

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САНОВА МАТЛЮБА ЖАҲОНҚУЛОВНА

**АСОРАТЛАНГАН МИГРЕН РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК,
ГЕМОДИНАМИК ВА БАЪЗИ БИР БИОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ,
ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ МАСАЛАЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Саноева Матлюба Жахонкуловна

Асоратланган мигрен ривожланишининг клиник- гемодинамик ва
баъзи бир биокимёвий хусусиятлари, диагностика ва даволаш
тактикаси масалалари 3

Саноева Матлюба Жахонкуловна

Клинико-гемодинамические и некоторые биохимические особенности
развития осложнённых форм мигрени, вопросы диагностики и
лечебной тактики 33

Sanoeva Matlyuba Jaxonkulovna

Clinical, hemodynamic and some biochemical features of the development
of migraine's complicated forms, issues of diagnosis and treatment tactics.. 63

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 67

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САНОВА МАТЛЮБА ЖАҲОНҚУЛОВНА

**АСОРАТЛАНГАН МИГРЕН РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК,
ГЕМОДИНАМИК ВА БАЪЗИ БИР БИОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ,
ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ МАСАЛАЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.DSc/Tib234 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилди.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tipme.uz) ҳамда “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи

Саидвалиев Фаррух Саидакромович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Маджидова Якутхон Набиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бобоев Абдуқодир Тўхтабоевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

University of Health Sciences, Istanbul, Turkey

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо-Улугбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44); e-mail: info@tipme.uz)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улугбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2020 йил «____» _____ да тарқатилди.

(2020 йил «____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.А.Акилов

Илмий даражалар берувчи Илмий
кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори,
профессор

Н.Н.Убайдуллаева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори,
доцент

Б.Г.Гафуров

Илмий даражалар берувчи Илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. ЖССТнинг маълумотларига кўра «мигрэн инсоннинг ижтимоий мослашувини бузувчи йигирмата асосий сабабдан бири ҳисобланади ва даволанишга комплекс ёндашувни талаб этади. Мигрэн билан оғриган аёлларнинг 85 фоизи, эркекларнинг 82 фоизи ҳаёт сифати пасайишидан шикоят қилади»¹. У меҳнатга лаёқатсизлик ва жиддий дезадаптацияга олиб келадиган касалликлар орасида 19-чи ўринни, аёллар орасида эса дастлабки ўнталик рўйхатини, 14,4 фоиз кўрсаткич билан аниқ сабабли 289 касаллик орасида учинчи ўринни эгаллайди. Мигрэн умумий аҳолининг 13 – 15 фоизи (1 млрд)ни қамраб олади ва Европада 13,8 фоиз, АҚШда 14,0 фоиз, Россияда 20,8 фоиз (29 млндан ортиқ) беморда учрайди. GBD-2015 таҳлилларига кўра, мигрэн дунё аҳолисининг турмуш сифати (ТС)ни пасайишига олиб келувчи 10 та етакчи тиббий сабаб орасида 6-ўринни, ишемик инсультнинг авж олиши бўйича 4-ўринни эгаллайди². Шу билан бирга, мигрэн нафақат бош оғриғи, балки бош мия томир хасталиги, ўткир ҳамда сурункали ишемиясига олиб келувчи ягона ва мустақил хавфли омил ҳисобланади.

Жаҳонда бош оғриғи (БО) ҳамжамиятининг таҳлиliga кўра, мигрэн бирламчи хасталик бўлиб ёшлар орасида кейинги 10 йил ичида тобора кўп учрамоқда ва унинг клиник-патогенетик структураси ҳамда даволашнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Хусусан, мигрэн сабаб ривожланадиган жиддий бош мия томир асоратлари, мия ишемияси клиник кечишининг неврологик, гемодинамик нейрофизиологик ҳамда нейровизуал хусусиятларини таҳлил қилиш, хасталикнинг молекуляр-генетик асосини ўрганиш, қиёсий ташхислаш ва даволаш алгоритми ҳамда мия ишемияси эҳтимolini олдиндан баҳолаш мезонини яратиш, асоратларнинг олдини олиш чораларини белгилаш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, асаб касаликларни эрта ташхислаш ва даволаш орқали унинг асоратларини камайтириш «... аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифа асоратланган мигрэн хусусиятларини инобатга олган ҳолда ташхислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштиришда тиббий хизмат кўрсатиш

¹World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2018/en/statistics.htm>, 2018.

² Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

даражасини замонавий технологияларни қўллаш орқали янги босқичга кўтариш ва аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ – 4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чоратadbирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сон «Шошилиш тиббий ёрдам тизимини жадал такомиллаштириш чоратadbирлари тўғрисида»ги Қарори, ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁴.

Асоратланган мигрен ривожланишининг клиник-гемодинамик ва баъзи бир биокимёвий хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш тактикаси масалалари жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: University of Toronto (Канада); Research Representative (UK); Schleswig-Holstein (Германия); Ohio State University (АҚШ); Harvard Medical School (АҚШ); Helsinki University (Финляндия); Nanjing University; University Cheng Kung; University Beijing; University Zunyi; Fudan University (Хитой); University of Ulsan (Жанубий Корея); Aarhus University; University Innsbruck Austria (Австрия); All India Institute of Medical Sciences (Ҳиндистон); Tehran University (Эрон); Tel Aviv University (Исроил); Charite-Medical University of Berlin (Германия); Heidelberg University (Германия); University of Oxford (Англия); Hacettepe University (Туркия); University of Basel (Швейцария); Loyola University (Чикаго, АҚШ); University of Yonsey (Жанубий Корея); University of Guadalajara (Мексика); Complutense University of Madrid (Испания); Бош оғриқ маркази (Россия Федерацияси); Бухоро Давлат тиббиёт институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Асоратланган мигрен ривожланишининг клиник-гемодинамик ва баъзи бир биокимёвий хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш тактикаси масалаларини баҳолаш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: мигрен хуружида нерв толасининг декомпрессияси амалга оширилган ва 94 фоиздан ортиқ самарадорликка эришилган, Ohio State University (АҚШ); асоратланган мигреннинг гормонал номуаносибликка эгалиги ва диагностик мезонга кўра 17,6 фоиз аёл ва 6

⁴Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.uottawa.ca; www.sklifos.ru, ifnmu.edu.ua, www.english.us.edu.pl, www.keio.ac.jp, www.uksh.de, www.utoronto.ca, www.fudan.edu.cn, www.ucalgary.ca; www.ufsc.br; www.fimmu.com; www.en.csu.edu.cn; www.cu.edu.eg; www.gu.se; www.ku.dk; www.ifnmu.com, www.helsinki.fi, www.tma.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

фоиз эркалар орасида тарқалганлиги аниқланган (International Health Society, АҚШ); мигрен оқибатида бош мия локал гипоксияси ва инсултнинг ривожланиши асосланган, University of Brescia (Италия); аурали мигренда контрацептив дори воситаларининг инсулт ривожланишидаги муҳим аҳамияти исботланган University of Trondheim (Норвегия); мигрен касаллиги қон ивишини кучайтириб ишемик инсулт ривожланиш хавфини икки баравар ошириши аниқланган University of Loyola (Чикаго); мигрен касаллигининг профилактикасида аҳоли ўртасида сифатли турмуш тарзи, стрессли вазиятни бартараф этиш, триггер-маҳсулотларни чеклаш алоҳида аҳамиятга эгаллиги исботланган, University of Herbew (Исроил); эпидемиологик таҳлил асосида аҳоли орасида қандли диабет ва бронхиал астма каби айрим оғир сурункали касалликларга нисбатан мигрен кўпроқ учраши исботланган, University of Basel (Швейцария); мигрен билан оғриган беморда одам генетикасини чуқур ўрганиш даволашнинг патофизиологиясига муваффақиятли асос солиши асосланган, University of Oxford (Буюк Британия); SCN1A, SLC1A3 ген бўйича олинган ижобий натижа мигреноз хуруж интенсивлиги ва шаклланиш босқичида триптанлар билан даволашнинг патогенетик механизми ишлаб чиқилган, University of Charite-Medical (Германия); бош мия томир аномалияси сабаб ривожланадиган мигренда консерватив даво муолажасининг самарасизлиги исботланган, University of Yonsey (Жанубий Корея); асоратланган мигрен ривожланишининг клиник-гемодинамик ва баъзи бир биокимёвий хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш тактикаси масалалари батафсил ёритилган, Бухоро Давлат тиббиёт институти (Ўзбекистон).

Бугунги кунда дунё неврологлари ҳамжамияти асоратланган мигренда бош мия ўткир ва сурункали томир ишемияси ривожланишининг клиник-патогенетик таркибини ўрганишни такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, куйидаги устивор йўналишда тадқиқотлар олиб бормоқда: асоратланган мигрен шакллари кечишининг клиник-неврологик ва нейровизуализацион хусусиятларини асослаш; гемодинамик ва нейрофизиологик ўзгаришларни патогенетик таҳлил қилиш; CCKAR, NOTCH-3, MTHFR генларининг полиморф турлари мисолида асоратланган мигрен шакллари ривожланишининг молекуляр-генетик асосларини ўрганиш; мигренда шаклланадиган ўткир ва сурункали томир асоратларини олдиндан баҳолаш усулини жорий қилиш; қиёсий ташхислаш ва даволаш алгоритмини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мигрен ривожланишида муаммонинг наслий табиати бутун дунё олимлари эътиборини жалб қилади. Тадқиқотлар натижасида ушбу хасталик билан оғриган онада 72 фоиз, отада 30 фоиз, ота-онада намоён бўлганида эса 80 – 90 фоизгача мигренга мойил бола туғилиш хавфи эътироф этилади (Chabriat H. et al., 2009; Tietjen G.E. et al., 2009; Табеева Г.Р., 2017; Скворцова В.И. и др., 2017). К.Д. Juang ва ҳаммуаллифлари (2014) мигренга чалинган беморлар қонида серотонин метаболизмини ишдан чиқарувчи полиморфик ген ташувчи (5-HTTLPR)ни

аниқлаган. Хасталикнинг генетик устуворлиги International Headache Genetics Consortium (IHGC)да айтиб ўтилган ва 2010 йилда биринчи мартаба мигрен билан оғриган 5122 аёлнинг ДНК намунаси GWAS (Genome Wide Association Study) популяцион тадқиқотида ўрганилган. E.Eising ва ҳаммуаллифларининг (2016) мигренга молекуляр-генетик ёндашуви IHGC асосида ўтказилган GWAS илмий текширувида ўз ифодасини топган Кейинчалик ватандошимиз Ҳалимова Ҳ.М. ҳаммуаллифлари ёрдамида (2016) металлопротеиназа (MMP3, MMP9), қон томир эндотелияси ўсиш омили бўлмиш А (VEGF G-634C) ҳамда базал мембрана патологиясини кўрсатувчи Col4a1 коллаген генлари мутациясининг ўзаро боғлиқлиги, унинг эвазига томир аномалиялари шаклланиб мигрен келиб чиқишини исботлаб берган. Y. Yücel ва ҳаммуаллифлари (2016) серотонин рецепторига мойил 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} генлар полиморфизмининг боғлиқлигини ўрганиб чиққан. Хитой олимлари томонидан мигрен билан оғриган беморларнинг тушкунликка тушиши, безовталиқ ва ўта бетоқатликка мойиллиги исботланган (Headache, 2018). Бундан ташқари ушбу хасталиқ умумий аҳоли сонига нисбатан кўпроқ когнитив бузилишга, айниқса хотира, эътибор ва маълумотни қайта тиклаш тезлигининг пасайишига олиб келиши аниқланган (De Araujo C.M, Barbosa I.G, Lemos S.M.A, et al., 2012; Costa A. et al., 2015). Кагорт тадқиқотлари ва the Women's Health study (2017) текширувида мигреноз хуружининг тезлиги ва узайиши ишемик инсульт (ИИ) ривожланишининг нисбий хавфи (НХ)ни 10 бараварга ошириши аниқланган. Баъзи маълумотлар аурали ва аурасиз кечадиган мигрен миёда энцефаломалаяция ўчоғларининг шаклланиш сабаби вазодилятация ва гипоперфузия (Karpinos G., Fischbein N.J., Zacharchuk G., 2010), бошқалари вазодилятация ва гиперперфузия (Relya G., Granato A., Ukmair M. et al. 2005)да бўлишини таъкидлайди, аммо икки ҳолатда ҳам аурали мигрен устуворлиги кўрсатилади. Озарбайжонлик олим Р.Й. Абдуллаев (2018) фикрига кўра «мигреноз хуруж церебрал гемодинамика аурасиз мигренда вазоспазм ҳолати ва аурали мигренда вазодилятация ҳолати ҳамда иккала ҳолатда ҳам ташқи уйқу артерияси қон тўлишиш белгиси билан кечади». Муаллифлар С.Е. Семенов ва М.В. Шумилина (2015) мигрен ривожланиш сабабини венوز қон томирларида қон айланишининг бузилиши билан боғлайди.

Гарчи мигрен муаммоси асрлар давомида тадқиқотчи ва олимлар эътиборини жалб қилган, йиллар давомида олиб борилган илмий иш ва

популяцион текширувлар натижасида хасталик клиникаси, даволаш услуби, ташхислаш тамойиллари борасида минглаб янгилик кашф этилган бўлсада бугунги кунда касаллик ривожланиш патогенези, дифференциал ташхислаш, ва асоратларни даволаш муаммолари охиригача ечилмай қолмоқда. Касаллик профилактикаси фақат илмий томондан эмас, амалий жиҳатдан ҳам ҳали ҳануз оқсайди. Бундан ташқари мигрен ва унинг асоратланган шаклларида кечадиган бош мия биоэлектрик, гемодинамик, нейробиологик, структур, молекуляр-генетик ўзгаришлар олимлар орасида кескин баҳс-мунозараларга сабаб бўлмоқда. Боз устига асоратланган мигрен шакллари ташхислаш ва даволаш алгоритми масаласи ҳозирги кунгача бўшлиқларга лиммо-лим. Айти пайтда мигрен ва асоратларнинг ривожланишида катта аҳамиятга молик CCKAR, MTHFR, NOTCH-3 генлар полиморфизми ҳанузгача ўзбек аҳолиси ичида ўрганилмай қолмоқда. Санаб ўтилган бўшлиқлар ушбу илмий ишни амалга оширишга туртки бўлди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқотлар иш режасига мувофиқ 01.2018 DSc.018. «Цереброваскуляр касалликлар клиник кўринишларини ўрганишда замонавий ёндашув, ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари Бухоро вилояти шароитида такомиллаштириш» (2014-2018 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади мигреннинг асоратланган шакллари клиник-нейрофизиологик, гемодинамик, молекуляр-генетик ва невровизуаллашга асосланган дифференциал ташхисоти ва даволаш тактикасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

асоратланган мигрен шакллари клиник, неврологик, нейробиологик, когнитив ва нейрофизиологик хусусиятларини баҳолаш;

асоратланган мигрен шаклларида гемодинамик ва невровизуал ўзгаришнинг ўзига хос сифат ва микдорий хусусиятини аниқлаш ва олинган натижаларни асоратланмаган мигрендаги маълумотлар билан таққослаш;

асоратланган мигренда олинган клиник, неврологик, нейробиологик, гемодинамик, нейрофизиологик хусусиятларни ўзаро корреляцион боғлиқлигини баҳолаш;

касалликни олдиндан аниқлаш мезонини яратиш учун мигреннинг асоратланган шаклларида дифференциал ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш;

ўзбек популяциясида баъзи генлар (MTHFR, CCKAR, NOTCH-3) молекуляр-генетик полиморфизмининг мигрен ва унинг асоратланган шакллари билан боғлиқлигини баҳолаш;

ўзбек популяциясида MTHFR, CCKAR, NOTCH-3 генлар полиморфизмининг аурал ва аурасиз мигрен билан боғлиқлигини асослаш;

мигренда ўткир ва сурункали бош мия ишемияси шаклланишининг олдиндан аниқлаш усулини ишлаб чиқиш;

мигрен асоратланган шакллариининг дифференциал терапия алгоритмини жорий этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2014-2018 йиллар давомида Бухоро вилояти кўп тармоқли клиник касалхонаси, Республика тез тиббий ёрдам илмий-амалий марказининг Бухоро филиали ва «Бухоро тиббий-фармацевтик хизмати» хусусий клиникаларида мигреннинг турли шакли билан касалланган 370 нафар бемор ва назорат гуруҳига 65 нафар шартли соғлом инсон олинган.

Тадқиқотнинг предмети веноз қон, гемодинамик, нейровизуализацион, нейрофизиологик текширув натижалари, ДНК намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-неврологик, инструментал, молекуляр-генетик, нейровизуал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор мигрен асоратланган шакллариининг клиник, нейрофизиологик, нейровизуал, гемодинамик ва молекуляр-генетик хусусиятлари аниқланган;

асоратланган мигрен шакллари: мигреноз ҳолат, сурункали мигрен, мигреноз инсулт ва мигреноз энцефалопатияда бош мия когнитив фаолияти бузилишининг шаклланиш механизми исботлаб берилган;

мигренда бош мия томирларининг сифат ва миқдорий хусусияти, реактивлиги, ауторегулятор ва резерв ҳолати таҳлилига асосланган томир асоратларини олдиндан аниқлаш усули ишлаб чиқилган;

сурункали мия ишемияси ривожланишида мигреннинг роли исботланган ва олинган натижа асосида мия ишемиясини олдиндан аниқлаш усули жорий этилган;

илк бор CCKAR гени (T779C) rs1800857 полиморфизми, NOTCH-3 гени (G684A) rs1043994 полиморфизми ва MTHFR гени C677T полиморфизмининг ўзбек популяциясида мигрен ҳамда унинг асоратли шакллариининг ривожланишидаги роли исботланган;

CCKAR, NOTCH-3, MTHFR генлари турли генотипи билан аурали ва аурасиз мигреннинг ривожланиш ассоциацияси аниқланган;

клиник, неврологик, гемодинамик, нейровизуал текширувлари таҳлилига асосланган мигреноз инсултни даволашнинг қиёсий усули такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

клиник, нейрофизиологик, нейровизуал, генетик кўрсаткичларни таққослаш асосида мигрен асоратининг турли клиник ва этиопатогенетик хусусиятлари баҳоланган;

мигрен билан хасталанган беморларни етарлича давомий динамик кузатиш асосида бош мия структур ўзгаришининг шаклланиши ва авж олиши мезонларини эрта аниқлашга имкон берадиган омиллар белгиланган;

беморларни ташхислаш бўйича мавжуд дастур таҳлили асосида умумий амалиёт шифокори ва неврологлар учун мигрен асоратларини эрта ташхислаш ва дифференциал даволаш алгоритми ишлаб чиқилган;

кучайиб кетувчи мигреноз хуружнинг профилактикаси, ўткир бош мия инфаркти шаклланиши, сурункали церебрал ишемия, бош мия чуқур томир-дегенератив ўзгаришига олиб келувчи юқори хавфга эга бўлган омилларни эрта босқич даврида олдиндан аниқлаш ва ташхислаш имконини берувчи неврологик илмий-текшириш маркази ҳамда стационар ва амбулатор шароитда кенг қўламда қўлланиладиган комплекс сифат ва миқдорий нейрофизиологик, нейровизуал ва лаборатор текширув усуллари илк маротаба амалиётга тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот жараёнида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник-неврологик, инструментал, молекуляр-генетик, нейровизуал ва статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, асоратланган мигрен ривожланишининг клиник-гемодинамик ва баъзи бир биокимёвий хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш тактикасини ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти мигреннинг асоратланган шакллари ташхислашда дифференциал ёндашув, ўткир ва сурункали қон-томир ишемиясининг прогностик меъзонларини ҳамда қиёсий, оптималлаштирилган даволаш муолажаларини амбулатор, неврологик стационар ҳамда илмий-тадқиқот марказлари шароитида эрта даврда кенг қамровли жорий қилиш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти амбулатор ва стационар шароитида бош мия томирларининг гемодинамик, нейрофизиологик, нейровизуализацион текширувлари ҳамда стандарт ПЦР ёрдамида CCKAR, NOTCH-3, MTHFR генларининг полиморф вариантларини аниқлашни жорий этиш, мигреннинг асоратланган шакллари эрта қиёсий ташхислаш, ишлаб чиқилган башоратлаш мезони асосида ўткир ва сурункали мия ишемиясини олдиндан аниқлаш, шунингдек, дифференциал даволаш чора тadbирларини такомиллаштириш орқали амалга оширилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Асоратланган мигрен ривожланишининг клиник-гемодинамик ва баъзи бир биокимёвий хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш тактикаси масалаларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Асоратланган мигрен шакллари экспресс ташхислаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-д/143-сон маълумотномаси). Натижада ташхислаш жараёнини

тезлаштириш, даволаш давомийлигини қисқартириш ҳамда мигренга чалинганлар миқдорини камайтиришга эришилган;

«Асоратланган мигрен шакллари қиёсий даволаш алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-д/143-сон маълумотномаси). Натижада ташхислаш жараёнини тезлаштириш, даволаш давомийлигини қисқартириш ҳамда мигренга чалинганлар миқдорини камайтиришга эришилган;

«Асоратланган мигрен шакллари ташхислаш алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 24 ноябрдаги 8н-д/191-сон маълумотномаси). Натижада қиёсий ёндашув асосида асоратланган мигрен шакллари аниқ ва тезкор ташхислаш, даволаш самарадорлигини яхшилашга эришилган;

асоратланган мигрен шакллари ривожланишининг клиник-гемодинамик ва биокимёвий хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш тактикаси масалаларини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Сирдарё вилоят шифохонаси, Самарқанд давлат тиббиёт институтининг биринчи шифохонаси, Янгиер, Навоий ва Бухоро шаҳар тиббий бирлашмаларининг амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 24 ноябрдаги 8н-з/159-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши мигрен ва унинг асоратланган шакллари қиёсий ёндашув асосида аниқ ва тезкор ташхислаш, даволаш давомийлигини қисқартириш, самарадорлигини ошириш ҳамда мигрен асоратлари ривожланишининг олдини олишга эришилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 13 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 8 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 55 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган нашрларда 16 та мақола, жумладан, 11 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган ҳамда 3 та ихтиро патенти тавсия этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АССОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот

натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Мигреннинг асоратланган шакллари**ни ташхислаш ва даволашга янгича ёндашув» деб номланган биринчи боби беш бўлимдан иборат бўлиб, мигрен асоратланган шаклининг ривожланиш сабаби, патогенези, ташхислаш ва даволашга доир маҳаллий ва хорижий тадқиқотчилар хулосасининг илмий асосланган таҳлили, мавжуд ташхислаш усуллариининг афзаллик ва камчилиги назарий таҳлил қилинди, шунингдек муаммонинг ҳал қилинмаган ёки аниқлик талаб қиладиган томонлари кўрсатилди.

Диссертациянинг **«Мигреннинг асоратланган шакллари**ни баҳолаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг асосий материал ва усуллари кўрсатилган, бунда тадқиқотда иштирок этган беморларга тавсиф берилган, шунингдек, олинган натижаларни статистик қайта ишлаш усуллари келтирилган. Илмий тадқиқот ишини олиб боришда мигреннинг турли шакли билан оғриган 370 нафар бемор иштирок этган бўлиб, улар кўп тармоқли вилоят клиник касалхонаси, Республика тез тиббий ёрдам илмий-амалий марказининг Бухоро филиали ва «Бухара МФС» хусусий клиникасида стационар ва амбулатор шароитида даволанган. Текширилганлар Халқаро бош оғриғи таснифининг 3-кўриниши (2018) га асосланиб икки гуруҳга ажратилган, асосий гуруҳни мигреннинг асоратланган шакллари билан оғриган 285 нафар (77,0 фоиз), қиёслаш гуруҳини эса мигреннинг асоратланмаган шакллари (МАШ) билан касалланган 85 нафар (23,0 фоиз) бемор ташкил этган. Ундан ташқари лаборатор таҳлилни таққослашда 65 нафар шартли соғлом кишидан иборат назорат гуруҳи танланган. Асосий гуруҳга ўртача ёши $32,6 \pm 0,96$ бўлган 79 (21,4 фоиз) нафар мигреноз статус (MS) билан, $32,8 \pm 0,89$ бўлган 82 (22,2 фоиз) нафар сурункали мигрен (СМ) билан, $37,5 \pm 1,2$ бўлган 53 (14,3 фоиз) нафар мигреноз инсулт (МИ) билан ва $44,6 \pm 0,75$ бўлган 71 (19,2 фоиз) нафар мигреноз энцефалопатия (МЭ) билан оғриган беморлар ташкил этди. Қиёслаш гуруҳида беморларнинг ўртача ёши $28,2 \pm 0,9$ бўлиб, 8 нафар (9,4 фоиз) базиляр мигрен, 14 нафар (17,7 фоиз) ретинал, 54 нафар (63,5 фоиз) оддий ва 24 нафар (28,2 фоиз) классик мигрен кузатилди. Тадқиқотда иштирок этган беморларда клиник, неврологик, нейропсихологик, когнитив, нейровизуал, нейронур ҳамда молекуляр-генетик таҳлиллар ўтказилди. Кундалик меҳнат фаолиятига мигреннинг таъсири ва касаллик кечиш даражасини аниқлашда, ҳамда тавсия этилган даволаш чорасининг сифатини баҳолашда MIDAS шкаласи, ID-migraine сўровномаси (EHF, 2015)дан фойдаланилди. Бош оғриғи интенсивлигини баҳолаш учун оғриқнинг уч ўлчамли шкаласи қўлланилди: рақамли рейтинг шкаласи (NRS), вербал рейтинг шкаласи (VRS) ва визуал аналог шкаласи (VAS), ҳамда олинган натижа чехрада оғриқни тасдиқловчи расмли шкала (FSC) билан таққосланди. Нейропсихологик таҳлил Гамильтон (HDRS-21, HAM-A)

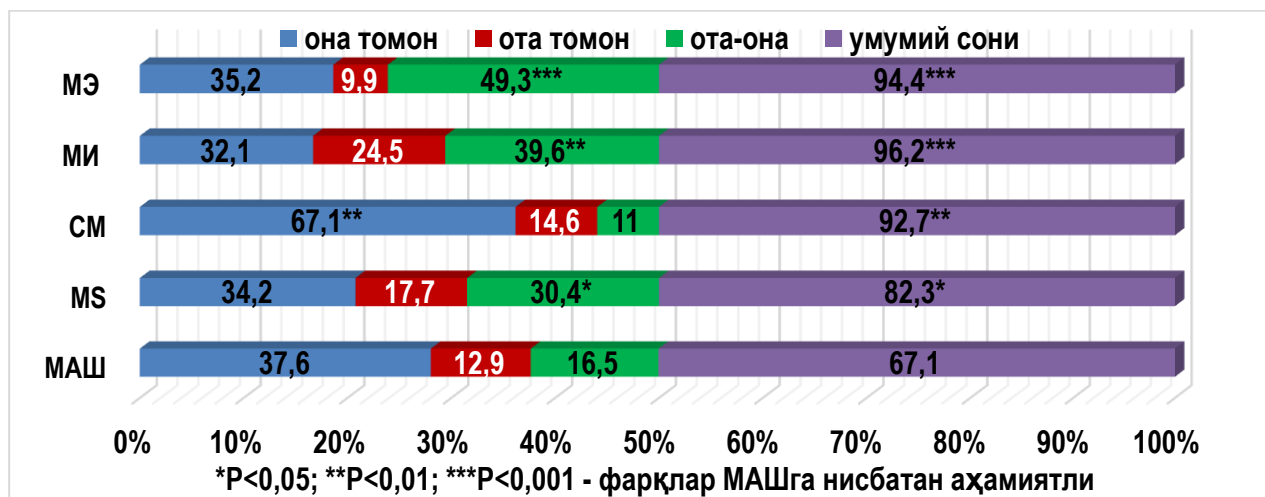
шкаласи ёрдамида олиб борилди. Мигреноз инсултли беморларда неврологик танқислик даражаси Скандинавия ва Америка (NIHSS) шкалалари орқали ҳамда онг ҳолати Глазконинг кома шкаласи ёрдамида текширилди. Когнитив фаолликни аниқлаш учун М.П. Кононова, корректура намунаси (Durchstreich – Test), Крепелиннинг ҳисоблаш, Шульц жадвалининг маълумотни қайта тиклаш тезлиги усулларида фойдаланилган ҳолда диққатнинг ҳажми, турғунлик даражаси, жамланиши, тақсимланиши, бўлиниши, тарқоқлиги баҳоланди. Mini-Cog тести асосида учта кетма-кет келадиган топшириқ орқали қисқа муддатли хотира, “оператив хотира” усули орқали узок муддатли хотира ўрганилди. Бош мия ва унинг томирлари ҳолатини аниқлашда контрастиз МРТ, МРА («Siemens Magnetom Essenza», Германия, 1,5Tl), УТДГ (ультратовуш доплерография), ТКДГ (транскраниал доплерография), ТС (триплекс сканирлаш) («Kransbuchler», «LOGIDOP-4», Германия) ва ЭЭГ (электроэнцефалография) (16-каналли «Нейрософт», Россия) текширувлари ўтказилди. Молекуляр-генетик таҳлил ДНК ажратиш, гел-электрофорез, ПЦР-ПДРФ усуллар орқали баҳоланди. Лаборатория тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш вазирлиги қошидаги илғор технологиялар марказида ўтказилди. Тадқиқот натижалари статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компьютерининг Microsoft Office Excell-2012 амалий дастур мажмуасидан фойдаланилди.

«Мигреннинг асоратланган шакллариининг клиник кечиш хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида мигреннинг асоратланган шакллари билан касалланган беморларда сабаб-оқибат омили, ирсийлик даражаси, клиник-неврологик, психоэмоционал ва когнитив ҳолат ёритилган.

Мигрен асорат шакллариининг патогенетик таҳлили полиэтиологик ва полиморфизмга эга бўлган сабаб-оқибатни тасдиқлайди. Мигреннинг асоратланган ва асоратланмаган шаклида экзоген омил (стресс ҳолати, ўткир ҳид, ёруғлик, баъзи озиқ-овқат маҳсулотлари, шовқин, метеомил, жисмоний юклама, спиртли ичимлик ва ҳоказо) хуружни бир хилда кўзгатса, мигреннинг қон-томир хасталиги эвазига шаклланган асоратларида (сурункали мигрен, мигреноз инсулт, мигреноз энцефалопатия) эндоген омил (гормонал ўзгариш, катаменал омил, дори-дармонни ножўя ёки бевақт истеъмол қилиш, унга резистентлик, контрацептив восита) устивор бўлиб унинг шаклланиши ҳамда кечишининг оғирлашувига сабаб бўлди ($P<0,01$). Мигреноз статус ва мигреноз инсулт билан оғриган беморларда контрацептив восита нисбатан оғир ва давомий мигреноз хуруж ҳамда бош мия ўткир гипоксиясининг ривожланиш эҳтимолини кучайтирди ($P<0,001$).

Ирсий омил таҳлилида она томон устиворлиги аниқланди (57,8 фоиз). Мигреноз бош оғриқдан азият чекувчи оталар мигрендан азият чекувчи оналарга нисбатан 2,4 марта кам эди (21,1 фоиз) ($P<0,001$). Айни вақтда ота-онасининг ҳар иккиси ҳам мигрендан азият чекувчи беморларда (21,1 фоиз) аура ва гемикраник хуружлар 2 марта кўп кузатилди ($P<0,01$), шунингдек, ота-онасидан фақат биттаси азият чеккан беморларга нисбатан оғирроқ ва

узоқроқ кечди. Ирсий мойиллик статистик жиҳатдан мигреноз инсулт ($P<0,001$) ва мигреноз энцефалопатияда ($P<0,001$) сезиларли устунликка эга бўлди. Бинобарин ушбу кузатув мигреннинг қон-томир асоратлари ривожланишида ирсий мойиллик муҳим аҳамиятга эгалигини намоён қилди (1-расм).



1-расм. Гуруҳларда ирсий мойиллиги бор беморлар сони

Мигреннинг асоратли шаклларида касаллик 3 йилдан 18 йилгача давом этди. Шунини айтиш жоизки, асоратланган мигренда касаллик анамнезининг нисбатан давомийлиги ($P<0,001$); сурункали мигренда мигреноз хуружнинг давомийлиги ($P<0,001$); мигреноз инсульлда хуруж сонининг нисбатан кўпроқ ($P<0,001$) ва хуружлар орасидаги вақт қисқалиги ($P<0,05$) кузатилди (1-жадвал).

1-жадвал

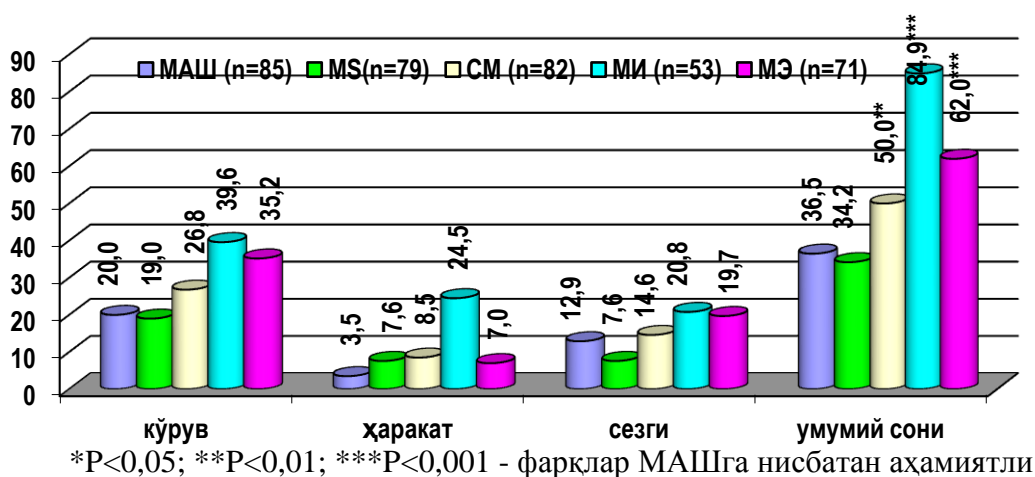
Мигрен асоратланган шаклларининг клиник кечиши

Беморлар гуруҳи	Касаллик-нинг даво-мийлиги (йил)	Хуружнинг давомийлиги	Хуруж миқдори (3 ой мобайнида)	Хуруж кузатилмайдиган вақт (кун)
МАШ (n=85)	4,2±0,23	5,8±0,23 (соат)	6,9±0,12	8,9±0,65
МS (n=79)	7,9±0,39***	58,2±1,9*** (соат)	4,1±0,09***	18,2±0,47***
СМ (n=82)	8,1±0,46***	16,2±0,26*** (кун)	3,5±0,08***	12,8±0,30***
МИ (n=53)	11,7±0,57***	6,6±0,28* (кун)	6,8±0,19	7,3±0,36*
МЭ (n=71)	13,2±0,47***	7,1±0,39* (кун)	4,4±0,16***	12,3±0,64**

Изоҳ: - фарқлар МАШга нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Мигренда қон-томир асоратлари ривожланиши билан хуруж сони ва давомийлиги ўртасида тўғри ($r=0,53$) ҳамда клиник даражанинг оғир кечиши билан беморлар ёши ва касаллик давомийлиги ўртасида тескари пропорционал ($r=-0,32$) корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. Шунга кўра мигрен 10 йилдан ортиқ давом этганда бош мия томир етишмовчилиги

мавжуд бўлсада ўрта ёшдаги беморлар гуруҳида мигреноз хуруж осон ўтиши, нисбатан қисқа анамнезли ёшларда эса руҳий жихатдан ҳам, жисмоний жихатдан ҳам оғир кечиши ва асоратланган шаклларнинг ривожланиш ҳавфи 2,6 мартага ортганлиги кузатилди ($P<0,001$). МАШда аура 30 дақиқагача, асосий гуруҳда эса 45 – 60 дақиқа давом этди. Асосий гуруҳда аурали мигрен билан оғриганлар қиёсий гуруҳга нисбатан кўпроқ ($P<0,01$), шу жумладан мигреноз инсулт ($P<0,001$) ва мигреноз энцефалопатияли ($P<0,01$) беморларда анча ортик бўлди (2-расм).



2-расм. Тадқиқот гуруҳларида ауранинг пайдо бўлиш миқдори

Қиёсий гуруҳдаги беморларнинг ярмида нисбатан қониқарли аҳвол, мигреноз статус ($P<0,01$), сурункали мигрен ($P<0,01$) ва мигреноз энцефалопатияда ($P<0,01$) эса ўртача оғирлик даражаси устунлик қилди. Беморлар аҳволининг оғирлик даражаси мигреноз хуружнинг жадаллиги ва давомийлиги билан боғлиқ бўлди. Мигреноз инсултли беморларда асосан оғир ва ўрта оғирликдаги ҳолат устувор бўлиб ($P<0,001$), у бош оғриқнинг жадаллиги, давомийлиги, ҳамда ўчоқли неврологик белгилар ва онгнинг сақланиш даражасига боғлиқлик эди. Мигреноз инсултда ўчоқли неврологик етишмовчиликнинг ўртача клиник бали Скандинавия шкаласи бўйича $31,5 \pm 1,4$ бални, Америка NIHSS шкаласи бўйича $20,4 \pm 0,79$ бални ва эс-хуш GCS шкаласи бўйича $11,8 \pm 0,26$ бални ташкил этди. Булар клиник кечиш даражасининг оғирлигини кўрсатди. Текширилганларнинг 28 нафари (52,8 фоиз)да касалликнинг мигреноз инсултга ўтиши сурункали мигреннинг, 17 нафари (32,1 фоиз)да мигреноз статуснинг, 8 нафари (15,1 фоиз)да МАШнинг навбатдаги мигреноз хуружи фонида кузатилди. Кўпинча (умумий текширилганларнинг 17,8 фоизида) мигреноз хуруж фонида асосан аурали мигренда хушни йўқотиш билан бирга умумий тутқноқнинг ривожланиши кузатилди, касалликнинг оғир кечиши айниқса ёшларда кўпроқ кайд этилди ($P<0,01$).

ID-migraine натижалари бўйича текширилган гуруҳлар ўртасида кўнгил айланиши деярли фарқ қилмади. Қайт қилиш эса мигреноз инсулт ($P<0,001$) ва мигреноз статус ($P<0,001$) билан оғриган беморлар гуруҳида устунликка эга бўлиб асосан кўп марталаб қайтланди. Барча текширилган гуруҳда

фотофобия ва фонофобия йўлдош белги сифатида намоён бўлди, аммо фонофобия асосий гуруҳда устунлик қилди ($P<0,001$). Мигреноз инсултда 14 нафар (26,4 фоиз) беморда қусиш олдиндан кўнгил айнимасдан бошланди, 18 нафари (34,0 фоиз)да кўнгил айланиш фонида бошнинг оғирлашиши, унинг кетидан кўп марта қусиш, онгнинг бузилиши ва ўчоқли неврологик белгиларнинг ривожланиши пайдо бўлди. Мигреноз энцефалопатияда кўнгил айланиш билан бирга оғиз бўшлиғида нохуш ҳис, жуда оз миқдордаги ҳидга ҳам умумий ахволнинг оғирлашиши кузатилди. Анъанавий мигрен белгилари билан бир қаторда бошда оғирлик, мунтазам тизимли бош айланиши, гипосмия, гиперсаливация каби белгилар ўзининг турғунлиги ва давомийлиги билан ажралиб турди. Белгилар хуруждан кейин асосий гуруҳнинг 53,5 фоизиди 3 – 5 кун давомида сақланиб қолган бўлса, қиёсий гуруҳда енгил ўтиб 3 – 6 соатча давом этди.

MIDAS сўровномасига мос ҳолда текширилганлар асосан аҳволининг ўртача ва оғир даржасидан азият чекканди, аммо оғир даражада меҳнат қобилиятининг пасайиши асосий гуруҳда кўпчиликни ташкил этди ($P<0,001$) (2-жадвал).

2-жадвал

MIDAS сўровномаси бўйича мигреннинг оғирлик даражаси таҳлили

Гуруҳлар	I		II		III		IV	
	абс	фоиз	абс	фоиз	абс	фоиз	абс	фоиз
МАШ (n=85)	-	-	28	32,9	52	61,2	5	5,9
MS (n=79)	-	-	-	-	19	24,1***	60	75,9***
СМ (n=82)	-	-	3	3,7***	41	50,0	38	46,3***
МИ (n=53)	-	-	3	3,7***	35	66,0	15	28,3***
МЭ (n=71)	1	1,4	15	21,1	54	76,1*	1	1,4

Изоҳ: - фарқлар МАШга нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

FSC ва уч ўлчамли оғриқ шкаласи (УЎОШ) (NRS, VRS ва VAS) бўйича бош оғриғининг жадаллиги МАШ гуруҳи билан солиштирилганда мигреноз статус ($P<0,001$), сурункали мигрен ($P<0,001$) ва минреноз инсулти бор ($P<0,001$) беморларда статистик жиҳатдан устун бўлди (3-жадвал).

Асоратли шаклдан фарқли равишда мигреннинг асоратсиз шаклларида гемикрания ва бошнинг лўқиллаб оғриши сезиларли даражада устун бўлди ($P<0,01$), бу сурункали мигренда ҳам кузатилди. Бош оғриғининг диффуз тарқалишига мойиллиги мигреноз энцефалопатияли беморларда ($P<0,001$), оғриқнинг энса соҳасига тарқалиш мойиллиги мигреноз статусда ($P<0,05$) устунликка эга бўлди.

Депрессия (руҳий сиқилиш) асосан субклиник кўринишда пайдо бўлди, МАШ гуруҳига нисбатан мигреноз статус билан оғриган беморларда 2 марта ($P<0,05$), сурункали мигренда 4 марта ($P<0,001$), мигреноз инсултда 2,9 марта ($P<0,001$) ва мигреноз энцефалопатияда 4,5 марта ($P<0,001$) кўп намоён бўлди.

Мигрен шаклларида бош оғриғи даражасининг миқдорий таҳлили

Гуруҳ	УЎОШ	ОТШ	MIDAS
МАШ (n=85)	7,7±0,10	3,7±0,09	13,2±0,41
MS (n=79)	9,5±0,07***	4,8±0,04***	22,1±0,30***
СМ (n=82)	8,6±0,11***	4,4±0,08***	19,5±0,42***
МИ (n=53)	8,8±0,17***	4,4±0,10***	18,6±0,55***
МЭ (n=71)	7,7±0,10	3,7±0,07	13,4±0,35

Изоҳ: - фарқлар МАШга нисбатан аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Хавотирнинг тушкунликка нисбатан кўпроқ кузатилиши (P<0,01) навбатдаги хуружни кутиш билан изоҳланди. Ўртача хавотир мигреноз статус (P<0,001), сурункали мигрен (P<0,001) ва мигреноз энцефалопатияли (P<0,01) беморлар гуруҳида кўп учради. Яққол намоён бўлган хавотир эса мигреноз статус (P<0,001) ва мигреноз инсулт (P<0,05) беморлар гуруҳида устунлик қилди (P<0,05) (4-жадвал).

Мигренда руҳий-эмоционал фон ҳолати (HDRS-21, HAM-A)

Кўрсаткичлар	МАШ (n=85)		MS (n=79)		СМ (n=82)		МИ (n=53)		МЭ (n=71)	
	абс	фоиз	абс	фоиз	абс	фоиз	абс	фоиз	абс	фоиз
Депрессиянинг мавжудлиги										
йўқ	67	78,8	46	58,2*	10	12,2***	9	17,0***	3	4,2***
субклиник	18	21,2	33	41,8*	70	85,4***	44	83,0***	68	95,8***
яққол	-	-	-	-	2	2,4	-	-	-	-
Хавотирнинг мавжудлиги										
йўқ	10	11,8	-	-	1	1,2*	1	1,9*	18	25,4*
кучсиз	52	61,2	13	16,5***	26	31,7**	27	50,9	47	66,2
ўртача	22	25,9	50	63,3***	51	62,2***	15	28,3	3	4,2**
яққол	1	1,2	16	20,2***	4	4,9	5	9,4*	3	4,2
оғир	-	-	-	-	-	-	5	9,4	-	-

Изоҳ: - фарқлар МАШга нисбатан аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Руҳий-патологик фон кўпинча уйқунинг бузилиши, бош оғриғининг оғирлашиши ва чўзилиши ҳамда кўшимча вегетатив белгиларни чақирди. Диссомния ҳолати мигреноз инсулт (P<0,001) ва сурункали мигрен (P<0,001) билан оғриган беморларда уйқусизлик, ухлашнинг қийинлиги, беҳаловат уйқу билан намоён бўлди. Марказий асаб тизими (МАТ)нинг ўзгарувчанлиги ва жаҳлдорлик мигрен билан оғриган беморларнинг деярли ярмидан кўпи, айниқса асосий гуруҳда кўпроқ кузатилди (P<0,001). Хуруждан кейинги уйқучанлик текширилган барча гуруҳда деярли бир хил миқдорда қайд этилди. Текширув натижалари психоэмоционал ҳолатнинг БО интенсивлиги

($r=0,53$), хуруж давомийлиги ($r=0,47$) ва тезлиги ($r=0,57$) билан бевосита корреляцион боғлиқлик борлигини кўрсатди. Турлича белгилар орасида вегетатив дисфункциянинг шаклланиши фикримизча бош миянинг реактив ҳолати ва ёки узоқ вақт давомида мавжуд бўлган оғриқ синдромига МАТнинг жавобий ҳолати бўлиши мумкин.

Крепелин усули бўйича ўтказилган синама давомидаги хато сони мигреноз статусли беморларда МАШ гуруҳидаги беморлардан фарқ қилмади, бироқ мигреноз статусда синамани ўтказиш вақти узайди ($P<0,001$). Сурункали мигрен, мигреноз инсулт ва мигреноз энцефалопатияда синамани ўтказиш вақтининг узайиши ($P<0,001$) ҳам, хато сонининг ортиши ҳам ($P<0,001$) кузатилди.

Корректур синамасини ўтказишда ҳам амалда худди шундай натижалар қайд этилди. Унда хато алоҳида ҳарф ёки қаторни тушуриб қолдириш, шунингдек айтилган ҳарф эмас, балки ёнма-ён турган ҳарфларни ўчириш билан намоён бўлди. М.П.Кононова синамасини ўтказишда хато сонининг ортиши ва синамани ўтказиш вақтининг узайиши кузатилди ва диққатнинг пасайишидан далолат берди. Мигреноз инсултли ($P<0,001$) ва мигреноз энцефалопатияли ($P<0,001$) беморларда натижалар жуда паст бўлиб, диққат барқарорлиги 20 фоизгача етди (5-жадвал).

5-жадвал

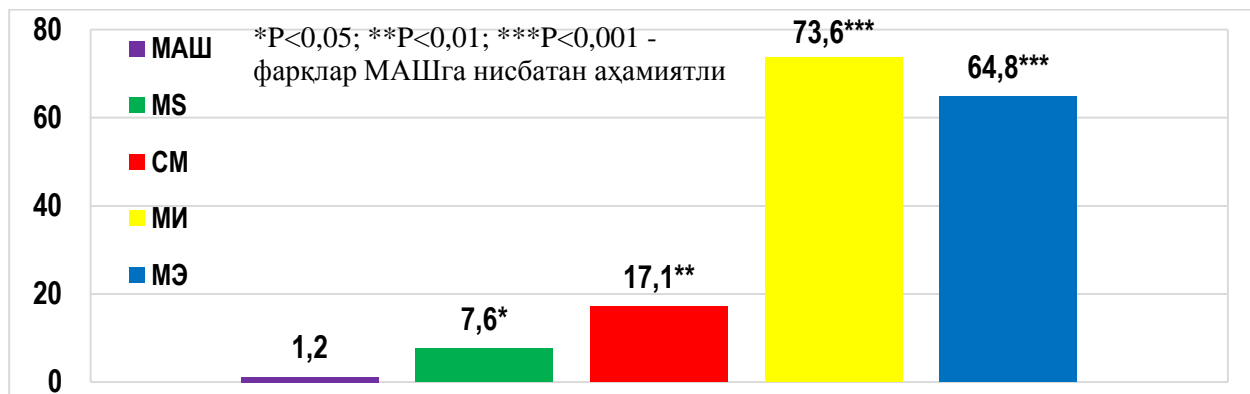
Қисқа хотира ва диққатнинг барқарорлик даражасини баҳолаш

Гуруҳлар	М.П. Кононова синамаси			mini-Cog тести
	ўтказиш вақти (сониялар)	хато миқдори	диққатнинг барқарорлиги (фоиз)	
МАШ (n=85)	86,9±0,51	1,8±0,06	82,5±0,54	3,0±0,0
MS (n=79)	90,0±0,82**	2,1±0,06**	76,4±0,45**	2,9±0,01*
СМ (n=82)	116,7±1,24***	4,1±0,11***	56,7±1,3***	2,8±0,02***
МИ (n=53)	162,5±4,5***	6,9±0,16***	19,6±1,5***	1,4±0,06***
МЭ (n=71)	142,6±2,3***	4,8±0,14***	37,3±1,5***	1,8±0,03***

Изоҳ: - фарқлар МАШга нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

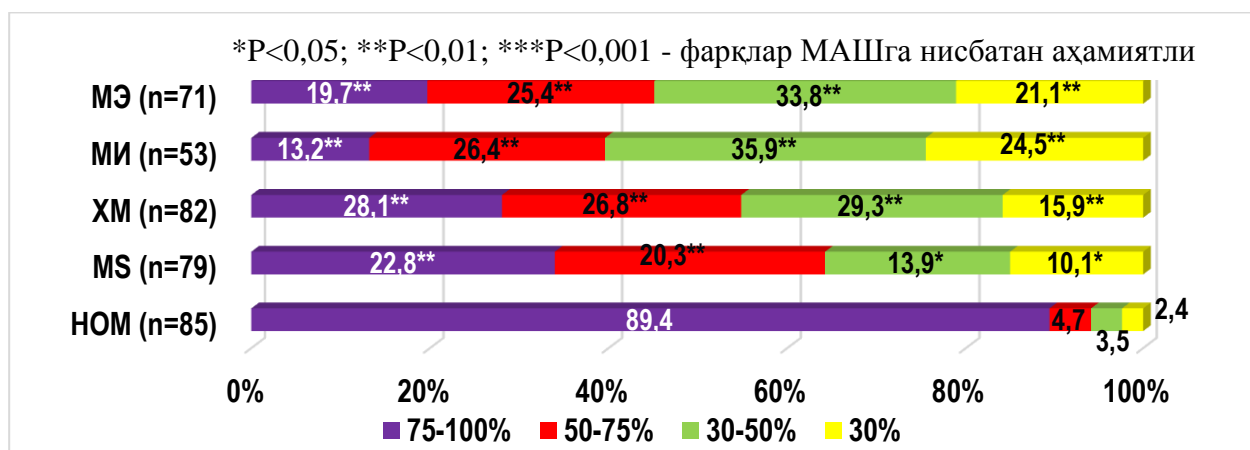
Шульт усули бўйича МАШ сурункали мигрен ($P<0,01$) ва мигреноз статус ($P<0,001$) билан солиштирилиб мигреноз инсулт ва мигреноз энцефалопатияда маълумотларни қайта ишлаш тезлиги (МҚИТ)нинг статистик пасайиши аниқланди. Mini-Cogда учала вазифа бўйича мигреноз статус ($P<0,001$) ва сурункали мигрен ($P<0,001$)да паст кўрсаткич аниқланди, яққол пасайиш эса мигреноз инсулт ва мигреноз энцефалопатияли беморларда қайд этилди (5-жадвал). Энг камида иккита вазифа бўйича қисқа вақтли хотиранинг пасайишидан азият чекувчи беморлар томир деменциясига (ТД) мойил сифатида қаралди. Чунончи, мигреноз инсултли беморлар мигреноз статусга нисбатан 10 марта ($P<0,001$) ва сурункали мигрен ($P<0,001$)га нисбатан 4,5 марта кўпроқ ТДга мойил бўлар экан.

Мигреноз энцефалопатияда эса бу фарқ 8,5 ва 4 мартани ташкил этди; сурункали мигренда ушбу белги мигреноз статус ($P<0,05$)га нисбатан 2,3 марта кўпроқ кузатилди (3-расм).



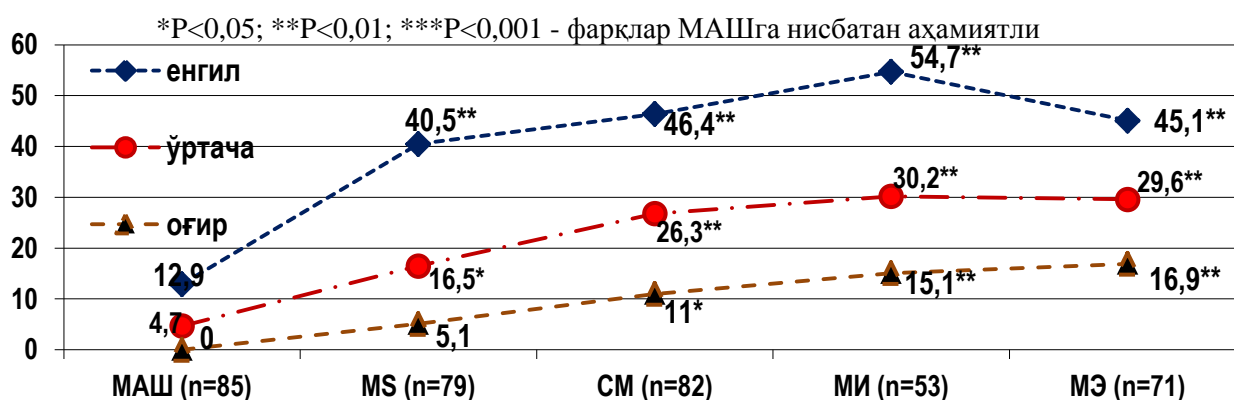
3-расм. Томир деменциясига мойил бўлган беморлар миқдори

МАШ ($P<0,001$), мигреноз статус ($P<0,001$) ва сурункали мигрен ($P<0,01$) билан солиштирганда мигреноз инсулт ва мигреноз энцефалопатияда узок муддатли хотира барқарорлигининг паст даражаси (30 фоизгача) қайд этилди (4-расм).



4-расм. Узок муддатли хотиранинг барқарорлиги даражаси

Мигрен билан оғриган беморларда когнитив фаолликнинг бир нечта (камида 3 та) дисфункцияси бирга намоён бўлганда когнитив етишмаслик (КЕ) даражасини аниқлашга эришдик (академик Н.Н. Яхно, 2005 таснифи). Мигренда КЕ мигреннинг асоратланган шаклларида тўлиқ деменция даражасигача бормаслиги, аммо уларнинг ТДга мойиллиги маълум бўлди. Турли даражада намоён бўлувчи ўртача ва яққол КЕ даражаси мигреноз инсулт ҳамда мигреноз энцефалопатияли беморларда нисбатан кўпроқ кузатилди ($P<0,001$) (5-расм).



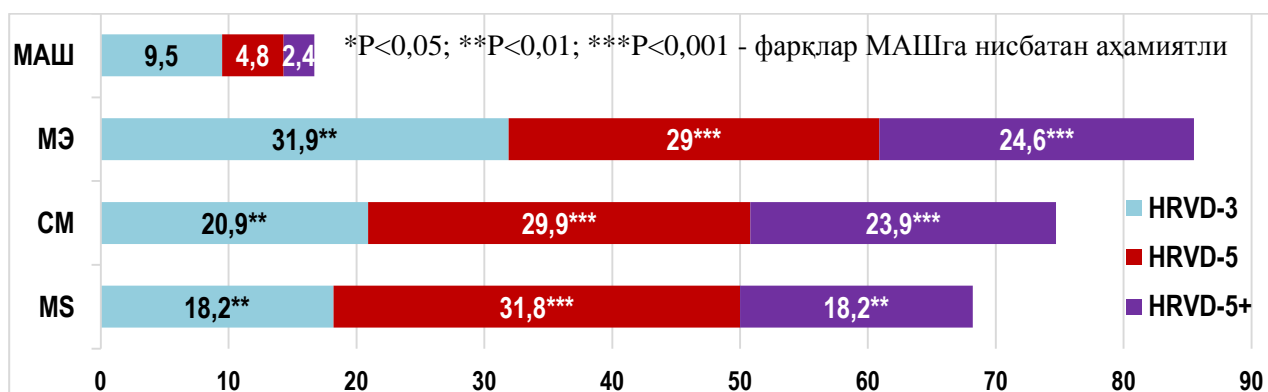
5-расм. Мигреннинг асоратланган шаклларида когнитив етишмаслик даражаси

Психопатологик ҳолат мавжуд беморларда когнитив бузилишнинг янада чуқурлашиши кузатилди. Мигреноз инсулт ҳам субъектив, ҳам объектив белгиларга кўра оғир клиник кечишга эга бўлди, бунда беморлар асосан “аурал мигрен” дан азият чекди (84,9 фоиз). Ўчоқли белгилар узоқ давом этувчи аура ва/ёки гемикраниянинг навбатдаги хуружи даврида пайдо бўлиб бош оғриғини бартараф этилишига боғлиқ бўлмаган ҳолда кейинги кунлар давомида бирдай сақланиб турди.

Диссертациянинг «Мигреннинг асоратланган шакллари ташхислашда нейрофизиологик, нейровизуал ва нейронурли текшириш усулларининг ўзига хослиги» деб номланган тўртинчи бобида миянинг биоэлектрик фаоллиги, мия қон томирларидаги оқимнинг сифат ва миқдор ўзгариши, бош мия ва унинг қон томир тизими ҳолатини текшириш натижалари баён этилган.

МАТ биоэлектрик потенциали (БЭП)нинг функционал ҳолатини баҳолаш мақсадида Е.А. Жирмунский ва В.С. Лосев (1984) таснифи асосида бош мия юза ва чуқур тузилмаларининг биоэлектрик ва функционал фаоллиги мажмуаси ўрганилди ва когнитив бузилишлар, клиник, неврологик ҳамда IV – V тур ЭЭГ ритмининг корреляцион боғлиқлиги исботланди (мигреноз статусда енгил, $r=0,28$; сурункали мигренда ўрта $r=0,36$; мигреноз инсулт $r=0,84$ ва мигреноз энцефалопатияда кучли $r=0,78$). Фраменгем шкаласи, корреляцион боғлиқлик асосида бош мияда ўткир томир етишмаслиги ҳавфини (High Risk of Vascular Deficit – HRVD) аниқлашга имкон берувчи башоратлаш тизими ишлаб чиқилди. Шу асосда мигрен билан оғриган беморларда патологик паттерн мезон (предиктор)лари аниқланди (6-расм). ЭЭГ ритмининг I тур ҳаракати *тартибли* бўлиб, мия ишемиясининг ривожланиш ҳавфига эга эмас, $HRVD=0$ (мезон: ритм частотаси 8 – 13 Гц ва билатерал соҳа бўйича α -ритм намоён бўлади). II тур ЭЭГ тўлқини ҳаракати *гиперсинхрон*, мия ишемияси ҳавфининг даражаси паст бўлади, $HRVD=1,0$ (мезон: ритм ҳаракати бош миянинг бир ёки бир неча соҳасида пайдо бўлади; доимий альфа-ритм фонида 30 мкВ амплитудагача тенг бўлган осойишта тета- (4 – 8 Гц) ва дельта- (0,3 – 4 Гц)-фаолликлар пайдо бўлади). ЭЭГнинг III турида тўлқин ҳаракати *носинхрон*, мия ишемияси шаклланишининг ўртача ҳавф даражаси мавжуд, $HRVD=3,0$ (мезон: барча ритм ларнинг диффуз

бетартиблиги, доминант эгриликсиз пайдо бўлиши, тўлқин амплитудасининг паст даражаси (30 – 35 мкВ), альфа- ва бета-фаоллик барқарор эмаслиги).



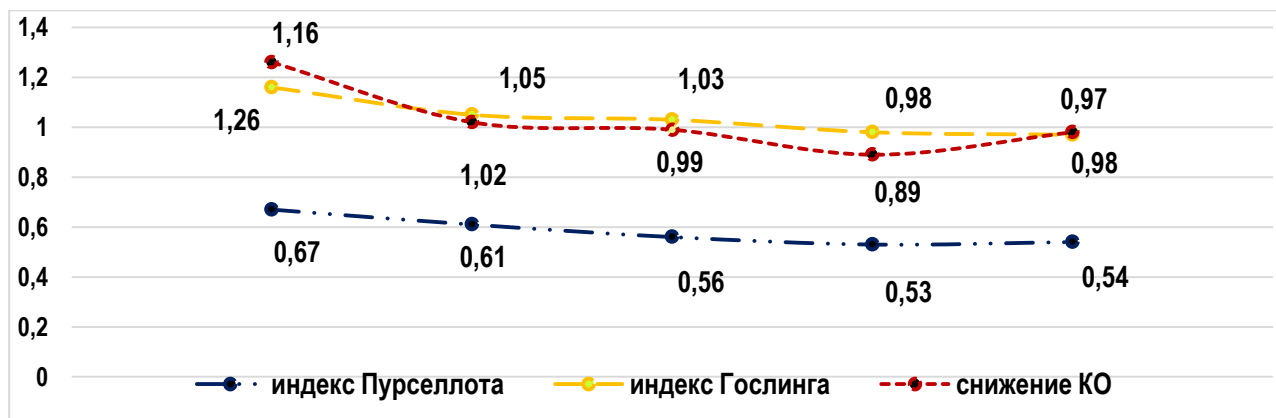
6-расм. Бош мияда ўткир томир етишмаслигининг ҳавфли даражаси

IV турда тўлқин ҳаракати *бетартиб*, мия ишемияси ривожланишининг юқори ҳавф даражаси аниқланди, HRVD=5,0 (мезон: барқарор бўлмаган дағал патологик компонентлар мавжуд, биоэлектрик ритмлар зонал фарқ қилмайди, β -ритм 13 – 25 Гц, δ -ритм 4 – 8 Гц). ЭЭГнинг V турида *ўта бетартиб тўлқин* бўлиб, ўткир мия ишемияси ҳавфи жуда юқори даражага эришди, HRVD=5,0+ (мезон: беқарор дағал патологик компонентлар бош миянинг аниқ соҳасида пайдо бўлиб, тета- (4 – 8 Гц) ва дельта- (0,3 – 4 Гц) ритмлар мавжуд). Асосий гуруҳ беморларининг 30,2 фоизда мия ишемияси ҳавфининг юқори даражаси (HRVD=5,0), 22,3 фоизда эса ушбу ҳавфнинг ўта юқори даражаси (HRVD=5,0+) аниқланди.

УТДГ маълумотларига асосан гуруҳлараро қуйидаги ўзига хосликлар тавсифи: мигреноз статусда ташқи уйқу артерияси (ТУА) (86,1 фоиз) ва мия олд артерияси (МОА) (78,5 фоиз) ҳавзаларида гиперперфузия белгиларининг мавжудлиги билан томирлар тонусининг ортиши; сурункали мигренда миянинг гипоперфузияси билан орқа мия артерияси (ОМА) (42,7 фоиз) ва МОАда (37,8 фоиз) тонусининг пасайиши; мигреноз инсультда гипоперфузия билан томонларда қон оқими номуносивблигининг мавжудлиги, асосан ОМАда тонус ва қон оқимининг пасайиши (51,0 фоиз); мигреноз энцефалопатияда эса мия гипоперфузияси билан ТУА (85,9 фоиз) ва МОА (67,6 фоиз) тонусларининг пасайиши, ҳамда асосий гуруҳда яққол веноз дисциркуляция борлиги аниқланди. Мия томирлари аутобошқариш қобилятининг пасайиши мигренда бош мия ўткир ва сурункали ишемиясини башоратловчи омилни жорий этишга асос солди. Бунинг учун умумий уйқу артерияси (УУА)ни бир неча сонияга сиқиш йўли билан ипслатерал томонда ўрта мия артерияси (ЎМА)да қон оқимини қайд қилиб Овершут коэффиценти (ОК)ни аниқладик (N=1,23-1,54). Церебрал артерияларнинг реактивлик қобиляти мигреноз статусда МАШга нисбатан 19 фоизга ($P<0,05$), сурункали мигренда 20 – 22 фоизга ($P<0,05$) ва мигреноз энцефалопатияда эса 20 – 23 фоизга паст кўрсаткичга эга бўлди ($P<0,05$).

Натижага кўра мигренда бош мия ўткир ва сурункали ишемиясини башоратлашнинг қуйидаги мезонлари аниқланди: томир деворлари тонуси,

реактив қобиляти ва қаршилиқ (периферик ва марказий) кучини аниқлаб берувчи Пурселотт чидамлилиқ индекси пасайиши ($R_i < 0,57$) ($N = 0,57 - 0,67$), Гослинг пульс фаоллигининг 50 фоизгача пасайиши ($P_i < 1,05$) ($N = 1,05 - 1,17$), шунингдек веноз дисциркуляция мавжудлиги, церебрал аутобошқарув ҳамда мия заҳира қобилятини белгиловчи Овершутт коэффициентининг 20 – 30 фоизгача пасайиши ($OK < 1,23$) ($N = 1,23 - 1,54$) шулар жумласидандир. Аниқланган мезонлар бош мия ва томирларнинг мослашув-компенсатор, резерв хусусиятлари пасайиши ва ўткир (ЎМИ) ҳамда сурункали мия ишемияси (СМИ) ривожланишида аниқ омил деб қабул қилинди (7-расм).



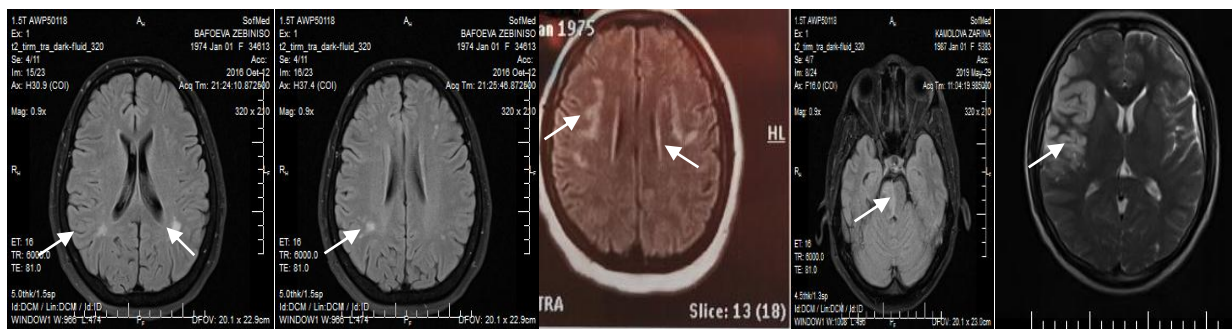
7-расм. Бош мия ўткир ва сурункали ишемиясини башоратлаш мезонлари

Гемодинамик ўзгаришлар биоэлектрик ($r = 0,43$), клиник-неврологик ($r = 0,49$), когнитив ($r = 0,39$), руҳий-эмоционал дисфункциялар ($r = 0,32$) билан бевосита корреляцион боғлиқлиги аниқланди.

Триплекс сканирлаш маълумотларига асосланиб сифат ва миқдор гемодинамик ўзгаришларнинг мавжудлиги хуруж сони, давомийлиги, ҳаттоки давомий касаллик анамнези мигренда бош мия томирларининг диаметри, томир ёриғи, деворлар геометрияси, ўтказувчанлигида патология йўқлиги ҳамда томир интимасида деформациянинг мавжуд эмаслигига ишонч ҳосил қилдинди.

МРТ маълумотларига кўра бош миянинг субкортикал ва перивентрикуляр соҳасида яқка ҳолда учрайдиган ўлчами 1-3 мм бўлган кичикрок энцефаломалация ўчоқлари мигреноз статусли 58,3 фоиз беморда ва сурункали мигренга чалинган 75,6 фоиз беморда намоён бўлди. 5 мм дан каттароқ ҳажмдаги перифокал шиш билан намоён бўлувчи инфарктнинг лакунар ўчоғи 37 нафар (69,8 фоиз) ва глиоз ўчоқлар 12 нафар (22,6 фоиз) мигреноз инсултли беморда аниқланди. Ўчоқларнинг жойлашуви 11 нафар беморда (20,8 фоиз) пешонада, 8 нафарида (15,1 фоиз) чаккада, 19 тасида (35,8 фоиз) энсада ва 2 нафарида (3,8 фоиз) мия ўзагида жойлашганлиги аниқланди. Инфарктнинг сурункали лакунар ўчоқлари, энцефаломалация ва глиознинг аксарият ўчоғи мигреноз энцефалопатияли беморларга хос эди. Мигреноз энцефалопатия билан оғриган беморларда энцефаломалация ўчоқлари асосан пешона, тепа ва энса соҳасида кузатилди. 23 нафар (32,4 фоиз) беморда аниқ лейкориоз аломатлари ён қоринчларнинг олд ва орқа

шоҳлари атрофида “қалпоқча” кўринишида нотекис чизиклар билан жойланганлиги маълум бўлди. 33 нафар (46,5 фоиз) беморда миянинг катта ярим шарларидаги оқ моддада кўп сонли тарқоқ ва қўшилиб кетувчи ўчоқлар билан субкортикал лейкориоз белгилари мавжудлиги қайд этилди (8-расм).



8-расм. Энцефаломалация ўчоқларининг бош миёда жойлашинуви

Ишемик ўчоқларнинг психоэмоционал ($r=0,58$), вегетатив ($r=0,43$), когнитив ($r=0,53$) фаолликнинг бузилишлари билан бевосита корреляцион боғлиқлиги борлиги аниқланди.

МРА маълумотларига кўра бош миёа артериялари периферик тасвирининг пасайиши кузатилди. Шу азалда мигреноз статусга чалинган беморларда асосан МОАда, сурункали мигрен ва мигреноз инсулт билан оғриган беморларда МОА ва ОМАда (мигреноз инсултда ОМАда устунлиги билан) ҳамда мигреноз энцефалопатияда МОАда ўзига хос хусусият деб ҳисобланди. Айнан шу белгилар бош миёда томир дегенерацияси ривожланишига ва мигренда энцефалопатиянинг кенг кўламли шаклланишига сабаб бўлиши кузатилди.

Диссертациянинг «Ўзбек беморларда мигреннинг клиник-генетик ўзига хосликлари» деб номланган бешинчи бобида иккита гуруҳ (ҳодиса/назорат) ва гендер муносабатларда мигрен ва асоратларнинг ривожланиши молекуляр-генетик полиморфизм ассоциация имкониятлари миқёсида қиёсий тадқиқ этилди.

Жами ($n=258$) танлаб олинганларнинг 193 нафари (74,8 фоизи) мигреннинг турли шакллари билан оғриган беморлар ва 65 нафари (25,2 фоизи) назорат гуруҳ вакиллари ташкил этди. Мигрен билан оғриган беморларда холецистокинин генидаги (ССКАР) А рецепторнинг генетик полиморфизм генотиплари (T779C) rs1800857 қуйидагича тақсимланди: ТТ – 47 (18 фоиз), ТС – 103 (39,9 фоиз) ва СС – 108 (41,8 фоиз). ТТ генотипга нисбатан ($t=6.4$; $p<0.005$ ва $t=9.6$; $p<0.005$) ТС ва СС генотиплар тўпланиши устунлик қилди. Алеллар тақсимланишининг таҳлили Т-алеллар – 27,7 фоиз ($n=72$)га нисбатан С-алелларни ташувчиларнинг сезиларли устунлиги – 72,2 фоиз ($n=176$) аниқланди. Мигрен ривожланишида мультипликатив генетик модел ва муносабатлар имконияти таҳлили натижасида касалликнинг ривожланиш хавфи (OR) С алелнинг устунлигида 6,16 марта ортиши ($OR=6,16$; 95% CI 3,98-9,54; $\chi^2=74,56$; $p<0,001$), яъни ССКАР гени С аллелининг мавжудлиги ўзбек халқи вакилларида мигренга бўлган

мойилликни ошириши аниқланди. Касаллик ривожланиши гендер жиҳатдан таҳлилланганда генетик статусда яққол фарқ йуклиги кузатилди ($F=4.001$; $p=0,0804$).

Нейроген оксил гомологи бўлмиш 3 NOTCH3 геннинг G684A rs1043994 пролиморфизм генотиплари миқдори куйидагини кўрсатди: GG – 68 (26,3 фоиз), GA – 183 (71 фоиз) ва AA – 7 (2,7 фоиз). Натижалардан кўриниб турибдики, мигрен билан оғриган беморлар орасида GG ва AA генотиплар ($t= -13.846$; $p=0.0023$ ва $t=-26.03$; $p=0.012$, мос ҳолда)га нисбатан GA гетерозигот генотип ортиқроқ эди. Ўзбек беморлар орасида аллеллар тақсимланишининг таҳлили A-аллел ($n=170$, 44 фоиз), $\chi^2=17,05$; $df=1$, $p=0,00004$ га нисбатан G-аллел ($n=216$, 56 фоиз) ташувчиларининг статистик жиҳатдан устунлиги аён бўлди. Мигрен ривожланишида мультипликатив генетик модел ва муносабатлар имкониятининг таҳлили касалликнинг ривожланиш хавфи ($OR=3,002$; 95% CI 1.28-4.79; $\chi^2=22,31$; $p<0,00001$) NOTCH3 генотипдаги G аллелнинг ортиши билан ўзаро узвийлиги аниқланди. Гендер гуруҳида аллел ва генотиплар миқдори мигрен билан оғриган аёлларда GG генотип 16 фоизни, эркакларда эса 6 фоизни ташкил этди ва аёлларда GG генотип эркакларга нисбатан устунлигини кўрсатди ($\chi^2=0,4$; $df=1$, $p=0,527$). Аурали ва аурасиз мигрень (генотиплар $\chi^2=0,6$; $p=0,438$ ва аллеллар – $\chi^2=0,16$; $p=0,689$) гуруҳида генотип ва аллеллар тақсимланишининг қиёсий таҳлили, шунингдек бир омилли дисперсион таҳлил ($F=0,0074$; $p=0,935$) натижасида ўзаро фарқ намоён бўлмади.

Метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR) гени C677T (rs1801133) полиморфизм генотиплар миқдорининг тақсимланиши мигрен билан касалланган беморларда куйидагича бўлди: CC-генотип – 8,29 фоиз ($n=16$), CT генотип – 47,67 фоиз ($n=92$), TT 44,04 фоиз ($n=85$) ($\chi^2=18,54$; $p=0,000017$). Олинган натижалардан шу нарсани аниқладики, мигрен билан оғриган беморлар орасида CC генотипига нисбатан ($p<0.0001$) CT ва TT генотиплари кўп тўпланди ҳамда касалликка мойиллик CT ва TT генотип ($OR=7.45$; 95% CI 3.59-15.47; $p<0,0001$) ташувчиларида кўплиги, TT генотип ташувчининг устунлиги. Шунингдек CC генотипининг мавжудлиги касаллик ривожланишига нисбатан самарали ҳимоя ҳисобланади ($OR=0.134$; 95% CI 0.06-0.28; $\chi^2=32,51$; $df=2$ $p<0,0001$). Ўзбек халқи орасида аллелларнинг тақсимланиш таҳлили мигрен билан оғриган беморларда C аллелига кўра T-аллел ташувчиларининг сезиларли устунлигини кўрсатди: T аллель – 67,88 фоиз ($n=262$), C аллел – 32,12 фоиз ($n=124$), $\chi^2=18,07$; $df=1$, $p<0,0001$. Аурали мигрен гуруҳида C аллелининг 37,63 фоизга 27 фоиз нисбатдаги устунлиги қайд этилган бўлса, аурасиз мигрен гуруҳида T аллелининг 73 фоизга 62,36 фоиз нисбатдаги кўплиги кузатилди ($\chi^2=4,99$; $df=1$; $p=0,025$). MTHFR гени CT ва TT генотипларининг тақсимланиши аурали ва аурасиз мигренда деярли бир хил бўлиб гомозигот CC генотипнинг аурали мигренда кўароқ тўпланиши аниқланди $OR=8,64$ (95% CI 2.45-30.36). Ўтказилган тадқиқотга асосланиб мигрен билан оғриган беморда веноз қонни генлар

полиморфизмига текшириш эрта ташхислаш, асоратлар шаклланишини огоҳлантиришда олдиндан даволаш имконини беради.

Диссертациянинг **“Мигреннинг асоратли шакллари билан оғриган беморларни даволашга ёндошувлар ва огоҳлантирувчи даволаш таҳлилининг ўзига хосликлари»** деб номланган олтинчи бобида мигрен ва унинг асоратли шакллари даволаш стратегиясини ишлаб чиқишга бағишланган.

Мигреноз хуружни бартараф этиш мақсадида беморларнинг ҳар бир гуруҳи 3 та кичик гуруҳга бўлинди: 1-кичик гуруҳда базавий даволаш, яъни триптан гуруҳидаги дори восита (суматриптан таблеткаси 100 мг) ва ностероид яллиғланишга қарши дори воситаси (НЯҚДВ) (инфулган 1000 мг/100,0 мл) тавсия этилди; 2-кичик гуруҳда базавий даволашга антиконвульсант воситалари (АКВ) қўшилди (конвулекс 1000 мг/5,0 мл); 3-кичик гуруҳни мигреноз хуружи нисбатан оғир кечувчи беморлар ташкил этди ва – АКВ, глюкокортикоид воситаси (ГКВ) (дексаметазон 12 мг гача инфузия сифатида) базавий даволаш муолажасига қўшимча равишда тавсия этилди. Яққол намоён бўлган кўнгил айниш ва қусиш кузатилган беморларга 4,0 млгача метаклопрамид қўлланилди. Даволаш натижалари махсус формулага мос ҳолда сифат коэффиценти (СК) бўйича баҳоланди: $СК = (T1 - T2) / T1 \times 100$ фоиз, бу ерда T1 даволашгача бўлган беморлар сони; T2 даволашдан кейинги беморлар сони. Аломатлар 20 – 30 фоиз тузалса даволаш жузъий самара берди деб, кўрсаткич 35 – 50 фоиз бўлса даволаш самараси ўртача, 51 фоиз ва ундан юқори бўлса самарали даволаниш, 0-20 фоизгача бўлганда эса самарасиз деб баҳоланди. Мигреноз хуружларни бартараф этиш динамикасини ID-migraine сўровномаси асосида ва оғриқнинг уч ўлчамли шкаласи ҳамда клиник-неврологик ўзгаришларга қараб таҳлил қилдик. 1-кичик гуруҳда танланган даво муолажасининг СКи етарли даражада самара бермади. Чунончи, мигреноз статусда АКВ, сурункали мигренда эса АКВ ва ГКВнинг базавий даво муолажаси билан биргаликда қўлланилиши мигреноз пароксизмни самарали бартараф этди ва беморларнинг кундалик меҳнат фаоллигини эрта тиклашга, руҳий, ҳамда жисмоний жиҳатдан ҳаёт сифтини яхшилашга, шунингдек ўткир ва сурункали томир етишмаслиги пайдо бўлишининг олдини олишга зарурий чора бўлиб ҳисобланди. Мигреноз инсултнинг ўткир давридаги даволаш динамикасини иккита кичик гуруҳга бўлинган ҳолда ўрганилди: биринчиси қиёсий гуруҳ бўлиб, унга ишемик инсултга қарши базавий даволаш (қон реологиясини яхшиловчи, шишга қарши дори воситалари ва нейропротектор) қабул қилган 20 нафар (37,7 фоиз) бемор киритилди; иккинчиси асосий гуруҳ бўлиб, базавий даволанишга қисқа муддатли (1-3 сутка) стероид (бир суткада 12 мг гача дексаметазон) ва ностероид дори воситаси (инфулган 1000 мг/100,0 мл) қўшиб даволанган 33 нафар (62,3 фоиз) бемор киритилди. NIHSS ва Скандинавия шкаласи натижалари бўйича 1-кичик гуруҳга нисбатан 2-кичик гуруҳда неврологик етишмаслик даражасининг сезиларли яхшиланиши кузатилди ($P < 0,001$). Клиник-

неврологик белгилар бўйича даволаш динамикасида СК самарадорлиги НЯҚДВ ва ГКВ фонида 90 фоизгача ошди. Базавий даволашга НЯҚДВ ва ГКВнинг қўшилиши натижасида рухий-эмоционал фон яхшиланди, беморларнинг ярмидан кўпи депрессия (54,5 фоизи) ва хавотирнинг (69,7 фоизи) йўқолганлигини ҳис этди. Допплер тасвирлари бўйича 2-кичик гуруҳда 1-кичик гуруҳга нисбатан динамикада интракраниал томирларда тонус ва қон оқимининг яхшиланиши, томонлар номутаносиблиги ҳамда қон оқими турбулентлигининг йўқолиши кузатилди. Бироқ ангиодистония, веноз дисциркуляция элементлари ГКВ ва НЯҚДВ қўшилганда ҳам сақланиб қолди, бу эса уй шароитида даволаш давом эттирилишини тақозо этди. Олинган натижалар шуни тасдиқладики, номигреноз ишемик инсультда қўлланилган базавий даволаш мигреноз инсультнинг ўткир босқичида етарли даражада самара бермайди ва йўқотилган неврологик функцияларнинг ўз вақтида тикланиши учун касалликнинг эрта босқичида қисқа муддатга ГКВ ва НЯҚДВни қўшиш зарурияти талаб этилади.

Юқорида баён қилинганлар огоҳлантирувчи даволаш фонида назоратимиз остида бўлган беморларни ўрта кичик гуруҳга тақсимлаб кузатишни давом эттирдик. Даволаш стандартларига таяниб 1-кичик гуруҳга сератонинни қайта ушлаб олувчи селектив ингибитор (СКУОСИ) (пароксетин 20 мг миқдорда); 2 кичик гуруҳга β -блокатор (бисопролол суткада 5 мг миқдорда); ва 3-кичик гуруҳга бош мия томир асоратларини тикловчи нейропротектив восита (цитиколин 1 суткада 1000 мг миқдорда, *per os*, 3 ойгача) қўлланилди.

Беморларни кичик гуруҳларга тақсимланишда касалликнинг оғирлик даражаси ва текшириш натижалари ҳисобга олинди. 1-кичик гуруҳдаги клиник кечиш динамикасида сурункали мигрен билан оғриган беморларда пароксизм давомийлиги ($P<0,01$), мигреноз статус ($P<0,01$) ва сурункали мигренда ($P<0,05$) хуружлар сони анча камайди. 2-кичик гуруҳдаги барча гуруҳга мансуб беморларда мигреноз пароксизмининг давомийлиги камайди ($P<0,05$).

Мигреноз инсультли ($P<0,001$) ва мигреноз энцефалопатияли ($P<0,001$) беморларда эса клиник кечишнинг динамикаси цитиколин қўшилгандагина ижобий ўзгариш кузатилди ва натижа МАШ гуруҳидаги беморлар натижаси билан деярли бир хил бўлди (8-жадвал).

MIDAS шкаласи бўйича 1-кичик гуруҳда беморларнинг умумий аҳволи деярли ўзгармади, аммо 3-кичик гуруҳда бош оғриғининг камайиши, меҳнат қобилиятининг тикланиши кузатилди. кузатилмади стандарт даволаш ўтказилгандан кейин беморларда мигреннинг ўртача III ва оғир IV даражларининг мавжудлиги кузатилди. Мигреноз инсультли 2-кичик гуруҳ беморларида III ўртача даража кузатилди. 3-кичик гуруҳда эса 100 фоиз беморда касалликнинг II ўртача оғирлик даражаси аниқланди (9-жадвал).

Мигрен асоратланган шакллари клиник кечиш динамикаси

Гуруҳлар		МАШ	MS	CM	MI	MЭ
Хуруж давомийлиги	даволашдан олдин	5,8±0,23	58,2±1,9 ^{^^}	16,2±0,26	6,6±0,28	7,1±0,39
	1-кич/гуруҳ	5,1±0,28*	55,4±2,8 ^{^^}	14,4±0,28 ^{***^^}	6,7±0,24 ^{^^}	6,2±0,53
	2-кич/гуруҳ	4,5±0,23 ^{**}	42,9±2,3 ^{***^^}	11,4±0,17 ^{***^^}	3,8±0,15 ^{***^}	3,5±0,29 ^{***^}
	3-кич/гуруҳ	1,6±0,12 ^{***}	17,9±0,98 ^{***^^}	15,4±0,30 ^{***^}	2,1±0,12 ^{***^}	1,9±0,14 ^{***}
Хуруж сони	даволашдан олдин	6,9±0,12	4,1±0,09 ^{^^}	3,5±0,08 ^{^^}	6,8±0,19	4,4±0,16 ^{^^}
	1-кич/гуруҳ	5,7±0,15 ^{***}	3,6±0,14 ^{***^^}	3,2±0,13 ^{***^}	6,5±0,25 [^]	4,2±0,24 ^{^^}
	2-кич/гуруҳ	5,1±0,15 ^{***}	3,5±1,1	3,5±0,12 ^{^^}	3,4±0,13 ^{***^^}	2,7±0,19 ^{***^^}
	3-кич/гуруҳ	2,1±0,15 ^{***}	1,6±0,10 ^{***^}	1,5±0,09 ^{***^}	2,3±0,14 ^{***}	1,5±0,09 ^{***^}

Изоҳ: - * - фарқлар даволашга нисбатан аҳамиятли (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001) ^- фарқлар МАШга нисбатан аҳамиятли (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001)

MIDAS шкаласи бўйича мигрен асоратланган шакллари оғирлик даражасининг динамикаси (балл)

Гуруҳлар	Даволашгача	1-кичик гуруҳ	2-кичик гуруҳ	3-кичик гуруҳ
МАШ	13,2±0,41	12,2±0,53	10,4±0,52 ^{^^}	5,1±0,19 ^{^^}
MS	22,1±0,30 ^{***}	18,6±0,36 ^{***^^}	15,1±0,67 ^{***^^}	9,7±0,43 ^{***^^}
CM	19,5±0,42 ^{***}	18,2±0,51 ^{***^}	15,3±0,44 ^{***^^}	7,8±0,41 ^{***^^}
MI	18,6±0,55 ^{***}	13,8±0,88 ^{^^}	11,9±0,27 ^{***^}	8,5±0,22 ^{***^^}
MЭ	13,4±0,35	6,8±0,89 ^{***^^}	5,4±0,27 ^{***^^}	5,2±0,22 ^{***^^}

Изоҳ: - * - фарқлар даволашга нисбатан аҳамиятли (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001) ^- фарқлар МАШга нисбатан аҳамиятли (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001)

Рухий-эмоционал таҳлилда мигреноз статус (P<0,01), сурункали мигрен (P<0,001) ва мигреноз инсулт (P<0,05) билан оғриган беморларда бисопролол ва пароксетин фонида (2-кичик гуруҳ) субклиник депрессиянинг; сурункали мигренли (P<0,05) ва мигреноз энцефалопатияли беморларда (P<0,001) хавотирнинг ўртача даражаси сезиларли пасайишига эришилди. Цитиколлин кўшилиши асосий гуруҳда ҳам психоэмоционал ўзгаришларнинг тикланиши ҳамда СКнинг юқори самарадорлиги исботланди (80 фоизгача).

Назоратдаги беморларда когнитив функцияларнинг динамик таҳлили Крепелин ҳисоблаш усули ва корректура синамалари бўйича 2-кичик гуруҳда

мигреноз инсултли ($P<0,001$) ҳамда мигреноз энцефалопатияли ($P<0,001$) беморларда хато камайишини, ўтказиш вақти анча қисқаришини кўрсатди. Бироқ хатоликлар сони йўл қўйиладиган меъёрдан статистик жиҳатдан устун бўлди. 3-кичик гуруҳдаги асосий гуруҳнинг барча беморларида хато сони камайиб текшириш вақти қисқарди.

М.П.Кононова усули бўйича 3-кичик гуруҳда статистик жиҳатдан МАШ гуруҳидан фарқ қилмайдиган асосий гуруҳда диққатнинг тақсимланиши ва барқарорлигинининг сезиларли яхшиланиши кузатилди. Мигреноз статусли беморларнинг 2-кичик гуруҳида қисқа вақт давом этувчи хотирани даволаш натижаси МАШ гуруҳи билан деярли бир хил натижани кўрсатди, яъни СК самарали деб баҳоланди ($P<0,001$). Бироқ сурункали мигрен, мигреноз инсулт ва мигреноз энцефалопатияда натижалар МАШдаги каби салмоқли бўлмади. Бундан фарқли равишда 3-кичик гуруҳдаги беморларда нейропротектив даволашни давомли қўллаш натижасида қисқа муддатли хотиранинг яхшиланиши кузатилди. Худди шунга ўхшаш натижалар узоқ муддатли хотира ва маълумотларни қайта ишлаш тезлигини таҳлил қилиш динамикасида ҳам олинди.

Асосий гуруҳнинг 1-кичик гуруҳ беморларида ўтказилган церебрал томирлар доплерография маълумотларида томирлардаги ўзгаришнинг ижобий динамикаси амалда кузатилмади. 2-кичик гуруҳда сурункали мигрен ва мигреноз статусда перфузиянинг яхшиланиши ҳамда томирларнинг спектрал кенгайиши қайд этилди, бироқ мигреноз энцефалопатия ва мигреноз инсултда натижалар қониқарсизлигича қолди. 3-кичик гуруҳда сурункали мигрен, мигреноз статус ва мигреноз инсултда мия перфузияси тикланишининг СК самарали натижа берди (76,4 фоиз), бироқ мигреноз энцефалопатияда бу кўрсаткич 60 фоиздан ошмади. Томирлар гипотониясини даволаш жуда қийин кечди. СКнинг самарадорлиги мигреноз инсултда 40 фоиздан ва мигреноз энцефалопатияда 50 фоиздан ошмади.

Шундай қилиб мигреноз статус ва сурункали мигренда хуруж сони ва давомийлигини камайтириш, мигреноз пароксизмнинг ўткир ва сурункали томир асоратига ўтишининг олдини олиш учун СҚУОСИ ва β -блокатор дори воситаларини эрта буюриш мақсадга мувофиқдир. Мигреноз инсулт ва мигреноз энцефалопатияда церебрал функцияларни тиклаш мақсадида нейропротектив дори воситалари (цитиколин 1 суткада 1000 мг)дан фойдаланиш зарур.

ХУЛОСАЛАР

«Асоратланган мигрен ривожланишининг клиник-гемодинамик ва баъзи бир биокимёвий хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш тактикаси масалаларини» мавзусида ўтказилган диссертцион тадқиқот иши асосида (DSc) қуйидаги хулосалар тақдим этилади:

1. Ауранинг мавжудлиги, давомий анамнез, тез-тез қайталанувчи ва давомли мигреноз хуруж, қисқа хуружсиз вақт оралиғи ҳам асоратли, ҳам асоратсиз мигрен шаклларида клиник кечиш ва руҳий-эмоционал фонни

оғирлаштиради, бунда хуруж тезлиги ва давомийлиги билан томир асоратлари шаклланиши орасида бевосита ($r=0,53$) ҳамда касаллик давомийлиги ва беморнинг ёши билан касалликнинг оғирлик даражаси орасида тескари корреляцион боғлиқлик ($r=-0,32$) борлиги аниқланди, шунингдек улар хуруж давомида кузатиладиган ангиодистония (вазодилатация/вазоспазм) сабабли ўткир ва сурункали мия ишемиясини чақирувчи омил бўлиб хизмат қилади.

2. Текширувлар мигрен билан оғриган беморларда бош оғриқ сони ($r=0,57$), давомийлиги ($r=0,47$), жадаллиги ($r=0,53$) билан руҳий-эмоционал бузилишларнинг ўртасида бевосита корреляцион алоқа мавжудлигини, ўз вақтида ушбу ўзгаришлар, миянинг диффуз зарарланишини аниқлаб берувчи когнитив фалликни жадаллаштиради ҳамда кундалик фаоллик, ҳаёт сифати ва меҳнат қобилиятини пасайтириб, касаллик кечишини оғирлаштиради, шунингдек, асоратсиз мигрендан фарқли неврологик етишмовчиликнинг тикланишини секинлаштиради.

3. Асоратланган мигрен шакллари ауранинг бор йўқлигидан катъий назар, когнитив дисфункциясининг ривожланишига сабаб бўлиб, диққатнинг тақсимланиши (29,2 фоиз), бўлиниши (17,8 фоиз), ҳажми (18,9 фоиз), тарққлиги (30,5 фоиз), турғунлик даражаси (20 фоизгача)нинг пасайиши, қисқа муддатли хотиранинг бузилиши (2,1 баллгача), узоқ муддатли хотира барқарорлиги (75 дан 30 фоизгача) ҳамда ахборотни қайта тиклашнинг пасайиши (36,2 фоиз)га олиб келади. Бироқ бош миядаги “стратегик” ўчоқлар когнитив дисфункциянинг аниқ жойланишувини кўрсата олмайди, бу эса ўзгаришлар бош мия диффуз зарарланишидан далолат беради.

4. Мигренда бош мия биоэлектрик фаолиятининг ўзгариши ўткир ва сурункали томир етишмовчилиги шаклланишида объектив индикатор бўлиб ҳисобланади: ЭЭГнинг III тури, *носинхрон ҳаракат*, ўртача ҳавфни ($HRVD=3,0$); ЭЭГнинг IV тури, *бетартиб ҳаракат*, юқори ҳавфни ($HRVD=5,0$); ЭЭГнинг V тури, *ўта бетартиб ҳаракат*, ўткир мия ишемиясининг жуда юқори ҳавфини белгилайди ($HRVD=5,0+$). Бош мия биоэлектрик фаолиятидаги ЭЭГнинг IV ва V тури билан когнитив, клиник, неврологик ўзгаришлар орасида бевосита корреляцион боғлиқлик аниқланди: мигреноз статусда енгил, $r=0,28$; сурункали мигренда ўрта $r=0,36$; мигреноз инсулт $r=0,84$ ва мигреноз эгцефалопатияда кучли $r=0,78$.

5. Гемодинамик ўзгаришлар бош мия томирларида гуруҳлараро хусусиятларни аниқлади: мигреноз статусда ташқи уйқу артерияси (ТУА) (86,1 фоиз) ва мия олд артерияси (МОА) (78,5 фоиз) ҳавзаларида тонус ошиши ва гиперперфузия белгилари; сурункали мигренда ОМА (42,7 фоиз) ва МОАда (37,8 фоиз) тонуснинг пасайиши ва гипоперфузия; мигреноз инсултда ОМАда тонус ва қон оқимининг пасайиши (51,0 фоиз) ҳамда томонларда оқим номутаносиблиги; мигреноз энцефалопатияда ТУА (85,9 фоиз) ва МОА (67,6 фоиз) тонусларининг пасайиши ва гипоперфузияси. Пурселотнинг чидамлилиқ индекси ($<0,57$), Гослингнинг пульсативлиги ($<1,05$), Овершут коэффиценти ($KO<1,23$) пасайиши ҳамда веноз

дисциркуляциясининг мавжудлиги ўткир ва сурункали цереброваскуляр етишмовчилик борлигини олдиндан аниқлашга имкон берди.

6. Кечишининг клиник вариантыга боғлиқ бўлмаган ҳолда мигреноз хуружлар томир компоненти мавжудлиги сабабли бош миёда яқка ҳолда учрайдиган субкортикал энцефаломалация ўчоқлари мигреноз статусга ($P<0,01$), кўп сонли майда ва катта субкортикал ва перивентрикуляр ишемик ўчоқлар (1-3 мм) сурункали мигренга ($P<0,01$); катта ҳажмдаги перифокал шиш билан намоён бўлувчи инфарктнинг лакунар ўчоқлари (>5 мм) мигреноз инсултга ($P<0,001$); субкортикал ва перивентрикуляр лейкоариоз ўчоқлари мигреноз энцефалопатияли беморларга ($P<0,001$) хос эди. Ўзгаришлар психоэмоционал ($r=0,58$) вегетатив ($r=0,43$), когнитив ўзгаришлар ($r=0,53$) билан бевосита корреляцион боғлиқлиги аниқланди ва бош миё томир дегенерацияси сифатида шаклланиб мигрен фонида энцефалопатия ривожланишига сабаб бўлади.

7. CCKAR гени (T779C) rs1800857 (T779C) генетик полиморфизмида TC ва CC генотипларининг тўпланиши ($t=6.4$; $p<0.005$ ва $t=9.6$; $p<0.005$), C аллелнинг ортиши ($OR=6,16$; $\chi^2=74,56$; $p<0,001$); NOTCH3 гени G684A rs1043994 генетик полиморфизмида GA ва AA генотиплари ($OR=10,503$; $\chi^2=60,36$; $p<0,00001$) ҳамда G аллелнинг кўпайиши ($OR=3,002$; $\chi^2=22,31$; $p<0,00001$); MTHFR гени C677T генетик полиморфизмида CT гетерозигот ($OR=7.45$; $p<0,0001$) ва TT гомозигот генотиплар ($OR=37.18$; $p<0,0001$) ҳамда T аллел ташувчиларининг устунлиги ўзбек халқида мигрен ривожланиш хавфини оширади.

8. Генлар полиморфизмининг аурали ва аурасиз мигрендаги ассоциациялари аниқланди: CCKAR генининг CT ва CC генотипи ($p<0.0001$), аурали мигренда CC генотипи устунликка эга ($OR=11,85$); NOTCH3 генининг A аллел ва GA генотипи; MTHFR генининг CT ва TT генотиплари, гомозигот CC генотипининг устунлиги билан ($OR=8,64$).

9. Гуруҳлараро таҳлил CCKAR гени (T779C) rs1800857 локус маркерлари бўйича C аллел, CT ва CC генотипларининг ташувчиларида; MTHFR гени C677T локус маркерлари бўйича CT ва CC генотиплар ҳамда T аллел ташувчиларда; NOTCH3 генининг G684A rs1043994 локус маркерлари бўйича G аллел ва GA генотипи ташувчиларида мигренда томир асоратларининг ривожланиш эҳтимолини кучайтиради.

10. Жорий этилган қиёсий-ташхислаш (клиник, неврологик, нейрофизиологик, невровизуал, гемолинамик, молекуляр-генетик) мажмуа алгоритми мигреноз инсулт ва мигреноз энцефалопатиядек оғир кечувчи томирли асоратларни ўз вақтида ва эрта башоратлаш учун хизмат қилади.

11. Мигреноз инсултдаги ўткир томир етишмаслиги базавий даволаш фонида НЯҚДВ ва ГКВни қўллаш йўқотилган неврологик, когнитив етишмасликнинг эрта тикланишига олиб келади ҳамда бош миёнинг гемодинамик дисфункциясини яхшилади, бу эса ёш, меҳнатга яроқли ёшдаги беморларнинг ногиронлик ҳолатини камайтиради.

12. Мигреноз статус ва сурункали мигренда ўткир, шунингдек сурункали томир асоратларининг олдини олиш ва хуруж сони, давомийлигини камайтириш мақсадида СҚУОСИ дори воситалари ва β -блокаторни эрта буюриш; томир асоратлари (мигреноз инсулт, мигреноз энцефалопатия)ни профилактик даволашда эса томир шикастланиши эвазига ривожланган бош мия метаболик ва дегенератив ўзгаришларини тиклаш мақсадида нейропротектив дори воситларини қўллаш зарур.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.12.2019. Tib.31.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

САНОЕВА МАТЛЮБА ЖАХОНКУЛОВНА

**КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И НЕКОТОРЫЕ
БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЁННЫХ
ФОРМ МИГРЕНИ, ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ
ТАКТИКИ**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.3.DSc/Мед. №234.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.tipme.uz), на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net) и www.bsmi.uz.

Научный консультант: **Саидвалиев Фаррух Саидакромович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Маджидова Якутхон Набиевна**
доктор медицинских наук, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
доктор медицинских наук, профессор

Бобоев Абдукодир Тўхтабоевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **University of Health Sciences, Istanbul, Turkey**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268–17–44, e-mail: info@tipme.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирован за №___). Адрес: 100007, г. Ташкент, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268–17–44

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.

(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2020 года).

Х.А. Акилов

Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук,
профессор

Н.Н. Убайдуллаева

Учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, доцент

Б.Г. Гафуров

Председатель Научного семинара при
научном совете по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации (DSc) доктора медицинских наук)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным ВОЗ «мигрень рассматривается как одна из двадцати ведущих причин, нарушающих социальную адаптацию человека и требующих комплексного подхода к лечению. Более 85% женщин и 82% мужчин, страдающие мигренью, отмечают, что мигрень снижает качество их жизни⁵». Мигрень занимает 19-е место по причине нетрудоспособности в мире и «включена в список десятка первых заболеваний, вызывающих выраженную нетрудоспособность у женщин», тогда как среди специфических причин она занимает 3-е место (14,4%) из 289 заболеваний. Она является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире, с частотой встречаемости 13–15% или около 1 млрд. человек в общей популяции⁶, которая в Европе достигает до 13,8 %, в США 14%, в России 20,8% (более 29 млн) пациентов. По результатам оценки глобального бремени болезней от 2015 г. (Global Burden of Disease – GBD-2015) мигрень занимает 6-е место среди 10 ведущих медицинских причин по снижению качества жизни (КЖ) населения в мире, на 4-м месте по развитию ишемических инсультов. Всё сказанное определяет медико-социальную востребованность изучаемой проблемы.

Согласно данным Международного общества головных болей (ГБ) во всем мире среди молодежи количество мигрени, являющейся первичной головной болью (ПГБ), за последние 10 лет сильно увеличилось. Ведутся ряд научных исследований по изучению клинко-патогенетических основ развития заболевания для повышения качества проводимой терапии. В частности, изучаются сосудистые осложнения мигрени с оценкой клинического течения неврологических, гемодинамических, нейрофизиологических, нейровизуализационных особенностей и молекулярно-генетических основ заболевания. Оптимизируются вопросы дифференциальной диагностики, алгоритмов лечения, а также на основании имеющегося целого арсенала диагностических мероприятий разрабатывается система прогнозирования сосудистых мозговых инфарктов при мигрени и их превентивная терапия, которые определяют значимость данного исследования.

Не мало работ проводятся по приоритетным направлениям и в нашей стране, наряду с широкомасштабными мерами, принимаемыми для улучшения системы здравоохранения и медицины, приближения ее к мировым стандартам. Особое внимание в нашей стране направлено на раннее выявление неврологических заболеваний, «...улучшение эффективности, качества и широкомасштабность медицинской помощи, формирование системы медицинского стандартизирования, широкое внедрение современных технологий в диагности-

⁵ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2018/en/statistics.htm>, 2018.

⁶ Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388: 1545–602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6; Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and migraine // Headache 2018; 58 (1): 173–83. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13044>

ку и лечение, создание высококвалифицированных моделей патронажной службы и диспансеризации с повышением уровня здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»⁷. Подобные задачи служат улучшению и повышению уровня медицинской помощи в вопросах диагностики и лечебной тактики, а также, способствуют уменьшению инвалидности и смертности, по причине формирования сосудистых осложнённых форм мигрени.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач «...о мерах по совершенствованию специализированной медицинской помощи населению», предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 — 2021 годы», «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» №УП-5590, от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3494 «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 25 января 2018 года, №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также других нормативно-правовых документов, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁸.

Научно-исследовательские работы, направленные на изучение клинико-нейрофизиологических, гемодинамических, молекулярно-генетических особенностей осложнённых форм мигрени, вопросы оптимизации диагностики и терапии осуществляются в ведущих научных центрах и международных университетах мира, в том числе в University of Toronto (Канада); Research Representative (UK); Schleswig-Holstein (Германия); Ohio State University (США); Harvard Medical School (США); Helsinki University (Финляндия); Nanjing University; University Cheng Kung; University Beijing; University Zunyi; Fudan University (Китай); University of Ulsan (Южная Корея); Aarhus University; University Innsbruck Austria (Австрия); All India Institute of Medical Sciences (Индия); Tehran University (Иран); Tel Aviv University (Израиль); Charite-Medical University of Berlin (Германия); Heidelberg University (Германия); University of Oxford (Англия); Hacettepe University (Турция); University of Basel (Швейцария); Loyola University (Chicago); University of Yonsey (Южная Корея); University of Guadalajara (Мексика); Complutense University Of

⁷Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

⁸ Обзор международных научных исследований по теме диссертации даётся по: <http://www.cchp.ru/policlinika4651>, www.xn80aocaipeaifmp.xn-plai, www.geront.kiev.ua, <http://www.neronsk.ru/cotacts.php>, www.med-rf.ru, www.ean.org, www.aan.com, <https://www.wfneurology.org>, <http://www.thepi.org>, <https://eso-wso-conference.org>, <https://www.ehf2020.com>, <https://www.ihs-headache.org>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

Madrid (Испания); Российском научно-исследовательском центре по головной боли (Россия) и Бухарский государственный медицинский институт.

При научном исследовании клинико-нейрофизиологических, гемодинамических, молекулярно-генетических особенностей осложнённых форм мигрени, вопросов диагностики и усовершенствования тактики лечения получены результаты. Так, реализован оперативный метод декомпрессии нервного корешка при мигренозном пароксизме, который показал высокую степень эффективности (94%), Ohio State University (США); обоснован гормональный дисбаланс между женщинами (17,6%) и мужчинами (6%), (International Health Society, США); обоснованы причины гипоксии мозга, с последующей ишемией на фоне мигрени University of Brescia (Италия); доказана роль применения контрацептивных препаратов у молодых женщин с мигренью с аурой в развитии инсульта, University of Trondheim, (Норвегия); доказан удвоенный риск ишемического инсульта, вызванного сгустком крови у больных с мигренью, University of Loyola (Чикаго); имеются исследования не медикаментозной терапии мигрени, основанной на изменении образа жизни, исключение стрессовых ситуаций, избегание приема продуктов-триггеров, University of Hebrew (Израиль); результаты эпидемиологического анализа доказали, что мигрень встречается чаще, чем некоторые тяжелые хронические заболевания, такие как сахарный диабет и бронхиальная астма, University of Basel (Швейцария); обоснована роль изучения генетики человека в качественном выборе патофизиологической терапии мигрени, University of Oxford (Великобритания); на основании полученных положительных результатов по генам SCN1A, SLC1A3 разработан патогенетический механизм лечения мигрени триптанами, в зависимости от наличия и стадии формирования приступов, University of Charite-Medical (Германия); доказана роль аномалии сосудов в развитии мигрени и неэффективность консервативной терапии подобных состояний, University of Yonsey (Южная Корея), изучена роль клинико-гемодинамических и некоторых биохимических особенностей при осложнённых формах мигрени, вопросы их диагностики и лечебной тактики, Бухарский государственный медицинский институт (Бухара).

На сегодняшний день общество неврологов мира особое внимание уделяет приоритетным направлениям по изучению клинико-патогенетических аспектов развития острой и хронической сосудистой ишемии мозга на фоне мигрени, в частности, клинико-неврологическим, нейровизуализационным, гемодинамическим, нейрофизиологическим, а также на примере полиморфизма генов CCKAR, NOTCH-3, MTHFR молекулярно-генетическим особенностям развития осложнённых форм мигрени, разработке системы прогнозирования острого и хронического сосудистого дефицита и вопросам оптимизации алгоритмов дифференцированной диагностики и терапии.

Степень изученности проблемы. В проблеме патогенеза наибольшее внимание учёных привлекает четко очерченная наследственная природа мигрени – развитие мигрени у детей по линии матери достигает до 72%, а по линии отца – 30%, если мигрень наблюдается у обоих родителей риск её разви-

тия повышается до 80-90% (Chabriat H. et al., 2009; Tietjen G.E. et al. 2009; Табеева Г.Р., 2017; Скворцова В.И. и др., 2017). K.D. Juang и соавт. (2014) нашли носительство полиморфизма 5-HTTLPR у больных мигренью, которое связано с дисфункцией серотонинового обмена. Приоритет генетического начала заболевания стал вопросом изучения молекулярно-генетического аспекта учёными всего мира. International Headache Genetics Consortium (IHGC) провел первое GWAS (Genome Wide Association Study) в 2010 г. Для популяционного исследования женщин с анализом образцов ДНК у 5122 пациенток с мигренью. Молекулярно-генетический подход к мигрени также был показан в научных исследованиях E. Eising и соавт. (2016), основываясь на принципы IHGC по исследованию GWAS. Y. Yücel и соавт. (2016) изучили ассоциацию полиморфизма генов 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C, кодирующих серотониновые рецепторы. Позже, в работах соотечественников Халимовой Х.М. и соавт. (2016) была показана связь мутации генов металлопротеиназ MMP3, MMP9, васкулоэндотелиального фактора роста A (VEGF G-634C) и гена коллагена Col4a1, отвечающих за патологию коллагена в базальной мембране, что повышает риск развития мигрени при сосудистых аномалиях. Китайскими учеными (Headache, 2018) было доказана подверженность людей с мигренью к депрессиям и тревожным расстройствам. Отмечено, что пациенты с мигренью достоверно чаще, чем в общей популяции, предъявляют жалобы на когнитивную дисфункцию (De Araujo CM, Barbosa IG, Lemos SMA, et al., 2012; Costa A. et al., 2015), особенно памяти, внимания и скорости обработки информации. На кагортных исследованиях the Women's Health study (2017) демонстрируется тесная взаимосвязь частоты и удлинения мигренозных пароксизмов с увеличением относительного риска (ОР) ишемического инсульта (ИИ) в 10-кратном размере. Указывается роль вазодилатации и гипоперфузии (Karpinos G., Fischbein N.J., Zacharchuk G., 2010), а также вазодилатации и гиперперфузии (Relya G., Granato A., Ukmar M. et al. 2005) в формировании развернутой картины энцефалопатия-подобных изменений при мигрени с аурой и без ауры, при этом значительная роль отводится мигрени с аурой. По мнению Абдуллаева Р.Й. (2018): «церебральная гемодинамика при мигренозном приступе характеризуется паттерном вазоспазма при отсутствии ауры и паттерном затрудненной перфузии при наличии ауры, а также избыточным кровенаполнением наружных сонных артерий в обеих группах». В исследовании Семенова С.Е и Шумиловой М.В. (2015) в патогенезе мигрени особенная роль отводится нарушению венозного кровообращения.

В республике Узбекистан эпидемиология и особенности клинического течения хронической мигрени показаны в работах Гафурова Б.Г. (2009), особенности иммунологических аспектов детской мигрени приведены в научных исследованиях Маджидовой Ё.Н. и Алиджановой Д.А. (2019), генетического фактора и ангиодисплазии в развитии цефалгического синдрома подробно описаны в научных работах Суннатова Р.Ж. (2013), Халимовой Х.М. и Якубовой М.М. (2014), а также роль аномалии сосудов головного мозга и их эн-

дотелии в развитии мигрени доказана в научном труде Рахматуллаевой Г.К. (2018).

На сегодняшний день достаточно хорошо изучена клиническая картина мигрени, однако многие вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и подхода к лечению осложнённых форм остаются все ещё недостаточно освещёнными. Дискутабельной остаётся молекулярно-генетическая основа развития осложнённых форм заболевания, в том числе, наличие ассоциации генов CCKAR, MTHFR, NOTCH-3 в узбекской популяции. Все перечисленное предопределило проведения настоящего научного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института №01.2018 DSc.018 по теме: «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики пред патологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона» (2019-2023 г.).

Целью исследования является изучить клинико-нейрофизиологические, гемодинамические, молекулярно-генетические и нейровизуализационные особенности осложнённых форм мигрени с разработкой алгоритмов дифференциальной диагностики и превентивной терапии.

Задачи исследования:

выявить особенности клинико-неврологических, нейропсихологических, когнитивных и нейрофизиологических изменений при осложнённых формах мигрени;

выявить качественные и количественные особенности гемодинамических и нейровизуализационных изменений при осложнённых формах мигрени в сопоставлении с показателями больных с неосложненными формами заболевания;

оценить степень корреляционной взаимосвязи между клинико-неврологическими, нейропсихологическими, гемодинамическими и нейрофизиологическими признаками осложнённых форм мигрени.

разработать алгоритм дифференциальной диагностики при осложнённых формах мигрени для прогнозирования возможных сосудистых осложнений заболевания;

выявить ассоциацию молекулярно-генетических полиморфизмов некоторых генов (MTHFR, CCKAR, NOTCH3) с развитием мигрени и её осложнённых форм у больных узбекской популяции;

оценить ассоциацию генетических полиморфизмов MTHFR, CCKAR, NOTCH3 с развитием мигрени с аурой и мигрени без ауры у больных узбекской популяции;

разработать способ прогнозирования острой и хронической ишемии головного мозга при мигрени;

разработать алгоритм дифференцированной терапии осложнённых форм мигрени.

Объектом исследования явились Исследование основано на клинико-лабораторном анализе 370 больных с различными вариантами течения мигрени, поступивших в многопрофильную областную клиническую больницу, Бухарский филиал Республиканского научно-практического центра экстренной медицинской помощи и частную клинику «Бухара МФС», а также 65 условно здоровых людей, предназначенных для адекватной оценки лабораторных данных.

Предметом исследования явились результаты клинико-неврологических, нейрофизиологических, гемодинамических, нейровизуализационных исследований, и венозная кровь с образцами ДНК исследуемых групп для анализа полиморфных вариантов генов MTHFR, CCKAR, NOTCH3.

Методы исследования. При выполнении научного исследования проведены клинико-неврологические, инструментальные, молекулярно-генетические, нейровизуализационные, нейроручевые и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования

- в работе впервые на основании проведенного комплекса клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, гемодинамических, молекулярно-генетических исследований раскрыты патогенетические механизмы развития осложнённых форм мигрени;

- обоснованы патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений при осложнённых формах мигрени: мигренозном статусе, хронической мигрени, мигренозном инсульте и мигренозной энцефалопатии;

- предложен способ прогнозирования сосудистых осложнений мигрени на основании анализа качественных и количественных свойств кровотока, реактивного и ауторегуляторного состояния сосудов, а также резервных способностей головного мозга;

- доказана роль мигрени в развитии хронической ишемии мозга и на основании полученных результатов предложен способ прогнозирования хронической ишемии мозга;

- впервые доказана роль генетического полиморфизма (T779C) rs1800857 гена CCKAR, полиморфизма (G684A) rs1043994 гена NOTCH3, полиморфизма C677T гена MTHFR на шансы развития мигрени и её осложнённых форм в узбекской популяции;

- установлена ассоциация генотипов гена CCKAR, гена NOTCH3, гена MTHFR с развитием мигрени с аурой и мигрени без ауры;

- предложен способ дифференцированной терапии мигренозных инсультов, на основании результатов клинико-неврологических, гемодинамических и нейровизуализационных исследований.

Практическая значимость работы:

на основании сопоставления клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, генетических показателей выделены клинические и этиопатогенетические особенности развития осложнённых форм мигрени;

на основании достаточно длительного динамического наблюдения выделены факторы, позволившие прогнозировать ранние критерии прогрессирования структурных изменений головного мозга сосудистого генеза при мигрени;

анализ существующих программ диагностики больных позволили разработать алгоритмы ранней диагностики и дифференцированного лечения осложнённых форм мигрени для неврологов и врачей общей практики;

разработаны методы прогнозирования комплексного качественного и количественного нейрофизиологического, гемодинамического обследования, позволившие на ранней стадии выявить риск развития острых церебральных инфарктов, прогрессирования и конверсии мигрени в хроническую ишемию мозга, которые могут быть использованы как в условиях научно-исследовательского центра, так и в условиях стационарного и/или амбулаторного наблюдения.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением современных, взаимодополняющих клинико-неврологических, инструментальных, молекулярно-генетических, нейровизуализационных методов исследования и статистической обработкой материалов, а также достаточным объемом клинического материала и достоверностью полученных результатов, сопоставлением клинико-гемодинамических и некоторых биохимических особенностей, вопросов диагностики и лечебной тактики с данными отечественных и зарубежных исследователей, подтверждением результатов и выводов полномочными структурами. Кроме того, все результаты основаны на принципах доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в расширении степени теоретических знаний о дифференциальном подходе к диагностике осложнённых форм мигрени, широкомасштабном внедрении критериев прогнозирования и оптимизированной ранней дифференцированной терапии острой и хронической сосудисто-мозговой ишемии в условиях научно-исследовательских центров, амбулаторного и стационарного приёма.

Практическая значимость результатов исследования заключается в возможности широкомасштабного внедрения диагностических гемодинамических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и стандартных ПЦР исследований с определением полиморфизма генов CCKAR, NOTCH-3, MTHFR, в амбулаторных и стационарных условиях для ранней диагностики осложнённых форм мигрени, прогнозирования острой и хронической ишемии мозга на основании разработанных критериев, а также оптимизации подходов дифференцированной терапии.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению клинико-гемодинамических, некоторых биохимических особенностей, а также анализа дифференцированной диагно-

стики и превентивной терапии при осложнённых формах мигрени утверждены методические рекомендации:

«Экспресс диагностика осложнённых форм мигрени» (заключение Министерства здравоохранения №8н-д/143 от 09.10.2020 г). «Алгоритм диагностики осложнённых форм мигрени» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/143 от 09.10.2020 г). Результаты исследования позволили ускорить диагностику, сократить продолжительность лечения и уменьшить число мигреней. «Алгоритм дифференцированной терапии осложнённых форм мигрени» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/191 от 24.11.2020 г). Результаты внедрения позволили повысить точность и ускорить диагностику осложнённых форм мигрени, улучшить эффективность проводимого лечения за счёт дифференцированного подхода.

полученные результаты внедрены в практическую деятельность Гулистанской и Навоинской городских медицинских объединений, 1-ой клиники Самаркандского государственного медицинского института, Янгиерское и Бухарское городские медицинские объединения (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/159 от 24.11.2020 г). Результаты внедрения позволили повысить точность и ускорить диагностику осложнённых форм мигрени, сократить продолжительность лечения и уменьшить число осложнений, а также улучшить эффективность проводимого лечения за счёт дифференцированного подхода.

Апробация полученных результатов. Результаты научного исследования доложены и обсуждены на 13 научно-практических конференциях, в частности 8 международных и 5 республиканских семинарах и конгрессах.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 55 научных работ, из них 3 патента на изобретение, 16 журнальных статей, в том числе 5 зарубежных (2 – в журналах SCOPUS-Q4, 1 – журнал с импакт фактором 8.041), рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, международный обзор по научной работе, изложены научная новизна и практическая значимость исследований, раскрыты теоретическая и практическая необходимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическое здравоохранение, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Новые подходы к диагностике и лечению осложнённых форм мигрени (обзор литературы)»** проанализированы теоретические аспекты этиопатогенеза, систематизированы исследования, посвящённые современным методам диагностики и лечения мигрени, и её некоторых осложнённых форм. Обзор литературы за последние 15 лет показал множество преимуществ и недостатков существующих методов, а также определил нерешенные или требующие уточнения стороны изучаемой проблемы. Состоит из 5 подглав.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методов исследования»** рассмотрены основные вопросы, посвященные общей характеристике клинического материала и методов исследования, а также методы статистической обработки полученных результатов. Исследование основано на клинко-лабораторном анализе 370 больных с различными вариантами течения мигрени, поступивших на стационарное и амбулаторное лечение в многопрофильную областную клиническую больницу, Бухарский филиал Республиканского научно-практического центра экстренной медицинской помощи и частную клинику «Бухара МФС».

Все обследованные, согласно Международной классификации головной боли 3-пересмотра (МКГБ-3, 2018) были разделены на две группы, 1-группу, группу сравнения составили 85 (23,0%) пациентов с неосложненными формами мигрени (НОМ); 2-группу, основную, составили 285 (77,0%) пациентов с осложнёнными формами мигрени. Для адекватной оценки лабораторных данных была выделена группа контроля, состоящая из 65 условно здоровых людей. Основную группу составили 79 (21,4%) больных с мигренозным инсультом, со средним возрастом $32,6 \pm 0,96$ лет; 82 (22,2%) с хронической мигренью, со средним возрастом $32,8 \pm 0,89$ лет; 53 (14,3%) с мигренозным инсультом, со средним возрастом $37,5 \pm 1,2$ лет и 71 (19,2%) пациентов с мигренозной энцефалопатией, со средним возрастом $44,6 \pm 0,75$ лет. В группе больных НОМ средний возраст составил $28,2 \pm 0,9$ лет, среди которых наблюдали базилярную мигрень у 8 (9,4%), ретинальную у 14 (17,7%), простую у 54 (63,5%), и классическую мигрень у 24 (28,2%) пациентов.

Исследованным проведены клинко-неврологические, нейропсихологические, когнитивные, нейровизуализационные, нейролучевые, а также молекулярно-генетические исследования. Для дифференциации диагноза, определения степени тяжести заболевания, оценки влияния мигрени на повседневную активность и качества проводимой терапии использовали специфические тесты – шкала MIDAS, опросник ID-migraine (EHF, 2015). Для определения субъективного ощущения больного в момент исследования, учитывая состояние больного в течение 24 часов с оценкой интенсивности ГБ использовали трёхмерную шкалу интенсивности боли, состоящую из: цифровой рейтинговой шкалы (NRS), вербальной рейтинговой шкалы (VRS) и визуальной аналоговой шкалы (VAS), в сопоставлении с лицевой шкалой боли (FSC). Нейропсихологическое исследование проводилось с помощью шкалы Гамильтона (HDRS-21, HAM-A). Состояние сознания и степень

неврологического дефицита при мигренозных инсультах оценивали по общепринятой шкале ком Глазко (GCS), скандинавской и американской (NIHSS) шкалам тяжести инсульта.

Оценка распределения и уровня устойчивости внимания проводилась по методике М.П. Кононовой, концентрации и степени рассеянности внимания – по методу корректурной пробы (Durch streich – Test), объема и переключения внимания по Крепелину, скорости обработки информации (СОИ) по таблицам Шульте. На основании Теста mini-Cog проводили три последовательных задания и оценивали кратковременную память, методом «оперативная память» изучали уровень долговременной памяти. Для анализа структуры головного мозга и его сосудистой системы проводили безконтрастную МРТ головного мозга и МРА сосудов головного мозга («Siemens Magnetom Essenza», Германия, 1,5Tl), УЗДГ (ультразвуковая доплерография), ТКДГ (транскраниальная доплерография), ТС (триплексное сканирование) («Kransbuchler», «LOGIDOP-4», Германия) и ЭЭГ (электроэнцефалография) (на 16-канальном аппарате «Нейрософт», Россия). Молекулярно-генетический анализ проводился методом выделения ДНК, гель-электрофореза, ПЦР-ПДРФ в Республиканском центре передовых технологий при Министерстве Инновационного развития РУз. Статистическая обработка полученных результатов исследования производилась с помощью стандартного пакета прикладных программ персонального компьютера «Statistica for Windows 7,0» и Microsoft Office Excell-2012.

В главе III **«Особенности клинического течения осложнённых форм мигрени»** описаны причинно-следственные факторы, степень наследования, клинико-неврологические, психоэмоциональные и поведенческие особенности больных с осложненными формами мигрени.

Анализ причинно-следственных факторов при осложнённых формах мигрени подтвердил полиэтиологичность заболевания и полиморфность его патогенеза. Факторами-провокаторами мигренозных приступов, как при неосложнённых, так и при осложнённых формах были экзогенные воздействия (стрессы, резкие запахи, пищевые и шумовые раздражители, метеофакторы, физическая нагрузка, приём алкоголя и т.д.), в то время как эндогенно-обусловленные факторы достоверно чаще встречались при осложнённых формах мигрени, потенцировали развитие и усугубляли течение сосудистых осложнений, статистически превалируя при хронической мигрени ($P<0,01$), мигренозном инсульте ($P<0,01$) и мигренозной энцефалопатии ($P<0,01$). При мигренозном статусе и мигренозном инсульте приём контрацептивов способствовал обострению тяжелых мигренозных пароксизмов с длительностью до трех суток, и развитию острых гипоксических состояний головного мозга ($P<0,01$). В наследственном факторе превалировала женская линия (57,8%), мужчин отцов, страдающих от мигренозных головных болей, было в 2,4 раза меньше, чем матерей с мигренью (21,1%) ($P<0,001$), в то время, как у пациентов, которых оба родителя страдали мигренью (21,1%) приступы ауры и гемикрании наблюдались в 2 раза чаще ($P<0,01$), проявлялись тяжелее и дли-

тельнее, чем у пациентов, у которых страдал один родитель. Наследственная предрасположенность статистически значимо превалировала при мигренозном инсульте ($P<0,001$) и мигренозной энцефалопатии ($P<0,001$), что особенно подчеркивало генетическую предрасположенность развития сосудистых осложнений при мигрени (рис. 1).

Длительность заболевания в основной группе варьировала от 3 до 18 лет. Длительный анамнез заболевания был характерен для осложнённых форм мигрени ($P<0,001$); большая продолжительность приступов характерна для группы больных с хронической мигренью ($P<0,001$). За счёт длительных приступов частота пароксизмов в основной группе оказалась достоверно меньше по сравнению с группой НОМ ($P<0,001$), в то время, как при мигренозном инсульте наблюдались сравнительно частые мигренозные приступы ($P<0,001$) (табл. 1).

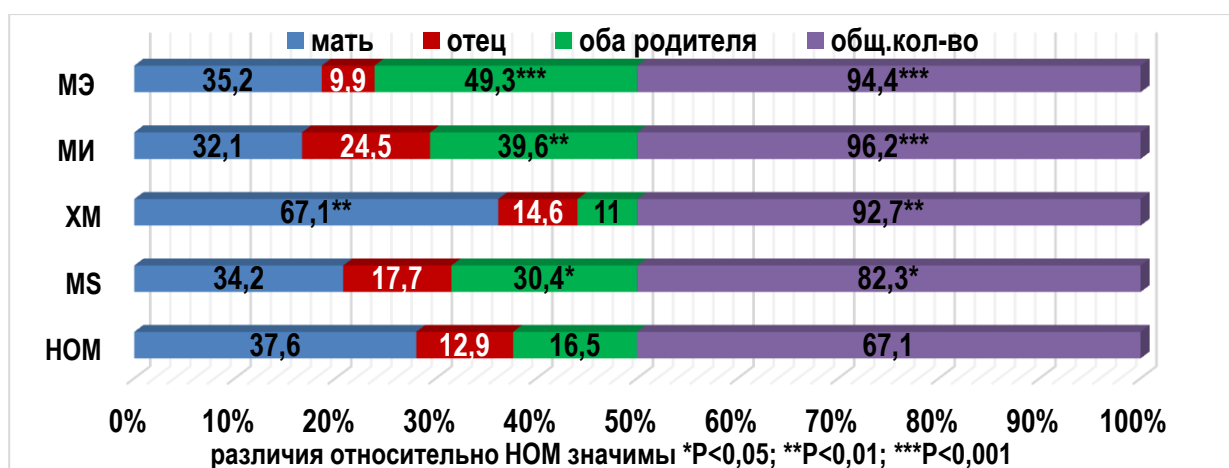


Рис. 1 Наследственная предрасположенность больных с мигренью

Была установлена прямая корреляционная связь частоты и длительности приступа с развитием сосудистых осложнений мигрени ($r=0,53$), и отрицательная корреляционная связь длительности заболевания и возраста больных с тяжестью клинического течения мигрени ($r=-0,32$). В ходе исследования установлено, что при анамнезе более чем 10 лет, увеличивался риск развития сосудистых осложнённых форм в 2,6 раза ($P<0,001$). Больные старшей возрастной группы легче переносили мигренозный приступ, несмотря на имеющийся сосудистый дефицит, в отличие от молодых, у которых при относительно недлительном анамнезе заболевания, приступы переносились тяжелее, как в психологическом, так и в физическом плане (табл. 1).

При НОМ аура длилась до 30 мин, в то время как в основной группе она продолжалась 45-60 мин. В основной группе количество больных, страдающих мигренью с аурой было больше, по сравнению с группой НОМ ($P<0,01$) и превалировала у пациентов с мигренозным инсультом ($P<0,001$) и мигренозной энцефалопатией ($P<0,01$) (рис. 2).

Практически у половины больных группы сравнения наблюдалось относительно удовлетворительное состояние, степень средней тяжести превали-

ривала при мигренозном статусе ($P<0,01$), хронической мигрени ($P<0,01$), мигренозной энцефалопатии ($P<0,01$).

Таблица 1

Клиническое течение осложнённых форм мигрени

Группа больных	Длительность заболевания (год)	Продолжительность приступа	Частота приступа (3 мес)	Светлые промежутки (день)
НОМ (n=85)	4,2±0,23	5,8±0,23 (час)	6,9±0,12	8,9±0,65
МС (n=79)	7,9±0,39***	58,2±1,9*** (час)	4,1±0,09***	18,2±0,47***
ХМ (n=82)	8,1±0,46***	16,2±0,26*** (день)	3,5±0,08***	12,8±0,30***
МИ (n=53)	11,7±0,57***	6,6±0,28* (день)	6,8±0,19	7,3±0,36*
МЭ (n=71)	13,2±0,47***	7,1±0,39* (день)	4,4±0,16***	12,3±0,64**

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (*- $P<0,05$, **- $P<0,01$, ***- $P<0,001$)

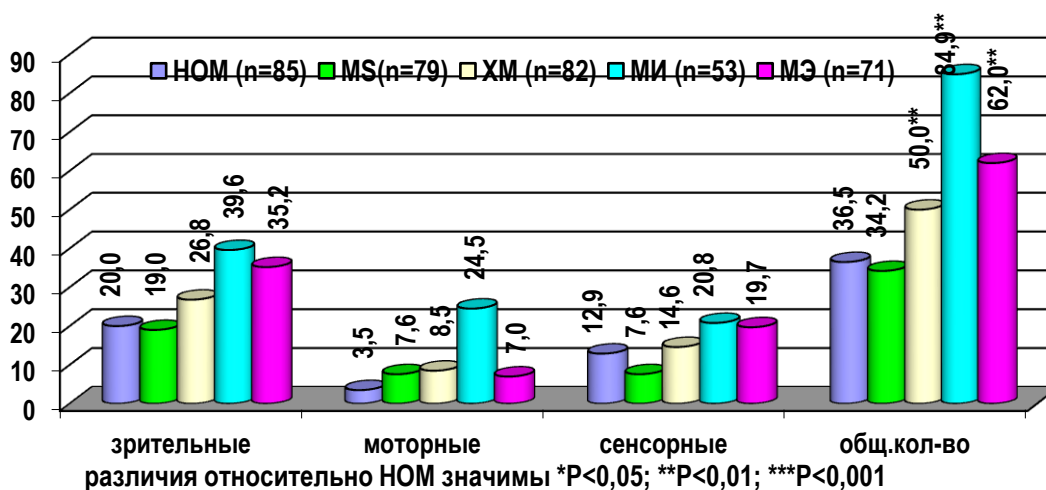


Рис. 2 Частота проявления ауры в обследованных группах

Тяжесть состояния была обусловлена интенсивностью и длительностью мигренозных пароксизмов. У больных с мигренозным инсультом отмечалось в основном состояние тяжелой и средней степени тяжести, что достоверно превалировало во всех обследованных группах ($P<0,001$), и зависело, как от интенсивности и продолжительности ГБ, так и от наличия очаговой неврологической симптоматики и состояния сознания. Согласно шкалам, средний клинический балл при поступлении у больных с мигренозным инсультом составил $31,5\pm1,4$ балла по скандинавской, $20,4\pm0,79$ балла по NIHSS и $11,8\pm0,26$ балла по GCS, которые соответствовали тяжелой форме инсультов. У 28 (52,8%) обследованных трансформация заболевания в мигренозный инсульт наблюдалась на фоне очередного мигренозного пароксизма хронической мигрени, у 17 (32,1%) мигренозного статуса, у 8 (15,1%) больных НОМ. Часто, на фоне мигренозного пароксизма, в основном при мигрени с аурой наблюдали развитие генерализованных судорог, с потерей сознания (17,8%

из общей выборки), наиболее тяжелое течение отмечалось у больных молодого возраста ($P<0,01$).

По результатам ID-migraine тошнота среди обследованных групп не имела достоверной разницы, в то время, как рвота превалировала в группе больных с мигренозным инсультом ($P<0,001$) и мигренозным статусом ($P<0,001$) проявляясь в основном как многократная. Фотофобия и фонофобия были сопутствующими симптомами во всех обследованных группах, с достоверным превалированием фонофобии ($P<0,001$). При мигренозном инсульте у 14 (26,4%) пациентов рвота начиналась без предварительной тошноты, у 18 (34,0%) больных внезапная тяжесть в голове появлялась на фоне тошноты, без головных болей, за которым следовали многократная рвота, нарушение сознания и развитие очаговой неврологической симптоматики, методы нейровизуализации подтверждали наличие ишемического очага с перифокальным отеком. При мигренозной энцефалопатии вместе с тошнотой наблюдали неприятные ощущения в полости рта, ухудшение состояния от малейших запахов. Наряду с классическими симптомами характерными были гипосмия, гиперсаливация, головокружение системного характера, тяжесть в голове, которые отличались стойкостью и продолжительностью. В отличие от основной группы, в которой вышеуказанная симптоматика сохранялась в течение 3-5 дней (53,5%), в группе сравнения постприступный период переносился больными легче, и продолжался от 3 до 6 часов.

Таблица 2

Результаты анализа степени тяжести мигрени по шкале MIDAS

Группы	I		II		III		IV	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
НОМ (n=85)	-	-	28	32,9	52	61,2	5	5,9
МС(n=79)	-	-	-	-	19	24,1***	60	75,9***
ХМ (n=82)	-	-	3	3,7***	41	50,0	38	46,3***
МИ (n=53)	-	-	3	3,7***	35	66,0	15	28,3***
МЭ (n=71)	1	1,4	15	21,1	54	76,1*	1	1,4

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (*- $P<0,05$,**- $P<0,01$,***- $P<0,001$)

Согласно шкале, MIDAS обследованные находились в состоянии средней и тяжелой степени тяжести, тем не менее, снижение работоспособности превалировало в основной группе ($P<0,001$) (табл. 2).

Интенсивность ГБ по трёхмерной шкале боли (NRS, VRS и VAS) в сравнении с лицевой (FSC) статистически превалировала у больных с мигренозным статусом ($P<0,001$), хронической мигренью ($P<0,001$) и мигренозным инсультом ($P<0,001$) (табл. 3).

В отличие от осложнённой, при неосложнённых формах мигрени достоверно превалировала типичная локализация гемикрании и пульсирующий характер ГБ ($P<0,01$), что наблюдалось и при хронической мигрени. Тенденция к диффузному распространению статистически превалировала у больных с

мигренозной энцефалопатией ($P<0,001$), а иррадиация в затылок при мигренозном статусе ($P<0,05$).

Таблица 3

Анализ интенсивности головных болей по трехмерной шкале боли

Группа	ТШБ	ЛШБ	MIDAS
НОМ (n=85)	7,7±0,10	3,7±0,09	13,2±0,41
MS (n=79)	9,5±0,07***	4,8±0,04***	22,1±0,30***
ХМ (n=82)	8,6±0,11***	4,4±0,08***	19,5±0,42***
МИ (n=53)	8,8±0,17***	4,4±0,10***	18,6±0,55***
МЭ (n=71)	7,7±0,10	3,7±0,07	13,4±0,35

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (*- $P<0,05$,**- $P<0,01$,***- $P<0,001$)

Депрессия проявлялась в основном в виде субклинической, достоверно превышая при мигренозном статусе в 2 раза ($P<0,05$), хронической мигрени в 4 раза ($P<0,001$), мигренозном инсульте в 2,9 раза ($P<0,001$), и мигренозной энцефалопатии в 4,5 раза ($P<0,001$) по сравнению с группой НОМ (табл. 4).

Таблица 4

Анализ психоэмоционального фона при мигрени, HDRS-21, HAM-A

Показатели	НОМ (n=85)		MS (n=79)		ХМ (n=82)		МИ (n=53)		МЭ (n=71)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Наличие депрессии										
нет	67	78,8	46	58,2*	10	12,2***	9	17,0***	3	4,2***
субклинич.	18	21,2	33	41,8*	70	85,4***	44	83,0***	68	95,8*
выраженная	-	-	-	-	2	2,4	-	-		
Наличие тревоги										
нет	10	11,8	-	-	1	1,2*	1	1,9*	18	25,4*
слабая	52	61,2	13	16,5***	26	31,7**	27	50,9	47	66,2
умеренная	22	25,9	50	63,3***	51	62,2***	15	28,3	3	4,2**
выражен.	1	1,2	16	20,2***	4	4,9	5	9,4*	3	4,2
тяжелая	-	-	-	-	-	-	5	9,4	-	

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (*- $P<0,05$,**- $P<0,01$,***- $P<0,001$)

Тревога в обследованных группах выявлялась чаще, чем депрессивное состояние, которое было связано с ожиданием очередного приступа. Умеренная тревога превалировала в группе больных с мигренозным статусом ($P<0,001$), хронической мигренью ($P<0,001$) и мигренозной энцефалопатией ($P<0,01$), тогда как выраженную тревогу выявляли при мигренозном статусе ($P<0,001$) и мигренозном инсульте ($P<0,05$) (табл.4). Результаты исследования показали прямую корреляционную связь психоэмоциональной сферы с интенсивностью ($r=0,53$), длительностью ($r=0,47$) и частотой ($r=0,57$) мигренозных пароксизмов. Психопатологический фон часто вызывал вегетативную реакцию, нарушение сна, усугубление интенсивности ГБ, и

другие дополнительные симптомы. Диссомния встречалась практически у всех больных основной группы, достоверно превалируя у больных с мигренозным инсультом ($P<0,001$) и хронической мигренью ($P<0,001$) и проявлялась бессонницей, нарушением засыпания, поверхностным сном. Лабильность ЦНС и раздражительность наблюдали у более половины больных с мигренью, с достоверным превалированием в основной группе ($P<0,001$). Сонливость после приступа отмечалась практически одинаково во всех обследованных группах. Формирование вегетативной дисфункции среди разнообразия симптомов, по-видимому, было реактивным состоянием головного мозга и/или ответом ЦНС на длительно существующий болевой синдром.

По методу Крепелина количество ошибок в течение проводимой пробы при мигренозном статусе не уступало группе НОМ, однако при мигренозном статусе время проведения пробы удлинялось ($P<0,001$). При хронической мигрени, мигренозном инсульте и мигренозной энцефалопатии наблюдалось как удлинение времени проведения ($P<0,001$), так и увеличение количества ошибок ($P<0,001$). Практически такие же результаты отмечали при проведении корректурной пробы, которая показала ошибки как в виде пропусков отдельных букв или строчек, так и зачеркивания других, рядом расположенных букв.

Таблица 5

Оценка уровня устойчивости внимания и кратковременной памяти

Группы	Проба М.П. Кононовой			Тест mini-Cog
	Время проведения (в сек)	Количество ошибок	Устойчивость внимания (%)	
НОМ (n=85)	86,9±0,51	1,8±0,06	82,5±0,54	3,0±0,0
МС (n=79)	90,0±0,82**	2,1±0,06**	76,4±0,45**	2,9±0,01*
ХМ (n=82)	116,7±1,24***	4,1±0,11***	56,7±1,3***	2,8±0,02***
МИ (n=53)	162,5±4,5***	6,9±0,16***	19,6±1,5***	1,4±0,06***
МЭ (n=71)	142,6±2,3***	4,8±0,14***	37,3±1,5***	1,8±0,03***

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (*- $P<0,05$, **- $P<0,01$, ***- $P<0,001$)

При проведении пробы М.П. Кононовой наблюдали удлинение времени проведения и увеличения количества ошибок – достоверно низкие результаты имели больные с мигренозным инсультом ($P<0,001$) и мигренозной энцефалопатией ($P<0,01$), т.е. снижение устойчивости внимания доходило до 20% (табл. 5).

По методу Шульте выявили статистически достоверное снижение скорости обработки информации (СОИ) при мигренозной энцефалопатии и мигренозном инсульте, по сравнению с мигренозным статусом ($P<0,001$), хронической мигренью ($P<0,01$) и НОМ ($P<0,001$). По анализу теста mini-Cog по всем трем заданиям достоверно низкий показатель был отмечен у больных с мигренозным инсультом и мигренозной энцефалопатией, по сравнению с

мигренозным статусом ($P<0,001$), хронической мигренью ($P<0,001$) и НОМ ($P<0,001$). Больные, страдающие снижением кратковременной памяти минимум по двум заданиям, рассматривались как предрасположенными к сосудистой деменции (СД) (рис. 3).

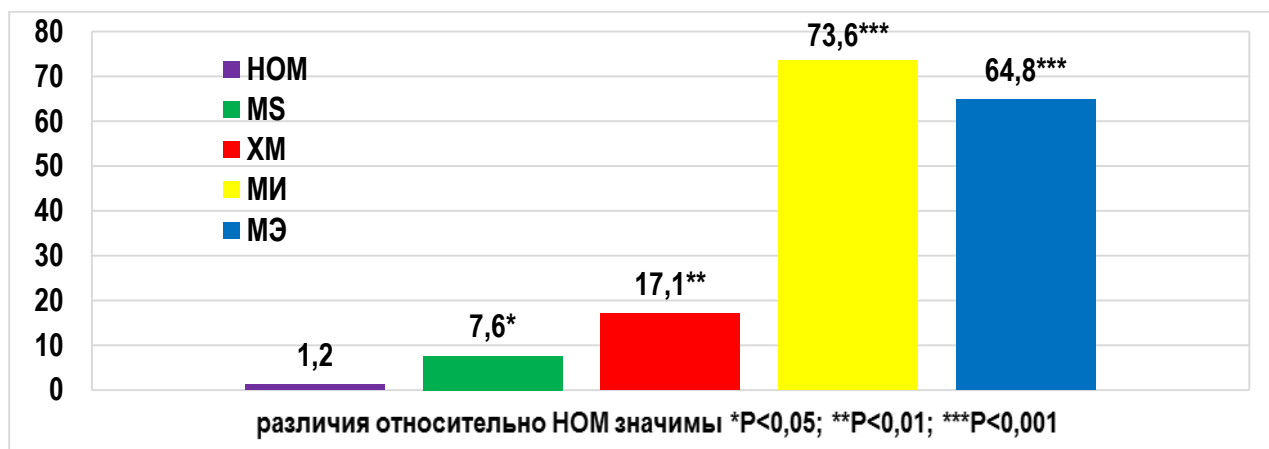


Рис. 3. Количество больных, предрасположенных к сосудистой деменции

Так, при мигренозном инсульте больные в 10 и 4,5 раза чаще были предрасположены к сосудистой деменции, чем при мигренозном статусе ($P<0,001$) и хронической мигрени ($P<0,001$) соответственно, тогда как, при мигренозной энцефалопатии эта разница составила 8,5 и 4 раза; при хронической мигрени данный признак наблюдался в 2,3 раза чаще, чем при мигренозном статусе ($P<0,05$) (рис. 3). Достоверно низкую степень устойчивости долговременной памяти (до 30%) отмечали при мигренозном инсульте и мигренозной энцефалопатии по сравнению НОМ ($P<0,001$), мигренозным статусом ($P<0,001$) и хронической мигренью ($P<0,01$) (рис. 4).

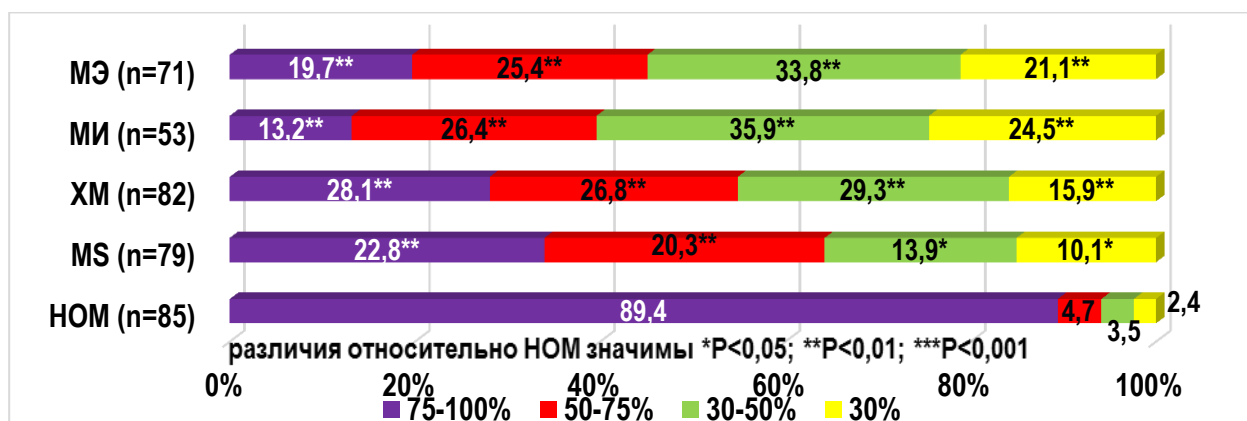


Рис. 4. Степень устойчивости долговременной памяти при мигрени

При сочетании нескольких симптомов когнитивной дисфункции у больных с мигренью удалось выделить степень когнитивного дефицита (КД), не достигающей деменции при осложнённых формах мигрени, основанной на классификации академика Н.Н. Яхно (2005). КД разной степени выраженности достоверно чаще наблюдался у больных с осложнёнными формами мигрени ($P<0,001$) (рис. 5).

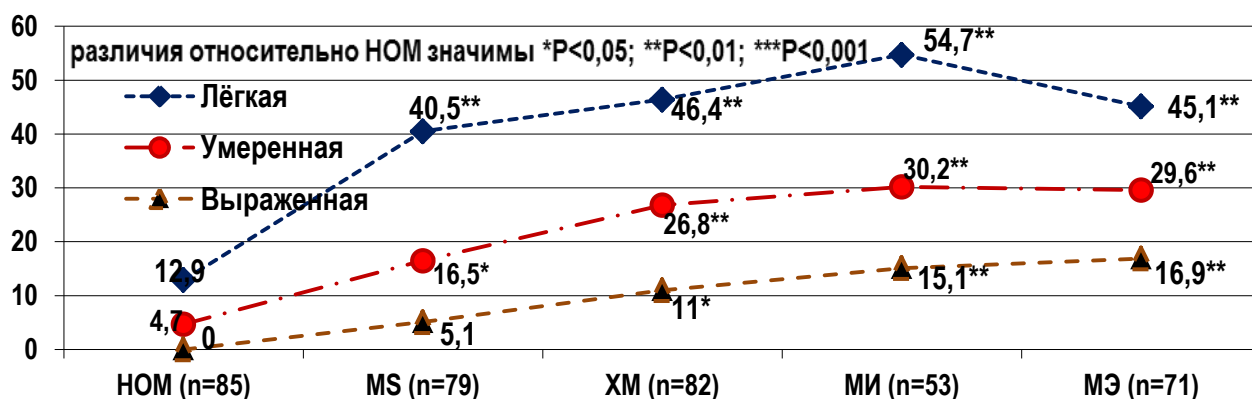


Рис. 5 Степень когнитивного дефицита при осложнённых формах мигрени

Мигренозный инсульт имел тяжелое клиническое течение, как в субъективном, так и объективном отношении, при котором больные в основном страдали «мигренью с аурой» (84,9%). Очаговая симптоматика появлялась на фоне длительной ауры и/или в период очередного приступа гемикрании, тем самым стойко держалась в течение последующих дней, не зависимо от купирования ГБ.

В главе IV «Особенности нейрофизиологических, нейровизуализационных и нейроручевых методов исследования в диагностике осложнённых форм мигрени» описаны результаты исследования биоэлектрической активности мозга, качественные и количественные изменения кровотока церебральных сосудов, состояние головного мозга и его сосудистой системы. С целью оценки функционального состояния биоэлектрических потенциалов (БЭП) ЦНС проведено изучение суммарной биоэлектрической и функциональной активности поверхностных и глубинных структур головного мозга на основании классификации Е.А. Жирмунской и В.С. Лосева (1984 г.). По результатам статистического анализа была установлена тесная корреляционная связь клинко-неврологических, когнитивных исследований с IV и V типами ЭЭГ (слабая при мигрензном статусе $r=0,28$; средняя при хронической мигрени $r=0,36$; сильная при мигренозном инсульте $r=0,84$ и мигренозной энцефалопатии $r=0,78$).

Согласно Фраменгемской шкалы по данным БЭП головного мозга разработали прогностическую систему, позволившую выявить лиц с повышенным риском острого сосудистого дефицита (High Risk of Vascular Deficit – HRVD), и определили критерии (предикторы) патологического паттерна у больных с мигренью. Организованный I-тип не имел риск развития острой ишемии мозга (ОИМ) HRVD=0 (критерий – выраженный организованный α -ритм, частотой 8-13 Гц); Гиперсинхронный II-тип определил низкую степень риска ОИМ, HRVD=1,0 (критерий – появление медленной тета-(4-8 Гц) и дельта-активности (0,3-4 Гц) с амплитудой до 30 мкВ, на фоне регулярного альфа-ритма); десинхронный III-тип имел среднюю степень риска ОИМ, HRVD=3,0 (критерий – диффузно выраженная дезорганизация всех ритмов, появление без доминантной кривой, низкий амплитудный уровень (30–35

мкВ), альфа-активность нерегулярная, бета-активность нестабильная); Дезорганизованный IV-тип имел высокую степень риска ОИМ, HRVD=5,0 (отсутствие зональных различий БЭП при наличии грубых нерегулярных патологических компонентов: β -ритм – 13-25 Гц, δ -ритм – 4-8 Гц;); Грубый дезорганизованный V-тип имел очень высокую степень риска ОИМ, HRVD=5,0+, (появление грубых нерегулярных патологических компонентов с четкой зональностью поражения, наличие тета- (4-8 Гц) и дельта- (0,3-4 Гц) ритмов). 30,2% больных страдали высокой (HRVD=5,0), 22,3% пациентов очень высокой степенью риска (HRVD=5,0+) ОИМ из основной группы (рис. 6).

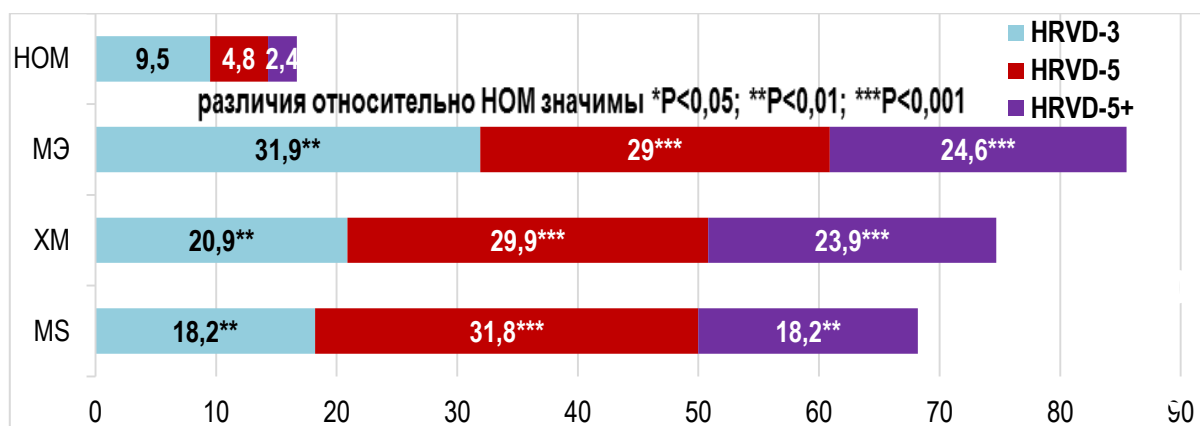


Рис. 6 Прогностическая система острого цереброваскулярного дефицита

Согласно данным УЗДГ, выявили характерную межгрупповую особенность: повышение тонуса сосудов с наличием признаков гиперперфузии в бассейне НСА (86,1%) и ПМА (78,5%) при мигренозном статусе;

Таблица 7

Сравнительный анализ коэффициента Овершута

Группа больных		V1 мм/сек	V2 мм/сек	Коэффициент снижения кровотока %	V3 мм/сек	Коэффициент повышения кровотока %	КО
НОМ	Dex	84,5	53,6	36,6	106,6	49,7	1,26
	Sin	91,1	51,1	43,9	112,6	54,1	1,24
МС	Dex	86,2	62,3	27,7	87,8*	29,0*	1,02
	Sin	82,4	59,6	27,7	83,6*	28,7*	1,01
ХМ	Dex	76,2	55,6	27,0	74,8*	25,7*	0,98
	Sin	79,2	57,4	27,5	78,6*	27,0*	0,99
МИ	ПС	57,8	43,3	25,1	51,2**	15,4**	0,89
	КС	76,4	58,2	23,8	69,1**	15,8**	0,90
МЭ	Dex	64,6	51,4	20,4	63,2**	18,7**	0,98
	Sin	67,2	52,6	21,7	65,9**	20,2**	0,98

Примечание: - различия относительно НОМ значимы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

снижение тонуса в ЗМА (42,7%) и ПМА (37,8%) с гипоперфузией при хронической мигрени; снижение тонуса и кровотока в ЗМА (51,0%), наличие асимметрии сторон с гипоперфузией при мигренозном инсульте; снижение

тонуса в НСА (85,9%) и ПМА (67,6%) с гипоперфузией при мигренозной энцефалопатии.

Для анализа ауторегуляторных и резервных способностей мозговых сосудов был определён коэффициент Овершута (КО), путем надавливания ОСА и регистрации кровотока в СМА ипсилатеральной стороны (N=1,23-1,54) (табл.7).

Полученные результаты - снижение реактивных способностей церебральных артерий на 19% при мигренозном статусе ($P<0,05$), и на 20-22% при хронической мигрени ($p<0,05$), на 20-23% при мигренозной энцефалопатии ($P<0,01$) стали предметом прогнозирования острых и хронических ишемий головного мозга. Согласно полученным результатам анализа КО снижение индексов резистивности Пурселотта (R_i) $<0,57$ (N=0,57-0,67), пульсативности Гослинга (P_i) до 50%, составляя $<1,05$ (N=1,05–1,17), определяющие тонус, реактивные способности и сопротивляемость (периферическую и циркуляторную) сосудистой стенки, а также снижение коэффициента Овершута на 20-30%, составляя $<1,23$ (N=1,23-1,54), определяющий резервные способности мозга и состояние ауторегуляции церебральных сосудов, а также наличие венозной дисциркуляции доказывали снижение адаптационно-компенсаторных механизмов, тем самым, явились критерием прогнозирования ОНМК и ХИМ, которые имели тесную корреляционную связь с биоэлектрическими ($r=0,43$), клиничко-неврологическими ($r=0,49$), когнитивными ($r=0,39$), психоэмоциональными ($r=0,32$) дисфункциями при осложнённых формах мигрени (рис. 7).

По данным триплексного сканирования убедились в отсутствии патологии диаметра, просвета, геометрии стенок, проходимости, деформации интимы со судов даже при наличии продолжительного анамнез, частых и длительных приступов, качественных и количественных гемодинамических изменений.

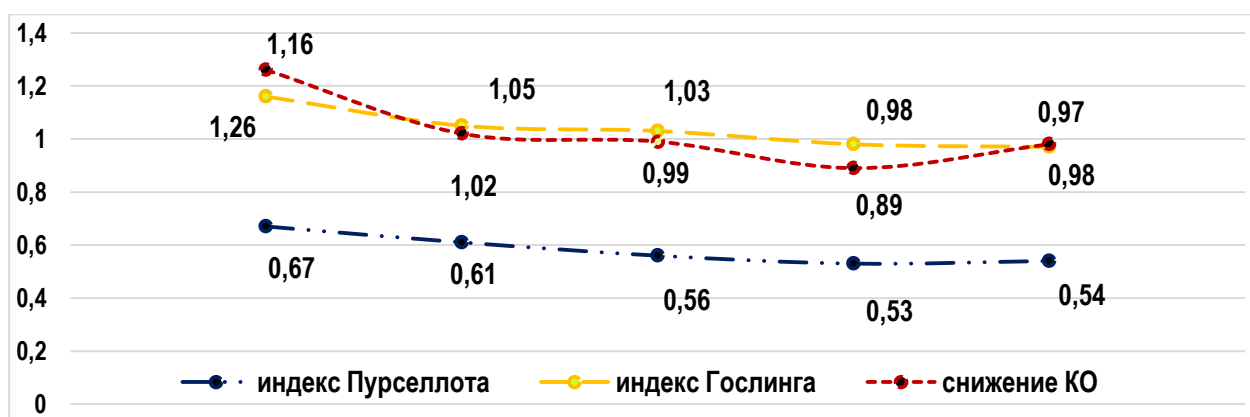


Рис. 7 Критерии прогнозирования острого и хронического сосудистого дефицита

Характерными МР-признаками были единичные очаги субкортикальной и перивентрикулярной областей головного мозга размерами 1-3 мм у больных с мигренозным статусом (58,3%) и хронической мигренью (75,6%). Ла-

кунарные очаги инфарктов с перифокальным отеком выявлены у 37 (69,8%), и очагами глиоза у 12 (22,6%) больных с мигренозным инсультом, с локализацией процесса в лобной – 11 (20,8%), лобно-теменной – 8 (15,1%), затылочной – 19 (35,8%), височной областях – 8 (15,1%) и в стволе мозга – 2 (3,8%) пациента, размеры очага превышали 5 мм. Множественные очаги энцефаломалиции и глиоза в виде лейкоареоза в перивентрикулярных и субкортикальных областях, хронические лакунарные очаги инфарктов, были характерными для больных с мигренозной энцефалопатией. У последних локализация очагов энцефаломалиции в основном наблюдалась в лобно-теменной и затылочной областях. Признаки четкого лейкоареоза выявили у 23 (32,4%) больных в виде «колпачка», с локализацией вокруг переднего и заднего рога боковых желудочков с неравномерными линиями. У 33 (46,5%) больных имелись признаки субкортикального лейкоареоза, с множественными рассеянными и сливающимися очагами в белом веществе больших полушарий мозга. Была выявлена тесная корреляционная связь ишемических очагов с психоэмоциональными ($r=0,58$), вегетативными ($r=0,43$), когнитивными ($r=0,53$) изменениями.

По данным МРА характерной особенностью было снижение периферического рисунка – при мигренозном статусе в ПМА, при хронической мигрени и мигренозных инсультах в ПМА и ЗМА (с превалированием ЗМА при инсультах), при мигренозных энцефалопатиях в ПМА, по-видимому, что и было причиной развития сосудистых дегенераций головного мозга с развернутой картиной энцефалопатии.

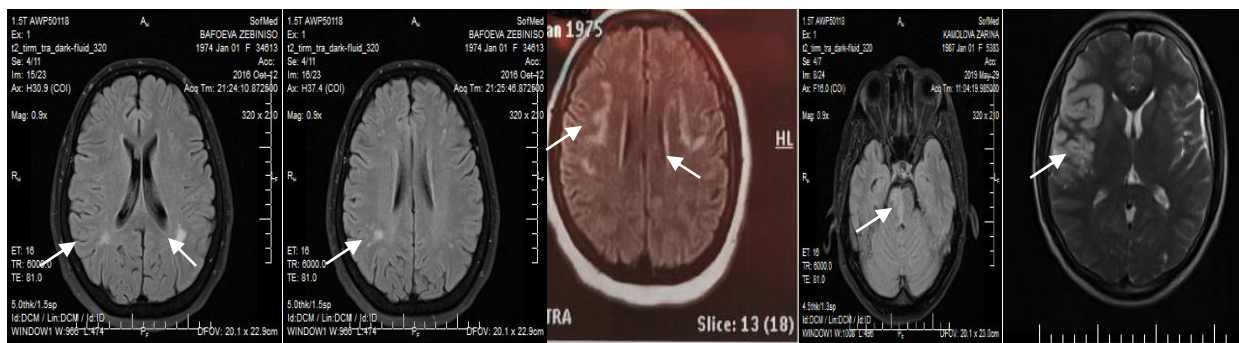


Рис. 8 Локализация очагов энцефаломалиции в головном мозге при осложнённых формах мигрени

В главе V «Клинико-генетические особенности мигрени у пациентов узбекской популяции» проведено изучение возможной ассоциации молекулярно-генетических полиморфизмов с развитием мигрени и ее осложнённых форм в сравнительном аспекте двух групп (случай/контроль) и гендерных отношений.

Генетический анализ совокупной выборки ($n=258$) включавшей 193 (74,8%) больных лиц и 65 лиц контрольной группы (25,2%) показал следующее распределение генотипов генетического полиморфизма (T779C) rs1800857 гена холецистокинин А рецептора (ССКАР) у больных мигренью: ТТ – 47 (18%), ТС – 103 (39,9%) и СС – 108 (41,8%). Отмечалось накопление

ТС и СС генотипов в сравнении с ТТ ($t=6.4$; $p<0.005$ и $t=9.6$; $p<0.005$, соответственно). Анализ распределения аллелей выявил существенное преобладание носительства С-аллели – 72,2% ($n=176$) по сравнению с Т-аллелью – 27,7% ($n=72$), т.е. наличие С аллели гена ССКАR в среднем увеличивал шанс иметь предрасположенность к мигрени у представителей узбекской популяции. Достоверного различия генетического статуса пациентов в зависимости от гендерной принадлежности ($F=4.001$; $p=0,0804$) не было выявлено.

Генетический анализ генотипов полиморфизма G684A rs1043994, гена белка нейрогенного гомолога (NOTCH3), показал следующее распределение частот: GG – 68 (26,3%), GA – 183 (71%) и AA – 7 (2,7%). Из результатов видно, что среди больных мигренью отмечалось накопление гетерозиготного генотипа GA в сравнении с GG и AA генотипами ($t=-13.846$; $p=0.0023$ и $t=-26.03$; $p=0.012$, соответственно). Анализ распределения аллелей среди больных в узбекской популяции, выявил статистически значимое преобладание носительства G-аллели – 56% ($n=216$), по сравнению с A-аллелью – 44% ($n=170$), $\chi^2=17,05$; $df=1$, $p=0,00004$, т.е. G аллель генотипа NOTCH-3 увеличивал шанс иметь предрасположенность к мигрени у представителей узбекской популяции ($OR=3,002$; 95% CI 1.28-4.79; $\chi^2=22,31$; $p<0,00001$). Разделение больных мигренью по гендерным группам, с целью выявить наличие различий в частотах аллелей и генотипов выявило незначительное преобладание GG генотипа у женщин в сравнении с мужчинами 16% и 6%, соответственно ($\chi^2=0,4$; $df=1$, $p=0,527$). Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей между группами больных с аурой и без ауры (генотипы - $\chi^2=0,6$; $p=0,438$ и аллели - $\chi^2=0,16$; $p=0,689$), а также однофакторный дисперсионный анализ ($F=0,0074$; $p=0,935$) не выявили существенных различий.

Распределение частот генотипов полиморфизма C677T (rs1801133) гена метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) среди больных мигренью выявил следующее распределение генотипов и аллелей полиморфного маркера C677T гена MTHFR: СС-генотип – определен у 8,29% ($n=16$) больных мигренью, СТ генотип – определен у 47,67% больных ($n=92$), а ТТ у 44,04% ($n=85$) больных ($\chi^2=18,54$; $p=0,000017$). Результаты исследования показали, что среди больных мигренью отмечается превалирование накопления СТ и ТТ генотипов в сравнении с СС генотипом ($p<0.0001$), а также статистически значимое отношение шансов проявления заболевания у носителей генотипов СТ ($OR=7.45$; 95% CI 3.59-15.47; $p<0,0001$) и ТТ ($OR=37.18$; 95% CI 12.64-109.35; $p<0,0001$). Причем в наибольшей группе риска находятся носители ТТ генотипа. Так же показан защитный эффект при наличии СС генотипа ($OR=0.134$; 95% CI 0.06-0.28; $\chi^2=32,51$; $df=2$ $p<0,0001$). Анализ распределения аллелей среди больных узбекской популяции, выявил существенное преобладание носительства Т-аллели по сравнению с С-аллелью у больных мигренью: Т аллель – 67,88% ($n=262$), С аллель – 32,12% ($n=124$), $\chi^2=18,07$; $df=1$, $p<0,0001$. В группе мигрени с аурой (МА) отмечено превалирование С аллели 37,63% против 27% соответственно, а в группе мигрени без ауры (МО) отмечено превалирование Т аллели (73%) против С аллели (62,36%) соответ-

ственно ($\chi^2=4,99$; $df=1$; $p=0,025$). Частота генотипов СТ и ТТ гена MTHFR среди больных мигренью с аурой и без ауры не имела достоверных различий, в то время как, обнаружено достоверное различие между группами МА и МО по гомозиготному генотипу СС – $OR=8,64$ (95% CI 2.45-30.36). Полученные результаты дают основание проведения молекулярно-генетического исследования венозной крови больных с мигренью для ранней диагностики, профилактики и лечения осложнённых форм.

В главе VI «**Особенности лечебного подхода и анализ превентивной терапии пациентов с осложненными формами мигрени**» разработаны стратегия и алгоритм лечения мигрени и её осложнённых форм (рис. 5).

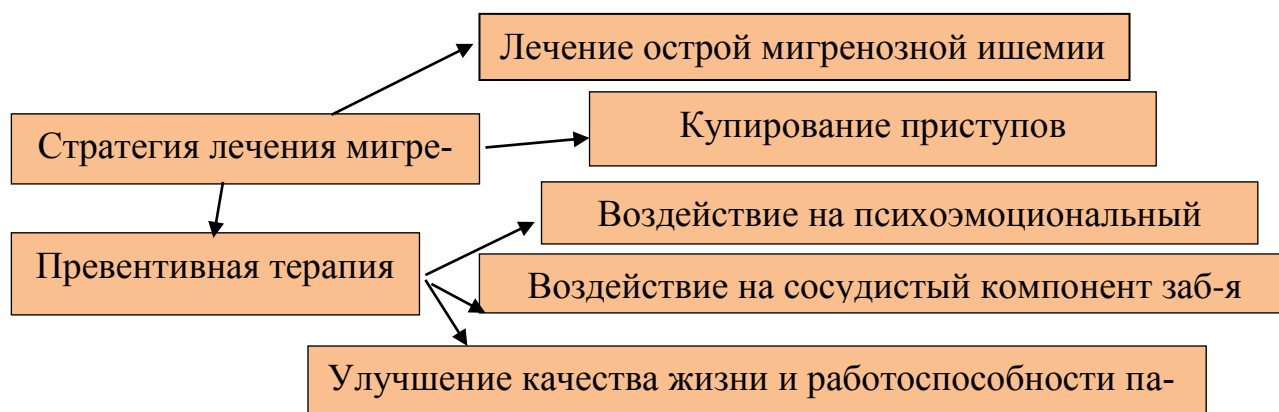


Рис. 5. Стратегия лечения мигрени и её осложнённых форм

Для купирования мигренозного приступа, каждая группа больных была разделена на 3 подгруппы: 1-подгруппа – больные, получившие базисную терапию – препараты триптанов (Т. Суматриптан 100 мг) и НПВП (инфулган 1000 мг/100,0 мл); 2-подгруппа – к базисной терапии была добавлена антиконвульсантная терапия (АКТ – конвулекс 1000 мг/5,0 мл); 3-подгруппа – больные с тяжелыми, трудно купируемыми мигренозными приступами, получали АКТ, глюкокортикоиды (ГКС – дексаметазон до 12 мг инфузионно) на фоне базисной терапии. При выраженной тошноте и рвоте использовали метаклопрамид до 4,0 мл.

Результаты лечения оценивали по коэффициенту качества (КК) назначенной терапии согласно формуле: $КК = (T1-T2)/T1 \times 100\%$, где T1-количество пациентов до лечения; T2-количество пациентов после лечения. При улучшении признаков на 20 – 30% КК рассматривался как незначительное улучшение, 35 – 50% как умеренное улучшение, 51% и выше эффективное лечение, а КК 0 – 20% принимали за неэффективную терапию. Динамику купирования мигренозных приступов анализировали по опроснику ID-migraine, трехмерной, лицевой шкалам боли и клинко-неврологическим изменениям.

Сравнение КК купирования между подгруппами, показало недостаточную эффективность при использовании препаратов триптана и НПВП у больных с осложнёнными формами мигрени в период обострения приступов. Раннее добавление АКТ при мигренозном статусе, АКТ и ГКС при хрониче-

ской мигрени эффективно купировало пароксизм, восстанавливал повседневную трудовую активность, и улучшал качества жизни как в психологическом, так и в физическом плане, что является необходимым для профилактики возможного острого и/или хронического сосудистого дефицита.

Динамика терапии острого периода мигренозного инсульта наблюдалась по двум подгруппам – 1-подгруппа, сравнительная – 20 (37,7%) пациентов, получившие базисное лечение ишемического инсульта (противоотечные, препараты улучшающие реологию крови и нейропротекторы); 2-подгруппа, основная, 33 (62,3%) больных, получившие стероидные (дексаметазон до 12 мг/сутки) и нестероидные противовоспалительные (инфулган 1000 мг/100,0 мл) препараты короткими курсами (1-3 суток) на фоне базисной терапии. По результатам NIHSS и скандинавской шкале наблюдали достоверное улучшение степени неврологического дефицита во 2-подгруппе ($P < 0,001$) с повышением эффективности лечения до 90%. Добавление НПВП и ГКС на фоне базисной терапии улучшало психоэмоциональный фон – больше половины пациентов чувствовали отсутствие депрессии (54,5%) и тревоги (69,7%). По доплеровским снимкам во 2-подгруппе в динамике наблюдали улучшение кровотока и тонуса в интракраниальных сосудах, отсутствие асимметрии сторон, турбулентности кровотока по сравнению с 1-подгруппой. Однако ангиодистония, элементы венозной дисциркуляции сохранялись даже при добавлении ГКС и НПВП, что требовало продолжения терапии в домашних условиях. Полученные результаты подтверждали, что базисная терапия, используемая при ишемических инсультах немигренозного генеза, является недостаточно эффективной на стадии острого мигренозного инсульта и требует необходимого добавления ГКС и НПВП на ранних стадиях заболевания, короткими курсами. На фоне превентивной терапии с продолжительностью до 3-х мес, в динамике клинического течения в 1-подгруппе (использовали селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) – пароксетин 20 мг/сутки) наблюдали достоверное снижение продолжительности пароксизмов при хронической мигрени ($P < 0,01$), а частоты приступов при мигренозном статусе ($P < 0,01$) и хронической мигрени ($P < 0,05$); во 2-подгруппе (пароксетин 20 мг/сутки и β – блокатор, бисопролол 5 мг/сутки) достоверно уменьшалась продолжительность мигренозных пароксизмов во всех обследуемых группах, а частота приступа уменьшилась у больных с мигренозным инсультом ($P < 0,001$) и мигренозной энцефалопатией ($P < 0,001$). В 3-подгруппе (к двум предыдущим препаратам был добавлен цитиколин 1000 мг/сутки, per os) отмечали достоверное снижение, как частоты, так и продолжительности мигренозных приступов в основной группе, которые были сопоставимы с группой НОМ (табл. 8).

По шкале MIDAS в 1-подгруппе достоверного улучшения тяжести состояния не наблюдали, тогда как в 3-подгруппе отмечалось уменьшение ГБ и улучшение трудоспособности. При мигренозном инсульте во 2-подгруппе состояние тяжести оставалось средней III степенью, в то время как в 3-

подгруппе практически у всех (100%) больных состояние тяжести оценивалось как II умеренная степень (табл. 9).

Таблица 8

Динамика клинического течения осложнённых форм мигрени

Группы		НОМ	MS	ХМ	МИ	МЭ
Продолжительность приступа	До леч	5,8±0,23	58,2±1,9 ^{^^}	16,2±0,26	6,6±0,28	7,1±0,39
	1-п/гр	5,1±0,28*	55,4±2,8 ^{^^}	14,4±0,28 ^{***^^}	6,7±0,24 ^{^^}	6,2±0,53
	2-п/гр	4,5±0,23**	42,9±2,3 ^{***^^^}	11,4±0,17 ^{***^^^}	3,8±0,15 ^{***^}	3,5±0,29 ^{***^}
	3-п/гр	1,6±0,12***	17,9±0,98 ^{***^^^}	15,4±0,30 ^{*^^^}	2,1±0,12 ^{***^}	1,9±0,14***
Частота приступа	До леч	6,9±0,12	4,1±0,09 ^{^^}	3,5±0,08 ^{^^}	6,8±0,19	4,4±0,16 ^{^^}
	1-п/гр	5,7±0,15***	3,6±0,14 ^{***^^^}	3,2±0,13 ^{*^^^}	6,5±0,25 [^]	4,2±0,24 ^{^^}
	2-п/гр	5,1±0,15***	3,5±1,1	3,5±0,12 ^{^^}	3,4±0,13 ^{***^^^}	2,7±0,19 ^{***^^^}
	3-п/гр	2,1±0,15***	1,6±0,10 ^{***^}	1,5±0,09 ^{***^^}	2,3±0,14 ^{***}	1,5±0,09 ^{***^^}

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями до лечения (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001) ^- достоверно по сравнению с показателями группы НОМ (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001)

Таблица 9

Динамика результатов анализа степени тяжести осложнённых форм мигрени по шкале MIDAS (по баллам)

Группы	До леч	1-подгруппа	2- подгруппа	3- подгруппа
НОМ	13,2±0,41	12,2±0,53	10,4±0,52 ^{^^}	5,1±0,19 ^{^^}
MS	22,1±0,30***	18,6±0,36 ^{***^^^}	15,1±0,67 ^{***^^^}	9,7±0,43 ^{***^^^}
ХМ	19,5±0,42***	18,2±0,51 ^{***^}	15,3±0,44 ^{***^^^}	7,8±0,41 ^{***^^^}
МИ	18,6±0,55***	13,8±0,88 ^{^^}	11,9±0,27 ^{*^^^}	8,5±0,22 ^{***^^^}
МЭ	13,4±0,35	6,8±0,89 ^{***^^^}	5,4±0,27 ^{***^^^}	5,2±0,22 ^{***^^^}

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями группы НОМ (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); ^- достоверно по сравнению с показателями до лечения (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001)

При анализе психоэмоциональной сферы отмечалось достоверное уменьшение субклинической депрессии на фоне биспролола и пароксетина (2-подгруппа) у больных с мигренозным статусом (P<0,01), хронической мигренью (P<0,001) и мигренозным инсультом (P<0,05); умеренной тревоги у больных с хронической мигренью (P<0,05) и мигренозной энцефалопатией

($P < 0,001$). Добавление цитиколина показало достоверное улучшение психоэмоционального фона с повышением КК терапии до 80%.

Анализ когнитивных функций у обследованных больных в динамике показал достоверное уменьшение времени проведения по методам счет по Крепелину и корректурной пробе у больных с мигренозным инсультом ($P < 0,001$) и мигренозной энцефалопатией ($P < 0,001$) во 2-подгруппе, однако, в 3-подгруппе отмечали достоверное уменьшение как времени проводимой пробы, так и количества допускаемых ошибок у всех больных основной группы.

По методу М. П. Кононовой в 3-подгруппе наблюдали достоверное улучшение устойчивости и распределения внимания, по сравнению с 1- и 2-подгруппами, статистически не отличающиеся от группы НОМ. Кратковременная память у больных с мигренозным статусом в динамике лечения поддавалась достоверному улучшению ($P < 0,001$) во 2-подгруппе, сопоставимая с группой НОМ. Однако, при хронической мигрени, мигренозном инсульте и мигренозной энцефалопатии полученные результаты оказались недостоверными по сравнению НОМ. В отличие от этого, в 3-подгруппе больные отмечали улучшение памяти на фоне продолжительного применения нейропротективной терапии. Похожие результаты были получены в динамике анализа скорости обработки информации и долговременной памяти.

По данным доплерографии церебральных сосудов в 1-подгруппе основной группы положительной динамики сосудистых изменений практически не наблюдали. Во 2-подгруппе отмечалось улучшение перфузии и спектрального расширения сосудов при хронической мигрени и мигренозном статусе, однако при мигренозной энцефалопатии и мигренозном инсульте результаты оставались недостоверными. В 3-подгруппе уровень КК повысился в среднем на 76,4% с восстановлением перфузии мозга при хронической мигрени, мигренозном статусе и мигренозном инсульте, однако при мигренозной энцефалопатии КК не превышал 60%. Гипотония сосудов плохо поддавалась терапии – эффективность КК не превышала 40% при мигренозном инсульте и 50% при мигренозной энцефалопатии.

Таким образом, для уменьшения частоты и длительности приступов, профилактики трансформации мигренозных пароксизмов в сосудистые осложнения при мигренозном статусе и хронической мигрени целесообразно раннее назначение препаратов СИОЗС (пароксетин 20 мг/сутки) и β -блокатора (бисопролол 5 мг/сутки). Для восстановления неврологического и гемодинамического дефицита при мигренозном инсульте и мигренозной энцефалопатии необходимо длительное использование нейропротективных препаратов (цитиколин 1000 мг/сутки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертационной работе на соискание доктора медицинских наук (DSc) на тему: «Клинико-гемодинамические и некоторые биохимические особенности развития осложнённых форм мигрени, вопросы диагностики и лечебной тактики» представлены следующие выводы:

1. Наличие ауры, продолжительный анамнез, частые и продолжительные мигренозные приступы, укорочение времени светлых промежутков являются предопределяющими и отягощающими факторами, ухудшающими клиническое течение и психоэмоциональный фон, как при неосложнённых, так и осложнённых формах мигрени, с прямой корреляционной связью частоты и длительности приступа с развитием сосудистых осложнений ($r=0,53$), и отрицательной корреляционной связью длительности заболевания и возраста больных с тяжестью клинического течения ($r=-0,32$), которые способствуют развитию острой и хронической мозговых ишемий, по причине ангиодистонии (вазодилатации/вазоспазма).

2. Проведенное исследование пациентов с мигренью показало прямую корреляционную связь патологии психоэмоционального состояния с интенсивностью ($r=0,53$), длительностью ($r=0,47$) и частотой ($r=0,57$) ГБ, дисфункция которой усугубляла когнитивный дефицит, снижала повседневную активность, качества жизни, трудоспособность пациентов и клиническое течение заболевания, замедляла восстановление утраченных неврологических функций, свидетельствующие о диффузном сосудистом поражении головного мозга в отличие от неосложнённых форм мигрени.

3. Осложнённые формы мигрени, не зависимо от наличия ауры, могут стать причиной когнитивных дисфункций – нарушения распределения (29,2% больных), переключения (17,8% больных), объема (18,9% больных), концентрации (30,5% больных), устойчивости внимания (до 20%), а также снижения кратковременной памяти (до 2,1 балла), устойчивости долговременной памяти (от 75% до 30%) и скорости обработки информации (36,2% больных), влияющие на структурно-функциональное состояние ЦНС, тем самым, выявленные «стратегические» очаги не могут объяснить четкую локализацию нарушений когнитивных функций, что указывает на «диффузность» поражения головного мозга, без их четкой зональности.

4. Состояние биоэлектрической активности головного мозга при мигрени является объективным индикатором развития острого и хронического сосудистого дефицита при мигрени: десинхронные изменения (III-тип) определяют средний риск (HRVD=3,0), выраженная дезорганизация (IV-тип) – высокий риск (HRVD=5,0), грубые дезорганизованные волны (V тип) – очень высокий риск (HRVD=5,0+). Установлена корреляционная связь между IV и V типами ЭЭГ и когнитивной дисфункцией: слабая при мигренозном статусе ($r=0,28$), средняя при хронической мигрени ($r=0,36$), сильная при мигренозном инсульте ($r=0,84$) и мигренозной энцефалопатии ($r=0,78$).

5. Установлена характерная особенность гемодинамических изменений между группами: повышение тонуса с наличием признаков гиперперфузии в бассейне НСА (86,1%) и ПМА (78,5%) при мигренозном статусе; снижение тонуса с превалированием гипоперфузии в ЗМА (42,7%) и ПМА (37,8%) при хронической мигрени; снижение тонуса и кровотока в ЗМА (51,0%) с асимметрией сторон при мигренозном инсульте; снижение тонуса и гипоперфузия в НСА (85,9%) и ПМА (67,6%) при мигренозной энцефалопатии. Снижение индексов резистивности Пурселлота ($<0,57$), пульсативности Гослинга ($<1,05$), коэффициента Овершута ($КО < 1,23$), наличие венозной дисциркуляции прогнозируют острый и хронический цереброваскулярный дефицит у больных с мигренью.

6. Мигренозные приступы, не зависимо от их вариантов течения, по причине наличия сосудистого компонента, могут формировать единичные субкортикальные очаги энцефаломалации при мигренозном статусе ($P < 0,01$); такие же и множество очагов в субкортикальных ($P < 0,01$) и перивентрикулярных областях при хронической мигрени ($P < 0,001$) (1-3 мм); острые лакунарные очаги инфарктов (>5 мм) при мигренозном инсульте ($P < 0,001$); очаги лейкоариоза в перивентрикулярных и субкортикальных областях при мигренозной энцефалопатии ($P < 0,001$). Очаги ишемии имели прямую корреляционную связь с психоэмоциональными ($r=0,58$), вегетативными ($r=0,43$) и психоповеденческими дисфункциями ($r=0,53$), являясь причиной развития энцефалопатии мигренозного генеза.

7. Накопление ТС и СС генотипов ($t=6.4$; $p < 0.005$ и $t=9.6$; $p < 0.005$), увеличение С аллели ($OR=6,16$; $\chi^2=74,56$; $p < 0,001$) генетического полиморфизма (T779C) rs1800857 гена CCKAR; увеличение G аллели ($OR=3,002$; $\chi^2=22,31$; $p < 0,00001$) и генотипов GA и AA ($OR=10,503$; $\chi^2=60,36$; $p < 0,00001$) полиморфизма G684A rs1043994, гена NOTCH3; превалирование гетерозиготного СТ ($OR=7.45$; $p < 0,0001$) и гомозиготного ТТ генотипов ($OR=37.18$; $p < 0,0001$), преобладание носительства Т-аллели по маркерному локусу С677Т гена MTHFR выявили статистически достоверное влияние на шансы развития мигрени в узбекской популяции.

8. Выявлены ассоциации СС генотипа гена CCKAR ($p < 0.0001$), с наибольшим превалированием при МА ($OR=11,85$); А аллели и GA генотипа гена NOTCH3; гомозиготного генотипа СС ($OR=8,64$) гена MTHFR практически не имея разницу при мигрени с аурой и без ауры.

9. Анализ распределения частот аллелей и генотипов по группам показал: носительство С аллели, СС и СТ генотипа, с наибольшим риском СС генотипа по маркерному локусу Т779С гена CCKAR; преобладание Т аллели и СТ генотипа по маркерному локусу С677Т гена MTHFR; преобладание носительства G аллели и GA генотипа по маркерному локусу G684A гена NOTCH3 увеличивает шанс развития сосудистых осложнений при мигрени.

10. Разработанный алгоритм комплексного дифференцированного (клинико-неврологического, нейрофизиологического, нейровизуализационного, гемодинамического, молекулярно-генетического) диагностирования способ-

ствуется раннему и своевременному прогнозированию сосудистых осложнений мигрени – мигренозного инсульта и мигренозной энцефалопатии.

11. Использование НПВП и ГКС в стадии острого сосудистого дефицита при мигренозном инсульте на фоне базисной терапии будет способствовать раннему восстановлению утраченного неврологического, когнитивного дефицита и улучшит гемодинамику головного мозга, тем самым уменьшая инвалидизацию пациентов молодого, трудоспособного возраста.

12. Для уменьшения частоты, длительности приступов, и профилактики острых и хронических сосудистых осложнений при мигренозном статусе и хронической мигрени целесообразно раннее назначение препаратов СИОЗС и β -блокатора; для превентивной терапии сосудистых осложнений (мигренозный инсульт, мигренозная энцефалопатия) необходимо использование нейропротективных препаратов, с целью восстановления метаболических и дегенеративных изменений головного мозга сосудистого генеза.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc. 27.06.2017. Tib.31.01 AT THE TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

SANOEVA MATLYUBA JAKHONKULOVNA

**CLINICAL HEMODYNAMIC AND SOME BIOCHEMICAL FEATURES
OF THE DEVELOPMENT OF COMPLICATED FORMS OF MIGRAINE,
ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS**

14.00.13 – Neurology

**ABSTRACT
DOCTORAL (DSc) DISSERTATION IN MEDICAL SCIENCES**

Tashkent - 2020

The topic of the doctoral dissertation (DSc) was registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2017.3.DSc/Med. №234.

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) is available on the web page of the Scientific Council (www.tipme.uz), the Information-education Portal “Ziyonet” (www.ziyonet.uz) and www.bsmi.uz.

Scientific consultant:

Saidvaliev Farrukh Saidakramovich

Doctor of medical sciences, Professor

Official opponents:

Madjidova Yakutkhon Nabievna

Doctor of medical sciences, Professor

Djurabekova Aziza Takhirovna

Doctor of medical sciences, Professor

Boboyev Abduqodir Tukhtaboevich

Doctor of medical sciences, Professor

Leading organization:

University of Health Sciences, Istanbul, Turkey

The dissertation will be defended on "____" _____ 2020 at ____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04 / 30.12.2019. Tib.30.03 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address 700007, 51 Parkent st., Mirzo-Ulugbek district, Tashkent city; Tel/Fax: +998 (71) 268-17-44 / +998 (71) 268-29-10; +998 (71) 268-17-44).

A doctoral dissertation (DSc) is available at the Information Resource Center of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered for No. ____). (Address 700007, 51 Parkent st., Mirzo-Ulugbek district, Tashkent city; Tel/Fax: +998 (71) 268-17-44 / +998 (71) 268-29-10; +998 (71) 268-17-44).

Abstract of dissertation «____» _____ 2020 year

(Mailing protocol № «____» from «____» _____ 2020 year)

Kh.A. Akilov

Chairperson of the Scientific Council for Award
Degrees, MD, professor

N.N. Ubaydullaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council for
Awarding degrees MD, professor

B.G. Gafurov

Chairperson of the Scientific Seminar at the Scientific
Degree Award Board, MD, professor

INTRUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research is to study the role of clinical, neurophysiological, hemodynamic, molecular and genetic, and neuroimaging features of complicated forms of migraine with the development, based on the data obtained, of algorithms for differential diagnosis and preventive therapy.

The tasks of the research are:

- to identify the features of clinical and neurological, neuropsychological, cognitive and neurophysiological changes in complicated forms of migraine;

- to identify qualitative and quantitative features of hemodynamic and neuroimaging changes in complicated forms of migraine in comparison with the indicators of patients with uncomplicated forms of the disease;

- to assess the degree of correlation between clinical and neurological, neuropsychological, hemodynamic and neurophysiological signs of complicated forms of migraine.

- to develop an algorithm for differential diagnosis in complicated forms of migraine to predict possible vascular complications of the disease;

- to identify the Association of molecular genetic polymorphisms of certain genes (MTHFR, CCKAR, NOTCH3) with the development of migraine and its complicated forms in patients of the Uzbek population;

- to evaluate the Association of genetic polymorphisms MTHFR, CCKAR, NOTCH3 with the development of migraine with aura and migraine without aura in patients of the Uzbek population;

- to develop a method for predicting acute and chronic brain ischemia in migraines;

- to develop an algorithm for differentiated treatment of complicated forms of migraine.

The object of the research were 370 patients, age from 16 to 56 years, who received outpatient and inpatient treatment at the regional multidisciplinary clinical hospital of Bukhara, Bukhara branch of the Republican scientific and practical center of Ambulance Service, and private clinics by named "Bukhara medical-pharmaceutical service" in 2014-2018.

Scientific novelty of the research is as follows:

- for the first time, clinical, neurophysiological, neuroimaging, hemodynamic, molecular and genetic features of complicated forms of migraine have been substantiated;

- cognitive dysfunction in complicated forms of migraine have been justified: migraine status, chronic migraine, migraine stroke, and migraine encephalopathy;

- a method for predicting vascular complications of migraine have been proposed based on the analysis of qualitative and quantitative properties of blood flow, reactive and autoregulatory state of blood vessels, as well as reserve abilities of the brain;

- the role of migraines in the development of chronic brain ischemia is proved, and based on the results obtained, a method for predicting chronic brain

ischemia have been proposed;

- for the first time, the role of genetic polymorphism (T779C) rs1800857 of the CCKAR gene, polymorphism (G684A) rs1043994 of the NOTCH3 gene, and polymorphism C677T of the MTHFR gene on the chances of developing migraine and its complicated forms in the Uzbek population have been proved;

- the Association of genotypes of the CCKAR gene, NOTCH3 gene, MTHFR gene with the development of migraines with aura and migraines without aura have been established;

- a method of differentiated therapy of migraine attacks have been proposed, based on the results of clinical and neurological, hemodynamic and neuroimaging studies.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the evolution of the clinical and neurophysiological, hemodynamic, neuroimaging, molecular and genetic studies and the analysis of differential preventive therapy: the methodological guide "Algorithm for the diagnosis of complicated forms of migraine" was approved (Certificate No.8n-d/143 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 09 October 2020). This methodological recommendation has made it possible to early of diagnostics of complicated forms of migraine; the methodological guide "Express diagnostics of complicated forms of migraine" was approved (Certificate No.8n-d/143 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 09 October 2020). This methodological recommendation has made it possible to early diagnostics in outpatient for early detection of preventive therapy. the methodological guide "Algorithm for the differentiated therapy of complicated forms of migraine" (Certificate No.8n-d/143 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 09 October 2020). This methodological recommendation has made it possible to early detection and timely selection of preventive therapy. The results of the study of clinical and hemodynamic, biochemical features of complicated forms of migraines, issues of diagnosis and optimization of treatment tactics have been implemented in practical health care, in particular, the city Yangier and Bukhara medical associations, Sirdara region, 1-clinic of the Samarkand medical Institute, Navoi and Gulistan multi-specialty city Central clinics (Certificate No.8n-z/159 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 24 November 2020). Implementation of the results obtained in practical health care contributes to early rapid diagnosis, as well as the development of diagnostic algorithms and differentiated therapy.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 55 scientific works were published. Of these, 16 articles were published in scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 13 in republican and 5 in foreign journals (2 – Scopus-Q4 journals, 1 – a journal with an impact factor of 8.041), and there are 3 patents for inventions were developed.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 200 pages.

НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Саноева М.Ж. Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. МПК C01N33/48 Способ прогнозирования сосудистых осложнений мигрени. Патент. Регистрационный номер №IAP2019 0481, 2020 г.
2. Саноева М.Ж., Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. МПК C01N33/48 Способ прогнозирования хронической ишемии мозга при мигрени. Патент. Регистрационный номер №IAP2019 0499, 2020 г.
3. Саноева М.Ж. Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. МПК F61K31/245 Способ дифференцированного лечения мигренозного инсульта. Патент. Регистрационный номер №IAP2020 0116, 2020 г.
4. Саноева М.Ж., Саидвалиев Ф.С. Мигрень – современный подход к патогенезу и критериям диагностики // Неврология. - Ташкент, 2016. - №3(67). - С.43-47 (14.00.00., №4).
5. Саноева М. Ж. Коморбидность – гипертоническая болезнь и мигрень: особенности клинического течения и сосудистых изменений, подход к медикаментозной терапии // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2018. - №1. - С. 22-26 (14.00.00., №7).
6. Саноева М.Ж. Особенности изменения глазного дна при ассоциированной мигрени // Неврология. – Ташкент, 2018. - №2(74). - С. 8-10 (14.00.00, №4).
7. Рахимбаева Г.С., Саноева М.Ж. Мигрен ва унинг асоратлари. Тарихга назар // Медицинский журнал Узбекистана. – Тошкент, 2018. – 3-сон. – 66 – 74б (14.00.00., 8-сон).
8. Саноева М.Ж., Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. Оценка работоспособности больных с осложненными формами мигрени по шкале MIDAS // Euro-reanmultisciencejournal (EMSJ). – 2019. - №28. - Р. 9-12 (14.00.00, №4.)
9. Саноева С.Ж., Жураева Г.Б., Мухидова Г.Х. Депрессия как предиктор осложнённых форм мигрени // Тиббиётда янги кун. – Бухара, 2018. -№3(23). - С.83-89 (14.00.00., №28.).
10. Саноева М.Ж. Возрастной скрининг клинического течения некоторых форм осложнённых мигреней в условиях амбулаторного осмотра // Тиббиётда янги кун. – Бухара, 2019. - №3(27). - С. 227-232 (14.00.00, №28.).
11. Саноева М.Ж. Менеджмент когнитивной функции при сосудистых осложнениях мигрени. Сравнительный анализ, диагностика, клинический подход // Неврология. – Ташкент, 2019. - №4(80). - С. 17-21 (14.00.00, №4.).
12. Саноева М.Ж., Гулова М.А., Саидвалиев Ф.С. Оценка клинического течения гемикрании при осложнённых формах мигрени // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2019. - №4(115). - С. 133-137 (14.00.00. №19.).
13. Sanoeva Matlyuba, Saidvaliev Farukh, Rakhimbayeva Gulnara, Gulova Munisakhon, Avezova.Mekhrinis Peculiarities of Clinical and Hemodynamic

Manifestations of Migraine Strokes // International Journal of Psychological Rehabilitation. – 2020. - Vol.24. Issue 02. - P. 350-358. SCOPUS/Q-4.

14. Matlyuba Sanoeva, Saidvaliev Farruh, Inoyatov Amrillo, Munisakhon Gulova, Mekhriniso Avezova. Comparative Analysis of Cognitive Function at Vascular Complications of Migraine. (Diagnosis and Clinical Approach) // Journal of Critical Reviews. – 2020. - Vol.7, Issue 03. - P. 425-430. SCOPUS/Q-4.

15. Саноева М.Ж. Клинические и гемодинамические корреляты мигренозных инсультов // Неврология. – Ташкент, 2020. - №1(81). - С. 11-15. (14.00.00, №4).

16. Sanoeva M.J. Electroencephalographic Correlates of Certain Complicated Forms of Migraine // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – США, 2020. - №10 (5). – P.314-317. DOI: 10.5923-j.ajmms.20201005.08 (Open Access). P.314-317 (14.00.00; №2).

17. Саноева М.Ж. Мигреннинг асоратларида электроэнцефалографик кўрсаткичларнинг ўзига хос хусусиятлари, аналитик таҳлил // Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2020. – 2-сон(94). – 83 – 876 (14.00.00, 20-сон).

18. Гулова М.А., Саноева М.Ж. Особенности клинического течения хронической мигрени. Клинико-инструментальный анализ // Неврология. – Ташкент, 2020. №2(82). - С. 14-18 (14.00.00, №4.).

19. Matlyuba Sanoeva, Munisakhon Gulova, Rakhimbayeva Gulnora Saidvaliev Farruh, Mekhriniso Avezova. Modern Approach to the problem of diagnosis of chronic migraine // World journal of pharmaceutical research. – Индия, 2020. – Vol. 9, Issue 9. - P. 75-86. ISSN 2277 – 7105. SJIF Impact Factor 8.084

II бўлим (Часть II; Part II)

20. Саноева М. Ж., Саидвалиев Ф. С. Мигрень – вчера, сегодня, завтра. Современный взгляд на проблему // Международный неврологический журнал (MNJ). – Харьков, 2016. №8(86). С.72-78.

21. Саноева М.Ж. Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. Современный взгляд к проблеме мигрени (Обзорная статья) // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – Челябинск, 2016. - Т.3, №3(14). - С. 59-66.

22. Sanoyeva M.J, Saidvaliyev F.S. Depression as one of the reasons that aggravate the symptoms of complicated forms of migraine and the pathogenetic approach to its manifestations // Science of the XXI century: problems and prospects of researchers. – Poland, 2017. - Vol.3. - P. 6-10.

23. Саноева С.Ж., Жураева Г.Б., Мухидова Г.Х. Клинические особенности развития депрессии как предиктора осложнённых форм мигрени // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – Челябинск, 2018. - Т.1. - №3(22). - С.29-36.

24. Саноева М.Ж. Особенности изменения глазного дна при мигрени // Современные технологии в офтальмологии. – Россия, 2018. №1. - С. 303-306.

25. Саноева М.Ж., Саидвалиев Ф.С. Клинические особенности развития депрессии как предиктора осложнённых форм мигрени // Национальный неврологический журнал. - Азербайджан, 2018. – спец. вып. - С.78-81.

26. Гулова М., Саноева М. Саидвалиев Ф. Особенности клинического течения осложнённых форм мигрени по результатам опросника ID- migraine // Мультидисциплинарный научный журнал «АРХИВАРИУС». Сборник научных публикаций, «НАУКА В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ». – Киев, 2019. - №9(42). –С.22-26.

27. Гулова М.А., Саноева М.Ж., Саидвалиев Ф.С. Течение мигренозного пароксизма при осложнённых формах мигрени как социальная проблема человечества // Вестник Биомедицина и Социология. – Ташкент, 2019. - Vol.4 - №4. - С.30-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-4-30-33>.

28. Саноева М.Ж., Гулова М.А. Возрастные особенности клинического течения некоторых осложнённых форм мигреней // «Наука и общество в эпоху перемен» материалы V Международной научно-практической конференции, г.Уфа. – 2019. - С.15-19.

29. Саноева М.Ж., Гулова М.А. Особенности применения опросника ID-migraine и шкалы MIDAS при оценке работоспособности больных с осложнёнными формами мигрени в возрастном аспекте // Евразийский Вестник Педиатрии. – Ташкент, 2019. - №2(2). - С.72-78.

30. Sanoeva Matlyuba Administration of AbobotulinumtoxinA (Disport) as a Principal New Approach to the Treatment of Complicated Forms of Migraine // Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins Abstract ID 3178. - Madrid, Spain, 2017. - Vol 123S.

31. Sanoeva M. Manifestation of restless legs syndrome and its influence on the clinical course of associated migraine // 21st International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. Abstract Number: 642. - Vancouver, British Columbia, Canada, 2017.

32. 12. Sanoeva M., M. Gulova, M. Avezova. Assessment of Psychopathological State of Patients with Complicated Forms of Migraine, Depending of the Nature of Headaches // 3rd Congress of the European Academy of Neurology. Abstract POD 409- Amsterdam, 2017. – P.24-27.

33. Саноева М., Саидвалиев Ф., Гулова М. Новый подход к профилактической терапии осложнённых форм мигрени // Маджидовские чтения. Неврология. – Ташкент, 2018. №4(76). - С.108.

34. Саноева М., Гулова М., Саидвалиев Ф., Авезова М. Сравнительная характеристика клинико-неврологических изменений осложнённых форм мигрени. Маджидовские чтения. Неврология. – 2018. №4(76). С.108 №4(80). С.108.

35. Авезова М. Р., Атамурадов С. С., Гулова М. А., Саноева М. Ж. Саидвалиев Ф. С. Особенности клинических проявлений мигрени при осложнённых её формах: Мигренозный статус, Хроническая мигрень, Мигренозный инсульт: Сб.: III Международной научно-практической конференции «Акту-

альные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург, 2018. – С. 768-770.

36. Гулова М. А., Аvezова М. Р., Саноева М. Ж., Саидвалиев Ф. С. Особенности клинического течения мигрени у больных с гипертонической болезнью (коморбидность) и пути их медикаментозной коррекции: Сб.: III Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург, 2018. – С. 547-550.

37. Саноева М. Ж. Коморбидность: гипертоническая болезнь и мигрень, особенности сосудистых изменений // Кардиология Узбекистана, Материалы конференции кардиологического общества Узбекистана. – Ташкент, 2018. – С.61-65.

38. Саноева М.Ж. Гипертоническая болезнь и мигрень – коморбидность, особенности клинического течения и пути их медикаментозной коррекции // Кардиология Узбекистана. Материалы конференции кардиологического общества Узбекистана. – Ташкент, 2018. – С. 144-145.

39. Саноева М.Ж. Клинические и гемодинамические особенности течения мигренозных инсультов и пути совершенствования медикаментозной коррекции // III-й Конгресс Тюркоязычных стран мира. – Бухара, 2018. – С. 48

40. Sanoyeva M., Gulova M., Saidvaliev F. Cognitive dysfunction as one of the symptoms of manifestations of complicated forms of migraine. POD087 // 4th Congress of the European Academy of Neurology. - Lisbon, Portugal, 2018. – P. 585.

41. Sanoyeva M., Gulova M., Saidvaliev F., Avezova M., Kuranbayeva S. Comparative assessment of botulinumtoxin A efficiency for use in migraine status and chronic migraine. POD227 // 4th Congress of the European Academy of Neurology. - Lisbon, Portugal, 2018. – P. 591.

42. Sanoyeva M., Avezova M., Gulova M. Restless legs syndrome as a clinical manifestation of migraine attacks. POD230 // 4th Congress of the European Academy of Neurology. - Lisbon, Portugal, 2018. – P. 591.

43. Sanoyeva Matlyuba, Gulova Munisa. Features of the Clinical Course of Comorbid States: Hypertensive Disease and Migraine // 34-World Congress of Internal Medicine. - Cape Town, South Africa, 2018. – P. 357

44. Sanoyeva Matlyuba, Gulova Munisa. Comorbidity: Hypertensive Disease with Migraine Features of Vascular Changes // 34 World Congress of Internal Medicine. - Cape Town, South Africa, 2018. – P. 386

45. Sanoyeva M., Gulova M. Reduction of working ability of patients with complicated forms of migraine as medical and social problem. POD087 // Abstracts of 5rd Congress of the European Academy of Neurology. - Oslo, Norway, 2019. – P. 945.

46. Sanoyeva Matlyuba, Saidvaliyev Farrukh, Avezova Mekhrinis. Structure of Headaches in Demyelinating Diseases // International Turkic World Congress of Multiple Sclerosis. – Истамбул, Турция, 2019. - P.35-36.

47. Саноева М.Ж, Гулова М.А, Саидвалиев Ф.С. Возрастные особенности клинического течения некоторых форм осложнённых мигреней. Наука и общество в эпоху перемен // V Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2019. - С.15-19.

48. Саноева М.Ж, Гулова М.А, Саидвалиев Ф.С. Анализ снижения работоспособности больных с осложненными формами мигрени // Неврология. Маджидовские чтения. – Ташкент, 2019. - №4(80). - С. 99.

49. Гулова М.А., Саноева М.Ж, Авезова М.Р. Особенности клинического течения головных болей при осложнённых формах мигрени в возрастном аспекте // Неврология. Маджидовские чтения. – Ташкент, 2019. - №4(80). - С. 96.

50. Sanoyeva M. Zh., Saidvaliyev F.S. Features of the Development and Clinical Course of Some Complicated Forms of Migraine, Prophylaxis of Aggravating Factors: Educational and methodical guide for teachers of the Medical Academy. – Бухара, 2019. – с. 61

51. Саноева М.Ж. Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. Особенности развития и клинического течения некоторых осложнённых форм мигрени, профилактика отягощающих факторов: Учебно-методическое пособие. – Бухара, 2020. – с.63

52. Саноева М.Ж. Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. Айрим асоратланган мигрен турларининг ривожланиши ва клиник кечиши хусусиятлари, оғирлаштирувчи омиллар профилактикаси: Ўқув-услугий қўлланма. – Бухара, 2020. - б.63

53. Саноева М.Ж. Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. Алгоритм диагностики осложнённых форм мигрени: Методические рекомендации. – Бухара, 2020. – 24 с.

54. Саноева М.Ж. Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. Экспресс диагностика осложнённых форм: Методические рекомендации. – Бухара, 2020. – 24 с.

55. Саноева М.Ж. Саидвалиев Ф.С. Алгоритм дифференцированной терапии осложнённых форм мигрени: Методические рекомендации. – Бухара, 2020. – 24 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахбаротномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 4,5. Адади 100. Буюртма № 238.

Гувоҳнома № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.