість прогнозувати зміни функціонального стану різних зон головного мозку в залежності від параметрів клінічних тестів.

Зміни біоелектричної активності головного мозку в  $\beta 1$ - (F - value = 3,458),  $\alpha$ - (F-value = 3,422) і  $\delta$ -діапазонах (F-value = 2,212) в лобно-скроневих відведеннях більш виражені при збільшенні кількості днів з головним болем за три місяці.

На інтенсивність головного болю впливають зміни потужності в  $\alpha$ -діапазоні в лобних відведеннях (F-value = 4,462) і в  $\beta 1$ -діапазоні в лівих тим'яних відведеннях (F-value = 2,038).

При збільшенні вираженості болю у шиї у міжнападний період за шкалою NDI спостерігається зниження потужності в  $\alpha$ -діапазоні в центральних, лобових і потиличних відведеннях (F-value = 4,376), зниження потужності в тим'яно-скроневих відведеннях в  $\beta 1$ -діапазоні (F-value = 2,372) і збільшення потужності в  $\delta$ -діапазоні в лобних відведеннях

(F-value = 2,519). Зміни потужності в  $\alpha$ -діапазоні (Chi-square = 14,509) у лобно-тім'яно-скроневих відведеннях,  $\delta$ -діапазоні (Chi-square = 11,256) у лобних відведеннях,  $\beta$ 1-діапазоні (Chi-square = 8,094) у скроневих відведеннях були притаманні за наявності алодинії.

Найвираженіші зміни потужності біоелектричної активності за даними спектрального аналізу ЕЕГ виявилися у дорсолатеральній префронтальній корі (Fp1, Fp2), премоторній корі (F3, F4), первинній слуховій асоціативній корі (P3), що відображає функціональні розлади таламо-кортикальних структур, зміни інтеграції сенсорної інформації, підвищену реактивність коркових зон на пропріоцептивну стимуляцію внаслідок напруження ноцицептивної і антиноцицептивної систем. Виявлено достовірні відмінності функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню в міжнападний період порівняно із клінічно здоровими особами на основі спектрального аналізу ЕЕГ.

Зниження відносної потужності спектра в  $\alpha$ - і  $\beta$ 1-діапазонах, підвищення відносної потужності спектра в  $\delta$ - і  $\theta$ -діапазонах у лобових, скроневих ітім'яних відведеннях були більш виражені при зростанні інтенсивності головного болю, збільшенні кількості днів з головним болем за три місяці, при наявності алодинії і супутнього болю у шиї.

Зважаючи на те, що CGRP відіграє ключову роль у патофізіології мігрени і також є одним з провідних компонентів ініціації, підтримання і хронізації мігрени і може розглядатися як потенційний біомаркер в діагностиці мігрени, ми вирішили дослідити його рівень у плазмі крові пацієнтів у трьох клінічних групах. Найвищі показники спостерігались у I-й групі пацієнтів –  $242,98 \pm 5,08$  пг/мл, у II-й групі (у пацієнтів з епізодичною мігренню без супутньої цервікалгії) цей рівень був нижчий –  $145,82 \pm 15,38$  пг/мл, різниця була статистично значущою ( $p=0,000341$ ). Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з цервікогенним головним болем без мігрени був статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів I-ї та II-ї груп –



51,96±4,46 пг/мл ( $p=0,000002$  для групи I,  $p=0,012543$  для групи II) та не відрізнявся від групи контролю – 51,48±5,08 пг/мл ( $p=1,000000$ ).

При порівнянні плазмового рівня CGRP у пацієнтів різних вікових груп статистично значущої різниці не виявлено ( $p=0,5465$ ), але значуща різниця виявлена за статтю. У жінок рівень CGRP був вищий (166,45±13,28) в порівнянні з чоловіками (144,89±11,42,  $p=0,000035$ ). Не було виявлено різниці рівнів CGRP у пацієнтів з епізодичною мігренню без аури (179,03±15,76) та з аурою (198,34±21,20,  $p=0,3226$ ), з наявністю алодинії (198,82±15,08) та без алодинії (174,76±18,49,  $p=0,1698$ ) та в залежності від кількості вживання анальгетиків ( $p=0,8820$ ).

Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з мігренню при проведенні кореляції Спірмена впливав на показники шкал MIDAS ( $r=0,3459$ ,  $p<0,05$ ), NDI ( $r=0,4305$ ,  $p<0,05$ ), ІМС ( $r=0,5397$ ,  $p<0,05$ ); зв'язок з інтенсивністю болю під час атаки головного болю за ВАШ ( $r=0,258131$ ), алодинією ( $r=0,0901$ ) не був значущим.

Проведена процедура DataMining (Feature Selection and Variable Screening) для визначення показників, які мають найбільший вплив на рівень плазмового CGRP. У пацієнтів з мігренню (I та II групи) найбільший вплив чинив ІМС (F-value=2,95) і NDI (F-value=2,49), також рівень особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна (F-value=2,20), дещо менший, але досить суттєвий вплив чинив показник кількості днів з прийомом простих анальгетиків (F-value=1,82). Також було визначено, що рівень плазмового CGRP при мігрені залежить від інтенсивності болю в шиї, що вимірюється за допомогою шкали ВАШ (F-value=1,33).

При аналізі показників тільки для I групи пацієнтів з епізодичною мігренню і супутньою цервікалгією було виявлено, що найбільший вплив на рівень плазмового CGRP чинить показник депресивних розладів, вимірюваний за шкалою депресії Бека (F-value=3,09), менший, але значущий вплив чинять кількість днів із прийомом простих анальгетиків на місяць (F-value=1,95), рівень особистісної тривожності (F-value=1,34), інтенсивність болю у шиї,

виміряна за шкалою ВАШ ( $F\text{-value}=1,33$ ), найменше впливає інтенсивність нападу мігрені, виміряна за шкалою ВАШ ( $F\text{-value}=1,24$ ).

При підвищенні рівня CGRP плазми крові зміни біоелектричної активності кори головного мозку стають більш вираженими: зниження потужності в  $\alpha$ -діапазоні ( $F\text{-value} = 1,702$ ) і в  $\beta 1$ -діапазоні ( $F\text{-value} = 1,517$ ) у лобно-скроневих відведеннях, збільшення потужності у  $\delta$ -діапазоні у лобних відведеннях ( $F\text{-value} = 1,298$ ).

Для визначення рівня плазмового CGRP, при якому значно знижується рівень повсякденної активності пацієнтів з мігренню, проведена процедура ROC аналізу для дихотомічної змінної MIDAS. При аналізі даних значення шкали MIDAS менше 20 балів (I – III ступені дезадаптації) прийняли за «0», а 21 бал і вище (IV ступінь дезадаптації) - за «1». При дослідженні сукупності предикторів, що здійснюють вплив на показник MIDAS найбільш суттєвий вплив мали: плазмовий рівень CGRP, тяжкість суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю НІТ-6, рівень ситуативної тривожності та особистісної тривожності, кількість днів з головним болем протягом 3-х останніх місяців.

Площа під ROC-кривою, що відповідає взаємозв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою MIDAS і плазмового рівня CGRP склала  $0,258 \pm 0,095$  з 95% ДІ:  $0,072-0,445$ . Отримана модель була статистично значущою ( $p=0,011$ ). Порогове значення плазмового рівня CGRP у точці cut-off point склало 132,4 пг/мл. При рівному або перевищуючому дане значення плазмовому рівні CGRP прогнозувався високий ризик важкої дезадаптації і значне зниження повсякденної активності внаслідок мігрені (чутливість – 81%, специфічність – 60%).

Площа під ROC-кривою, що відповідає взаємозв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою MIDAS і рівня тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна склала  $0,311 \pm 0,086$  з 95% ДІ:  $0,141-0,479$  для ситуаційної тривожності і  $0,289 \pm 0,079$  з 95% ДІ:  $0,134-0,445$  для особистісної тривожності. Отримана модель була статистично

значущою ( $p < 0,05$ ). Порогове значення ситуаційної тривожності у точці cut-off point – 46 балів (чутливість – 61,9%, специфічність – 70%), особистісної тривожності – 47 балів (чутливість – 71,4% та специфічність – 70%). При значеннях тривожності рівних або перевищуючих дані значення прогнозувався високий ризик важкої дезадаптації і значне зниження повсякденної активності внаслідок мігрени за шкалою MIDAS.

Для визначення порогового значення плазмового CGRP проведена процедура ROC аналізу для дихотомічної змінної NDI. При аналізі даних значення шкали NDI менше 4 балів включно прийняли за «0», а 5 балів і вище прийняли за «1». Площа під ROC-кривою, що відповідає взаємозв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою Neck Disability Index і плазмового рівня CGRP склала  $0,233 \pm 0,069$  з 95% ДІ: 0,098-0,369. Отримана модель була статистично значущою ( $p = 0,001$ ). Порогове значення плазмового рівня CGRP у точці cut-off point склало 167,7 пг/мл (чутливість – 83,3%, специфічність – 68,2%). При рівному або перевищуючому дане значення плазмовому рівні CGRP прогнозувався високий ризик виникнення болю у шиї.

В нашому дослідженні було продемонстровано, що плазмовий рівень CGRP значно відрізняється у пацієнтів з мігренню та без мігрени навіть у міжнападному періоді, що підтверджує його роль, як достовірного діагностичного біомаркера мігрени. Було встановлене значуще підвищення концентрації CGRP у плазмі крові у пацієнтів з епізодичною мігренню та відсутність його підвищення при інших типах головного болю (цервікогенному), що дає можливість розглядати його в якості додаткового діагностичного біомаркера. Рівень CGRP у пацієнтів з поєднанням епізодичної мігрени з цервікалгією був дещо вищим, ніж у пацієнтів з ізольованою мігренню, що може свідчити про підвищення сенситизації та бути фактором ризику хронізації мігрени. Наявність зв'язку між рівнем CGRP та показником MIDAS, що відображає кількість днів зниження дієздатності внаслідок мігрени за останні 3 місяці підтверджує, що пацієнти

з високим рівнем CGRP у плазмі крові можуть страждати від більш частих мігренозних атак.

Тож, плазмовий рівень CGRP може бути не тільки потенційним біомаркером для визначення тяжкості перебігу та хронізації мігрени, але також як предиктор вибору специфічної стратегії лікування, що здатна блокувати активність CGRP.

Медикаментозне лікування гострих нападів епізодичної мігрени призначалось індивідуально і відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства головного болю. Згідно нашим даним пацієнти з епізодичною мігренню і супутнім болем у шії мали більшу кількість днів з головним болем і знеболювальними, більш виражене обмеження повсякденної активності за шкалами HIT-6 і MIDAS, тому було вирішено провести лікування цервікалгії і корекцію м'язово-тонічних порушень шийно-плечового регіону пацієнтам I групи з епізодичною мігренню і цервікалгією.

Ми дослідили лікувальний ефект усунення м'язово-тонічного больового синдрому шийно-плечового регіону та вплив комплексної немедикаментозної терапії на повсякденну активність та психовегетативний стан у пацієнтів з мігренню і супутньою цервікалгією. Для порівняння ефективності комплексної немедикаментозної терапії була залучена III група пацієнтів з цервікогенним головним болем.

У складі комплексної терапії цервікалгії застосовувалися немедикаментозні способи усунення міофасціальної дисфункції шийно-плечового регіону, зокрема постізометричне розслаблення м'язів, методики м'язового релізу, ішемічна компресія тригерних точок, техніка розтягнення та протинапруження, реліз-ефект, акупунктура та індивідуальна лікувальна гімнастика для підтримки стану м'язового корсету та розслаблення м'язів плечового пояса при перенапруженні, яку необхідно виконувати і після курсу терапії.

Пацієнти були обстежені тричі: до лікування, через 2 тижні і через 6 тижнів. Через 2 тижні відмічалось значне зниження інтенсивності головного

болю за шкалою ВАШ (I група:  $6,93 \pm 0,11$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $2,34 \pm 0,15$ ,  $p=0,0000$ ), зниження впливу на повсякденну активність за шкалою НІТ-6 (I група:  $50,69 \pm 0,47$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $47,60 \pm 0,63$ ,  $p=0,0000$ ). Показники NDI (I група:  $4,43 \pm 0,26$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $5,31 \pm 0,22$ ,  $p=0,0000$ ) і ІМС (I група:  $5,14 \pm 0,28$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $5,06 \pm 0,30$ ,  $p=0,0000$ ) хоча і не досягли показників норми, проте були значно нижчі. Суттєво знизилась частота нападів головного болю за 4 тижні в обох групах (I група:  $2,59 \pm 0,13$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $2,09 \pm 0,14$ ,  $p=0,0000$ ), кількість днів з головним болем за 4 тижні (I група:  $4,71 \pm 0,29$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $2,31 \pm 0,16$ ,  $p=0,0000$ ) і кількість днів з простими (I група:  $1,71 \pm 0,39$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $0,97 \pm 0,19$ ,  $p=0,0003$ ) і комбінованими (I група:  $2,33 \pm 0,36$ ,  $p=0,0000$ ; II група:  $1,09 \pm 0,22$ ,  $p=0,0006$ ) анальгетиками.

Усунення хронічного больового синдрому у шиї призвело до нормалізації вегетативної регуляції і психоемоційного стану. Знизились показники ситуаційної (I група:  $43,09 \pm 0,67$ ,  $p=0,000000$ ; II група:  $42,71 \pm 0,68$ ,  $p=0,000000$ ) і особистісної тривожності (I група:  $44,05 \pm 0,56$ ,  $p=0,000000$ ; II група:  $43,14 \pm 0,63$ ,  $p=0,000000$ ), суб'єктивні (I група:  $28,88 \pm 0,97$ ,  $p=0,000000$ ; II група:  $26,06 \pm 1,09$ ,  $p=0,000001$ ) і об'єктивні ознаки (I група:  $23,45 \pm 0,54$ ,  $p=0,000000$ ; II група:  $22,51 \pm 0,81$ ,  $p=0,000001$ ) вегетативних порушень за опитувальником Вейна.

При обстеженні після 6 тижнів пацієнти, які притримувались рекомендацій і регулярно виконували призначені фізичні вправи, відзначали задовільне самопочуття, відсутність болю у шиї.

Терапевтична ефективність мануальної терапії та рефлексотерапії при мігрени опосередкована патогенетичними механізмами її супутньої цервікалгії. Розслаблення м'язів шийно-плечового відділу зменшило ноцицептивну аферентацію і позитивно вплинуло на перебіг епізодичної мігрени із супутньою цервікалгією.

У дисертації представлено нове вирішення наукової задачі, а саме проведена систематизація клініко-неврологічних, нейропсихологічних,

нейрофункціональних розладів у пацієнтів з епізодичною мігренню в залежності від рівня CGRP і наявності коморбідної цервікалгії, на підставі чого оптимізовано схеми диференційованої терапії.

1. Коморбідна цервікалгія суттєво впливає на клінічний перебіг епізодичної мігрені: підвищується кількість днів з головним болем ( $p=0,0015$ ), збільшується кількість днів на місяць з вживанням простих і комбінованих анальгетиків ( $r=0,347$ ), що підвищує ризик розвитку додаткового головного болю від передозування анальгетиків, зростає кількість пропущених навчальних чи робочих днів ( $p=0,0225$ ) та кількість днів, в які пацієнти не займались домашніми справами через головний біль ( $p=0,0116$ ), суттєво знижується повсякденна активність та працездатність пацієнтів за шкалами MIDAS ( $p=0,0049$ ) і HIT-6 ( $p=0,00002$ ).

2. Міофасціальна дисфункція шийно-плечової локалізації у пацієнтів з епізодичною мігренню сприяє підвищенню ситуативної ( $p=0,000001$ ) та особистісної тривожності ( $p=0,000002$ ), виникненню депресивних симптомів ( $p=0,000001$ ), порушенню вегетативного балансу за опитувальником Вейна ( $p=0,0015$ ,  $p=0,0001$ ). Наявність цервікалгії впливала на збільшення кількості днів на місяць із вживанням простих і комбінованих анальгетиків ( $r=0,347$ ), що підвищує ризик розвитку додаткового головного болю від передозування анальгетиків. При цьому у пацієнтів з епізодичною мігренню і коморбідною цервікалгією NDI корелював з показником вегетативних розладів ( $r=0,338$ ).

При проведенні кореляційного аналізу у пацієнтів з епізодичною мігренню (I та II групи) був встановлений взаємозв'язок ( $p < 0,05$ ) між NDI і показниками MIDAS ( $r=0,345$ ), HIT-6 ( $r=0,302$ ), ситуаційною тривожністю ( $r=0,348$ ), шкалою депресії Бека ( $r=0,316$ ), індексом м'язового синдрому ( $r=0,833$ ), кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,430$ ), підвищеним вживанням анальгетиків ( $r=0,334$ ). Також ІМС корелював з MIDAS ( $r=0,331$ ) і кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,325$ ).

3. Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з цервікогенним головним болем був статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів з епізодичною мігренню –  $51,96 \pm 4,46$  пг/мл та не відрізнявся від групи контролю –  $51,48 \pm 5,08$  пг/мл ( $p=1,000000$ ). Рівень CGRP у пацієнтів з поєднанням епізодичної мігрени з цервікалгією та цервікогенним головним болем був вищим –  $242,98 \pm 5,08$  пг/мл, ніж у пацієнтів з ізольованою мігренню –  $145,82 \pm 15,38$  пг/мл ( $p=0,000341$ ). Рівень CGRP в плазмі крові у пацієнтів з епізодичною мігренню значно вищий не тільки в порівнянні з клінічно здоровими особами, але також з пацієнтами з цервікалгією, що підтверджує його значення як достовірного лабораторного біомаркера мігрени, може свідчити про підвищення сенситизації та бути фактором ризику хронізації мігрени. Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з епізодичною мігренню корелює з інтенсивністю болю під час атаки за ВАШ ( $r=0,637$ ,  $p=0,015$ ), впливом мігрени на повсякденну активність за MIDAS ( $r=0,346$ ,  $p < 0,05$ ) та NDI ( $r=0,431$ ,  $p < 0,05$ ).

4. Підвищення рівня CGRP у плазмі крові впливає на перебіг епізодичної мігрени, пов'язаний з кількістю днів зі зниженням повсякденної активності через мігренозний головний біль, інтенсивністю головного болю під час нападу мігрени та Індексом інвалідності шиї при наявності супутньої цервікалгії. Будування математичної моделі дозволило встановити порогове значення плазмового рівня CGRP у точці cut-off point, яке склало 132,4 пг/мл. При рівному або перевищуючому дане значення плазмовому рівні CGRP прогнозувався високий ризик важкої дезадаптації і значне зниження повсякденної активності внаслідок мігрени. Чутливість та специфічність методу склали 81% та 60% відповідно.

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, що також дозволить удосконалити індивідуалізовану терапію як гострого нападу головного болю, так і формування превентивної тактики.

6. При проведенні спектрального аналізу ЕЕГ виявлено достовірні відмінності функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню в міжнападний період у порівнянні із клінічно здоровими особами: зниження відносної потужності спектру в  $\alpha$ - і  $\beta_1$ -діапазонах ( $p$ -value $<0,05$ ), підвищення відносної потужності спектру в  $\delta$ - і  $\theta$ -діапазонах ( $p$ -value $<0,05$ ) у лобних, скроневих і тім'яних відведеннях, які були достовірно більш виражені при збільшенні рівня CGRP плазми крові, зростанні інтенсивності головного болю, збільшенні кількості днів з головним болем за 3 місяці, при наявності алодинії і супутнього болю у шиї

7. Немедикаментозне лікування больового синдрому у шиї у пацієнтів з епізодичною мігренню ефективно контролює напругу перикраніальних м'язів, впливає на зниження частоти та тяжкості нападів мігрені, кількості днів із знеболюючими. Використання індивідуально підібраних фізичних вправ дозволяє розслабити м'язову напругу, зменшуючи ноцицептивну аферентацію від м'язів шийно-плечового відділу, що зменшує вплив головного болю на повсякденну діяльність пацієнта. Додавання акупунктури до мануальних методик у хворих на мігрень з болем у шиї більш істотно зменшує больовий синдром і психовегетативні розлади, що зменшує споживання ліків.

Отримані результати дисертаційного дослідження пропонуються до використання в практичній роботі.

1. Визначення CGRP в плазмі крові дозволяє оптимізувати диференційну діагностику мігрені і інших видів первинного і вторинного головного болю, визначити ризик хронізації захворювання. При рівні 132,4 пг/мл відмічається більш високий ризик важкої дезадаптації і значне зниження повсякденної активності внаслідок мігрені.

2. Електроенцефалографічне обстеження пацієнтів з мігренню доцільно доповнювати спектральним аналізом ЕЕГ для визначення рівня впливу мігрені на біоелектричну активність головного мозку і її динаміку на фоні лікування.



3. Наявність супутнього болю у шиї у пацієнтів з мігренню потребує оцінювання його впливу на повсякденну активність за допомогою NDI і визначення вираженості міофасціальної дисфункції шийно-плечового регіону за допомогою ІМС.

4. Лікування епізодичної мігрені повинно включати корекцію супутньої цервікалгії з метою профілактики хронізації головного болю і зниження рівня дезадаптації.

5. Необхідно надати перевагу немедикаментозним методам лікування міофасціальної дисфункції шийно-плечового регіону, щоб знизити кількість вживання анальгетиків на місяць.

6. Лікування цервікалгії має включати в себе біомеханічну корекцію опорно-рухової системи, яка полягає в застосування мобілізаційних, маніпуляційних, суглобових і м'язово-скелетних технік (постізометрична, постреципрокна, антигравітаційна релаксація м'язів, міофасціальний реліз, лікування положенням), рефлексотерапію (класичну акупунктуру, акупресуру, введення «сухої голки» у тригерні точки, вакуумрефлексотерапію, аурикулорефлексотерапію, фармакопунктуру), лікувальну гімнастику. Всі пацієнти з міофасціальною дисфункцією шийно-плечового регіону потребують заходів щодо корекції способу життя, а саме уникнення тривалих позиційних навантажень, які призводять до активізації тригерних точок, корекції пози під час роботи за комп'ютером, навчання прийомам саморозтягнення м'язів.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено нове вирішення наукової задачі, а саме проведена систематизація клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофункціональних розладів у пацієнтів з епізодичною мігренню в залежності від рівня CGRP і наявності цервікалгії, на підставі чого оптимізовано схеми диференційованої терапії.

1. Коморбідна цервікалгія суттєво впливає на клінічний перебіг епізодичної мігрені: підвищує кількість днів із головним болем ( $p=0,0015$ ), збільшує кількість днів на місяць із вживанням простих і комбінованих анальгетиків ( $r=0,347$ ), що є ризиком розвитку додаткового головного болю від передозування анальгетиків, підвищує кількість пропущених навчальних чи робочих днів ( $p=0,0225$ ) та кількість днів, в які пацієнти не займались домашніми справами через головний біль ( $p=0,0116$ ), суттєво знижує повсякденну активність, працездатність пацієнтів за шкалами MIDAS ( $p=0,0049$ ) і HIT-6 ( $p=0,00002$ ).

2. Коморбідна цервікалгія у пацієнтів з епізодичною мігренню сприяє підвищенню ситуативної ( $p=0,000001$ ) та особистісної тривожності ( $p=0,000002$ ), виникненню депресивних симптомів ( $p=0,000001$ ), порушенню вегетативного балансу за опитувальником Вейна ( $p=0,0015$ ,  $p=0,0001$ ), збільшує кількість днів на місяць із вживанням простих і комбінованих анальгетиків ( $r=0,347$ ). У пацієнтів з епізодичною мігренню і коморбідною цервікалгією NDI корелює з показником вегетативних розладів ( $r=0,338$ ). При проведенні кореляційного аналізу у пацієнтів з епізодичною мігренню (I та II групи) встановлений взаємозв'язок ( $p<0,05$ ) між NDI і показниками MIDAS ( $r=0,345$ ), HIT-6 ( $r=0,302$ ), ситуативною тривожністю ( $r=0,348$ ), шкалою депресії Бека ( $r=0,316$ ), ІМС ( $r=0,833$ ), кількістю днів з головним болем за 3 місяці ( $r=0,430$ ), підвищеним вживанням анальгетиків ( $r=0,334$ ). ІМС корелює з MIDAS ( $r=0,331$ ) та кількістю днів із головним болем за 3 місяці ( $r=0,325$ ).

3. Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з цервікогенним головним болем був статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів з епізодичною мігренню –  $51,96 \pm 4,46$  пг/мл та не відрізнявся від групи контролю –  $51,48 \pm 5,08$  пг/мл ( $p=1,000000$ ). Рівень CGRP у пацієнтів з поєднанням епізодичної мігрени з цервікалгією та цервікогенним головним болем був вищим –  $242,98 \pm 5,08$  пг/мл, ніж у пацієнтів з ізольованою мігренню –  $145,82 \pm 15,38$  пг/мл ( $p=0,000341$ ). Рівень CGRP в плазмі крові у пацієнтів з епізодичною мігренню значно вищий не тільки в порівнянні з клінічно здоровими особами, але також з пацієнтами з цервікалгією, що підтверджує його значення як достовірного лабораторного біомаркера мігрени, може свідчити про підвищення сенситизації та бути фактором ризику хронізації мігрени. Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з епізодичною мігренню корелює з інтенсивністю болю під час атаки за ВАШ ( $r=0,637$ ,  $p=0,015$ ), впливом мігрени на повсякденну активність за MIDAS ( $r=0,346$ ,  $p<0,05$ ) та NDI ( $r=0,431$ ,  $p<0,05$ ).

4. Підвищення рівня CGRP у плазмі крові впливає на перебіг епізодичної мігрени, пов'язаний з кількістю днів зі зниженням повсякденної активності через мігренозний головний біль, інтенсивністю головного болю під час нападу мігрени та NDI при наявності коморбідної цервікалгії. Будування математичної моделі дозволило встановити порогове значення плазмового рівня CGRP у точці cut-off point, яке склало 132,4 пг/мл. При перевищенні цього показника прогнозується високий ризик важкої дезадаптації і значне зниження повсякденної активності внаслідок мігрени. Чутливість та специфічність методу склали 81% та 60% відповідно. Визначення CGRP у плазмі крові може бути корисним додатковим біомаркером для диференційної діагностики мігрени з іншими формами як первинного, так і вторинного головного болю, що також дозволить удосконалити індивідуалізовану терапію як гострого нападу головного болю, так і формування превентивної тактики.

5. При проведенні спектрального аналізу ЕЕГ виявлено достовірні відмінності функціонального стану головного мозку у пацієнтів з епізодичною мігренню в міжнападний період у порівнянні із клінічно здоровими особами: зниження відносної потужності спектру в  $\alpha$ - і  $\beta_1$ -діапазонах ( $p$ -value $<0,05$ ), підвищення відносної потужності спектру в  $\delta$ - і  $\theta$ -діапазонах ( $p$ -value $<0,05$ ) у лобних, скроневих і тім'яних відведеннях, які були достовірно більш виражені при збільшенні рівня CGRP плазми крові, зростанні інтенсивності головного болю, збільшенні кількості днів з головним болем за 3 місяці, при наявності алодинії і супутнього болю у шиї.

6. Немедикаментозне лікування цервікалгії у пацієнтів з епізодичною мігренню впливає на зниження частоти та тяжкості нападів мігрені, кількості днів із знеболюючими. Використання індивідуально підібраних фізичних вправ дозволяє розслабити м'язову напругу, зменшуючи ноцицептивну аферентацію від м'язів шийно-плечового відділу, що зменшує вплив головного болю на повсякденну діяльність пацієнта. Додавання акупунктури до мануальних методик у хворих на мігрень з болем у шиї більш істотно зменшує больовий синдром і психовегетативні розлади, що зменшує споживання ліків.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення CGRP у плазмі крові дозволяє оптимізувати диференційну діагностику мігрени з іншими видами первинного і вторинного головного болю, визначити ризик хронізації захворювання. При рівні 132,4 пг/мл відмічається більш високий ризик важкої дезадаптації і значне зниження повсякденної активності внаслідок мігрени.

2. ЕЕГ із спектральним аналізом у міжпадний період може покращити або підвищити чутливість діагнозу мігрени, відображати вплив перебігу мігрени на біоелектричну активність головного мозку і її динаміку на фоні лікування.

3. Наявність коморбідної цервікалгії у пацієнтів з мігренню потребує оцінювання за шкалами NDI і IMC, лікування немедикаментозними методами з метою профілактики хронізації головного болю і зниження рівня дезадаптації. Терапія цервікалгії має включати біомеханічну корекцію опорно-рухової системи, яка полягає в застосуванні мобілізаційних, маніпуляційних, суглобових і м'язово-скелетних технік (постізометрична, постреципрокна, антигравітаційна релаксація м'язів, міофасціальний реліз, лікування положенням), рефлексотерапію (класичну акупунктуру, акупресуру, введення «сухої голки» у тригерні точки, вакуумрефлексотерапію, аурікулорефлексотерапію, фармакопунктуру), лікувальну гімнастику. Всі пацієнти з цервікалгією потребують заходів щодо корекції способу життя, а саме уникнення тривалих позиційних навантажень.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Burch, R. C., Buse, D. C., & Lipton, R. B. (2019). Migraine. *Neurologic Clinics*, 37(4), 631–649. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>.
2. Buse, D. C., Greisman, J. D., Baigi, K., & Lipton, R. B. (2018). Migraine progression: A systematic review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59(3), 306–338. <https://doi.org/10.1111/head.13459>
3. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
4. Janani, A. S., Pope, K. J., Fenton, N., Grummett, T. S., Bakhshayesh, H., Lewis, T. W., Watson, D. H., Whitham, E. M., & Willoughby, J. O. (2018). Resting cranial and upper cervical muscle activity is increased in patients with migraine. *Clinical Neurophysiology*, 129(9), 1913–1919. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.06.017>
5. Bendtsen, L. (2000). Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*, 20(5), 486–508. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x>
6. Ohrbach, R., & Michelotti, A. (2018). The role of stress in the etiology of oral parafunction and myofascial pain. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 30(3), 369–379. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.04.011>
7. Do, T. P., Heldarskard, G. F., Kolding, L. T., Hvedstrup, J., & Schytz, H. W. (2018). Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0913-8>
8. Affaitati, G., Costantini, R., Tana, C., Lapenna, D., Schiavone, C., Cipollone, F., & Giamberardino, M. A. (2018). Effects of topical vs injection treatment of cervical myofascial trigger points on headache symptoms in migraine patients: A retrospective analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0934-3>

9. Renner, T., Sollmann, N., Heinen, F., Albers, L., Trepte-Freisleder, F., Klose, B., König, H., Krieg, S. M., Bonfert, M. V., & Landgraf, M. N. (2020). Alleviation of migraine symptoms by application of repetitive peripheral magnetic stimulation to myofascial trigger points of neck and shoulder muscles – A randomized trial. *Scientific Reports*, *10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62701-9>
10. Ho, T. W., Edvinsson, L., & Goadsby, P. J. (2010). CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nature Reviews Neurology*, *6*(10), 573–582. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.127>
11. Cernuda-Morollon, E., Larrosa, D., Ramon, C., Vega, J., Martinez-Camblor, P., & Pascual, J. (2013). Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*, *81*(14), 1191–1196. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182a6cb72>
12. Schürks, M. (2011). Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. *The Journal of Headache and Pain*, *13*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0399-0>
13. Buse, D., Manack, A., Serrano, D., Reed, M., Varon, S., Turkel, C., & Lipton, R. (2011). Headache impact of chronic and episodic migraine: Results from the american migraine prevalence and prevention study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *52*(1), 3–17. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02046.x>
14. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>
15. Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, *23*(7), 455–468. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
16. Valderas, J. M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C., & Roland, M. (2009). Defining comorbidity: Implications for understanding health and health services. *The Annals of Family Medicine*, *7*(4), 357–363. <https://doi.org/10.1370/afm.983>

17. Bigal, M., Rapoport, A., Sheftell, F., Tepper, S., & Lipton, R. (2004). Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre — clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*, *24*(6), 483–490. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00691.x>
18. Bigal, M. E., & Lipton, R. B. (2009). What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Current Opinion in Neurology*, *22*(3), 269–276. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e32832b2387>
19. Anttila, P., Metsähonkala, L., Mikkelsen, M., Helenius, H., & Sillanpää, M. (2001). Comorbidity of other pains in schoolchildren with migraine or nonmigrainous headache. *The Journal of Pediatrics*, *138*(2), 176–180. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.112159>
20. Schurks, M., Zee, R. Y. L., Buring, J. E., & Kurth, T. (2009). ACE D/I polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women. *Neurology*, *72*(7), 650–656. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000342517.97178.f6>
21. Kurth, T., Schurks, M., Logroscino, G., & Buring, J. E. (2009). Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology*, *73*(8), 581–588. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ab2c20>
22. Kurth, T., Diener, H.-C., & Buring, J. E. (2011). Migraine and cardiovascular disease in women and the role of aspirin: Subgroup analyses in the Women's Health Study. *Cephalalgia*, *31*(10), 1106–1115. <https://doi.org/10.1177/0333102411412628>
23. Muneer, A., Farooq, A., Farooq, J. H., Qurashi, M. S., Kiani, I. A., & Farooq, J. S. (2018). Frequency of primary headache syndromes in patients with a major depressive disorder. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.2747>
24. Chu, H.-T., Liang, C.-S., Lee, J.-T., Yeh, T.-C., Lee, M.-S., Sung, Y.-F., & Yang, F.-C. (2017). Associations between depression/anxiety and headache frequency in migraineurs: A cross-sectional study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *58*(3), 407–415. <https://doi.org/10.1111/head.13215>



25. Dresler, T., Caratozzolo, S., Guldolf, K., Huhn, J.-I., Loiacono, C., Niiberg-Pikksööt, T., Puma, M., Sforza, G., Tobia, A., Ornello, R., & Serafini, G. (2019). Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: A systematic review focused on interactions and treatment implications. *The Journal of Headache and Pain*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>
26. Vgontzas, A., & Pavlović, J. M. (2018). Sleep disorders and migraine: Review of literature and potential pathophysiology mechanisms. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *58*(7), 1030–1039. <https://doi.org/10.1111/head.13358>
27. Buse, D. C., Rains, J. C., Pavlovic, J. M., Fanning, K. M., Reed, M. L., Manack Adams, A., & Lipton, R. B. (2018). Sleep disorders among people with migraine: Results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (cameo) study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *59*(1), 32–45. <https://doi.org/10.1111/head.13435>
28. Kim, J., Cho, S.-J., Kim, W.-J., Yang, K. I., Yun, C.-H., & Chu, M. K. (2017). Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: A population-based study. *The Journal of Headache and Pain*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0756-8>
29. Martin, V. T., Fanning, K. M., Serrano, D., Buse, D. C., Reed, M. L., & Lipton, R. B. (2015). Asthma is a risk factor for new onset chronic migraine: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *56*(1), 118–131. <https://doi.org/10.1111/head.12731>
30. Aamodt, A. H., Stovner, L. J., Langhammer, A., Hagen, K., & Zwart, J.-A. (2007). Is headache related to asthma, hay fever, and chronic bronchitis? The head-hunt study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *47*(2), 204–212. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00597.x>

31. Wang, K. A., Wang, J.-C., Lin, C.-L., & Tseng, C.-H. (2017). Association between fibromyalgia syndrome and peptic ulcer disease development. *Plos One*, *12*(4), e0175370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175370>      Стаття
32. Bigal, M. E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W. F., & Lipton, R. B. (2008). Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *48*(8), 1157–1168. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x>
33. Aurora, S. K. (2009). Spectrum of illness: Understanding biological patterns and relationships in chronic migraine. *Neurology*, *72*(Issue 5, Supplement 1), S8—S13. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31819749fd>
34. Florencio, L. L., Ferracini, G. N., Chaves, T. C., Palacios-Ceña, M., Ordás-Bandera, C., Speciali, J. G., Falla, D., Grossi, D. B., & Fernández-de-las-Peñas, C. (2016). Active trigger points in the cervical musculature determine altered activation of superficial neck and extensor muscles in women with migraine. *The Clinical Journal of Pain*, *1*. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000390>
35. 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>
36. 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). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>
37. Delva, M., Delva, I., Pinchuk, V., Kryvchun, A., & Purdenko, T. (2022). Prevalence and predictors of fatigue in patients with episodic migraine. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, *75*(8 pt 2), 1970–1974.

<https://doi.org/10.36740/WLek202208205>

38. Anttila, P., Metsähonkala, L., Mikkelsen, M., Helenius, H., & Sillanpää, M. (2001). Comorbidity of other pains in schoolchildren with migraine or nonmigrainous headache. *The Journal of Pediatrics*, *138*(2), 176–180. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.112159>

39. 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). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>

40. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, *38*(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

41. Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S. F., & Kosinski, M. (2010). Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*, *31*(3), 357–367. <https://doi.org/10.1177/0333102410379890>

42. Морозова, О. Г., & Ярошевський, О. А. (2012). Міофасціальна дисфункція та порушення біомеханіки хребта в генезі головного болю та запаморочення. *Міжнародний неврологічний журнал*, *4*(50), 137–143.

43. Sremakaew, M., Sungkarat, S., Treleaven, J., & Uthaikeup, S. (2018). Impaired standing balance in individuals with cervicogenic headache and migraine. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, *32*(3), 321–328. <https://doi.org/10.11607/ofph.2029>

44. Castien, R. F., van der Wouden, J. C., & De Hertogh, W. (2018). Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0833-7>

45. Satpute, K., Bedekar, N., & Hall, T. (2019). Headache symptom modification: The relevance of appropriate manual therapy assessment and management of a patient with features of migraine and cervicogenic headache – a case report. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 28(3), 181–188. <https://doi.org/10.1080/10669817.2019.1662637>
46. D'Amico, D., Sansone, E., Grazi, L., Giovannetti, A. M., Leonardi, M., Schiavolin, S., & Raggi, A. (2018). Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(6), 515–522. <https://doi.org/10.1111/ane.13014>
47. Lipton, R. B., Fanning, K. M., Buse, D. C., Martin, V. T., Hohaia, L. B., Adams, A. M., Reed, M. L., & Goadsby, P. J. (2019). Migraine progression in subgroups of migraine based on comorbidities. *Neurology*, 93(24), Стаття e2224-e2236. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008589>
48. Степанченко К. Марченко В.Г. Психоемоційні розлади у підлітків з первинним головним болем і їх корекція за допомогою біорегуляції. Психіатрія, психотерапія і клінічна психологія – 2019. – Т. 10, №1. – С. 112-119.
49. Yu, Z., Wang, R., Ao, R., & Yu, S. (2019). Neck pain in episodic migraine: A cross-sectional study. *Journal of Pain Research, Volume 12*, 1605–1613. <https://doi.org/10.2147/jpr.s200606>
50. Charles, A. (2012). The evolution of a migraine attack - A review of recent evidence. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(2), 413–419. <https://doi.org/10.1111/head.12026>
51. de Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Schoenen, J. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 144–155. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.14>
52. Goadsby, P. J. (2009). The vascular theory of migraine—a great story wrecked by the facts. *Brain*, 132(1), 6–7. <https://doi.org/10.1093/brain/awn321>

53. Levy, D., & Burstein, R. (2011). The vascular theory of migraine: Leave It or Love It? *Annals of Neurology*, *69*(4), 600–601. <https://doi.org/10.1002/ana.22422>
54. Charles, A. (2012). Migraine is not primarily a vascular disorder. *Cephalalgia*, *32*(5), 431–432. <https://doi.org/10.1177/0333102412441717>
55. Ho, T. W., Edvinsson, L., & Goadsby, P. J. (2010). CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nature Reviews Neurology*, *6*(10), 573–582. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.127>
56. Kröger, I. L., Menz, M. M., & May, A. (2015). Dissociating the neural mechanisms of pain consistency and pain intensity in the trigemino-nociceptive system. *Cephalalgia*, *36*(8), 790–799. <https://doi.org/10.1177/0333102415612765>
57. De Simone, R., Sansone, M., Russo, C., Miele, A., Stornaiuolo, A., & Braca, S. (2022). The putative role of trigemino-vascular system in brain perfusion homeostasis and the significance of the migraine attack. *Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06200-x>
58. Buzzi, M. G., & Moskowitz, M. A. (1992). The trigemino-vascular system and migraine. *Pathologie-biologie*, *40*(4), 313–317.
59. Tajti, J., Uddman, R., & Edvinsson, L. (2001). Neuropeptide localization in the ‘migraine generator’ region of the human brainstem. *Cephalalgia*, *21*(2), 96–101. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00140.x>
60. Ashina, M., Hansen, J. M., Do, T. P., Melo-Carrillo, A., Burstein, R., & Moskowitz, M. A. (2019). Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology*, *18*(8), 795–804. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30185-1)
61. Uddman, R., Goadsby, P. J., Jansen, I., & Edvinsson, L. (1993). PACAP, a vip-like peptide: Immunohistochemical localization and effect upon cat pial arteries and cerebral blood flow. *Journal of Cerebral Blood Flow &*

*Metabolism*, 13(2), 291–297. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.36>

62. Ebersberger, A., Averbeck, B., Messlinger, K., & Reeh, P. W. (1999). Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience*, 89(3), 901–907. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00366-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00366-2)

63. Petersen, K. A., Birk, S., Doods, H., Edvinsson, L., & Olesen, J. (2004). Inhibitory effect of BIBN4096BS on cephalic vasodilatation induced by CGRP or transcranial electrical stimulation in the rat. *British Journal of Pharmacology*, 143(6), 697–704. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705966>

64. Kalashnikov, V. I., Stoyanov, A. N., Pulyk, O. R., Bakumenko, I. K., & Skorobrekha, V. Z. (2020). Features of cerebrovascular reactivity in patients of young age with migraine. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 73(11), 2443–2446. <https://doi.org/10.36740/WLek202011120>

65. Akerman, S., Holland, P. R., & Goadsby, P. J. (2011). Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(10), 570–584. <https://doi.org/10.1038/nrn3057>

66. Bernstein, C., & Burstein, R. (2012). Sensitization of the trigeminovascular pathway: Perspective and implications to migraine pathophysiology. *Journal of Clinical Neurology*, 8(2), 89. <https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.2.89>

67. Charles, A. (2013). Migraine. *Current Opinion in Neurology*, 26(3), 235–239. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e32836085f4>

68. Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2007). Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*, 27(12), 1427–1439. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01500.x>

69. Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2010). Reply to the Topical Review entitled “The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific – A unifying thesis” by Anne Stankewitz and Arne May published in *Pain* 2009;145:14–7. *Pain*, 149(2), 407–

408. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.03.004>

70. de Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Schoenen, J. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, *10*(3), 144–155. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.14>

71. Stankewitz, A., & May, A. (2009). The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific – A unifying thesis. *Pain*, *145*(1), 14–17. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.010>

72. Giffin, N. J., Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Tvedskov, J. F., Olesen, J., Altman, J., Goadsby, P. J., & Macrae, A. (2003). Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology*, *60*(6), 935–940. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9>

73. Kelman, L. (2004). The premonitory symptoms (prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *44*(9), 865–872. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x>

74. Schoonman, G., Evers, D., Terwindt, G., van Dijk, J., & Ferrari, M. (2006). The prevalence of premonitory symptoms in migraine: A questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*, *26*(10), 1209–1213. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01195.x>

75. Valenzuela-Fuenzalida, J. J., Suazo-Santibañez, A., Semmler, M. G., Cariseo-Avila, C., Santana-Machuca, E., & Orellana-Donoso, M. (2021). The structural and functional importance of the thalamus in migraine processes with and without aura. A literature review. *Translational Research in Anatomy*, *24*, 100130. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2021.100130>

76. Karatas, H., Erdener, S. E., Gursoy-Ozdemir, Y., Lule, S., Eren-Kocak, E., Sen, Z. D., & Dalkara, T. (2013). Spreading depression triggers headache by activating neuronal panx1 channels. *Science*, *339*(6123), 1092–1095. <https://doi.org/10.1126/science.1231897>

77. Russell, F. A., King, R., Smillie, S. J., Kodji, X., & Brain, S. D. (2014).

Calcitonin gene-related peptide: Physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, 94(4), 1099–1142. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>

78. Schou, W. S., Ashina, S., Amin, F. M., Goadsby, P. J., & Ashina, M. (2017). Calcitonin gene-related peptide and pain: A systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0741-2>

79. Eftekhari, S., & Edvinsson, L. (2011). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level. *BMC Neuroscience*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-112>

80. Sun, R.-Q., Lawand, N. B., & Willis, W. D. (2003). The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injection of capsaicin. *Pain*, 104(1), 201–208. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00008-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00008-3)

81. Bernstein, C., & Burstein, R. (2012). Sensitization of the trigeminovascular pathway: Perspective and implications to migraine pathophysiology. *Journal of Clinical Neurology*, 8(2), 89. <https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.2.89>

82. Louter, M. A., Bosker, J. E., van Oosterhout, W. P. J., van Zwet, E. W., Zitman, F. G., Ferrari, M. D., & Terwindt, G. M. (2013). Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*, 136(11), 3489–3496. <https://doi.org/10.1093/brain/awt251>

83. Lipton, R. B., Munjal, S., Buse, D. C., Bennett, A., Fanning, K. M., Burstein, R., & Reed, M. L. (2017). Allodynia is associated with initial and sustained response to acute migraine treatment: Results from the american migraine prevalence and prevention study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57(7), 1026–1040. <https://doi.org/10.1111/head.13115>

84. Recober, A., Kuburas, A., Zhang, Z., Wemmie, J. A., Anderson, M. G., & Russo, A. F. (2009). Role of calcitonin gene-related peptide in light-aversive



behavior: Implications for migraine. *Journal of Neuroscience*, 29(27), 8798–8804. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1727-09.2009>

85. Mason, B. N., Kaiser, E. A., Kuburas, A., Loomis, M.-C. M., Latham, J. A., Garcia-Martinez, L. F., & Russo, A. F. (2016a). Induction of migraine-like photophobic behavior in mice by both peripheral and central CGRP mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 37(1), 204–216. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2967-16.2016>

86. Bigal, M. E., Walter, S., & Rapoport, A. M. (2013). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(8), 1230–1244. <https://doi.org/10.1111/head.12179>

87. de Tommaso, M. (2019). An update on EEG in migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(8), 729–737. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1586534>

88. Frid, A., Shor, M., Shifrin, A., Yarnitsky, D., & Granovsky, Y. (2019). A biomarker for discriminating between migraine with and without aura: Machine learning on functional connectivity on resting-state eegs. *Annals of Biomedical Engineering*, 48(1), 403–412. <https://doi.org/10.1007/s10439-019-02357-3>

89. Bassez, I., Van de Steen, F., Ricci, K., Vecchio, E., Gentile, E., Marinazzo, D., & de Tommaso, M. (2020). Dynamic causal modelling of the reduced habituation to painful stimuli in migraine: An EEG study. *Brain Sciences*, 10(10), 712. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100712>

90. Bjørk, M. H., Stovner, L. J., Engstrøm, M., Stjern, M., Hagen, K., & Sand, T. (2009). Interictal quantitative EEG in migraine: A blinded controlled study. *The Journal of Headache and Pain*, 10(5), 331–339. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0140-4>

91. Sand, T. (2003). Electroencephalography in migraine: A review with focus on quantitative electroencephalography and the migraine vs. epilepsy relationship. *Cephalalgia*, 23(1\_suppl), 5–11. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00570.x>

92. Chamanzar, A., Haigh, S. M., Grover, P., & Behrmann, M. (2021). Abnormalities in cortical pattern of coherence in migraine detected using ultra high-density EEG. *Brain Communications*, 3(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab061>
93. Bjørk, M., Stovner, L. J., Hagen, K., & Sand, T. (2011). What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-state visual-evoked potentials in migraineurs. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124, 56–63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01545.x>
94. Cosentino, G., Fierro, B., & Brighina, F. (2014). From different neurophysiological methods to conflicting pathophysiological views in migraine: A critical review of literature. *Clinical Neurophysiology*, 125(9), 1721–1730. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.005>
95. Sand, T., Zhitniy, N., White, L. R., & Stovner, L. J. (2008). Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: A longitudinal study. *Clinical Neurophysiology*, 119(5), 1020–1027. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.009>
96. de Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Schoenen, J. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 144–155. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.14>
97. de Tommaso, M., Stramaglia, S., Marinazzo, D., Trotta, G., & Pellicoro, M. (2013). Functional and effective connectivity in EEG alpha and beta bands during intermittent flash stimulation in migraine with and without aura. *Cephalalgia*, 33(11), 938–947. <https://doi.org/10.1177/0333102413477741>
98. de Tommaso, M., Trotta, G., Vecchio, E., Ricci, K., Van de Steen, F., Montemurno, A., Lorenzo, M., Marinazzo, D., Bellotti, R., & Stramaglia, S. (2015). Functional connectivity of EEG signals under laser stimulation in migraine. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00640>

99. Cosentino, G., Fierro, B., & Brighina, F. (2014). From different neurophysiological methods to conflicting pathophysiological views in migraine: A critical review of literature. *Clinical Neurophysiology*, *125*(9), 1721–1730. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.005>
100. Cao, Z., Lin, C.-T., Chuang, C.-H., Lai, K.-L., Yang, A. C., Fuh, J.-L., & Wang, S.-J. (2016). Resting-state EEG power and coherence vary between migraine phases. *The Journal of Headache and Pain*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0697-7>
101. Krause, D. N., Warfvinge, K., Haanes, K. A., & Edvinsson, L. (2021). Hormonal influences in migraine — interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nature Reviews Neurology*, *17*(10), 621–633. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00544-2>
102. Ng, C. Y. H., Tan, B. Y. Q., Teo, Y. N., Teo, Y. H., Syn, N. L. X., Leow, A. S. T., Ho, J. S. Y., Chan, M. Y., Wong, R. C. C., Chai, P., Chan, A. C. Y., Sharma, V. K., Yeo, L. L. L., Sia, C.-H., & Ong, J. J. Y. (2022). Myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality among migraine patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10930-x>
103. Zhang, S., Liu, H., & Shi, T. (2022). Association between migraine and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06074-z>
104. Stayer, D. R., & Pearson, C. (2021). Update on management of acute migraine. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, *9*(3), 45–54. <https://doi.org/10.1007/s40138-021-00235-8>
105. Lipton, R. B., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Cady, R., & Buse, D. C. (2015). Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*, *84*(7), 688–695. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001256>

106. Lim, J. H., Karimi, L., & Wijeratne, T. (2021). An evaluation of medication prescribing patterns for acute migraine in the emergency department: A scoping review. *Journal of Clinical Medicine, 10*(6), 1191. <https://doi.org/10.3390/jcm10061191>
107. Ashina, M., Buse, D. C., Ashina, H., Pozo-Rosich, P., Peres, M. F. P., Lee, M. J., Terwindt, G. M., Halker Singh, R., Tassorelli, C., Do, T. P., Mitsikostas, D. D., & Dodick, D. W. (2021). Migraine: Integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet, 397*(10283), 1505–1518. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32342-4)
108. Tfelt-Hansen, P. (2020). Pharmacological strategies to treat attacks of episodic migraine in adults. *Expert Opinion on Pharmacotherapy, 1*–12. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1828347>
109. Dodick, D. W., Lipton, R. B., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Trugman, J. M., & Szegedi, A. (2019). Ubrogepant for the treatment of migraine. *New England Journal of Medicine, 381*(23), 2230–2241. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1813049>
110. Lipton, R. B., Dodick, D. W., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Szegedi, A., & Trugman, J. M. (2019). Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine. *Jama, 322*(19), 1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16711>
111. Dodick, D. W., Lipton, R. B., Ailani, J., Halker Singh, R. B., Shewale, A. R., Zhao, S., Trugman, J. M., Yu, S. Y., & Viswanathan, H. N. (2020). Ubrogepant, an acute treatment for migraine, improved patient-reported functional disability and satisfaction in 2 single-attack phase 3 randomized trials, ACHIEVE I and II. *Headache: The Journal of Head and Face Pain, 60*(4), 686–700. <https://doi.org/10.1111/head.13766>
112. Lipton, R. B., Croop, R., Stock, E. G., Stock, D. A., Morris, B. A., Frost, M., Dubowchik, G. M., Conway, C. M., Coric, V., & Goadsby, P. J. (2019). Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *New England Journal of Medicine, 381*(2), 142–

149. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811090>

113. Croop, R., Goadsby, P. J., Stock, D. A., Conway, C. M., Forshaw, M., Stock, E. G., Coric, V., & Lipton, R. B. (2019). Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: A randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, *394*(10200), 737–745. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31606-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31606-x)

114. Kuca, B., Silberstein, S. D., Wietecha, L., Berg, P. H., Dozier, G., & Lipton, R. B. (2018). Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. *Neurology*, *91*(24), e2222–e2232. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000006641>

115. Goadsby, P. J., Wietecha, L. A., Dennehy, E. B., Kuca, B., Case, M. G., Aurora, S. K., & Gaul, C. (2019). Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*, *142*(7), 1894–1904. <https://doi.org/10.1093/brain/awz134>

116. Lipton, R. B., Munjal, S., Brand-Schieber, E., Tepper, S. J., & Dodick, D. W. (2019). Efficacy, tolerability, and safety of DFN-15 (celecoxib oral solution, 25 mg/ml) in the acute treatment of episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *60*(1), 58–70. <https://doi.org/10.1111/head.13663>

117. Marcus, S. C., Shewale, A. R., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Young, W. B., Viswanathan, H. N., & Doshi, J. A. (2020). Comparison of healthcare resource utilization and costs among patients with migraine with potentially adequate and insufficient triptan response. *Cephalalgia*, *40*(7), 639–649. <https://doi.org/10.1177/0333102420915167>

118. Leroux, E., Buchanan, A., Lombard, L., Loo, L. S., Bridge, D., Rousseau, B., Hopwood, N., Matthews, B. R., & Reuter, U. (2020). Evaluation of patients with insufficient efficacy and/or tolerability to triptans for the acute treatment of migraine: A systematic literature review. *Advances in Therapy*, *37*(12), 4765–4796. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01494-9>

119. Buse, D. C., Serrano, D., Reed, M. L., Kori, S. H., Cunanan, C. M., Adams, A. M., & Lipton, R. B. (2015). Adding additional acute medications to a triptan regimen for migraine and observed changes in headache-related disability: Results from the american migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *55*(6), 825–839. <https://doi.org/10.1111/head.12556>
120. Dodick, D. W., Lipton, R. B., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Trugman, J. M., & Szegedi, A. (2019). Ubrogepant for the treatment of migraine. *New England Journal of Medicine*, *381*(23), 2230–2241. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1813049>
121. Mishchenko, V., Zabrodina, L., Mishchenko, T., & Bovt, Y. (2021). New opportunities in the treatment of patients with chronic brain ischemia. *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL*, *17*(5), 47–57. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238522>
122. Lipton, R. B., Dodick, D., Goadsby, P. J., Burstein, R., Adams, A. M., Lai, J., Yu, S. Y., Finnegan, M., Kuang, A. W., & Trugman, J. M. (2022). Efficacy of ubrogepant in the acute treatment of migraine with mild pain versus moderate or severe pain. *Neurology*, *10.1212/WNL.0000000000201031*. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000201031>
123. Rizvan Ya. Abdullaiev, Valeriy I. Kalashnikov, Olena L. Tovazhnyanska, Alexander N. Stoyanov, Oksana I. Kauk (2019) Brain Hemodynamics and Cerebrovascular Reactivity in Patients with Tension-Type Headache Affiliation. *Journal of Neurological Research And Therapy* - *2*(4):15-27. <https://doi.org/10.14302/issn.2470-5020.jnrt-18-2555>
124. Croop, R., Goadsby, P. J., Stock, D. A., Conway, C. M., Forshaw, M., Stock, E. G., Coric, V., & Lipton, R. B. (2019). Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: A randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, *394*(10200), 737–745. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31606-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31606-x)

125. DeFalco, A. P., Lazim, R., & Cope, N. E. (2020). Rimegepant orally disintegrating tablet for acute migraine treatment: A review. *Annals of Pharmacotherapy*, 106002802095480. <https://doi.org/10.1177/1060028020954800>
126. Kuca, B., Silberstein, S. D., Wietecha, L., Berg, P. H., Dozier, G., & Lipton, R. B. (2018). Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. *Neurology*, 91(24), e2222-e2232. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006641>      Стаття
127. Goadsby, P. J., Wietecha, L. A., Dennehy, E. B., Kuca, B., Case, M. G., Aurora, S. K., & Gaul, C. (2019). Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*, 142(7), 1894–1904. <https://doi.org/10.1093/brain/awz134>
128. Chou, D. E., Shnayderman Yugrakh, M., Winegarner, D., Rowe, V., Kuruvilla, D., & Schoenen, J. (2018). Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.1177/0333102418811573>
129. Tassorelli, C., Grazzi, L., de Tommaso, M., Pierangeli, G., Martelletti, P., Rainero, I., Dorlas, S., Geppetti, P., Ambrosini, A., Sarchielli, P., Liebler, E., & Barbanti, P. (2018). Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine. *Neurology*, 91(4), e364- e373. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005857>
130. Yarnitsky, D., Dodick, D. W., Grosberg, B. M., Burstein, R., Ironi, A., Harris, D., Lin, T., & Silberstein, S. D. (2019). Remote electrical neuromodulation (REN) relieves acute migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59(8), 1240–1252. <https://doi.org/10.1111/head.13551>
131. Starling, A. J., Tepper, S. J., Marmura, M. J., Shamim, E. A., Robbins, M. S., Hindiyeh, N., Charles, A. C., Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Gelfand, A. A., Chiacchierini, R. P., & Dodick, D. W. (2018). A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS

for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia*, 38(6), 1038–1048. <https://doi.org/10.1177/0333102418762525>

132. Silberstein, S. D. (2015). Preventive migraine treatment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21, 973–989. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000199>

133. Марусіч Т. С. Позиція Національної організації головного болю (NHF) щодо лікування мігрені / Т. С, Марусіч, Ю. О. Солодовнікова // Український медичний часопис. – 2022. – С. 147–148

134. Dodick, D. W., & Silberstein, S. D. (2007). Migraine prevention. *Practical Neurology*, 7(6), 383–393. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.134023>

135. Zobdeh, F., Kraiem, A., Attwood, M. M., Chubarev, V. N., Tarasov, V. V., Schiöth, H. B., & Mwinyi, J. (2021). Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.15657>

136. Shaterian, N., Shaterian, N., Ghanaatpisheh, A., Abbasi, F., Daniali, S., Jahromi, M. J., Sanie, M. S., & Abdoli, A. (2022). Botox (onabotulinumtoxin) for treatment of migraine symptoms: A systematic review. *Pain Research and Management*, 2022, 1 – 15. <https://doi.org/10.1155/2022/3284446>

137. Drellia, K., Kokoti, L., Deligianni, C. I., Papadopoulos, D., & Mitsikostas, D. D. (2021). Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*, 41(7), 851–864. <https://doi.org/10.1177/0333102421989601>

138. Ashina, M., Amin, F. M., Kokturk, P., Cohen, J. M., Konings, M., Tassorelli, C., Lyras, L., & Mitsikostas, D.-D. (2021). PEARL study protocol: A real-world study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine. *Pain Management*, 11(6), 647–654. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0015>

139. Barash, S., Ramirez Campos, V., Ning, X., Driessen, M. T.,



Krasenbaum, L. J., Carr, K., & Cohen, J. M. (2021). Comment on: Gao B, lu Q, wan R, wang Z, yang Y, chen Z, wang Z. “monthly versus quarterly fremanezumab for the prevention of migraine: A systemic review and meta-analysis from randomized controlled trials”. *naunyn schmiedebergs arch pharmacol.* 2021 apr;394(4):819–828. epublished november 2020. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 394(11), 2343–2346. <https://doi.org/10.1007/s00210-021-02156-5>

140. Nierenburg, H., & Stark-Inbar, A. (2021). Nerivio® remote electrical neuromodulation for acute treatment of chronic migraine. *Pain Management*. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0038>

141. Cohen, J. M., Ning, X., Kessler, Y., Rasamoeliso, M., Campos, V. R., Seminerio, M. J., Krasenbaum, L. J., Shen, H., & Stratton, J. (2021). Immunogenicity of biologic therapies for migraine: A review of current evidence. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01211-5>

142. Zhao, T., Guo, J., Song, Y., Chen, H., Sun, M., Chen, L., Geng, H., Pei, L., & Sun, J. (2021). A bibliometric analysis of research trends of acupuncture therapy in the treatment of migraine from 2000 to 2020. *Journal of Pain Research, Volume 14*, 1399–1414. <https://doi.org/10.2147/jpr.s306594>

143. Янда, В., Захсе, Й., & Левіт, К. (1993). *Мануальна медицина* (І. Скворцова, Пер.). Медицина.

144. Zozulia, I. S., & Nesukai, V. G. (2018). Clinincal variants of trancient neurological deficit in patients with the neck osteochondrosis. *Medicni Perspektivi (Medical Perspectives)*, 23(2), 78–84. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133942>

145. Свирідова, Н. К., & Морозова, О. Г. (Ред.). (2017). *Підручник Рефлексотерапія у 3-х томах.* – 1164 с.

146. Simons, D. G., & Travell, J. (1993). *Myofascial pain and dysfunction: The trigger point manual, vol. 2: The lower extremities.* Lippincott Williams & Wilkins.

147. Ярошевський, О. А. (2013). Біомеханічні аспекти міофасціальних больових синдромів шийно-плечової локалізації. *Український морфологічний альманах*, (11, № 3), 73-76.
148. 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. *JAAOS: Global Research and Reviews*, 2(3), Стаття e088. <https://doi.org/10.5435/jaaosglobal-d-17-00088>
149. 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>
150. 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)
151. Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S. F., & Kosinski, M. (2010). Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*, 31(3), 357–367. <https://doi.org/10.1177/0333102410379890>
152. 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.
153. Cosco, T. D., Prina, M., Stubbs, B., & Wu, Y.-T. (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>
154. Heeren, A., Bernstein, E. E., & McNally, R. J. (2018). Deconstructing trait anxiety: A network perspective. *Anxiety, Stress, & Coping*, 31(3), 262–276. <https://doi.org/10.1080/10615806.2018.1439263>

155. Колесник, О. О. (2020). *Клініко-патогенетичні особливості та корекція гіперкінетичних розладів при вегетативних дисфункціях* [Дис. канд. мед. наук]. Державна установа «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України».

156. Допплерометрія магістральних артерій головного мозку / Р. Я. Абдуллаєв, Т. А. Дудник, Е. Л. Товажнянська, Т. М. Козаренко, Л. Н. Васько, О. В. Марковська, Т. А. Жукова // *Азербайджанський медичний журнал*. – 2021. – № 1. – С. 18–23. <https://doi.org/10.34921/amj.2021.1.002>

157. Schomer, D. L., & Silva, F. H. L. d. (2018). *Niedermeyer's electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. Oxford University Press, Incorporated.

158. Travell, J. G., Simons, D. G., & Simons, L. S. (1998). *Myofascial pain and dysfunction: The trigger point manual, vol. 1: The upper half of body* (2-ге вид.). Lippincott Williams & Wilkins.

159. Lampl, C., Rudolph, M., Deligianni, C. I., & Mitsikostas, D. D. (2015). Neck pain in episodic migraine: Premonitory symptom or part of the attack? *The Journal of Headache and Pain*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0566-9>

160. Ma, M., Zhang, J., Chen, N., Guo, J., Zhang, Y., & He, L. (2018). Exploration of intrinsic brain activity in migraine with and without comorbid depression. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0876-9>

161. Peres, M. F. P., Mercante, J. P. P., Tobo, P. R., Kamei, H., & Bigal, M. E. (2017). Anxiety and depression symptoms and migraine: A symptom-based approach research. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0742-1>

162. Edwards, A. E., Guven, O., Furman, M. D., Arshad, Q., & Bronstein, A. M. (2018). Electroencephalographic correlates of continuous postural tasks of increasing difficulty. *Neuroscience*, 395, 35–48. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.10.040>

163. Puledda, F., Viganò, A., Sebastianelli, G., Parisi, V., Hsiao, F.-J., Wang, S.-J., Chen, W.-T., Massimini, M., & Coppola, G. (2023). Electrophysiological findings in migraine may reflect abnormal synaptic plasticity mechanisms: A narrative review. *Cephalalgia*, *43*(8). <https://doi.org/10.1177/03331024231195780>
164. Alamia, A., & VanRullen, R. (2019). Alpha oscillations and traveling waves: Signatures of predictive coding? *PLOS Biology*, *17*(10), e3000487. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000487>
165. Foster, J. J., Sutterer, D. W., Serences, J. T., Vogel, E. K., & Awh, E. (2017). Alpha-Band oscillations enable spatially and temporally resolved tracking of covert spatial attention. *Psychological Science*, *28*(7), 929–941. <https://doi.org/10.1177/0956797617699167>
166. Litovchenko, T., Grymailo, V., Tondiy, O., Florikian, V., Zavalna, O., & Voitiuk, A. (2019). The peculiarities of the heart rate variability and electroencephalogram changes in patients with epilepsy and cardiovascular pathology. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, *72*(2), 165–168.
167. Bassez, I., Van de Steen, F., Ricci, K., Vecchio, E., Gentile, E., Marinazzo, D., & de Tommaso, M. (2020). Dynamic causal modelling of the reduced habituation to painful stimuli in migraine: An EEG study. *Brain Sciences*, *10*(10), 712. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100712>
168. Frid, A., Shor, M., Shifrin, A., Yarnitsky, D., & Granovsky, Y. (2019). A biomarker for discriminating between migraine with and without aura: Machine learning on functional connectivity on resting-state eegs. *Annals of Biomedical Engineering*, *48*(1), 403–412. <https://doi.org/10.1007/s10439-019-02357-3>
169. Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, *397*(10289), 2082–2097. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00393-7)
170. Nijs, J., George, S. Z., Clauw, D. J., Fernández-de-las-Peñas, C., Kosek, E., Ickmans, K., Fernández-Carnero, J., Polli, A., Kapreli, E., Huysmans, E., Cuesta-Vargas, A. I., Mani, R., Lundberg, M., Leysen, L.,

Rice, D., Sterling, M., & Curatolo, M. (2021). Central sensitisation in chronic pain conditions: Latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology*, 3(5), Стаття e383-e392. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00032-1](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00032-1)

171. Fitzcharles, M.-A., Cohen, S. P., Clauw, D. J., Littlejohn, G., Usui, C., & Häuser, W. (2021). Nociceptive pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*, 397(10289), 2098–2110. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00392-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00392-5)

172. Whale, K., Dennis, J., Wylde, V., Beswick, A., & Gooberman-Hill, R. (2022). The effectiveness of non-pharmacological sleep interventions for people with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05318-5>

173. Zhu, J., Li, J., Yang, L., & Liu, S. (2021). Acupuncture, from the ancient to the current. *The Anatomical Record*. <https://doi.org/10.1002/ar.24625>

174. Djaali, W., Mihardja, H., Viventius, Y., Teja, Y., Bunawan, H. L., Setiawan, M., & Yunita, L. (2021). The role of acupuncture in interventional pain management. *Medical Acupuncture*, 33(5), 329–334. <https://doi.org/10.1089/acu.2021.0004>

175. Ferro Moura Franco, K., Lenoir, D., Santos Franco, Y. R., Jandre Reis, F. J., Nunes Cabral, C. M., & Meeus, M. (2020). Prescription of exercises for the treatment of chronic pain along the continuum of nociceptive pain: A systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pain*, 25(1), 51–70. <https://doi.org/10.1002/ejp.1666>

176. Kamonseki, D. H., Lopes, E. P., van der Meer, H. A., & Calixtre, L. B. (2020). Effectiveness of manual therapy in patients with tension-type headache. A systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*, 1–10. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1813817>

177. Aoyama, N. (2020). Involvement of cervical disability in migraine: A literature review. *British Journal of Pain*, 204946372092470. <https://doi.org/10.1177/2049463720924704>

## **ДОДАТКИ**

## Додаток А

### Індивідуальна карта обстеження пацієнта з головним болем

**ПАЦІЄНТ (П.І.П.):** \_\_\_\_\_

**Дата народження:** « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ р.

**Вік** \_\_\_\_\_ **Стать** Ч / Ж **Вага** \_\_\_\_\_ **Зріст** \_\_\_\_\_

**Телефон:** ( \_\_\_\_ ) – \_\_\_\_ – \_\_\_\_ – \_\_\_\_

**Email:** \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_

**Адреса:** \_\_\_\_\_

**Лікувальний заклад:** \_\_\_\_\_

**Дата обстеження:** « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ р.

#### Критерії включення в дослідження:

1. Пацієнти з епізодичною мігренню або пацієнти з цервікогенним головним болем.
2. Вік пацієнтів від 18 до 55 років.
3. Пацієнти з патобіомеханічними змінами хребта.
4. Інформована згода.

#### Критерії виключення з дослідження:

1. Структурні зміни церебральних артерій.
2. Гострий інфаркт міокарда або мозковий інсульт в анамнезі.
3. Ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, тяжкі порушення серцевого ритму.
4. Гіпертонічна хвороба, симптоматична артеріальна гіпертензія.
5. Системні захворювання сполучної тканини, ревматизм.
6. Васкуліти в анамнезі.
7. Хвороби крові.
8. Цукровий діабет.
9. Виражені дегенеративно-дистрофічні зміни хребта.
10. Хвороби крові.
11. Цукровий діабет.
12. Виражені дегенеративно-дистрофічні зміни хребта.

13. Інші больові синдроми.

14. Інший первинний або вторинний головний біль.

Супутні захворювання: \_\_\_\_\_

Супутня терапія: \_\_\_\_\_

**Ви маєте один або декілька видів головного болю?**

### I. Схема опитування для першого виду головного болю.

**Визначте який рисунок найбільш точно відображає перший вид головного болю (рис. А.1.)**



Рис. А.1. Локалізація головного болю

**Наскільки сильний напад головного болю за шкалою ВАШ? (рис. А.2.)**

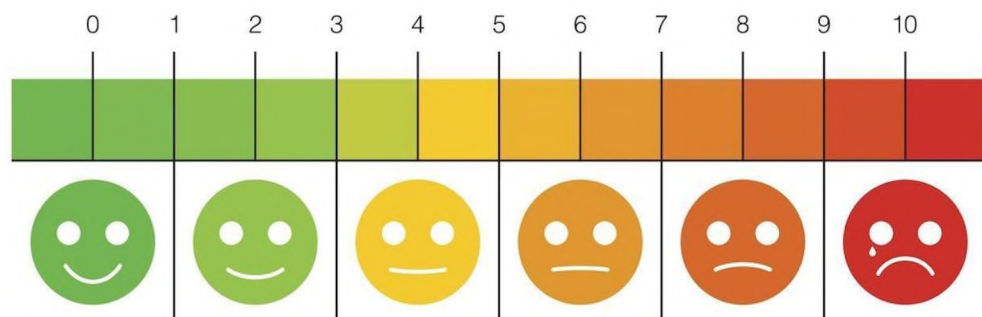


Рис. А.2. Шкала ВАШ для визначення інтенсивності нападу головного болю



**Які симптоми передують головному болю (за 1-2 доби)?**

Слабкість, сонливість, позіхання, непереносимість запах(ів), непереносимість світла, нудота, набряклість кінцівок, обличчя, збільшення апетиту, харчові пристрасті, напруження м'язів шиї, зміни настрою, погіршення настрою, занепокоєння, тривога, підвищена фізична активність, роздратованість, зниження концентрації уваги, похолодання кінцівок, порушення сну, підвищення шкірної чутливості.

**Характер головного болю:** стріляючий, давлючий, двосторонній, інтенсивний, пекучий, кинджальний, стискаючий, посилюється при фізичному навантаженні, стягуючий, пульсуючий, односторонній зі зміною сторін, правосторонній або лівосторонній.

Постійний \_\_\_\_

Нападоподібний (тільки у вигляді нападів) \_\_\_\_

Хвилеподібний (постійний з періодичним посиленням) \_\_\_\_

**Супутня симптоматика:** відчуття «шапки» або «обруча», біль у шийному відділі хребта, біль віддає в руку, лопатку, шию, біль в одному оці або орбітальній області, запаморочення, порушення зору на стороні болю, нудота, блювота, зорові порушення, гіперчутливість до світла, гіперчутливість до звуку, утруднення при ковтанні, закладеність вуха.

**Які симптоми відзначалися після припинення ГБ?**

Втомлюваність, роздратованість, важкість у голові, зниження концентрації уваги, сонливість, емоційне виснаження, нудота, дискомфорт у животі, подавленість, порушення координації рухів.

**Частота нападів \_\_\_\_\_ (на день, у тиждень, у місяць).**

**Напади головного болю провокуються:** емоційний стрес, фізичний стрес, менструація, яскраве світло, спалахи світла, нерегулярне харчування, різкі запахи, недостатній сон, зміни погоди, деякі харчові продукти, обмеження об'єму рухів в шиї, рух в шиї або незручне положення шиї,

зовнішній тиск на верхньощийну ділянку або потиличну область на симптоматичній стороні.

**Біль не провокується зовсім.**

**Які Ваші дії під час нападу головного болю?** \_\_\_\_\_

**Як давно Вас турбує головний біль?** \_\_\_\_\_

## II. Схема опитування для другого виду головного болю.

**Визначте який рисунок найбільш точно відображає другий вид головного болю (рис. А.3.)**



Рис. А.3. Локалізація головного болю

**Наскільки сильний напад головного болю за шкалою ВАШ? (рис. А.4.)**

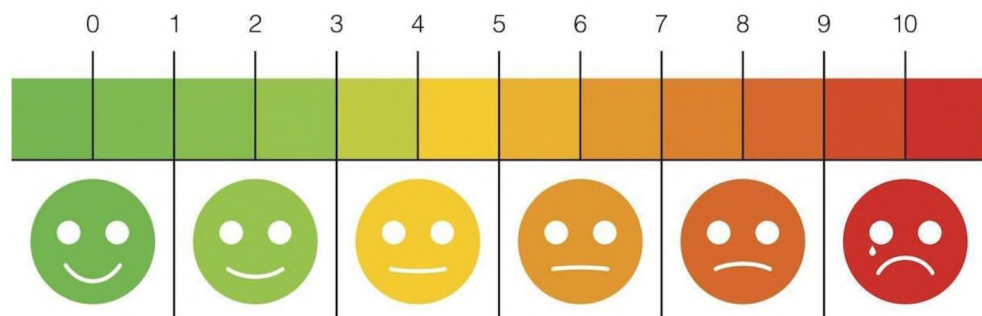


Рис. А.4. Шкала ВАШ для визначення інтенсивності нападу головного болю

### **Які симптоми передують головному болю (за 1-2 доби)?**

Слабкість, сонливість, позіхання, непереносимість запах(ів), непереносимість світла, нудота, набряклість кінцівок, обличчя, збільшення апетиту, харчові пристрасті, напруження м'язів шиї, зміни настрою, погіршення настрою, занепокоєння, тривога, підвищена фізична активність, роздратованість, зниження концентрації уваги, похолодання кінцівок, порушення сну, підвищення шкірної чутливості.

**Характер головного болю:** стріляючий, давлючий, двосторонній, інтенсивний, пекучий, кинджальний, стискаючий, посилюється при фізичному навантаженні, стягуючий, пульсуючий, односторонній зі зміною сторін, правосторонній або лівосторонній.

**Головний біль** постійний, нападopodobний (тільки у вигляді нападів), хвилеподібний (постійний з періодичним посиленням).

**Супутня симптоматика:** відчуття «шапки» або «обруча», біль у шийному відділі хребта, біль віддає в руку, лопатку, шию, біль в одному оці або орбітальній області, запаморочення, порушення зору на стороні болю, нудота, блювота, зорові порушення, гіперчутливість до світла, гіперчутливість до звука, утруднення при ковтанні, закладеність вуха.

### **Які симптоми відзначалися після припинення ГБ?**

Втомлюваність, роздратованість, важкість у голові, зниження концентрації уваги, сонливість, емоційне виснаження, нудота, дискомфорт у животі, подавленість, порушення координації рухів.

**Частота нападів \_\_\_\_\_ (на день, у тиждень, у місяць).**

**Напади головного болю провокуються:** емоційний стрес, фізичний стрес, менструація, яскраве світло, спалахи світла, нерегулярне харчування, різкі запахи, недостатній сон, зміни погоди, деякі харчові продукти, обмеження об'єму рухів в шиї, рух в шиї або незручне положення шиї, зовнішній тиск на верхньошийну ділянку або потиличну область на симптоматичній стороні.

**Біль не провокується зовсім.**

Які Ваші дії під час нападу головного болю? \_\_\_\_\_

Як давно Вас турбує головний біль? \_\_\_\_\_

Кількість днів з головним болем за останні 3 місяці \_\_\_\_\_

*Таблиця А.1*

**Які препарати і скільки днів на місяць Ви приймаєте для купірування  
нападів головного болю?**

Препарат діюча речовина/ торгова назва	Доза на добу	Кількість днів на місяць з прийомом анальгетика
Аспірін /		
Ібупрофен /		
Індометацин /		
Суматриптан /		
Різотриптан /		
Ерготамін /		
Комбіновані анальгетики: /		

Ваші родичі мають подібний головний біль?

Додаток Б

Таблиця Б.1

Наявність тригерних точок у м'язах пацієнтів з епізодичною мігренню і супутньою цервікалгією

Показники	Верхня порція трапецієподібного м'яза		Грудино-ключично-соскоподібний м'яз		Скроневий м'яз	
	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>
Активні тригерні точки						
Не активні тригерні точки						
Показники	Поверхневий жувальний м'яз		Верхній косий м'яз		М'яз, що піднімає лопатку	
	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>	<i>Домінантна сторона</i>	<i>Не домінантна сторона</i>
Активні тригерні точки						
Не активні тригерні точки						

## Кількісна характеристика м'язового синдрому

Ознаки м'язового синдрому	Бали
1. Виразність спонтанних болів (ВСБ):	
а) в спокої болів немає, з'являються при навантаженні;	1
б) незначні в спокої, посилюються при русі;	2
в) болі в спокої, порушується сон, вимушена поза.	3
2. Тонус м'язів (Т):	
а) палець легко занурюється в м'яз;	1
б) для занурення пальця потрібне певне зусилля;	2
в) м'яз кам'янистої щільності.	3
3. Гіпотрофія м'язів (ГТ):	
а) гіпотрофія навколосуглобових м'язів;	1
б) гіпотрофія м'язів у всій кінцівки;	2
в) гіпотрофія м'язів поширюється і на тулуб.	3
4. Кількість вузликів міофіброза (КУ):	
а) у м'язі визначаються 1-2 вузлики;	1
б) у м'язі пальпується 3-4 вузлики;	2
в) у м'язі пальпується більше 4 вузликів.	3
5. Хворобливість м'язів (Х):	
а) при пальпації пацієнт говорить про наявність болю;	1
б) відповідь на пальпацію мімічною реакцією;	2
в) відповідь на пальпацію руховою реакцією.	3
6. Тривалість хворобливості (ТХ):	
а) хворобливість припиняється відразу;	1
б) болючість триває до 1 хв;	2
в) хворобливість триває більше 1 хв.	3
7. Ступінь іррадіації болю при пальпації (СІ):	
а) хворобливість локалізується в місці пальпації;	1
б) біль поширюється на поруч розташовані тканини;	2
в) хворобливість поширюється на віддалені області.	3

## Додаток В

### Лабораторний метод дослідження рівня пептиду, зв'язаного з геном кальцитоніну (CGRP)

#### Примітка для зразка плазми крові:

1. Зразки плазми крові слід аналізувати протягом 7 днів при зберіганні при 2-8 °С, інакше зразки необхідно розділити та зберігати при -20 °С ( $\leq 1$  місяць) або -80 °С ( $\leq 3$  місяці). Уникати повторних циклів заморожування-розморожування.

2. Будь ласка, спрогнозуйте концентрацію перед аналізом. Якщо концентрація зразка не входить у діапазон стандартної кривої, користувачі повинні визначити оптимальні розведення зразка для своїх конкретних експериментів.

3. Якщо тип зразка не включено в посібник, пропонується попередній експеримент для перевірки валідності.

4. Якщо буфер для лізису використовується для приготування тканинних гомогенатів або супернатанту культури клітин, існує ймовірність спричинити відхилення через введену хімічну речовину.

5. Деякі рекомбінантні білки можуть бути не виявлені через невідповідність антитілу з покриттям або антитілом для виявлення.

#### Підготовка реагентів

1. Перед використанням доведіть усі реагенти до кімнатної температури (18~25 °С). Дотримуйтеся посібника для зчитування мікропланшетів для налаштування та попередньо нагрійте його протягом 15 хвилин перед вимірюванням оптичної щільності.

2. Промивний буфер: розведіть 30 мл концентрованого промивного буфера 720 мл деіонізованої або дистильованої води, щоб отримати 750 мл промивного буфера. Примітка: якщо в концентраті утворилися кристали, нагрійте його на водяній бані при 40 °C і обережно перемішайте, до повного розчинення кристалів.

3. Стандартний робочий розчин: центрифугуйте стандарт при 10 000×g протягом 1 хв. Додайте 1,0 мл еталонного стандарту та розчинника зразків, залиште на 10 хвилин і обережно переверніть кілька разів. Після повного розчинення ретельно перемішати піпеткою. Це відновлення дає робочий розчин 1000 пг/мл. Потім за потреби зробіть послідовні розведення.

Рекомендований градієнт розведення такий: 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,63, 0 пг/мл.

Метод розведення: візьміть 7 пробірок, додайте 500 мкл еталонного стандарту та розчинника для зразків у кожен пробірку. Додайте 500 мкл робочого розчину 1000 пг/мл до першої пробірки та перемішайте, щоб отримати робочий розчин 500 пг/мл. Дотримуйтеся цих кроків для приготування розведення від першої пробірки до останньої. Ілюстрація нижче наведена для довідки. Примітка: остання пробірка вважається заготовкою. Не додавайте в нього піпеткою робочий розчин (рис. В.1).

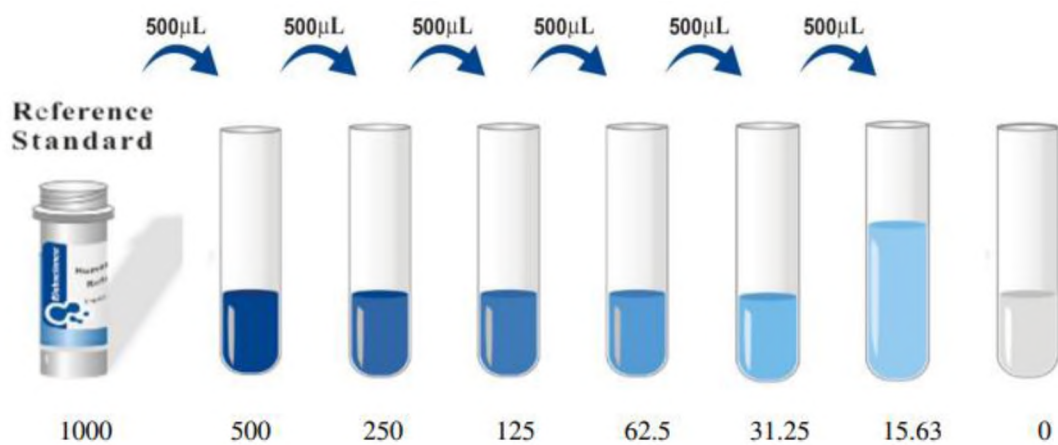


Рис. В.1. Кроки розведення еталонного стандарту та розчинника



4. Для приготування біотинільованого робочого розчину для виявлення антитіла, обчисліть необхідну кількість перед експериментом (100 мкл/лунка), готуйте трохи більше розрахункового. Перед використанням центрифугуйте основну пробірку, розведіть 100 × концентрований біотинільований детектор Ab до 1 × робочого розчину з розчинником біотинільованого детектора Ab.

5. Для приготування концентрованого робочого розчину кон'югованої пероксидази хрому обчисліть необхідну кількість перед експериментом (100 мкл/лунка), готуйте трохи більше розрахункового. Розведіть 100 × концентрований кон'югат пероксидази хрому до 1 × робочого розчину концентрованим розчинником кон'югату пероксидази хрому.

### **Процедура аналізу**

1. Додайте стандартний робочий розчин до перших двох стовпців: Кожну концентрацію розчину слід додати у двох екземплярах, по одній лунці, поряд (100 мкл на кожную лунку). Додайте зразки в інші лунки (100 мкл для кожної лунки). Накрийте пластину герметиком, що входить до комплекта. Інкубуйте 90 хвилин при 37 °С. Примітка: розчини слід додавати на дно мікропластинчастої пластини, щоб не торкатися внутрішньої стінки та не викликати піноутворення, наскільки це можливо.

2. Заберіть рідину з кожної лунки, не мийте. негайно додайте по 100 мкл робочого розчину біотинільованого детектора антитіла в кожную лунку. Накрийте пластинчастим герметиком. Обережно перемішайте. Інкубуйте 1 годину при 37 °С.

3. Відсмоктуйте або злийте розчин з кожної лунки, додайте 350 мкл промивного буфера до кожної лунки. Замочіть на 1 ~ 2 хвилини і відсмоктуйте або злийте розчин з кожної лунки і висушіть його проти чистого вбираючого паперу. Повторіть цей крок прання 3 рази.

Примітка: на цьому етапі та інших етапах миття можна використовувати шайбу для мікропланшетів.

4. Додайте 100 мкл робочого розчину кон'югату HRP в кожен лунку. Накрийте пластинчастим герметиком. Інкубуйте 30 хвилин при 37°C.

5. Відсмоктуйте або злийте розчин з кожної лунки, повторіть процес промивання п'ять разів, як це було зроблено на кроці 3.

6. Додайте 90 мкл субстратного реагенту в кожен лунку. Накрийте новим герметиком для пластин. Інкубуйте близько 15 хвилин при 37°C. Захищайте пластину від світла. Примітка: час реакції можна скоротити або продовжити відповідно до фактичної зміни кольору, але не більше ніж на 30 хвилин.

7. Додайте 50 мкл стоп -розчину в кожен лунку. Примітка: Додавання стоп -розчину слід проводити в тій же послідовності, що і розчин субстрату.

8. Визначте оптичну щільність (значення ОЩ) кожної лунки відразу за допомогою зчитувача для мікропланшетів, встановленого на 450 нм.

### **Розрахунок результатів**

Від середнього значення дублікатів для кожного стандарту та зразків відніміть середню нульову стандартну оптичну щільність. Нанесіть чотирьохпараметричну логістичну криву на поліграфічний папір із журналом із стандартною концентрацією на осі x та значеннями ОЩ на осі y.

Якщо зразки були розбавлені, концентрацію, розраховану за стандартною кривою, потрібно помножити на коефіцієнт розведення. Якщо ОЩ зразка перевищує верхню межу стандартної кривої, вам слід повторно перевірити його відповідним розведенням. Фактична концентрація – це розрахункова концентрація, помножена на коефіцієнт розведення.

### Типові дані

Оскільки значення оптичної щільності стандартної кривої можуть змінюватися залежно від умов фактичного результату аналізу (наприклад, оператора, техніки піпетування, техніки прання або температурних ефектів), оператор повинен встановити стандартну криву для кожного тесту. Типова стандартна крива та дані наведені нижче лише для довідки (таблиця В.1, рис. В.2).

Таблиця В.1

#### Приклад даних для побудування стандартної кривої для визначення рівню CGRP плазми крові

Концентрація пг/мл	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,63	0
Оптична щільність	2,567	1,688	0,949	0,516	0,287	0,187	0,137	0,084
Відкоригована оптична щільність	2,483	1,604	0,865	0,432	0,203	0,103	0,053	-

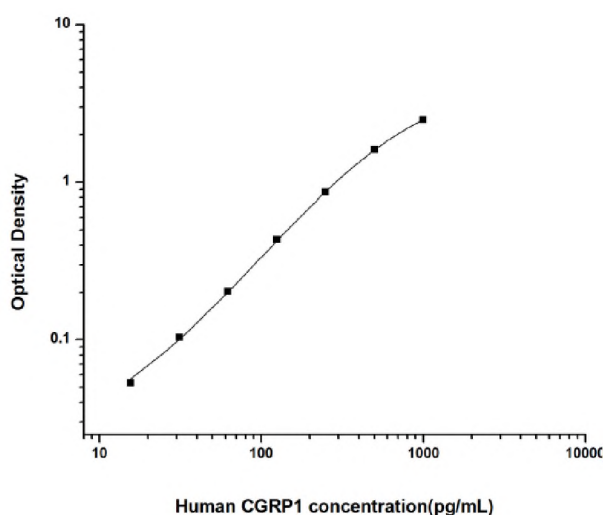


Рис. В.2. Приклад типової стандартної кривої для визначення рівню GRP плазми крові

## Додаток Г

### Приклади вправ індивідуальної лікувальної гімнастики

1. Вправа на розтягнення м'язів задньої поверхні шиї.

Опустіть голову вперед, щоб підборіддя пригорнулося до грудей. Задня група м'язів шиї розтягується за рахунок власної ваги голови, можна руки покласти на потилицю, але не тиснути. Дозвольте підборіддю опуститися якомога нижче і, що дуже важливо, намагайтеся не підтягувати його до передньої поверхні шиї. Дихання глибоке і рівне дихання, зафіксуйте позу на 40-60 секунд.

2. Вправа на розтягнення ремінних м'язів голови та шиї.

Опустіть голову вперед і праворуч на 30-40°. Нехай вага голови розтягує ремінні м'язи голови та шиї з протилежного боку, можна праву руку покласти на потилицю, але не тиснути. Глибоке і рівне дихання, зафіксуйте позу на 40-60 секунд. Вправу необхідно повторити для лівої сторони.

3. Вправи на розтягнення грудино-ключично-соскоподібного м'яза.

Закиньте голову назад і поверніть обличчя убік. Розтягуватиметься ключична головка м'яза протилежного боку. Глибоке та рівне дихання, зафіксуйте позу на 40-60 секунд. Вправа виконується в обидві сторони.

Поверніть голову вбік, підтягніть підборіддя до плеча. Розтягуватиметься грудинна голівка м'яза тієї ж сторони. Вправа виконується в обидві сторони.

4. Вправи на розтягнення сходових м'язів.

Нахиліть голову і шию в бік, щоб праве вухо наблизилося до однойменного плеча. Зафіксуйте позу на 30 секунд. Потім, не змінюючи кута бокового нахилу, поверніть голову обличчям вліво, задираючи підборіддя вгору. Зафіксуйте позу на 30 секунд. Поверніть голову до першого розтягуючого положення. Потім повертайте голову вправо і вниз,

підтягуючи підборіддя до ключиці. Зафіксуйте позу на 30 секунд. Поверніть голову до першого розтягуючого положення. Вправа виконується з двох сторін.

5. Вправи на розтягнення великого грудного м'яза.

Станьте перед дверним прорізом і щільно прикладіть передпліччя по обидві його сторони. Прогніть тіло вперед так, щоб розгорнулися плечі. Для розтягування верхніх волокон великого грудного м'яза долоні покладіть приблизно на рівні вуха. Для розтягування середніх волокон великого грудного м'яза лікті помістіть на рівні плечей. Для розтягування нижніх волокон великого грудного м'яза повністю випряміть руки і підніміть їх над головою.

6. Вправа на розтягнення передніх волокон дельтоподібного м'яза: встаньте перед дверним прорізом і щільно прикладіть передпліччя по обидва боки, долоні повинні розташовуватися приблизно на рівні вуха. Прогніть тіло вперед, щоб плечі відвелись назад.

7. Вправа на розтягнення задніх волокон дельтоподібного м'яза: приведіть випрямлену постраждалу руку до грудей на рівні плеча, іншою рукою, що підтримує лікоть, спрямовуйте рух руки до тулуба.

8. Вправа на розтягнення великого круглого м'яза.

Підніміть обидві руки вгору. Візьміть зап'ястя постраждалої руки іншою рукою і потягніть за зап'ястя всю руку в нестраждальний бік, нахилиючи тулуб у той самий бік. Зафіксуйте позу на 30 – 40 секунд.

9. Вправа на розтягнення надостного м'яза.

Здоровою рукою підніміть за спиною уражену руку до рівня попереку і злегка потягніть її у здоровий бік. Зафіксуйте позу на 30 – 40 секунд.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:11:48 19.09.2023

Назва файлу з підписом: дисертація\_Черненко\_phD.pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 1.4 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: дисертація\_Черненко\_phD.pdf

Розмір файлу без підпису: 1.7 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЧЕРНЕНКО АННА ГРИГОРІВНА

П.І.Б.: ЧЕРНЕНКО АННА ГРИГОРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2959214402

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:11:45 19.09.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000E33D1F0177536A04

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований