

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ҚОДИРХЎЖАЕВА НИГОРА САИДГАНИЕВНА**

**БИРЛАМЧИ СУРУНҚАЛИ БОШ ОҒРИҒИ БЎЛГАН БЕМОРЛАР  
УЧУН ДАВОЛАШ ЁНДАШУВЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.13 – Неврология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БУЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Бухоро – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)**

**Қодирхўжаева Нигора Саидганиевна**

Бирламчи сурункали бош оғриғи бўлган беморлар учун  
даволаш ёндашувларини оптималлаштириш ..... 5

**Кадырходжаева Нигора Саидганиевна**

Оптимизация терапевтических подходов у пациентов с  
первичными хроническими головными болями ..... 21

**Kadyrkhodjayeva Nigora Saidganievna**

Optimization of therapeutic approaches in patients with primary chronic  
headaches ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published work ..... 43

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ҚОДИРХЎЖАЕВА НИГОРА САИДГАНИЕВНА**

**БИРЛАМЧИ СУРУНҚАЛИ БОШ ОҒРИҒИ БЎЛГАН БЕМОРЛАР  
УЧУН ДАВОЛАШ ЁНДАШУВЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.13 – Неврология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БУЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Бухоро – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.PhD/Tib644 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар**

**Прохорова Анна Владимировна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар**

**Раимова Малика Мухамеджановна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Джурабекова Азиза Тахировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот**

**С.Д. Асфендияров номли Қозоқ миллий тиббиёт университети (Қозоғистон Республикаси)**

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), E-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, веб-сайт: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), E-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилган.

(2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)



**Д.Т. Ходжиева**

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

**Н.Ш. Ахмедова**

Илмий даражалар берувчи берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

**Г.А. Ихтиярова**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Ҳозирги вақтда бош оғриғи нафақат невролог, балки умумий амалиёт шифокорларининг амалиётида энг кўп учрайдиган шикоятлардан биридир. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти маълумотларига кўра «... бош оғриғи асаб тизимининг энг кенг тарқалган касалликларидан бири ҳисобланади, ўтган йиллар давомида республика катта ёшли аҳолисининг деярли ярми камида бир марта бош оғриғини бошдан кечирганлиги тахмин қилинмоқда. Такрорий бош оғриғи хуружлари оила ва ижтимоий ҳаётга салбий таъсир кўрсатади, шунингдек ногиронлик, ҳаёт сифатининг пасайиши ва молиявий харажатлар билан боғлиқ ...»<sup>1</sup>. Европа Бош Оғриғи Федерацияси маълумотларига кўра, цефалгия ногиронликнинг энг кенг тарқалган ўнта сабабларидан бири бўлиб, ижтимоий ва иқтисодий зарарни белгилайди.

Дунё миқёсида бугунги кунга келиб, Халқаро бош оғриғи жамияти 160 дан ортиқ цефалгия турларини ажратиб кўрсатади, улар бирламчи ва иккиламчи бош оғриғига бўлинади. Халқаро экспертлар маълумотларига кўра, бирламчи бош оғриғи мустақил нозологик шакл ҳисобланиб, органик сабаби аниқланмаган ва 95-98% барча цефалгияларни ташкил қилади. Иккиламчи цефалгиялар сабаби кўплаб бошқа касалликлар симптоми бўлиши мумкин. Бирламчи бош оғриқларни даволаш икки тамойилга асосланади: бош оғриғи хуружини даволаш ва бош оғриғининг такрорланиши, интенсивлигини камайтиришга қаратилган профилактик терапия.

Бугунги кунда мамлакатимизда аҳолига тиббий хизмат кўрсатишни янги босқичга кўтариш учун, цереброваскуляр касалликлар асоратлари натижасида келиб чиқадиган ногиронликларни камайтириш мақсадида ушбу касалликка эрта ташҳис қўйиш, даволаш ва олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш борасида аниқ мақсадли ислоҳотлар амалга оширилмоқда. Шу муносабат билан соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс тадбирлар амалга оширилмоқда, хусусан «... мамлакатда тиббий ёрдам самарадорлиги, унинг сифати ва фойдаланиш имкониятларини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш; патронаж хизмати ва самарали клиник кўрикдан ўтказишнинг самарали моделларини яратиш орқали диагностика ва даволашнинг юқори технологияли усулларини жорий этиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...»<sup>2</sup>. Шу боисдан, тиббий хизмат сифатини янги босқичга кўтариш, хусусан, цефалгияни ташҳислаш ва даволаш бўйича замонавий тиббий хизмат даражасини ошириш ва юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатишда замонавий технологиялардан фойдаланиш, айниқса, катталар ёшдагилар орасида, ногиронлик ва ўлимни камайтириш зарур. Даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш жуда муҳимдир.

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сонли «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Диссертация иши республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бирламчи бош оғриқлар шакли 95-98% ҳолатларда учрайди. Улардан 78% и зўриқиш бош оғриғини ташкил қилади. Эпидемиологик текширувларнинг натижалари шуни кўрсатадики, эпизодик зўриқиш бош оғриқлари 24-37% беморда ойига бир неча марта кузатилса, 10% беморда ҳар ҳафтада кузатилган, 4-5% аҳоли сурункали бирламчи бош оғриқлари билан ҳасталанганлар бўлиб (Lanteri-Minet M. et al., 2003; Dodick D.W., 2006), шулардан 0,4-2,4% гача беморларда сурункали мигрен кузатилган [Katsarava et al., 2008; Scher et al., 2009]. 95-98% ҳолларда сурункали кундалик бош оғриқларининг асосий сабабчиси сурункали мигрен, сурункали зўриқиш бош оғриғи ва абзус цефалгиялардир ва фақатгина 2-5% ҳоллардагина бош оғриғи симптоматик бўлиши мумкин. (Табеева Г.Р., Вейн А.М., 2000; Dodick D.W., 2006).

Ўзбекистон Республикасида сурункали мигрен эпидемиологияси ва клиник кечиши Гафуров Б.Г. (2009) ишларида кўрсатилган, мигренда бош мия томирлари ва эндотелий аномалияси Раҳматуллаева Г.К. (2018) ишида тасдиқланган, болалар мигренининг иммунологик жиҳатлари хусусиятлари Маджидова Ё.Н. ва Алиджанова Д.А. (2019) илмий-тадқиқот ишларида берилган. Шунингдек, ирсий омил ва ангиодисплазиянинг цефалгик синдром ривожланишидаги ўрни Суннатов Р.Ж. (2013), Халимова Х.М. ва Якубова М.М. (2014) илмий-тадқиқот ишларида батафсил ёритилган, асоратли кечувчи мигрен шаклларида гемодинамик, клиник ва баъзи биокимёвий ривожланишлар ўзига хослиги, уларни даволаш ва ташҳислаш масалалари Саноева М.Ж. ва Раҳимбаева Г.С. илмий ишларида ёритилган. Ўрганилган илмий тадқиқот ишлар сони кўплигига қарамай, сурункали бош оғриқларининг ташҳиси ва адекват терапиясига Ўзбекистонда етарли эътибор ажратилмагани боис, бу патологияни ўрганиш долзарб ҳисобланади. Шу сабабли янги самарали даво усулларини ишлаб чиқишга зарурат мавжуд.

Муаллифларнинг фикрига кўра, бирламчи сурункали бош оғриқлари, даволаниш билан боғлиқ катта харажатларга ва қисман ёки узоқ муддатли ногиронликка олиб келади. Муаммонинг аҳамияти туфайли терапиянинг янги

ва янада самарали усулларини ишлаб чиқиш зарурати туғилади. Сурункали кундалик бош оғриқлар узок муддатли ногиронликнинг энг кўп тарқалган сабабларидан бири бўлиб, беморларнинг касбий ва кундалик фаолиятида дезадаптацияга ва ҳаёт сифатининг пасайишига олиб келади (Colas R. et al., 2004; Осипова В.В., 2015).

Сурункали бош оғриқлар этиопатогенезида психоэмоционал ўзгаришлар иштирок этади (Welch K.M., Goadsby P.J., 2012; Silberstein S.D., 2017). Бундай тадқиқотлар камлиги ва номувофиқлиги туфайли амалиётчилар сурункали бош оғриғи бўлган беморларда, коморбид руҳий касалликларни қанчалик мунтазам равишда аниқлашлари ва даволашларини айтиш қийин (Яхно Н.Н. ва ҳаммуал., 2000; Dodick D.W., 2016).

Кўпчилик муалифлар сурункали мигрен ва сурункали зўриқиш бош оғриқларининг клиникаси, патофизиологик механизмлари ва даволаш усулларини келтиришган, аммо Ботулотоксин А типи билан (БТХ-А) инъекция ёрдамида ишлаб чиқилган схемалар келтирилмаган (Алексеев В.В., 2006; Артеменко А.Р., 2009).

Бирламчи ва симптоматик бош оғриқларини ташхислаш усуллари ёки шифокор билими етарли бўлмагани сабабли, асосланмаган ташхислар кўпайиши, ноўрин даволаш тактикасининг қўлланилиши, ўз навбатида бош оғриқларнинг сурункали шаклга ўтишга сабаб бўлади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясида «Бирламчи сурункали бош оғриғи бўлган беморлар учун даволаш ёндашувларини оптималлаштириш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида 2017-2021 йиллар давомида бажарилган.

**Тадқиқот мақсади.** Бирламчи сурункали бош оғриғининг патогенетик механизмларига асосланиб Ботулотоксин-А инъекцияларини даволашда қўллаш ва даволаш ёндашувларини оптималлаштиришдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари** куйидагилардан иборат:

сурункали кундалик бош оғриғи билан оғриган беморларнинг клиник кўриниши ва ҳаёт сифатини аниқлаш;

сурункали кундалик бош оғриғи бўлган беморларда перикраниал мушаклар ҳолати ва уларни оғриқ синдромининг ҳосил бўлиш механизмдаги аҳамиятини ўрганиш ва баҳолаш;

Ботулотоксин-А инъекциялари сурункали кундалик бош оғриғи бўлган беморларни даволашда қўлланилиши мақсадга мувофиқлигини асослаш ва самарадорлигини баҳолаш;

сурункали кундалик бош оғриғи билан оғриган беморларда ботулинотерапиянинг индивидуал йўналтирилган схемасини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида 122 нафар бемор олинган, улардан 102 нафари сурункали бирламчи бош оғриғига чалинган беморлар, I-гуруҳда 42 нафар сурункали мигрени бўлган беморлар, улардан 34 нафари аёл ва 8 нафари эркак. II-гуруҳда 60 нафар сурункали зўриқиш бош оғриғи билан оғриган

беморлар бўлиб, уларнинг 29 нафари аёл ва 31 нафари эркак, шунингдек 20 нафар сурункали бош оғриғи бўлмаган беморларни фақатгина интерференцион ЭМГ натижаларини солиштириш мақсадида жалб қилинган. Беморларнинг ўртача ёши  $32.1 \pm 10.3$  (M $\pm$ SD) йил, ёш диапазони 18 ёшдан 66 ёшгача.

**Тадқиқот предмети** сифатида анамнестик, клиник-неврологик, нейрофизиологик тадқиқот натижаларидан фойдаланилган.

**Тадқиқот усуллари.** Илмий тадқиқотни амалга оширишда клиник - неврологик, инструментал, шунингдек статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор нейрофизиологик текширувлар асосида бирламчи сурункали бош оғриғи бўлган беморларда перикраниал ва бўйин мушакларининг дисфункциясини бартараф этиш учун Ботулотоксин А-типини қўллаш самарадорлиги исботланган;

сурункали бош оғриқлар патогенезида муҳим рол ўйнайдиган перикраниал ва бўйин мушакларидаги кучланишни ташхислашда ҳамда субъектив палпация усулидан фарқли равишда Ботулотоксин-А инъекция қилиш нуқталарини аниқлашда интерференцион ЭМГ усулидан фойдаланиш афзаллиги исботланган;

интерференцион ЭМГ маълумотлари асосида «Оғриқ кетидан» усули ёрдамида БТХ-А инъекция қилишнинг индивидуал схемаси ишлаб чиқилган;

сурункали мигрен бўлган беморларга Ботулотоксин-А инъекцияни 195 бирлик дозада 3-4 ойда бир марта, сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларга 155 бирлик дозада ҳар 4-6 ойда бир марта тавсия этиш орқали ягона даволаш схемаси ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

сурункали кундалик бош оғриқларни ташхисида интерференцион ЭМГ усули мезонларидан фойдаланиш орқали патогенетик даволаш усулини қўллаш ва бу ўз навбатида беморларда асоратлар ривожланишига йўл қўймаслик имконини берган;

сурункали кундалик бош оғриқ патогенетик даволаш комплексига Ботулотоксин-А инъекциялари киритилиши асоратлар камайишини таъминлагани, даволаш натижаларини, беморлар ҳаёт сифатини яхшилангани исботланганлиги, бу усулдан неврология ва умумий амалиёт шифокорлар амалиётида фойдаланиш имконини оширган;

анамнезида бирламчи бош оғриқлари бўлган беморларда бош оғриқларни сурункали ҳолатига ўтиш хавфини камайтириш, абюзус цефалгия ривожланишига йўл қўймаслик учун, ташхислаш мезонлари, интерференцион ЭМГ натижалари ва ишлаб чиқилган даво ва ташхис алгоритми амалиётга тавсия этилганлиги асоратларини олдини олиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилигини** бир бирини тўлдирувчи замонавий клиник, неврологик, инструментал, тадқиқот усулларининг қўлланилганлиги тасдиқлаган, шунингдек, клиник материалнинг етарлилиги, тадқиқот натижаларининг статистик усуллар билан таҳлил қилиниши,



натижаларнинг барчаси далилларга асосланган тиббиёт тамойиллари бўйича бажарилгани ва маҳаллий ҳамда хорижий тадқиқотлар билан таққослаш орқали олинган натижаларнинг ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланган.

#### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали бош оғриғи патогенезида перикраканиал ва бўйин мушакларининг таранглиги ўрни исботланган, мушаклардаги тонус ошган бу ўз навбатида ишемия ва мушак тўқималарида биокимёвий кўринишлар ишонарли кўтарилиши ҳисобга олган ҳолда, перикраканиал ва бўйин мушакларидаги таранглик ноинвазив нейрофизиологик, яъни интерференцион ЭМГ усули ёрдамида аниқлаш, сурункали бош оғриғи давосини оптималлаштириш, терапевтик ва ташҳисий чора-тадбирлар комплексида устувор вазифа ҳисобланади ва Ботулотоксин-А инъекция даво усули қўлланилганда бу кўрсаткичларнинг ижобий томонга ўзгаришлари ва беморлар ҳаёт кўрсаткичлари яхшиланганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти анамнезида бирламчи бош оғриқлар бўлган беморларда, бирламчи бош оғриқларни сурункали ҳолатга ўтиш хавф гуруҳига кирувчи беморларда, ташҳисий алгоритм ишлаб чиқилиб, терапевтик ёндашувларни оптималлаштиришга қаратилган Ботулотоксин-А инъекцияси даво усули қўлланилиб, олиб борилган ташҳисий ва терапевтик ёндашувлар асоратлар сонини камайтирганлиги билан изоҳланган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Бирламчи сурункали бош оғриғи бўлган беморлар учун даволаш ёндашувларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

анамнезида сурункали кундалик бош оғриғи бўлган беморларнинг даволаш усулларини такомиллаштириш мақсадида яратилган «Бирламчи сурункали бош оғриқлари даволаш схемасини оптималлаштириш мақсадида А типидagi ботулотоксинни қўллаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 23 сентябрдаги 8н-р/370 маълумотномаси). Тадқиқот натижаси бирламчи сурункали бош оғриғи бўлган беморлар учун ташҳисотни такомиллаштириш даволаш ёндашувларини оптималлаштириш, такрорий диспансеризация сонини камайтириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Тошкент тиббиёт академияси 1-клиникаси ва Тошкент шаҳри 56-сон оилавий поликлиникаси клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 7 октябрдаги 8н-д/207 - сон маълумотномаси). Илмий тадқиқот натижаларидан неврологлар ва умумий амалиёт шифокорлари амалиётида фойдаланишда, сурункали кундалик бош оғриқ патогенетик даволаш комплексига Ботулотоксин-А инъекциялари киритилиши, касаллик асоратлари камайиши, даволаш самарадорлиги ошиши, беморлар ҳаёт сифатини яхшиланишига имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 7 та

илмий анжуманларда, жумладан 5 та халқаро ва 2 та маҳаллий илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 2 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 128 бет.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида, диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланади, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, тадқиқот предмет ва объекти тавсифланган бўлиб, тадқиқот Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баёнида олинган натижалар таҳлилининг ишончлилигига асосланган ҳолда уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари ёритилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган ва амалий соғлиқни сақлаш тизимига татбиқ қилиниши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг биринчи бобида «**Бирламчи сурункали бош оғриқлар классификацияси, этиология, патогенез, диагностика ва клиник кечиши**», адабиётлар таҳлили келтирилган. Бу бобда сурункали кундалик бош оғриғининг патофизиологик, патогенетик, патобиокимёвий, патопсихологик жиҳатлари, шунингдек эпидемиологияси, клиникаси ва таснифи кўриб чиқилган. Бундан ташқари, сурункали бош оғриғи таснифи, ташҳис мезонлари ва клиник хусусиятлари қайд этилган. Бирламчи сурункали бош оғриғини профилактик даволаш учун фармакологик воситалардан фойдаланиш стратегияси, нейровизуализация, шунингдек жаҳон амалиётида БТХ-А инъекциясининг қўлланилиши келтирилган. Сурункали кундалик бош оғриғи долзарблиги етарли адабиётларга асосланиб кўрсатилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида «**Анамнезида бирламчи сурункали бош оғриқлар бўлган беморларни ўрганиш материаллари ва тадқиқот усуллари**» тавсифланган ва шакллантирилган. Илмий иш 2017-2021 йилларда Тошкент шаҳридаги “Medical Intermed” ва “Medical Impuls” хусусий клиникаларида даволанган 102 нафар бирламчи сурункали бош оғриғи билан оғриган беморлар ва 20 нафар сурункали бош оғриғи бўлмаган беморларни ўрганиш асосида тузилган, тадқиқотларда жами 122 нафар бемор иштирок этган.

Беморларнинг клиник ва неврологик текширувлари, усул ва шкалалар келтирилган: бош оғриғи интенсивлигини баҳолаш учун рақамли рейтинг шкаласи (NRS), Кливланд клиникаси томонидан ишлаб чиқилган бош оғриғи

анкетаси, интерференцион электромиография усули, амалга оширилган терапия турлари ва статистик маълумотлар ўртача кўрсаткичларни ҳисоблаш билан тавсифланган, дастурий таъминот ёрдамида кўп ўлчовли дисперсион ва корреляция таҳлиллари ўтказилган.

Ушбу тадқиқот лойихаси бирламчи сурункали бош оғриғи (сурункали зўриқиш бош оғриғи ва сурункали мигрен) бўлган беморларнинг клиник ва параклиник маълумотларини БТХ-А инъекцияси қўлланилган беморлар ва ТЦА, СИОЗС ва/ёки АЭП билан даволанаётган беморларнинг ўртасидаги таққослашни ўз ичига олган.

I-гурухда сурункали мигрен билан хасталанган 42 нафар бемордан, 20 нафар беморга 195 бирлик БТХ-А инъекцияси қилинган ва II-гурухда 60 нафар сурункали зўриқиш бош оғриқли бемордан 28 нафарига 155 бирлик БТХ-А инъекцияси қилинган. Беморларнинг ўртача ёши  $32,1 \pm 10,3$  (M $\pm$ SD) йил, беморлар ёш оралиғи 18 ёшдан 66 ёшгача бўлган. БТХ-А инъекциялари беморларга «белгиланган томон - белгиланган доза (БТБД)» ва 40 бирлик БТХ-А «оғриқни кетидан» (ОК) усули қўлланилган, бу усулларни танлашда иЭМГ натижалари асос қилиб олинган (1-жадвал). Тадқиқотга беморларни танлаш мезонлари, кунига 4 сотадан кўп давом этадиган хуруж, охирги 3 ой давомида ойига 15 кун ёки ундан кўп хуруж сони ва камида 3 йил давомида касаллик давомийлигидир. Бемор анамнезда мигрен хуружлари ёки эпизодик зўриқиш бош оғриғи булиб, МКГБ-3 (2018) мезонларига тўғри келиши керак.

#### 1-жадвал

#### БТБД ва ОК учун тавсия қилинган БТХ-А дозаси

Бош ва буйин соҳаси	Дори дозаси (билатерал), бирлик
Frontalis	20
Corrugator	10
Procerus	5
Occipitalis	30
Temporalis	40
Trapezius	30
Cervical paraspinal muscle group	20
ОК	40

Эслатма: \* - ҳар бир инъекция = 0.1 мл = 5 бирлик Ботулотоксин-А

I-гурухдаги 42 нафар бемордан сурункали мигрен билан 22 нафар бемор ва II-гурухда 60 нафар бемордан сурункали кундалик бош оғриғи билан 32 нафар бемор Трициклик антидепрессантлар, Серотонинни қайта қайтариб олиш селектив ингибиторлари ва Тутқаноққа қарши препаратлар ёрдамида даволанган. Препарат энг кичик тавсия этилган дозадан бошланиб, титрлаш препаратларнинг самарали ва/ёки максимал дозасига эришилгунга қадар ёки ножўя таъсирлар пайдо бўлгунча давом эттирилган. Бемор холати 15 кундан, 3 ойдан ва 6 ойдан кейин қуйидаги кўрсаткичлар билан баҳоланган: бош оғриқ интенсивлиги, бош оғриқ хуружлар кун сони, эмоционал фон, 3 ойдан кейин

иЭМГ натижалари, беморнинг ҳаёт сифати ва танланган даволаш усулининг самарадорлиги.

Диссертациянинг учинчи бобида «**Бирламчи сурункали бош оғриқлар бўлган беморларни текширув натижалари**» беморлар клиник кўриниши хусусиятлари, бош оғриғи интенсивлигини баҳолаш учун рақамли рейтинг шкаласи (NRS), ёш, ижтимоий-демографик маълумотлар, беморлар эмоционал фонини GAD-7 ва PHQ-9 шкалалар натижалари (хавотир ва депрессияни баҳолаш), ҳаёт сифатини баҳолаш ва танланган даво самарадорлиги келтирилган.

Бирламчи сурункали бош оғриғи билан касалланган беморларнинг даволангандан олдинги клиник кўриниши ўзига хос хусусиятлари 2-жадвалда келтирилган. Бу натижалар даводан аввал икки гуруҳ беморлари орасида статистик ишонарли фарқ кузатилмаганини кўрсатган ( $p>0.05$ ).

Бирламчи сурункали бош оғриқли беморларни даволашда, танланган даво тури фақатгина NRS шкаласига асосланиши, бемор аҳолини нотўғри баҳолайди. Бу усул субъектив бўлиб, текшириш мақсади беморнинг даводан олдин ва даводан кейинги аҳолини солиштиришга қаратилган.

Даводан аввал NRS шкаласи буйича олинган натижалар: БТХ-А инеъкция даво усули қўлланилган беморлар гуруҳида ва стандарт терапия олган беморлар орасида, I-гуруҳда (сурункали мигрен билан хасталанган беморлар,  $p=0.2372$ ) ва II-гуруҳда (сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда,  $p=0.4362$ ) сезиларли статистик фарқ бўлмаган. Даводан сўнг NRS шкаласи бўйича кўрсаткичлар БТХ-А инеъкциясини олган беморлар ва стандарт даво олган беморлар орасида статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар кузатилган, I-гуруҳ ( $t=2.256$ ;  $df=40$ ; 95% CI 0.1906 - 3.4694), II-гуруҳ ( $t=2.534$ ;  $df=58$ ; 95% CI 0.3464 - 2.9536). БТХ-А инеъкциясини олган беморлар даво самарадорлиги кўрсаткичлари, стандарт даво олган беморлар параметрларидан ишонарли юқори: сурункали мигрен беморларида NRS шкаласининг ўртача кўрсаткичи ( $M\pm SD = 1,3\pm 2,27$ ) ва сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда ( $M\pm SD = 1,85\pm 2,1$ ), стандарт даво олган беморлар кўрсаткичи: сурункали мигрен беморларда ( $M\pm SD = 3,13\pm 2,91$ ) ва сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда ( $M\pm SD = 3,5\pm 2,83$ ).

Барча беморларда PHQ-9 ва GAD-7 сўровномалари ёрдамида интервью олинган. Олинган натижалар, сурункали бош оғриғи билан оғриган беморларнинг 37,2% и депрессиядан ва 59,8% и хавотирдан азият чекиши исботланган.

## 2-жадвал

**Беморларнинг даволангандан олдинги клиник кўриниши ўзига хос хусусиятлари (сурункали мигрен – I-гуруҳ) ва сурункали зўриқиш бош оғриғи – II-гуруҳ).**

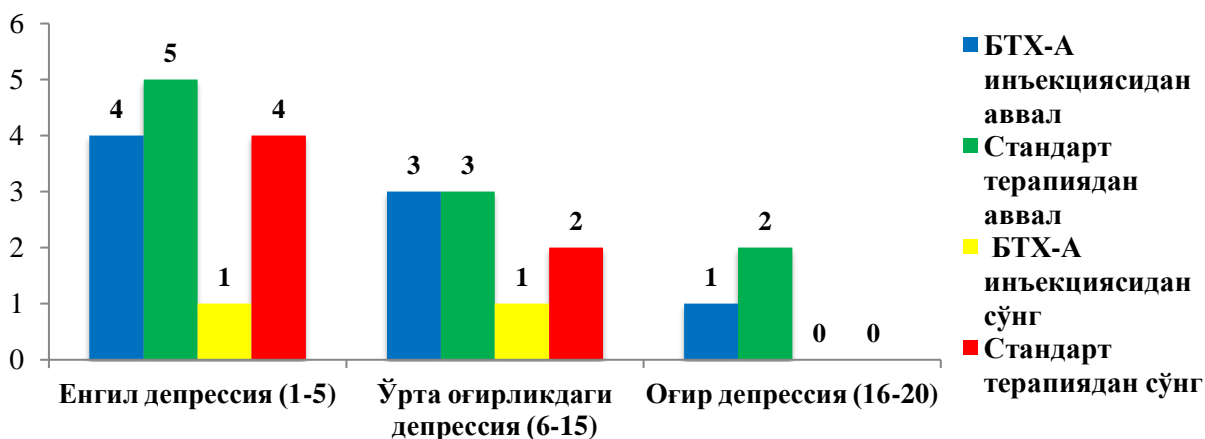
Кўрсаткич	I Гуруҳ n=42 (41,1%)		P value	II Гуруҳ n=60 (58,8%)		P value
	БТХ-А	Станд. даво		БТХ-А	Станд. даво	

Беморлар сони, n (%)	n=20 (19,6%)	n=22 (21,5%)		n=28 (27,4%)	n=32 (31,3%)	
<b>Бош оғриқ характеристикаси, (M± SD)</b>						
Хуруж частотаси (ойига)	21.3±2.0	20.6±1.83	0.2432	21.7±1.99	21.53±1.86	0.7337
Бош оғриқдан фориқ кунлар (ойига)	8.7±2.0	9.31±1.83	0.5989	8.28±1.99	8.46±1.86	0.7187
Бош оғриқ интенсивлиги (ойига шкала NRS бўйича)	7,43±2,43	6,36±2,78	0.2372	5,92±2,52	5,4±2,6	0.4362
Касаллик давомийлиги, (йил)	9,85±4,67	7,81±4,93	0.1773	4,96±1,75	4,37±1,75	0.1978
<b>Эмоционал фон, (M±SD)</b>						
Хавотир (шкала GAD-7 бўйича)	11.25± 4.45	9.7±4.67	0.4052	10.68±4.7	10.4±4.98	0.8646
Депрессия (шкала PHQ-9)	6.75±4.52	7.6±5.05	0.7152	4.72±2.45	4.27±1.9	0.6355
Хуруж вақтида беморнинг ишга лаёқатлилиги, (M± SD)	2.5±0.68	2.27±0.82	0.3525	2.25±0.79	2.09±0.81	0.4432
Перикраниал мушак дисфункциясини аниқлаш, (M± SD)	1.8±1.15	1.59±1.09	0.5470	2.03±0.96	1.96±0.99	0.7827
Беморларнинг ҳаёт сифати	27.5±10.9	25.2±11.1	0.5027	22.5±9.73	23.1±10.5	0.8201

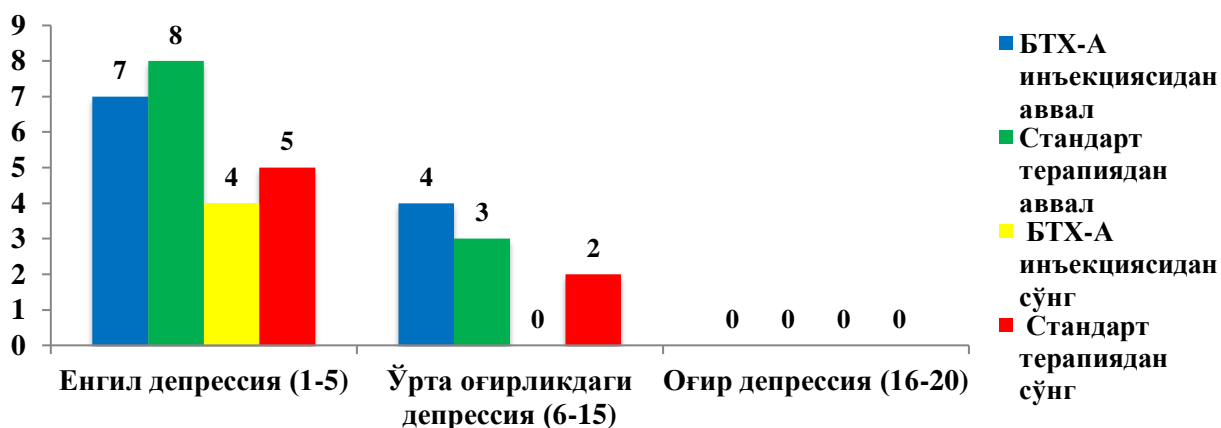
Келтирилган 1- ва 2-расмларда БТХ-А инъекцияси усули билан даволанган беморлар ва стандарт даво олган беморлар орасидаги натижалар солиштирма таҳлили баён этилган.

Депрессияга чалинган беморларга асосий стандарт даводан ташқари антидепрессантлар (флувоксамин, пароксетин) буюрилган, енгил депрессияли беморларга аутотренинг, релаксация усуллари қўлланилган. Хавотирга эга беморларга эса, анксиолитиклар (тофизопам, гидроксизин) буюрилган, енгил ва ўрта даражадаги хавотири бўлган беморларга психотерапевтик ёрдам кўрсатилган. БТХ-А инъекцияси усули билан даволанган беморларга кўшимча даво белгиланмаган.

Даводан аввал сурункали мигрен ва сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда, PHQ-9 сўровнома натижаларида статистик ишонарли фарқ бўлмаган ( $p > 0.05$ ). Даводан сўнг сурункали мигрен беморларида (95% CI- 8.8226 0.1426;  $t = -2.052$ ;  $df = 16$ ;  $p = 0.0569$ ) ва сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда (95% CI -4.9657 -1.4143;  $t = -3.747$ ;  $df = 20$ ;  $p = 0.0013$ ), натижалар статистик ишонарли фарқ қилган ( $p < 0.05$ ).



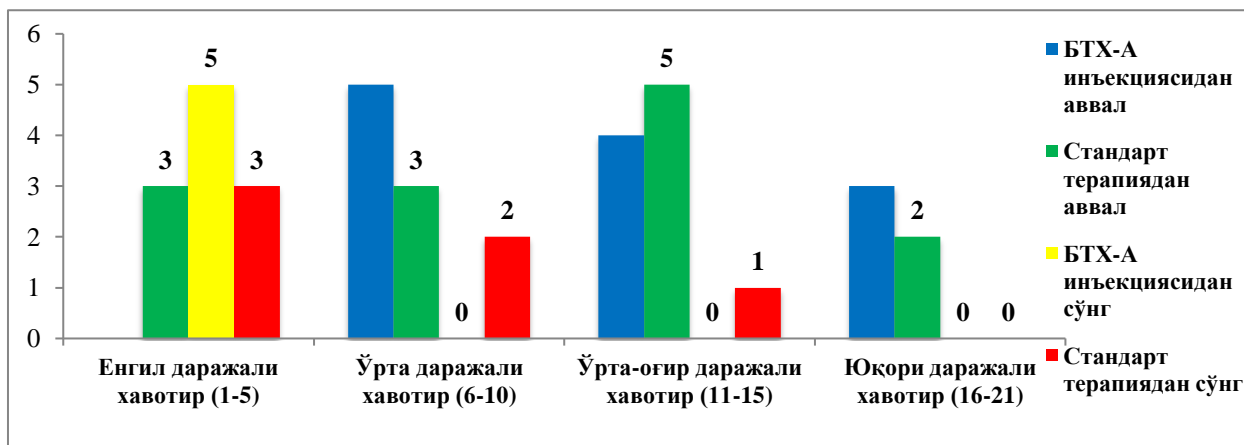
**1-расм. PHQ-9 нинг стандарт терапия ва БТХ-А инеъкциясини олган сурункали мигренли беморлар орасидаги ўзгаришлари.**



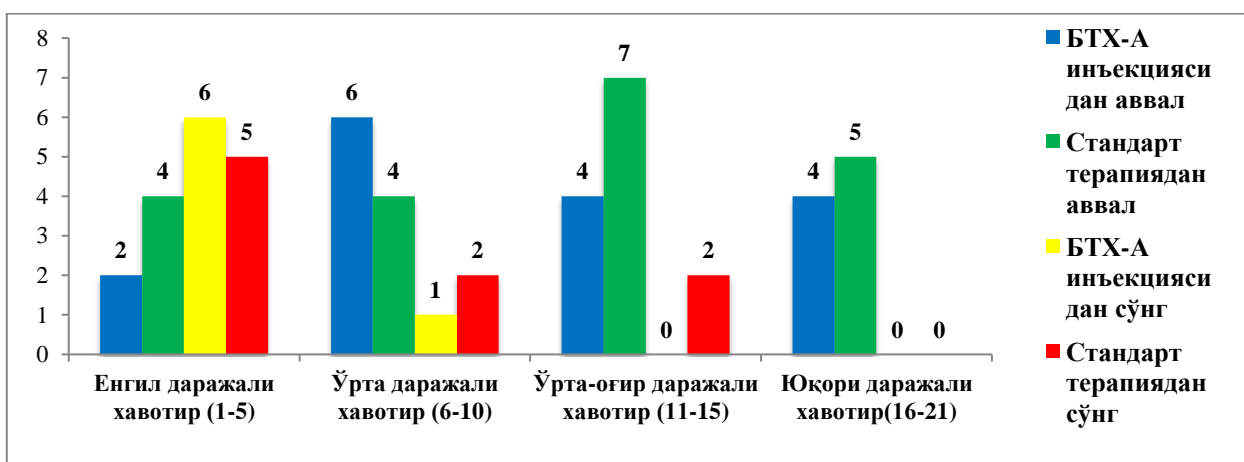
**2-расм. PHQ-9 нинг стандарт терапия ва БТХ-А инеъкциясини олган сурункали зўриқиш бош оғриқли беморлар орасидаги ўзгаришлари.**

Даводан аввал GAD-7 сўровномалари натижаларида сурункали мигрен гуруҳида ( $p=0.4052$ ) ва сурункали зўриқиш бош оғриқли беморлар гуруҳида ( $p=0.8646$ ), шунингдек даводан кейин сурункали мигрен гуруҳида ( $p=0.2047$ ) ва сурункали зўриқиш бош оғриқли беморлар гуруҳида ( $p=0.2101$ ) БТХ-А инеъкциялари ва стандарт терапияни олган беморлар орасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ кузатилмаган, аммо стандарт терапия қабул қилган беморларга қўшимча анксиолитиклар тавсия қилинган. 3- ва 4-расмларда БТХ-А инеъкция усули ва стандарт терапия усули билан даволанган беморлар гуруҳидаги кўрсаткичлар ўзгариши кўрсатилган.

Сурункали мигрен беморларида (95% CI -11.5854 -5.2146;  $t = -5.455$ ;  $df = 23$ ;  $p < 0.0001$ ) ва сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда (95% CI 11.0110 -5.3690;  $t = -5.900$ ;  $df = 34$ ;  $p < 0.0001$ ) даводан сўнгги натижалар ( $p < 0.0001$ ) статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилган.



**3-расм. Сурункали мигренли беморларнинг BTX-A инъекцияси ва стандарт терапиядан аввал ва кейинги GAD-7 натижалари кўрсаткичлари.**



**4-расм. Сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларнинг BTX-A инъекцияси ва стандарт терапиядан аввал ва кейинги RNQ-9 натижаларининг кўрсаткичлари.**

Депрессия ёки коморбид ҳолатлар оғирлиги, NRS нинг юқори даражаси, бош оғриғи хуружлари сонини кўпайтиради ва беморнинг кундалик фаолиятига, иш қобилиятига таъсир қилади, уларнинг ҳаёт сифатини ёмонлаштиради. Натижалар асосида беморнинг ҳаёт сифат даражасига бош оғриқ интенсивлиги, бош оғриқ кунлар сони ва беморнинг ҳиссий ҳолати таъсир қилиши исботланган.

Диссертациянинг тўртинчи бобида «**Ботулотоксин инъекциясини қўллаш эвазига бирламчи сурункали бош оғриқли беморлар учун терапевтик ёндашувларни оптималлаштириш**» перикраниал мушаклар дисфункцияси ва сурункали бош оғриғида аллодиния ташҳиси натижалари тақдим этилган.

4.2-кичик бобда перикраниал ва бўйин мушакларининг дисфункциясини кўрсатадиган иЭМГ тадқиқотлар натижалари тақдим этилган ва сурункали кундалик бош оғриғи ташҳиси учун интерференцион ЭМГ дан фойдаланиш тасдиқланган. Бирламчи сурункали бош оғриғи бўлган беморларда

перикраниал ва бўйин мушакларининг дисфункциясини баргараф этиш учун иЭМГ натижалари асосида Ботулотоксин А-типини қўллаш самарадорлиги кўрсатилган.

Интерференцион ЭМГ маълумотлари натижаларини таққослаш мақсадида сурункали бош оғриғи бўлмаган 20 нафар бемор иЭМГ тадқиқотларига киритилган. Сурункали мигрен (n=26) ва сурункали зўриқиш бош оғриғи (n=36), бўлган беморларда, даволанишдан олдин ва бирламчи сурункали бош оғриғи бўлмаган беморларда (n=20) иЭМГ маълумотлари статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилган, бу 3-жадвалда келтирилган. Бу иЭМГ усули сурункали кундалик бош оғриғи билан оғриган беморларда перикраниал ва бўйин мушакларидаги кучланишни аниқлашда ишлатилиши мумкинлигини исботлаган.

### 3-жадвал

#### Сурункали мигрен беморларда, сурункали зўриқиш бош оғриқли беморлар ва сурункали бош оғриғи бўлмаган беморларда даводан аввал иЭМГ кўрсаткичларининг ўртача натижалари

	5 мин давомида тинч ҳолатда						25 сек максимал зўриқишдан сўнг					
	m.temporalis		m. STM		m.trapezius		m.temporalis		m. STM		m.trapezius	
	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс
Сурункали мигрен	0.3	58.94	0.07	8.34	0.13	18.47	0.88	76.2	0.58	92.06	0.75	138.7
Сурункали бош оғриғи	0.11	59.53	0.084	10.61	0.26	59.4	0.51	90.66	0.50	96.02	0.75	184.34
Сурункали бош оғриғи бўлмаган беморлар	0.05	7.45	0.03	4.41	0.04	5.44	0.16	24.5	0.18	26.5	0.17	28.8

Сурункали кундалик бош оғриғи билан касалланган барча беморларда даводан аввал сурункали бош оғриғи бўлмаган беморлар билан таққосланганда электромиографик фаоллик ошганлиги, перикраниал ва бўйин мушкуларида юқори амплитуда ва юқори тезлик кузатилиши билан намоён бўлган, бу эса мушакларнинг таранглигини кўрсатган.

Даводан сўнг: Сурункали мигрен БТХ-А инъекцияси: стандарт терапия иЭМГ даги тинч ҳолатдаги ўртача кўрсаткичлари m.temporalis да:  $M \pm SD =$  амплитуда  $0.07 \pm 0.06 : 0.2 \pm 0.16$ ,  $p=0.0002$  ва тезлик  $8.27 \pm 6.32 : 33.08 \pm 22.99$ ,  $p < 0.0001$ , зўриқиш вақтида амплитуда  $0.18 \pm 0.09 : 0.49 \pm 0.17$ ,  $p < 0.0001$  ва тезлик  $25.5 \pm 16.75 : 72.4 \pm 22.86$ ,  $p < 0.0001$ . Тинч ҳолатда m.STM: амплитуда  $0.032 \pm 0.013 : 0.04 \pm 0.018$ ,  $p=0.0412$ , тезлик  $4.6 \pm 1.61 : 6.04 \pm 1.58$ ,  $p=0.0022$ , зўриқиш вақтида амплитуда  $0.19 \pm 0.05 : 0.34 \pm 0.085$ ,  $p < 0.0001$ , тезлик  $25.7 \pm 7.95 : 50.8 \pm 31.83$ ,  $p < 0.0001$ . Тинч ҳолатда m.trapezius амплитуда  $0.045 \pm 0.043 : 0.95 \pm 0.1$ ,  $p < 0.0001$ , тезлик  $6.63 \pm 6.36 : 13.38 \pm 9.08$ ,  $p=0.0027$  зўриқиш вақтида амплитуда  $0.19 \pm 0.067 : 0.47 \pm 0.17$ ,  $p < 0.0001$ , тезлик  $30.44 \pm 17.87 : 67.89 \pm 38.94$ ,  $p < 0.0001$ .

Сурункали зўриқиш бош оғриқ беморларда БТХ-А инъекцияси: стандарт терапиясидан сўнг, иЭМГ даги тинч ҳолатдаги ўртача кўрсаткичлари



m.temporalis: амплитуда  $0.041 \pm 0.02$  :  $0.089 \pm 0.07$ ,  $p=0.0001$ , тезлик  $7.46 \pm 9.9$  :  $16.25 \pm 13.25$ ,  $p=0.0019$ , зўриқиш вақтида амплитуда  $0.14 \pm 0.05$  :  $0.32 \pm 0.12$ ,  $p < 0.0001$ , тезлик  $24.9 \pm 10.05$  :  $45.6 \pm 15.31$ ,  $p < 0.0001$ . Тинч ҳолатда m.STM: амплитуда  $0.043 \pm 0.017$  :  $0.072 \pm 0.04$ ,  $p=0.0002$ , тезлик  $5.76 \pm 2.43$  :  $10.38 \pm 6.07$ ,  $p < 0.0001$ , зўриқиш вақтида амплитуда  $0.19 \pm 0.06$  :  $0.33 \pm 0.15$ ,  $p < 0.0001$  тезлик  $27.82 \pm 12.98$  :  $48.58 \pm 27.16$ ,  $p=0.0001$ . Тинч ҳолатда m.trapezius амплитуда  $0.061 \pm 0.072$  :  $0.196 \pm 0.22$ ,  $p=0.0005$ , тезлик  $9.38 \pm 13.29$  :  $28.45 \pm 28.79$ ,  $p=0.0004$  зўриқиш вақтида амплитуда  $0.23 \pm 0.11$  :  $0.57 \pm 0.28$ ,  $p < 0.0001$ , тезлик  $51.33 \pm 36.09$  :  $71.51 \pm 26.67$ ,  $p=0.0103$ .

Натижалардан кўриниб турибдики, иЭМГ усули сурункали бош оғриқлар патогенезида муҳим рол ўйнайдиган перикраниал ва бўйин мушакларидаги кучланишни аниқлаш ташҳисида, БТХ-А даволаш турини қўллаш учун кўрсатма сифатида ва БТХ-А инъекция қилиш нуқталарини аниқлашда кўрсатма сифатида ишлатилиши асосланган.

Даволаш самарадорлигини аниқлаш мезонларига куйидагилар киритилган: бош оғриқ эпизодларининг частотаси (ойига бош оғриқ хуруж кунлар сони) 6 ойлик даводан сўнг  $\geq 50\%$  га камайгани, оғриқ қолдирувчи воситалар истеъмоли камайгани ва коморбид ҳолатларнинг яхшиланиши (кайфият яхшиланиши, хавотир пасайиши, уйқу меъёрлашиши), бемор иш фаоллигининг ошиши, ижтимоий мослашув даражаси ва беморнинг ҳаёт сифати яхшиланиши, давони самарали деб ҳисоблаган.

Ботулинотерапия самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш мақсадида субъектив ва объектив усуллардан фойдаланилган.

Бирламчи сурункали бош оғриқ бўлган беморларда Ботулотоксин-А инъекцияларини қўллаш бўйича индивидуал ёндашув ишлаб чиқилган (клиник хусусиятларга асосланиб, самарали доза ва инъекция нуқталари). Шунингдек, интерференцион ЭМГ маълумотлари асосида «Оғриқ кетидан» усули ёрдамида БТХ-А инъекция қилишнинг индивидуал схемаси ишлаб чиқилган.

100 бирлик БТХ-А 2 мл физиологик эритма билан суюлтирилган, натижада 5 бирлик/0,1 мл концентрацияга эришилган. «Белгиланган нуқта, белгиланган доза» усули ва «Оғриқ кетидан» усули қўлланилган.

6 ойдан сўнг БТХ-А инъекцияси ва стандарт даво терапияси олган беморларда даволанишга жавобининг қиёсий таҳлили (NRS шкаласи бўйича баҳоланган) 4-жадвалда келтирилган.

6 ойлик тадқиқотдан сўнг, бош оғриғи хуружлари частотаси ва интенсивлиги статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши, шунингдек, ойига ишлатиладиган аналгетиклар сонининг камайиши исботланган, ўрганилган беморларнинг ҳаёт сифати ва уларнинг ҳиссий фони яхшилانган.

#### 4-жадвал

### Бош оғриғи интенсивлиги кўрсаткичларининг терапиядан сўнг 6 ойдан кейинги таққослаш натижалари

	Сурункали зўриқиш бош оғриқлари	Сурункали мигрен
--	---------------------------------	------------------

	БТХ-А инъекциядан кейин	Станд. терапиядан кейин	БТХ-А инъекциядан кейин	Станд. терапиядан кейин
Беморлар умумий сони	n = 28	n = 32	n=20	n=22
Ўзгариш йук (NRS курсаткичини <1 баллга камайиши)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	7 (6,8%)
Давога сушт жавоб (NRS 2-3 баллга камайиши)	1 (0,9%)	7 (6,8%)	4 (3,9%)	16 (15,6%)
Давога Ўртача жавоб (NRS 4-5 баллга камайиши)	3 (2,9%)	6 (5,8%)	9 (8,8%)	4 (3,9%)
Давога мусбат жавоб (NRS шкаласида $\geq 5$ баллга камайиши)	16 (15,6%)	8 (7,8%)	15 (14,7%)	5 (4,9%)

Даводан аввал хуруж частотасининг ўртача қиймати икки гуруҳ орасида статистик аҳамиятли фарқли бўлмаган, аммо даводан кейин статистик жиҳатдан ишонarli даражада фарқ қилган: I-гуруҳ, сурункали мигрен бўлган беморларда БТХ-А инъекциясини қўллашдан аввал: стандарт даводан аввал =  $21.3 \pm 2.0$  :  $20.6 \pm 1.83$ ,  $p=0.2432$ , даводан сўнг  $2.25 \pm 3.65$  :  $5.5 \pm 3.98$ ,  $p=0.0089$ . II-гуруҳ, сурункали зўриқишли бош оғриғи бўлган беморларда БТХ-А инъекциясини қўллашдан аввал: стандарт даводан аввал =  $21,7 \pm 1,99$ :  $21,53 \pm 1,86$ ,  $p = 0,7337$  ва даводан сўнг  $1,53 \pm 1,83$ :  $4,96 \pm 3,32$ ,  $p = <0,0001$ .

5-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, БТХ-А инъекциясини олган ва стандарт даво олган беморлар гуруҳлари орасида даводан аввал хужумлар частотасининг ўртача қийматлари статистик жиҳатдан муҳим фарқга эга бўлмаган: сурункали мигрен билан касалланган беморлар (95% CI -1.8943 0.4943;  $t= -1.185$ ;  $df= 40$ ;  $p=0.2432$ ) ва сурункали зўриқишли бош оғриғи бўлган беморлар (95% CI -1.1654 0.8254;  $t= -0.342$ ;  $df= 58$ ,  $p=0.7337$ ),  $p>0.05$ . Даводан сўнгги натижалар статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилган: сурункали мигрен билан касалланган беморлар (95% CI 0.8604 5.6396;  $t=2.749$ ;  $df= 40$ ;  $p=0.0089$ ) ва сурункали зўриқишли бош оғриғи бўлган беморлар (95% CI 2.0161 4.8439;  $t=4.856$ ;  $df= 58$ ;  $p=<0.0001$ ), бу ерда  $p<0,05$ , бу тадқиқотнинг ишончли натижаларини кўрсатган.

Даводан аввал икки гуруҳда (БТХ-А инъекцияси усули ва стандарт даво усули билан даволанганлар) ойига бош оғриғи хужумларидан бўш кунлар сони бўйича ишонarli статистик фарқ бўлмаган ( $p>0,05$ ). Даводан сўнг, икки гуруҳ ўртасида сезиларли статистик ишонarli фарқ кузатилган: сурункали мигрен билан касалланган беморлар гуруҳида (95% CI -5.6396 -0.8604;  $t= -2.749$ ;  $df= 40$ ;  $p=0.0089$ ) ва сурункали зўриқишли бош оғриғи бўлган беморлар гуруҳида (95% CI -4.8439 -2.0161;  $t= -4.856$ ;  $df= 58$ ;  $p=<0.0001$ ), бу маълумотлар тадқиқотнинг ишончли натижаларини кўрсатган.

**5-жадвал**

**Сурункали кундалик бош оғриғи бўлган беморларни даволашдан олдин  
ва кейин бўлган бош оғриқлар такрорланиши ва бош оғриқ  
кузатилмаган кунлар сони**

		Бош оғриқ хуружлари частотаси (ойда) M±SD	P value	Бош оғриқ кузатилмаган кунлар сони (ойда) M±SD	P value
I-гурух, сурункали мигрэн (n=42), M±SD	БТХ-А инъекциясидан аввал (n=20)	21.3±2.0	p=0.2432	8.7±2.0	p=0.5989
	Стандарт терапиядан аввал (n=22)	20.6±1.83		9.31±1.83	
	БТХ-А инъекциясидан сўнг (n=20)	2.25±3.65	p=0.0089	27.75±3.65	p=0.0089
	Стандарт терапиядан сўнг (n=22)	5.5±3.98		24.5±3.98	
II-гурух, сурункали зўриқиш бош оғриғи (n=60), M±SD	БТХ-А инъекциясидан аввал (n=28)	21.7±1.99	p=0.7337	8.28±1.99	p=0.7187
	Стандарт терапиядан аввал (n=32)	21.53±1.86		8.46±1.86	
	БТХ-А инъекциясидан сўнг (n=28)	1.53±1.83	p=<0.000 1	28.46±1.83	p=<0.000 1

6 ойдан сўнг олинган таҳлил натижалари сурункали кундалик бош оғриқли беморларда БТХ-А инъекцияларининг терапевтик самарадорлиги исботланган ва БТХ-А инъекциялари профилактик даво сифатида ишлатилишига тавсия этиш имконини берган.

Юқоридагилардан келиб чиқиб хулоса қилиш мумкинки, ушбу тоифадаги беморлар учун жорий этилаётган даволаш усули самарали ва уни амалиётга жорий этиш мақсадга мувофиқ.

### ХУЛОСА

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражаси асосида қилинган диссертация иши «Сурункали бош оғриғи бўлган беморлар терапевтик ёндашувларни оптималлаштириш» да олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосаларга келинди:

1. Сурункали кундалик бош оғриғи билан касалланган беморларнинг клиник хусусиятлари: ўртача кўрсаткич (NRS шкаласи бўйича оғир даража оғриқ, сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда 46,4% ва сурункали мигрэн беморларда 60,0% учради), касалликнинг ўртача давомийлиги (сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда ±4,96 йил, сурункали мигрэн ±9,85 йил), бош оғриғи хуружларининг ўртача частотаси (сурункали зўриқиш бош оғриғи бўлган беморларда ойига ±21,7 кун ва сурункали мигрэн гуруҳида ойига ±21,3 кун) ва ҳаёт сифати кўрсаткичи ёмон (сурункали зўриқиш бош оғриғи бўлган беморларда 29-35 балл, сурункали мигрэнли беморларда 36-42 балл, сурункали бош оғриғи бўлмаган беморларда 0-10 баллни ташкил қилди).

2. Сурункали кундалик бош оғриқли беморларда перикраниал ва бўйин мушакларида зўриқиш мавжуд, бу оғриқ синдромининг патогенетик

механизмларидан бири. Сурункали мигрен билан касалланган беморларда катта ўзгаришлар (юқори амплитуда ва тезлик) *m.temporalis* да (0.3 мВ) кузатилади, сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда эса *m.trapezius* (0.26 мВ) ва *m.strnucleiodomastoideus* (0.084 мВ), сурункали бош оғриғи бўлмаган беморларда *m.temporalis* (0.05 мВ), *m.trapezius* (0.04 мВ) ва *m.strnucleiodomastoideus* (0.03 мВ)).

3. Ботулинотепрапиядан фойдаланиш сурункали кундалик бош оғриғи бўлган беморларда патогенетик асосланган тактикадир, бу оғриқнинг интенсивлигини ишончли тарзда камайтириш имконини беради (NRS шкаласи бўйича сурункали мигрен беморларда оғриқ интенсивлиги  $7,43 \pm 2,43$  дан  $1,3 \pm 2,27$  баллга камайган, сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда  $5,92 \pm 2,52$  дан  $1,85 \pm 2,1$  баллга тушган) ва мушаклардаги зўриқиш (сурункали мигрен беморларда  $1,8 \pm 1,15$  дан  $0,35 \pm 0,67$  баллгача, сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларда  $2,03 \pm 0,96$  дан  $0,64 \pm 0,95$  баллга пасайган).

4. Сурункали мигрен бўлган беморларга БТХ-А инъекция дозаси 195 бирлик, 3-4 ойда бир марта, сурункали зўриқиш бош оғриқли беморларга 155 бирлик дозада ҳар 4-6 ойда бир марта юбориш ишлаб чиқилган ягона схема бўйича тавсия этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**КАДЫРХОДЖАЕВА НИГОРА САИДГАНИЕВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ У  
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ГОЛОВНЫМИ  
БОЛЯМИ**

**14.00.13 – Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

**Бухара – 2022**

Тема доктор философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан № В2018.2.PhD/Tib644.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и в информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

**Научный руководитель**

**Прохорова Анна Владимировна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты**

**Раимова Малика Мухамеджановна**  
доктор медицинских наук

**Джурабекова Азиза Тахировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация**

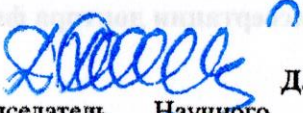
**Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова (Республика Казахстан)**


Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223 00-50, веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

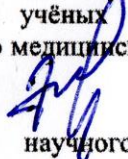
С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № \_\_\_\_). (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223 00-50, веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года).



  
**Д.Т. Ходжиева**  
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

  
**Н.Ш. Ахмедова**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD), доцент

  
**Г.А. Ихтиярова**  
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Головные боли – одна из наиболее часто предъявляемых жалоб в практике не только врача невролога, но и врача общей практики. По данным Всемирной Организации Здравоохранения «...цефалгии входят в число самых распространенных заболеваний нервной системы. Почти половина взрослого населения испытывала головную боль, по меньшей мере, один раз в год. Повторяющиеся приступы головной боли оказывают негативное воздействие на семейную и общественную жизнь, ассоциируются с инвалидностью, сниженным качеством жизни и финансовыми расходами...»<sup>1</sup>. По данным Европейской Федерации Головной Боли цефалгии входят в десятку самых частых причин нетрудоспособности, что определяет социальный и экономический ущерб.

Во всем мире на сегодняшний день, Международное общество головной боли выделяют более 160 разновидностей, которые в свою очередь разделены на первичные и вторичные цефалгии. По мнению международных экспертов, первичные цефалгии — это самостоятельные, нозологические формы, не выявлены органические причины и составляют 95-98% всех форм цефалгий. Вторичные цефалгии могут быть причиной множества заболеваний. . первичных головных болей основано на двух принципах: купирование приступа головной боли и профилактическая терапия направленная на уменьшение частоты и интенсивности.

На сегодняшний день для повышения медицинского обслуживания на новый уровень, снижение инвалидности, вызванных осложнениями цереброваскулярных заболеваний, в нашей стране проводятся целенаправленные реформы по ранней диагностике, лечению и разработке мер по предотвращению данного заболевания. В связи с этим принимаются комплексные меры по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения, такие как: «... повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи в стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактики заболеваний путем создания эффективных моделей патронажной службы и эффективной диспансеризации ...»<sup>2</sup>. По этой причине необходимо довести качество медицинских услуг на новый уровень, в частности, уровень современных медицинских услуг по диагностике и лечению цефалгии и использовать современные технологии для качественной медицинской помощи, снижение инвалидности и смертности среди взрослого населения особенно. Важное значение имеет разработка новых подходов к лечению.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

№ УП-6110 «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельности первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения» от 12 ноября 2020 г., № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики» от 12 ноября 2020 г., и другие нормативные акты, относящиеся к этой сфере деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии в республике.** Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетного направления развития науки и технологий в Республике Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Первичные формы головных болей встречаются в 95-98% случаев. Из них 78% составляет ГБН. По данным эпидемиологических исследований, у 10% отмечается ЭГБН еженедельно, у 24–37% отмечается несколько раз в месяц и примерно 4-5% населения страдают хроническими первичными головными болями (Lanteri-Minet M. et al., 2003; Dodick D.W., 2006), где распространенность хронической мигрени составляет от 0,4% до 2,4% [Katsarava et al., 2008; Scher et al., 2009]. По данным отечественных авторов хроническая мигрень (ХМ), хроническая головная боль напряжения (ХГБН) и абюзусная цефалгия являются основными причинами ХЕГБ и составляют 95-98% случаев, всего лишь в 2-5% случаев ХЕГБ имеет симптоматическое происхождение (Вейн А.М., Табеева Г.Р. 2000; Dodick D.W., et al. 2006).

В Республике Узбекистан эпидемиология и особенности клинического течения хронической мигрени приведены в работах Гафурова Б.Г.(2009), роль аномалии сосудов головного мозга и их эндотелии в развитии мигрени доказана в научном труде Рахматуллаевой Г.К. (2018), особенности иммунологических аспектов детской мигрени приведены в научных исследованиях Маджидовой Ё.Н. и Алиджановой Д.А. (2019), а также роль 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), клинико-гемодинамические и биохимические особенности развития осложнённых форм мигрени описаны в научных работах Саноевой М.Ж и Рахимбаевой Г.С. Несмотря на многочисленность исследований и научных трудов, к диагностике и к выбору эффективных методов лечения ХЕГБ в Узбекистане уделяется недостаточное внимание, в связи с чем изучение данной патологии является актуальной.

По данным авторов, хронические первичные головные боли приводят к потере трудоспособности со значительными затратами на лечение. Разработка новых и более эффективных методов терапии является необходимостью, учитывая значимость проблемы. ХЕГБ является одной из распространенных причин длительной потери трудоспособности, дезадаптации, как в профессионально, так и в повседневной деятельности пациентов и приводит к снижению качества жизни (Colas R. et al., 2004; Осипова В.В. 2015).



Психоэмоциональные расстройства участвуют в этиопатогенезе хронической боли в чем убеждены многие исследователи этой проблемы (Welch K.M., Goadsby P.J., 2012, Silberstein S.D., 2017). Составляет трудность определить, как часто врачи выявляют и лечат сопутствующие коморбидные состояния у пациентов с хронической головной болью, из-за малочисленности и противоречивости таких исследований (Яхно Н.Н. и др., 2000; Dodick D.W., 2016).

Ряд авторов ранее описывали клинические особенности, патофизиологические механизмы и лечение ХМ и ХГБН, однако разработанных схем восстановительного лечения, с применением Ботулотоксина типа А (БТХ-А) не проводилось (Алексеев В.В., 2006; Артеменко А.Р., 2009).

Недостаточное владение знаниями для диагностики первичных и симптоматических головных болей, приводит к необоснованному росту диагнозов симптоматических цефалгий, а ошибочная тактика лечения, в свою очередь приводит к хронизации процесса. Все это, подтверждает важность проведения исследований в этой области.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проводилось в Ташкентской медицинской академии в 2017-2021 годах в рамках плана научно-исследовательских работ «Оптимизация терапевтических подходов у пациентов с первичными хроническими головными болями».

**Цель исследования.** Оптимизация терапевтических подходов первичных хронических головных болей в зависимости от их патогенетических механизмов с применением инъекции Ботулотоксина-А.

**Задачи исследования:**

выявить клинические особенности и качество жизни у пациентов с ХЕГБ  
изучить и оценить состояние перикраниальных мышц у пациентов с ХЕГБ и их роль в возникновении болевого синдрома

оценить эффективность и обосновать целесообразность применения Ботулотоксина-А в лечении ХЕГБ

разработать индивидуально ориентированные схемы ботулинотерапии у пациентов с ХЕГБ

**Объект исследования** – пациенты с первичными ХГБ, с возрастным диапазоном 18 – 66 лет. Общее количество больных 122, из них пациенты с ХЕГБ 102: I-ая группа, 42 пациента с ХМ (34 женщины и 8 мужчин), II-ая группа 60 пациентов с ХГБН (29 женщин и 31 мужчин), и 20 пациентов без ХЕГБ для сравнения и ЭМГ результатов, средний возраст пациентов в целевой группе  $32.1 \pm 10.3$  (M $\pm$ SD) года.

**Предметом исследования явились** результаты анамнестического, клинико-неврологического, нейрофизиологического исследования.

**Методы исследования.** В исследовании использовались клинико-неврологические, инструментальные, а также статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые на основании нейрофизиологических исследований доказана эффективность Ботулотоксина типа А для устранения дисфункции перикраниальных и шейных мышц у больных с первичной хронической головной болью;

впервые доказано преимущество использования метода интерференционной ЭМГ в диагностике напряжения перикраниальных и шейных мышц играющих важную роль в патогенезе хронических головных болей, и в определении точек введения Ботулотоксина-А, в отличие от метода субъективной пальпации;

на основании данных интерференционной ЭМГ разработана индивидуальная схема введения БТХ-А по методике «Следуй за болью»;

пациентам с хронической мигренью рекомендованы инъекции БТХ-А по унифицированной схеме в дозе 195 ЕД с периодичностью 1 раз в 3-4 мес, а пациентам с хронической головной болью напряжения 155 – ЕД с периодичностью 1 раз в 4 -6 мес.

**Практические результаты исследования** следующие:

применение патогенетического лечения с использованием критериев интерференционного метода ЭМГ в диагностике хронических ежедневных головных болей, что в свою очередь позволило предотвратить развитие осложнений у больных;

доказано, что в патогенетическую терапию хронических ежедневных головных болей входит применения инъекций ботулотоксина типа А, которые приводят к уменьшению осложнений, улучшению результатов лечения, улучшению качества жизни пациентов и расширились возможности использования этого метода в практике неврологов и врачей общей практики;

для снижения риска развития хронических головных болей у больных с первичными головными болями в анамнезе, предупреждения развития абзусных цефалгий, рекомендованы диагностические критерии на основании результатов интерференционной ЭМГ и разработанный лечебно-диагностический алгоритм приводит к профилактики осложнений

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применением взаимодополняющих современных клинических, неврологических, инструментальных, методов исследования, а также адекватность клинического материала и статистической обработки результатов исследования, результаты выполнены на принципах доказательной медицины и получены путем сравнения с отечественными и зарубежными исследованиями и были одобрены компетентными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что доказана роль напряжения перикраниальных и шейных мышц в патогенезе хронической головной боли, учитывая значительное усиление биохимических проявлений и ишемии в мышечной ткани, усиленное напряжения мышц выявленный с помощью неинвазивным

нейрофизиологическим методом, т.е. иЭМГ, оптимизация лечения хронической головной боли, лечебно-диагностических мероприятий объясняется тем, что эти показатели изменяются в лучшую сторону при применении инъекционной терапии с применением Ботулотоксина типа А.

Практическая значимость результатов исследования у пациентов с первичными головными болями в анамнезе, у пациентов с риском развития хронических головных болей разработан диагностический алгоритм, у пациентов с хроническими первичными головными болями для оптимизации терапевтических подходов применены инъекции Ботулотоксина типа А, выполненные диагностические и терапевтические подходы уменьшили количество осложнений.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по оптимизации подходов к лечению больных с первичной хронической головной болью:

утверждена методическая рекомендация «Применение ботулотоксина типа А для оптимизации схемы лечения первично-хронических головных болей», созданная в целях совершенствования методов лечения больных с хроническими ежедневными головными болями в анамнезе (справка МЗ 8н-р/370 от 23 сентября 2019 г.). Результатом исследования явилось то, что улучшение диагностики больных с первичной хронической головной болью позволило оптимизировать подходы к лечению, сократить количество повторных диспансеризаций и улучшить качество жизни пациентов;

полученные научные результаты внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику 1-й поликлиники Ташкентской медицинской академии и семейной поликлиники №56 города Ташкента (исх. № 8н-д/207 от 07.10.2019 г. Министерства здравоохранения). Использование результатов научных исследований в практике неврологов и врачей общей практики, введение инъекций Ботулотоксина-А в комплекс патогенетического лечения хронических ежедневных головных болей позволило уменьшить осложнения заболевания, повысить эффективность лечения, и улучшить качество жизни пациентов.

**Апробация результатов исследования.**

Результаты исследований были представлены и обсуждены на 7 научных конференциях, в том числе 5 международных и 2 местных научных конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 статей в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК РУз, в том числе 2 в отечественных и 4 в зарубежных журналах

**Структура и объём диссертации.** Содержание диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы. Объем диссертации составляет 128 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, соответствии исследования приоритетам развития науки и техники в Республике Узбекистан, широко освещается его теоретическая и практическая значимость, изложены научная новизна, также представлены сведения по внедрению результатов исследований в практическое здравоохранение.

В первой главе диссертации **«Классификация, этиология, патогенез, диагностика и клиника первичных хронических головных болей»** проанализированы литературные источники, эпидемиология, патогенез, патофизиологические, патобиохимические, патопсихологические, нейробиохимические и нейрогормональные механизмы. Помимо этого, в первой главе приведены классификация хронических головных болей, диагностические критерии и клинические характеристики. Представлены стратегия применения фармакологических средств для профилактического лечения первичных хронических головных болей, а также мировая практика применения БТХ-А и нейровизуализация. На основании достаточно подробного анализа литературных источников показана актуальность ХЕГБ.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования пациентов с первичными хроническими головными болями в анамнезе»**, сформированы и описаны материалы и методы исследований. Научная работа базируется на исследовании 122 пациентов, где 102 больных с первичными ХГБ и 20 пациентов без хронических головных болей, получивших лечение в частных клиниках “Medical Intermed” и “Medical Impuls” города Ташкента с 2017-2019 гг.

Приведены клинико-неврологические обследования пациентов, описаны методики и шкалы: числовая рейтинговая шкала оценки интенсивности головной боли (NRS), анкета головной боли разработанная клиникой Кливленда (Канада), описана методика иЭМГ, описываются виды проведенной терапии и статистические данные с подсчетом средних показателей, с помощью программного обеспечения был проведен многомерный дисперсионный и корреляционный анализы.

Дизайн данного исследования включал, сравнения клинических и параклинических данных у больных с первичными хроническими головными болями (хроническая головная боль напряжения и хроническая мигрень), между пациентами получившие инъекции БТХ-А и контрольная группа пациентов получавшие лечение с ТЦА, СИОЗС и/или АЭП.

В этом исследовании, в I-ой группе из 42 пациентов с ХМ, 20 пациентов получили дозу 195 ЕД инъекции БТХ-А и во II-ой группе из 60 пациентов с ХГБН, 28 пациентов получили дозу 155 ЕД инъекции БТХ-А. Средний возраст пациентов  $32.1 \pm 10.3$  (M $\pm$ SD) года, возрастной диапазон пациентов от 18 до 66 лет. Инъекции БТХ-А применили в стандартные точки методом «фиксированная сторона - фиксированная доза (ФСФД)» и 40 ЕД БТХ-А на дополнительные точки для введения препарата, методом «следуй за болью»

(СЗБ), которые рассматриваются в зависимости от индивидуальных симптомов и данных иЭМГ, таблица 1. Критерии включения в исследования, наличие хронической головной боли с продолжительностью более 4 часов в сутки без лечения, частотой 15 дней или более в месяц в течение последних трех месяцев и продолжительностью заболевания не менее 3х лет. Наличие в анамнезе типичных приступов мигрени или эпизодической ГБ соответствующий критериями МКГБ 3 (2018 г).

**Таблица 1**

**Рекомендованные дозы для метода ФСФД и СЗБ**

<b>Область головы и шеи</b>	<b>Доза препарата (билатерально)</b>
Frontalis	20
Corrugator	10
Procerus	5
Occipitalis	30
Temporalis	40
Trapezius	30
Cervical paraspinal muscle group	20
СЗБ	40

*Примечание: \*- каждая инъекция = 0.1 мл = 5 ЕД Ботулотоксина – А*

В группе I из 42-х пациентов, 22 пациента с ХМ и в группе II из 60 пациентов 32 пациента с ХГБН лечились с использованием стандартных профилактических препаратов, таких как ТЦА, СИОЗС, АЭП. Начинали с более низких доз с титрованием до достижение эффективной и/или максимальной дозы препарата или до появления побочного эффекта.

Состояние пациентов оценивалось через 15 дней, через 3 и 6 месяцев.

Оценивали следующие показатели: интенсивность ГБ, количество дней с ГБ, эмоциональный фон пациентов, иЭМГ результаты через 3 месяца после проведенной терапии, качество жизни пациентов и эффективность выбранного метода лечения. Оценивали интенсивность головных болей, количество дней с головной болью, эмоциональный фон пациентов, иЭМГ результаты через 3 месяца после проведенной терапии, качество жизни пациентов и эффективность выбранного метода лечения

**В третьей главе «Результаты исследования пациентов с первичными хроническими головными болями»** проведены клинко-неврологические обследования с использованием: числовой рейтинговой шкалы оценки интенсивности головной боли (NRS), приведены возрастные, социально-демографические данные, приведены клинические особенности больных, оценка эмоционального фона пациентов с помощью шкал GAD-7 и PHQ-9 (оценка тревоги и депрессии), оценка качества жизни и оценка

трудоспособности пациентов во время приступов головной боли, а также приведена оценка эффективности выбранного метода лечения первичных хронических головных болей.

Отличительные особенности клинической картины пациентов с ХЕГБ до лечения приведены в таблице 2. Результаты, представленные в таблице 2, показывают, что до начала лечения между двумя группами пациентов в клинической характеристике, не наблюдалось статистически значимой разницы, ( $p > 0.05$ ).

При выборе препаратов для лечения первичных ХГБ полагаться только на результаты шкалы NRS может привести к неправильной оценки состояния пациента. Данная шкала является субъективной, но идея проверки с помощью NRS шкалы в том, что данная шкала может помочь сравнить собственные рейтинги пациентов с течением времени, т.е. сравниваются результаты не между пациентами, а сравнивают результат одного и того же пациента до и после лечения.

Полученные результаты по NRS шкале до лечения показывают: в группе пациентов получавшие БТХ-А инъекции и классическое лечение в I-ой группе (пациенты с ХМ,  $p = 0.2372$ ) и во II-ой группе (пациенты с ХГБН,  $p = 0.4362$ ) статистически значимых отличий нет. После лечения данные по NRS шкале статистически значимо отличаются между пациентами получившие лечение с помощью инъекции БТХ-А и пациентами получившие стандартное лечение как в группе I ( $t=2.256$ ;  $df=40$ ; 95% CI 0.1906 - 3.4694), так и в группе II ( $t=2.534$ ;  $df=58$ ; 95% CI 0.3464 - 2.9536). Пациенты получившие лечение с помощью инъекции БТХ-А лучше ответили на лечение, где у пациентов ХМ средние результаты по шкале NRS ( $M \pm SD = 1,3 \pm 2,27$ ) и у пациентов с ХГБН ( $M \pm SD = 1,85 \pm 2,1$ ), чем пациенты со стандартным лечением, где у пациентов с ХМ средние результаты по шкале NRS ( $M \pm SD = 3,13 \pm 2,91$ ) и у пациентов с ХГБН ( $M \pm SD = 3,5 \pm 2,83$ ).

Все пациенты были опрошены с использованием опросников PHQ-9 и GAD-7. Результаты показали, что 37,2% пациентов с хронической головной болью страдали от депрессии и 59,8% от тревоги.

**Таблица 2**

**Отличительные особенности клинической картины пациентов с ХЕГБ (ХМ и ХГБН)**

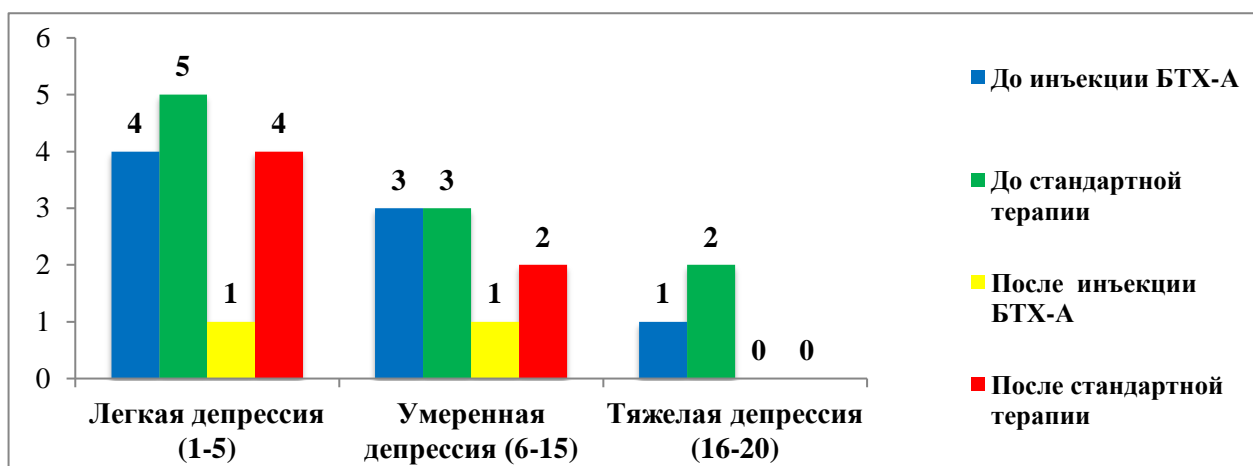
Показатели	Группа I (ХМ) n=42 (41,1%)		P value	Группа II (ХГБН) n=60 (58,8%)		P value
	БТХ-А	Станд. леч.		БТХ-А	Станд. леч.	
Число больных, n (%)	n=20 (19,6%)	n=22 (21,5%)		n=28 (27,4%)	n=32 (31,3%)	
<b>Характеристика головной боли, (M ± SD)</b>						

Частота приступов ГБ (в мес)	21.3±2.0	20.6±1.83	0.2432	21.7±1.99	21.53±1.86	0.7337
Число свободных дней от ГБ (в мес)	8.7±2.0	9.31±1.83	0.5989	8.28±1.99	8.46±1.86	0.7187
Интенсивность головной боли (в мес по шкале NRS)	7,43±2,43	6,36±2,78	0.2372	5,92±2,52	5,4±2,6	0.4362
Длительность заболевания, (лет)	9,85±4,67	7,81±4,93	0.1773	4,96±1,75	4,37±1,75	0.1978
<b>Эмоциональный фон пациентов с ХЕГБ, (M±SD)</b>						
Тревога (по шкале GAD-7)	11.25±4.45	9.7±4.67	0.4052	10.68±4.7	10.4±4.98	0.8646
Депрессия (по шкале PHQ-9)	6.75±4.52	7.6±5.05	0.7152	4.72±2.45	4.27±1.9	0.6355
Трудоспособность пациентов во время приступа ГБ, (M± SD)	2.5±0.68	2.27±0.82	0.3525	2.25±0.79	2.09±0.81	0.4432
Определение дисфункции перикраниальных мышц, (M± SD)	1.8±1.15	1.59±1.09	0.5470	2.03±0.96	1.96±0.99	0.7827
Качество жизни пациентов	27.5±10.9	25.2±11.1	0.5027	22.5±9.73	23.1±10.5	0.8201

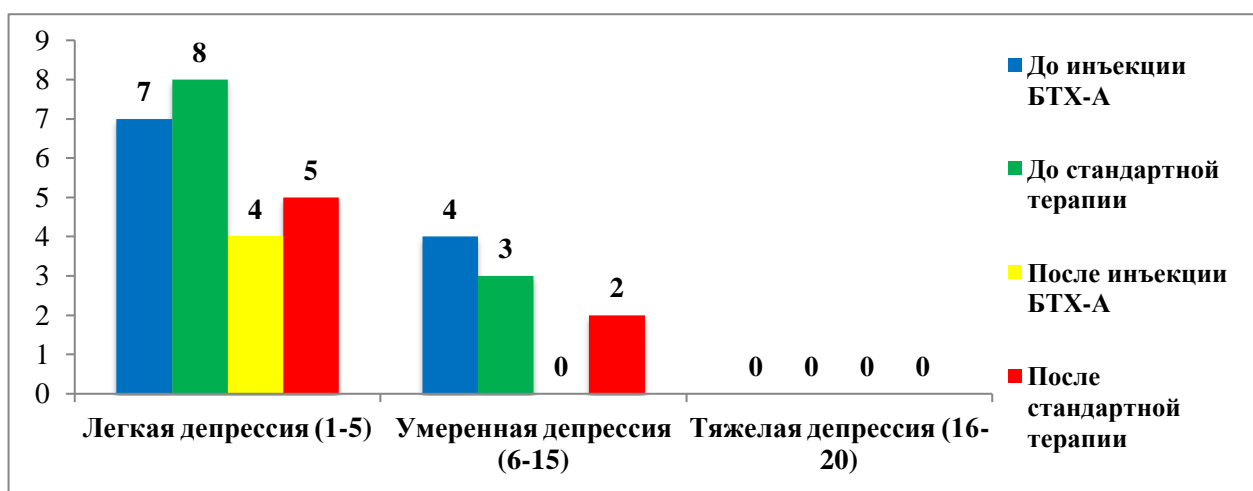
На рисунках 1 и 2 можно увидеть изменения в показателях между группами пациентов, получивших инъекции БТХ-А, и пациентами получившие стандартную терапию.

Пациентам с тяжелой депрессией, была рекомендована консультация специалиста (психиатр), пациентам с умеренной депрессией дополнительно к основному лечению назначены психотерапия и антидепрессанты (флувоксамин, пароксетин), а пациентам с легкой депрессией применили психотерапию (метод аутотренинга, релаксации, йога, поведенческая терапия и.т.д). Пациентам с тревогой основному лечению дополнительно назначены анксиолитики (тофизопам, гидроксизин), а пациенты с легкой и умеренной степенью тревоги получили психотерапевтическую помощь. Пациентам получившие инъекции БТХ-А, дополнительное лечение не назначалось.

У пациентов с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения до лечения статистически достоверных результатов по данным опросника PHQ-9 не было ( $p > 0.05$ ). В двух группах пациентов после лечение с применением инъекции БТХ-А и с применением стандартной терапии, у пациентов с ХМ (95% CI -8.8226 0.1426;  $t = -2.052$ ;  $df = 16$ ;  $p = 0.0569$ ) и у пациентов с ХГБН (95% CI -4.9657 -1.4143;  $t = -3.747$ ;  $df = 20$ ;  $p = 0.0013$ ) результаты после лечения статистически значимо отличаются ( $p < 0.05$ ).



**Рис 1. Изменения показателей PHQ-9 у пациентов с ХМ с применением инъекции БТХ-А и стандартной терапии.**

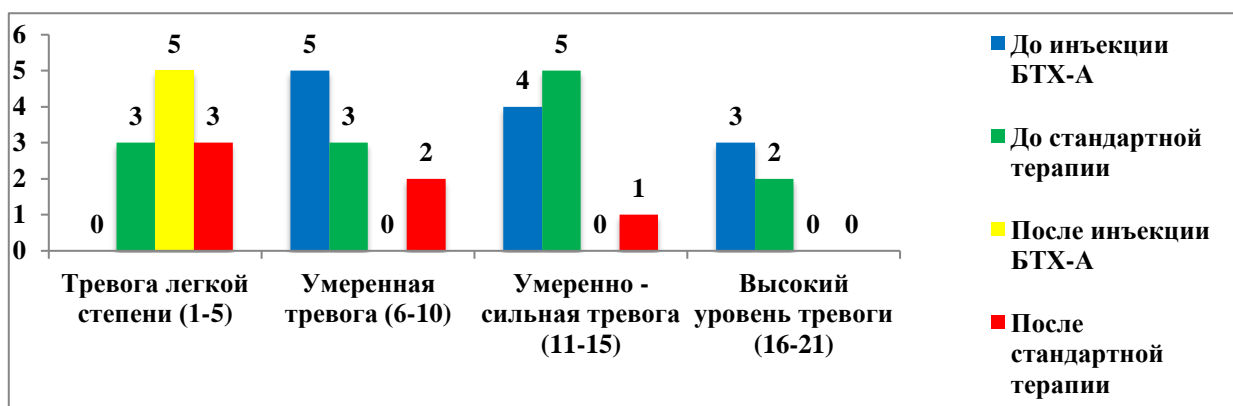


**Рис 2. Изменения показателей PHQ-9 у пациентов с ХГБН с применением инъекции БТХ-А и стандартной терапии.**

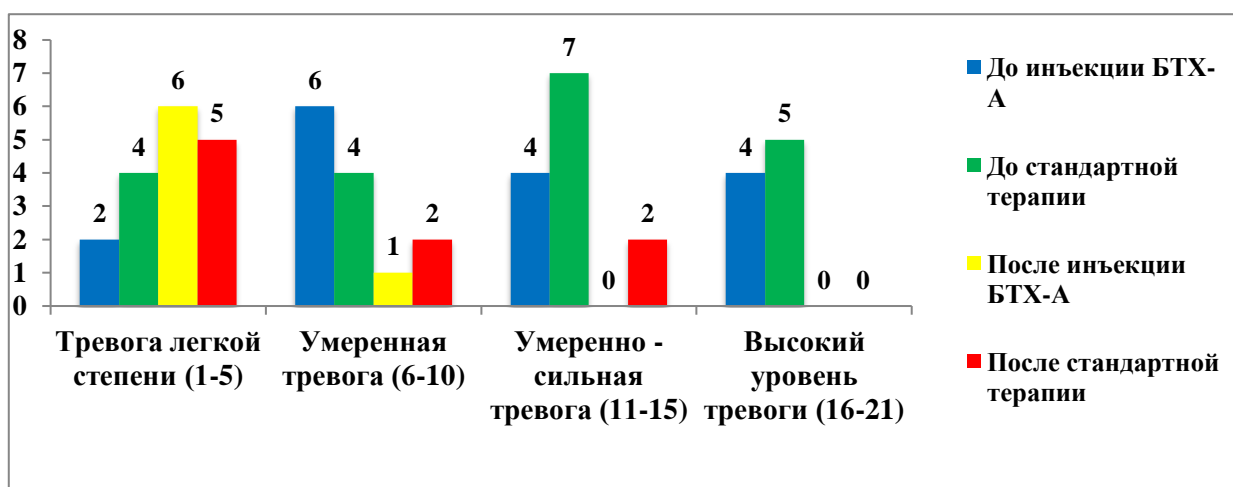
В двух группах, по результатам GAD-7, между пациентами получившие лечение инъекциями БТХ-А и пациентами получившие стандартную терапию статистически значимых отличий не наблюдалось: до лечения в первой группе (ХМ,  $p=0.4052$ ) и во второй группе (ХГБН,  $p=0.8646$ ) и после лечения в первой группе (ХМ,  $p=0.2047$ ) и во второй группе (ХГБН,  $p=0.2101$ ). Но при этом пациентам в группе со стандартной терапией дополнительно назначены анксиолитики. На рис 3 и 4 можно увидеть изменения в показателях в группе пациентов получивших инъекции БТХ-А и пациентов получивших стандартную терапию.

У пациентов с ХМ (95% CI -11.5854 -5.2146;  $t= -5.455$  ;  $df= 23$  ;  $p= <0.0001$ ) и у пациентов с ХГБН (95% CI 11.0110 -5.3690;  $t= -5.900$  ;  $df= 34$ ;  $p= <0.0001$ ) результаты после лечения статистически значимо отличаются ( $p < 0.0001$ ).





**Рис. 3. Изменения показателей GAD-7 у пациентов с ХМ с применением инъекции БТХ-А и стандартной терапии.**



**Рис. 4. Изменения показателей PHQ-9 у пациентов с ХГБН с применением инъекции БТХ-А и стандартной терапии.**

Тяжесть депрессии или коморбидных состояний, высокий уровень NRS увеличивает количество приступов головной боли и влияет на повседневную активность пациентов, их трудоспособность и ухудшает качество их жизни. Результаты показали, что интенсивность головной боли, количество дней с головной болью и эмоциональное состояние пациента влияли на качество жизни пациента.

**В четвертой главе «Оптимизация терапевтических подходов первичной хронической головной боли с применением Ботулотоксина типа-А»** приводятся результаты диагностики дисфункции перикраниальных мышц и аллодинии при ХГБ. В подглаве 4.2. представлены результаты иЭМГ исследований, которые свидетельствуют о дисфункции перикраниальных и шейных мышц, а также обоснованы применения интерференционной ЭМГ для диагностики ХЕГБ. Приведены результаты иЭМГ, свидетельствующие об эффективности применения инъекции Ботулотоксина типа-А для устранения дисфункции перикраниальных и шейных мышц у пациентов с первичными хроническими головными болями.

Для сравнения результатов иЭМГ данных, в исследования иЭМГ были включены 20 пациентов без хронической головной боли. Данные иЭМГ у пациентов с ХМ (n=26) и у пациентов с ХГБН (n=36), до лечения и у пациентов без первичных хронических головных болей (n=20) статистически значимо отличаются, что представлено в таблице 3. Это доказывает, что метод интерференционной электромиография может быть использован для диагностики напряжения в перикраниальных и шейных мышцах у пациентов с ХЕГБ.

**Таблица 3**

**Среднее значение результата иЭМГ до лечения между пациентами с ХМ, с ХГБН и пациентами без хронической головной болью.**

	В течении 5 мин в состоянии покоя						После 25 сек максимального сокращения					
	m.temporalis		m. STM		m.trapezius		m.temporalis		m. STM		m.trapezius	
	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс	Аўр, мВ	S, мВ*мс
Хроническая мигрень	0.3	58.94	0.07	8.34	0.13	18.47	0.88	76.2	0.58	92.06	0.75	138.7
ХГБН	0.11	59.53	0.084	10.61	0.26	59.4	0.51	90.66	0.50	96.02	0.75	184.34
Пациенты без хронической головной болью	0.05	7.45	0.03	4.41	0.04	5.44	0.16	24.5	0.18	26.5	0.17	28.8

У всех пациентов с ХЕГБ по сравнению с пациентами без хронической головной боли до лечения, выявлено повышение электромиографической активности, наблюдалась высокая амплитуда и скорость в перикраниальных и шейных мышцах, что говорит о недостаточности мышечного расслабления.

После лечения: ХМ пациенты с применением инъекции БТХ-А: Стандартной терапии средние показатели результатов на иЭМГ во время покоя в m.temporalis:  $M \pm SD =$  амплитуда  $0.07 \pm 0.06 : 0.2 \pm 0.16$ ,  $p=0.0002$  и скорость  $8.27 \pm 6.32 : 33.08 \pm 22.99$ ,  $p < 0.0001$ , а во время напряжения амплитуда  $0.18 \pm 0.09 : 0.49 \pm 0.17$ ,  $p < 0.0001$  и скорость  $25.5 \pm 16.75 : 72.4 \pm 22.86$ ,  $p < 0.0001$ . Во время покоя m.STM: амплитуда  $0.032 \pm 0.013 : 0.04 \pm 0.018$ ,  $p=0.0412$ , скорость  $4.6 \pm 1.61 : 6.04 \pm 1.58$ ,  $p=0.0022$ , а во время напряжения амплитуда  $0.19 \pm 0.05 : 0.34 \pm 0.085$ ,  $p < 0.0001$ , скорость  $25.7 \pm 7.95 : 50.8 \pm 31.83$ ,  $p < 0.0001$ . Во время покоя m.trapezius амплитуда  $0.045 \pm 0.043 : 0.95 \pm 0.1$ ,  $p < 0.0001$ , скорость  $6.63 \pm 6.36 : 13.38 \pm 9.08$ ,  $p=0.0027$  а во время напряжения амплитуда  $0.19 \pm 0.067 : 0.47 \pm 0.17$ ,  $p < 0.0001$ , скорость  $30.44 \pm 17.87 : 67.89 \pm 38.94$ ,  $p < 0.0001$ .

ХГБН пациенты с применением инъекции БТХ-А : Стандартной терапии средние показатели результатов на иЭМГ во время покоя в m.temporalis: амплитуда  $0.041 \pm 0.02 : 0.089 \pm 0.07$ ,  $p=0.0001$ , скорость  $7.46 \pm 9.9 : 16.25 \pm 13.25$ ,  $p=0.0019$ , а во время напряжения амплитуда  $0.14 \pm 0.05 : 0.32 \pm 0.12$ ,  $p < 0.0001$ , скорость  $24.9 \pm 10.05 : 45.6 \pm 15.31$ ,  $p < 0.0001$ . Во время покоя m.STM: амплитуда  $0.043 \pm 0.017 : 0.072 \pm 0.04$ ,  $p=0.0002$ , скорость  $5.76 \pm 2.43 : 10.38 \pm 6.07$ ,

$p < 0.0001$ , а во время напряжения амплитуда  $0.19 \pm 0.06 : 0.33 \pm 0.15$ ,  $p < 0.0001$  скорость  $27.82 \pm 12.98 : 48.58 \pm 27.16$ ,  $p = 0.0001$ . Во время покоя *m.trapezius* амплитуда  $0.061 \pm 0.072 : 0.196 \pm 0.22$ ,  $p = 0.0005$ , скорость  $9.38 \pm 13.29 : 28.45 \pm 28.79$ ,  $p = 0.0004$  а во время напряжения амплитуда  $0.23 \pm 0.11 : 0.57 \pm 0.28$ ,  $p < 0.0001$ , скорость  $51.33 \pm 36.09 : 71.51 \pm 26.67$ ,  $p = 0.0103$ .

Полученные результаты свидетельствуют о том, что метод и ЭМГ основан на его использовании в диагностике напряжения перикраниальных и шейных мышц, играющих важную роль в патогенезе первичных хронических головных болей, для показания к применению инъекции БТХ-А и для определения точек инъекции БТХ-А.

Критерии определения эффективности лечения включают: снижение частоты приступов головной боли (количество приступов головной боли в месяц) на  $\geq 50\%$  через 6 мес лечения, уменьшение использования анальгетиков и улучшение коморбидных состояний (улучшение настроения, снижение тревожности, нормализация сна), повышение трудовой активности больного, повышение уровня социальной адаптации, улучшение качества жизни больного делают лечение эффективным.

Для оценки эффективности и безопасности ботулинотерапии использовали субъективные и объективные методы.

Разработан индивидуальный подход к применению инъекций ботулотоксина типа А у больных с первичной хронической головной болью (эффективная доза и точки введения с учетом клинических особенностей). Также была разработана индивидуальная схема введения БТХ-А методом «Следуй за болью» на основании данных интерференционной ЭМГ.

100 ЕД БТХ-А, был разбавлен 2 мл физиологического раствора, в результате чего концентрация 5 ЕД/0.1 мл. Был использован метод «Фиксированная точка, фиксированная доза» и метод «Следуй за болью».

Сравнительный анализ ответа на лечение (оценку провели по шкале NRS) у пациентов с применением инъекции БТХ-А и с применением стандартной медикаментозной терапии через 6 месяцев представлены в таблице 4.

После 6-месячного исследования наблюдается статистически достоверное снижение частоты и интенсивности приступов головной боли, а также снизилось количество употребляемых анальгетиков в месяц, наблюдается улучшение качества жизни пациентов а также улучшился эмоциональный фон.

**Таблица 4**

**Сравнение результатов интенсивности головной боли после лечения через 6 месяцев**

	ХГБН		ХМ	
	После инъекции и БТХ-А	После станд. терапии	После инъекции БТХ-А	После станд. терапии
<b>Общее количество пациентов</b>	<b>n = 28</b>	<b>n = 32</b>	<b>n=20</b>	<b>n=22</b>

Изменений нет (снижение NRS на <1 балла)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	7 (6,8%)
Слабый ответ на лечения (снижение NRS на 2-3 балла)	1 (0,9%)	7 (6,8%)	4 (3,9%)	16 (15,6%)
Умеренный ответ на лечение (снижение NRS на 4-5 балла)	3 (2,9%)	6 (5,8%)	9 (8,8%)	4 (3,9%)
Положительный ответ на лечение (более чем 5-балльное снижение на NRS)	16 (15,6%)	8 (7,8%)	15 (14,7%)	5 (4,9%)

Среднее значение частоты приступов в месяц до лечения между двумя группами не имела статистических достоверных различий, а после лечение статистически достоверно отличается: Группа I, пациенты с ХМ до применения инъекции БТХ-А : до стандартной медикаментозной терапии =  $21.3 \pm 2.0$  :  $20.6 \pm 1.83$ ,  $p=0.2432$ , а после лечение  $2.25 \pm 3.65$  :  $5.5 \pm 3.98$ ,  $p=0.0089$ .

Группа II, пациенты с ХГБН до применения инъекции БТХ-А: до стандартной медикаментозной терапии =  $21.7 \pm 1.99$  :  $21.53 \pm 1.86$ ,  $p=0.7337$  и после лечения  $1.53 \pm 1.83$  :  $4.96 \pm 3.32$ ,  $p < 0.0001$ .

Приведенные данные в таблице 5 показывают, что между группами пациентов получившие инъекции БТХ-А и получившие стандартную медикаментозную терапию, средних значений частоты приступов до лечение не имели статистически значимых различий: пациенты с ХМ (95% CI -1.8943 0.4943;  $t = -1.185$ ;  $df = 40$ ;  $p = 0.2432$ ) и пациенты с ХГБН (95% CI -1.1654 0.8254;  $t = -0.342$ ;  $df = 58$ ,  $p = 0.7337$ ), где  $p > 0.05$ . А после лечение результаты статистически значительно отличаются: у пациентов с ХМ (95% CI 0.8604 5.6396;  $t = 2.749$ ;  $df = 40$ ;  $p = 0.0089$ ) и у пациентов с ХГБН (95% CI 2.0161 4.8439;  $t = 4.856$ ;  $df = 58$ ;  $p < 0.0001$ ), где  $p < 0.05$  что говорит о достоверных результатах исследования.

Количество свободных дней от приступов головной боли в месяц в двух группах (с применением инъекции БТХ-А и с применением стандартной медикаментозной терапии) до лечения значимых статистических различий не наблюдалось, где  $p > 0.05$ . После лечения между двумя группами выявлены значительные статистические различие, где  $p < 0.05$ : в группе пациентов с ХМ (95% CI -5.6396 -0.8604;  $t = -2.749$ ;  $df = 40$ ;  $p = 0.0089$ ) и в группе пациентов с ХГБН (95% CI -4.8439 -2.0161;  $t = -4.856$ ;  $df = 58$ ;  $p < 0.0001$ ), приведенные данные говорят о достоверных результатах исследования.

**Таблица 5**

**Частота головных болей и количество свободных дней от головной боли до и после лечения у всех пациентов с ХЕГБ.**

		Частота приступов ГБ (в мес), M±SD	P value	Количество свободных дней от приступов ГБ (в мес), M±SD	P value
<b>Группа I, ХМ (n=42), M±SD</b>	До инъекции БТХ-А (n=20)	21.3±2.0	p=0.2432	8.7±2.0	p=0.5989
	До станд. терапии (n=22)	20.6±1.83		9.31±1.83	
	После инъекции БТХ-А (n=20)	2.25±3.65	p=0.0089	27.75±3.65	p=0.0089
	После станд. терапии (n=22)	5.5±3.98		24.5±3.98	
<b>Группа II, ХГБН (n=60), M±SD</b>	До инъекции БТХ-А (n=28)	21.7±1.99	p=0.7337	8.28±1.99	p=0.7187
	До станд. терапии (n=32)	21.53±1.86		8.46±1.86	
	После инъекции БТХ-А (n=28)	1.53±1.83	p=<0.0001	28.46±1.83	p=<0.0001
	После станд. терапии (n=32)	4.96±3.32		25.03±3.32	

Все полученные результаты через 6 месяцев у пациентов с хроническими ежедневными головными болями, убедительно подтверждают терапевтическую эффективность инъекций БТХ-А и дает возможность рекомендовать инъекции БТХ-А в качестве профилактического лечения.

На основании вышеизложенного можно заключить, что внедряемый способ лечения данной категории больных является эффективным, а его внедрение в практику целесообразным и своевременным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертационной работе на соискание ученой степени доктора философии по медицинским наукам (PhD) на тему: «Оптимизация терапевтических подходов у пациентов с первичными хроническими головными болями» представлены следующие выводы:

1. Клиническими особенностями пациентов с ХЕГБ являются средняя выраженность цефалгии (при ХГБН у 46,4% и при ХМ 60,0% сильная боль по шкале NRS), средняя длительность заболевания (при ХГБН ±4,96 лет, при ХМ ±9,85 лет), средняя частота приступов (у пациентов с ХГБН ±21,7 дней в мес и в группе ХМ ±21,3 дней в мес) и плохое качество жизни (у пациентов с ХМ более 36 - 42 балла, а у пациентов с ХГБН 29 - 35 балла, тогда как у пациентов без ХЕГБ 0 - 10 баллов).

2. У пациентов с ХЕГБ отмечается выраженное напряжение в перикраниальных и шейных мышцах, что является одним из патогенетических механизмов болевого синдрома. У пациентов с ХМ наибольшее изменение

(высокая амплитуда и скорость) отмечается в *m. temporalis* (0.3 мВ), тогда как у пациентов с ХГБН в *m. trapezius* (0.26 мВ) и *m. sternocleidomastoideus* (0.084 мВ), а у пациентов без ХЕГБ *m. temporalis* (0.05 мВ), *m. trapezius* (0.04 мВ) и *m. sternocleidomastoideus* (0.03 мВ)).

3. Применение Ботулинотерапии является патогенетически обоснованной тактикой у пациентов с ХЕГБ, которая достоверно позволяет уменьшать выраженность болевого синдрома (NRS у пациентов с ХМ с  $7,43 \pm 2,43$  до  $1,3 \pm 2,27$ , у пациентов с ХГБН с  $5,92 \pm 2,52$  до  $1,85 \pm 2,1$ ) и мышечный спазм (у пациентов с ХМ с  $1,8 \pm 1,15$  до  $0,35 \pm 0,67$  и у пациентов с ХГБН с  $2,03 \pm 0,96$  до  $0,64 \pm 0,95$ ).

4. Пациентам с ХМ рекомендованы инъекции БТХ-А по унифицированной схеме в дозе 195 ЕД с периодичностью 1 раз в 3-4 мес, а пациентам с ХГБН 155 – ЕД с периодичностью 1 раз в 4 -6 мес.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02  
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT  
THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**KADYRKHODJAYEVA NIGORA SAIDGANIEVNA**

**OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC APPROACHES IN PATIENTS  
WITH PRIMARY CHRONIC HEADACHES**

**14.00.13 – Neurology**

**ABSTRACT**  
**of dissertation the doctor of philosophy (PhD) on medical sciences**

**Bukhara – 2022**

**The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2018.2.PhD/Tib644**

The dissertation was completed at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (summary)) is available on the website of the Science Council ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) and in the information and educational portal «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Supervisor**

**Prokhorova Anna Vladimirovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Official opponents**

**Raimova Malika Mukhamedjanovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Djurabekova Aziza Takhirovna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Lead organization:**


**Asfendiyarov Kazakh National Medical University**  
**(Republic of Kazakhstan)**

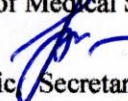
The defense of the dissertation will take place on “\_\_\_\_\_” “\_\_\_\_\_”, 2022 at \_\_\_\_\_ at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, st.Navoi, house 1. Tel/fax: +99865 223 00-50, Website: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), E-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

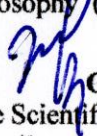
The thesis can be found in the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. \_\_\_\_\_). (Address: 200118, Bukhara, Navoi str., Building 1. Tel/fax: +99865 223 00-50, Website: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), E-mail [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

Thesis abstract has been sent on “\_\_\_\_\_” of “\_\_\_\_\_”, 2022  
(Mailing protocol register No. \_\_\_\_\_ from “\_\_\_\_\_” of “\_\_\_\_\_”, 2022)



  
**D.T. Khodjueva**  
Chairman of the scientific council on awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

  
**N.Sh. Akhmedova**  
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy (PhD), Associate Professor

  
**G.A. Ikhtiyarova**  
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor



## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** is to optimize therapeutic approaches of primary headaches depending on their pathogenetic mechanisms using of Botulinum toxin injections.

**The object of the research** was 122 patients: 102 patients with primary chronic headache, where I group 42 patients with chronic migraine (CM) among them: 34 women and 8 men, and group II 60 patients with chronic tension type headache among (CTTH) them: 29 women and 31 men, and 20 patients without primary chronic headache to compare surface EMG results, mean age of patients in target group  $32.1 \pm 10.3$  (M  $\pm$  SD) year, age range of patients was 18 to 66 years.

### **The scientific novelty of the dissertation research is follows:**

for the first time, on the basis of neurophysiological studies, the effectiveness of Botulinum toxin type A has been proven to eliminate dysfunction of the pericranial and cervical muscles in patients with primary chronic headache;

for the first time, the advantage of using the surface EMG method in diagnosing the tension of the pericranial and cervical muscles, which play an important role in the pathogenesis of chronic headaches, and in determining the injection points of Botulinum toxin-A, in contrast to the method of subjective palpation, was proved;

on the basis of surface EMG data, an individual scheme for the administration of BTX-A was developed according to the "Follow the pain" method;

Patients with chronic migraine are recommended injections of BTX-A according to a unified scheme at a dose of 195 IU with a frequency of 1 time in 3-4 months, and for patients with chronic tension headache - 155 IU with a frequency of 1 time in 4-6 months.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the optimization of approaches to the treatment of patients with primary chronic headache: The methodological recommendation "Use of Botulinum toxin type A to optimize the treatment regimen for primary chronic headaches" was approved, created in order to improve the methods of treating patients with a history of chronic daily headaches (MH certificate 8n-r / 370 dated September 23, 2019). The result of the study was that the improvement in the diagnosis of patients with primary chronic headache made it possible to optimize approaches to treatment, reduce the number of repeated medical examinations and improve the quality of life of patients;

the obtained scientific results have been introduced into healthcare practice, including the clinical practice of the 1st clinic of the Tashkent Medical Academy and the family polyclinic No. 56 of the city of Tashkent (ref. No. 8n-d / 207 of 07.10.2019 of the Ministry of Health). Using the results of scientific research in the practice of neurologists and general practitioners, the introduction of Botulinum toxin-A injections into the complex of pathogenetic treatment of chronic daily headaches has reduced the complications of the disease, increased the effectiveness of treatment, and improved the quality of life of patients.

**Volume and structure of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, 4 chapters and conclusion, list of used, literature. The volume of the

dissertation is 128 pages.

**ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Кадырходжаева Н.С. Новый взгляд на проблему головной боли напряжения и методы ее лечения // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2017. - № 2(18). - С.38-43. (14.00.00. №22).

2. Prokhorova A., Kadyrkhodjayeva N. Use of Botulotoxin type A in the Treatment of Primary Headache // Journal of research in health science (Israel). 2017. - N1(1) - P.50-55. ((2) Impact factor: 5.24).

3. Прохорова А.В.; Кадырходжаева Н.С. Применение Ботулотоксина у больных с первичными хроническими головными болями // Вестник Ташкентской медицинской академии. - Ташкент, 2019. - №2. - С.41-45. (14.00.00. №13)

4. Kadyrkhodjayeva N., Prokhorova A. Management of Chronic Daily Headache with Focus on Botulinum Toxin Type A // Journal of Health Care and Research (London, UK). - 2020. - N1(2). - P.38-42. ((35) Crossref).

5. Kadyrkhodjayeva N., Prokhorova A. The prevalence of primary headache disorders in Uzbekistan // Journal of critical reviews. - Malaysia, 2020. - Vol. 7 (Issue 16). - P.2877-2881. ((3) Scopus).

6. Kadyrkhodjayeva N., Prokhorova A., Ubaydullaeva S. Changes in muscle activity in patients with primary chronic headache // Life Research. - New Zealand, 2021. -Vol. 4 (Issue 2). - P.1-7 ((40) ResearchGate).

**II бўлим (II часть; Part II)**

7. Nigora Kadyrkhodjayeva, Anna Prokhorova. Opitimization of Management of Primary Chronic Headache with the use of Botulotoxin A, // 4<sup>th</sup> EuroSciConConferenceon Neurology & Neurological Disorders // Journal of Neurology and Neuroscience (France). - 2018. - Vol. 9. – P.75.

8. Nigora Kadyrkhodjayeva, Anna Prokhorova. Management of Chronic Daily Headache with Focus on Botulinum Toxin Type // Journal of Psychiatry. - London, UK, 2020. - Vol.23, N5 – P.1.

9. Nigora Kadyrkhodjayeva, Anna Prokhorova. Comparative analysis of surface electromyography data in patients with chronic daily headache after Botulotoxin injection type A and standard medical therapy// 4<sup>th</sup> International Scientific and Practical Conference // Current Issues And Prospects For The Development Of Scientific Research (Orleans, France). 2021. – N90. – P.377-386.

10. Nigora Kadyrkhodjayeva, Anna Prokhorova. Methods for determining the site of botulotoxin type A injection in patients with chronic daily headache// IV Международная научно-практическая конференция “Recent Scientific Investigation” (Oslo Norway). 2021. - N91. – P. 322-325.

11. Кадырходжаева Н.С., Прохорова А.В. Применение Ботулотоксина типа А для оптимизации схемы лечения первичных хронических головных болей // Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. - 35 с.

12. Кадырходжаева Н.С.; Прохорова А.В. Модифицированный способ лечения хронических головных болей с применением ботулотоксина // Рационализаторское предложение №766. – Ташкент, 2018. – Выданный Ташкентской медицинской академией.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 10 августа 2022 года  
Объем – 2,2 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1725-2022. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru