

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

"УТВЕРЖДАЮ"

**Председатель
Научно-технического совета
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан
_____ Ш.К.Атаджанов
" ____ " _____ 2025 г.**

Камбарова Дилдора Нохидовна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У
ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ**

(монография)

Андижан – 2025

УДК: 616.857+616.441

Особенности клинико - лабораторных показателей у пациентов с мигренью при гипотиреозе /Камбарова Д.Н.

Составители:

Камбарова Д.Н. - PhD, доцент кафедры

Рецензенты:

ФИО - кем и где работает и должность

ФИО -- кем и где работает и должность

Монография утверждена и рекомендована к печати Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института, протокол № ____ от ____ сентября 2025 года.

**Секретарь Экспертного совета,
к.м.н., доцент**

Д.О.Тен

Аннотация

В монографии изложены теоретические и практические основы диагностики и лечения мигрени при гипотиреозе. Теоретические аспекты данной проблематики подкреплены обширным собственным материалом авторов, представленным в форме подробных описаний клинических случаев. Авторами разработаны эффективные, в ряде случаев оригинальные, методы лечения больных с указанной патологией, позволившие значительно сократить частоту осложнений. Особое внимание авторы уделяют особенностям клинико-лабораторных показателей.

Монография предназначена для семейных врачей, невропатологов, терапевтов, специалистов в области эндокринологии, а также врачей всех специальностей, работающих в области внутренней медицины.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	8
ГЛАВА I. МЕХАНИЗМЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ МИГРЕНИ, А ТАКЖЕ МЕТОДЫ ЕЁ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГИПОТИРЕОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
§1.1. Актуальность проблемы мигрени у пациентов с гипотиреозом	11
§1.2. Классификация мигрени.....	12
§1.3. Классификация гипотиреоза	14
§1.4. Коморбидность мигрени.....	15
§1.5. Патогенетические взаимосвязи мигрени и гипотиреоза: от истории к настоящему	21
§1.6. Лабораторная диагностика хронической мигрени	29
§1.7. Исследование взаимосвязи между содержанием активных форм кислорода и веществ, способных их нейтрализовать, в организме людей с мигренью и гипотиреозом	34
§1.8. Роль серотонина в патогенезе мигрени и гипотиреоза	36
Резюме к I главе.....	39
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	41
§2.1. Характеристика клинического материала	41
§2.2. Методы исследования.....	44
2.2.1. Критерии диагноза гипотиреоза	45
2.2.2. Методы исследования гормонального статуса и визуализации щитовидной железы	45
2.2.3. Инструментальные методы исследования	45
2.2.4. Лабораторные методы исследования	46
§2.3. Биохимические методы исследования	46
§2.4. Методы статистической обработки полученного материала	58
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ ...	58

§3.1. Результаты клинического обследования пациентов гипотиреозом с хронической мигренью.....	58
§3.2. Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы у пациентов гипотиреозом с хронической мигренью	60
Резюме к III главе.....	72
ГЛАВА IV. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГИПОТИРЕОЗОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ.....	75
§4.1. Исследование особенностей функционирования гормонов щитовидной железы и липидного обмена у лиц, страдающих гипотиреозом и испытывающих хронические головные боли	75
§4.2. Исследование биохимических маркёров окислительного стресса у пациентов с гипотиреозом и хроническими головными болями.....	80
§4.3. Исследование серотонина (5-НТ) у обследованных пациентов	85
Резюме к IV главе.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС	—	антиоксидантная система
АФА	—	активная форма азота
АФК	—	активная форма кислорода
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ГБ	—	головная боль
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота
ГБН	—	головная боль напряжения
ФНО α	—	фактор некроза опухолей
ИЛ-1	—	интерлейкин - 1
ИЛ-4	—	интерлейкин - 4
ДИ	—	доверительный интервал
ЗГТ	—	заместительной гормональной терапии
КАТ	—	каталаза
КЖ	—	качество жизни
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
ЛПВП	—	липопротеины высокой плотности
МДА	—	малоновый диальдегид
МКГБ	—	Международная классификация головной боли
МГ	—	манифестный гипотиреоз
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные средства
СГМ	—	семейная гемиплегическая мигрень
ССЗ	—	сердечно-сосудистые заболевания
ОШ	—	отношение шансов
ПТГ	—	паратгормон
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ТРГ	—	тиреотропин-рилизинг-гормон
СГ	—	субклинический гипотиреоз

СОД	–	супероксиддисмутаза
ХМ	–	хроническая мигрень
Х	–	холестерин
УЗИ	–	ультразвуковая диагностика
ЦНС	–	центральная нервная система
ЩЖ	–	щитовидная железа
IHS	–	International Headache Society
NO	–	оксид азота
5-НТ	–	5-гидрокситриптамиин

Предисловие

Мигрень - наиболее частая острая интермиттирующая первичная головная боль, которая характеризуется повторяющимися эпизодами головной боли, сопровождающимися вегетативными симптомами, такими как фотофобия, фонофобия, тошнота, рвота, боль в животе и облегчение во время сна. Гипотиреоз, как известно, может усугублять первичные головные боли у некоторых пациентов, а также приводить к возникновению новых постоянных головных болей, проявляющихся ежедневно. Согласно классификации головных болей, принятой во втором издании Международной классификации головных болей, гипотиреоз может быть причиной головной боли, обусловленной нарушением баланса в организме. В общей популяции частота заболеваний щитовидной железы варьируется от 4,8% до 9%. При этом у пациентов с гипотиреозом головные боли могут возникать в 14–73% случаев, что зависит от исследования.

В мире проводятся исследования, направленные на выявление причин головных болей, их раннюю диагностику и достижение высокой эффективности подхода к тактике лечения. В связи с этим выявление причин, факторов риска возникновения мигрени, факторов развития и профилактики осложнений заболевания, устранение нейропсихологической, нейровегетативной дезадаптации, выявление биохимических нарушений при возникновении заболевания, а также совершенствование методов лечения и профилактики признаются актуальной проблемой. Клинико-неврологический и лабораторный подходы к разработке комплекса мер, направленных на оптимизацию ранней диагностики, лечения и профилактики осложнений у пациентов, страдающих мигренью и гипотиреозом, с учётом биохимических изменений в организме, приобретают особую значимость.

В нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам, в частности, по ранней диагностике и для снижения осложнений неврологических и эндокринологических заболеваний среди различных

слоев населения принимаются обширные меры. Определены важные задачи, направленные на «...профилактику и диагностику заболеваний, внедрение высокотехнологичных методов, оказание высококвалифицированной и качественной медицинской помощи»¹. Эти задачи являются одним из наиболее актуальных научных направлений для раннего выявления мигрени и гипотиреоза у пациентов и реализации мероприятий, направленных на предотвращение осложнений, повышение полноты медицинской и социальной помощи пациентам и снижение показателей инвалидности, а также улучшение качества жизни.

Работы многих ученых посвящены оптимизации диагностики мигрени и гипотиреоза с использованием высокотехнологичных методов исследования (Song Y., 2015; Haugen B.R., 2016; Delitala A.P., 2018; Lisotto C., 2021). Причина развития головных болей у пациентов с гипотиреозом неизвестна, но было обнаружено, что были проведены исследования по полиморфизму генов рецепторов холестерина на хромосоме (Lee H., 2015; Danicic J., 2021). В нескольких исследованиях в патогенезе мигрени упоминалось нарушение мозгового кровообращения, которое связано либо с природой мигрени и изменениями, формируемыми мигренью и их общей сосудистой патофизиологией, либо с сопутствующими факторами риска инсульта, включая гиперлипидемию (Woldeamanuel Y., 2017; Andrew Ch., 2018; Delitala, A.P., 2019; Steiner T., 2020; Chang, Y.C. 2021). Было обнаружено, что у пациентов с мигренью уровень гомоцистеина в сыворотке крови повышен, что является важным патогенетическим фактором прогрессирования заболевания (Zhou Y. al., 2014). Были выявлены роль продуктов перекисного окисления липидов и противовоспалительных цитокинов в развитии мигрени при гипотиреозе (Исламова Н., 2020).

По данным исследований, у пациентов с гипотиреозом при приеме левотироксина отмечалось уменьшение приступов мигрени (Mirouliaie M.,

¹Указ Президента Республики Узбекистан №УП 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

2012). Было обнаружено, что у пациентов с коморбидным гипотиреозом и мигренью повышен риск развития дальнейших аутоиммунных заболеваний по сравнению с пациентами с гипотиреозом без мигрени (Elisa Rubino, 2019). Было обнаружено, что снижение адренергического тонуса при гипотиреозе может усиливать серотонинергическую реакцию, вызывающую головную боль (Singh S.K., 2018). Было обнаружено, что гипофункция симпатической нервной системы в межприступный период может увеличить риск гипотиреоза (Delitala, A.P. 2019). Было показано, что недостаток тиреоидных гормонов приводит к гиперхолестеринемии (Худойорова Д.Р., 2022). Было обнаружено, что повышение уровня тиреотропного гормона привело к снижению качества жизни, усталости и эмоциональной чувствительности (Spanou I., 2020).

В настоящее время проводятся научные исследования, посвященные определению степени корреляции между биохимическими изменениями при патологии, несмотря на высокую частоту возникновения хронической мигрени у пациентов с гипотиреозом. В частности, при развитии хронической мигрени у пациентов с гипотиреозом важно выявить факторы риска, определить патогенетической, клинико-ультразвуковые особенности, разработать диагностические критерии, устранить приступы мигрени, скорректировать биохимические нарушения и предотвратить осложнения, вызванные данной патологией, использовать современные диагностические возможности, повысить эффективность лечения и профилактические меры.

ГЛАВА I. МЕХАНИЗМЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ МИГРЕНИ, А ТАКЖЕ МЕТОДЫ ЕЁ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГИПОТИРЕОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§1.1. Актуальность проблемы мигрени у пациентов с гипотиреозом

Мигрень представляет собой одно из наиболее распространённых неврологических расстройств, которое может стать причиной серьёзных физических и психических страданий. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, мигренью страдают около 1,04 миллиарда человек по всему миру [6; с.28, 91; с.743-800]. В общемировом масштабе этот показатель составляет 14,7% среди женского населения и 6,9% среди мужского [9; с.42-43, 72; с.54-59].

Мигрень представляет собой одну из наиболее значимых причин инвалидности среди представителей обоих полов, а для женщин она становится главным фактором, приводящим к утрате здоровья. Это заболевание оказывает существенное воздействие на качество жизни, социальную активность, профессиональную и учебную деятельность [11; с.62-66, 46; с.26-32]. Мигрень представляет собой значительную нагрузку на здоровье и экономику, поскольку ежегодные расходы на её лечение достигают 17 миллиардов долларов [10; с.2-4].

Мигрень представляет собой патологическое состояние, обусловленное дисфункцией нервной системы и кровеносных сосудов. Мигрень представляет собой патологическое состояние, характеризующееся возникновением интенсивных головных болей, которые могут иметь различную степень выраженности. Болевые ощущения могут варьироваться от умеренных до крайне интенсивных и локализоваться преимущественно в одной половине головы, приобретая пульсирующий характер.

Продолжительность приступа мигрени может колебаться от нескольких часов до суток. В некоторых случаях мигрень сопровождается рядом дополнительных симптомов, таких как тошнота, рвота, повышенная чувствительность к свету и звукам, которые могут усиливаться при физической активности [39; с.92-96].

Мигрень, как известно, может быть сопряжена с рядом других патологических состояний, таких как эпилепсия, инфаркт миокарда, инсульт, фибромиалгия, бронхиальная астма и даже депрессия [42; с.131-135].

В последнее время появились данные, указывающие на то, что мигрень может быть одним из факторов, повышающих риск развития как явного, так и субклинического гипотиреоза.

§1.2. Классификация мигрени

В июне 2013 года Международным обществом головной боли (IHS) была представлена пробная версия Международной классификации заболеваний, сопровождающихся головной болью (МКГБ). Это издание было создано с целью совершенствования критериев классификации в процессе практического использования в течение нескольких лет.

Параллельно с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила 11-ю пересмотренную версию Международной классификации болезней (МКБ-11). МКГБ-III, бета-версия, включает дополнительные коды, соответствующие МКБ-11 [94; с.1-211].

Наиболее часто встречающимися формами мигрени являются мигрень без ауры, ранее известная как простая мигрень, которая составляет 80% всех случаев, и мигрень с аурой, или классическая мигрень, составляющая оставшиеся 20%.

При мигрени с аурой, примерно за 10–30 минут до начала приступа головной боли, у пациента возникают односторонние, полностью обратимые зрительные или реже чувствительные симптомы.

Мигрень при гипотиреозе

К ним относятся «марш парестезий», начинающийся с кисти и распространяющийся вверх по руке к лицу, а также другие симптомы, такие как нарушения речи. Хроническая мигрень (ХМ) встречается у 4–8% пациентов; другие формы, осложнения мигрени и эпизодические синдромы, которые, могут сочетаться с мигренью, встречаются значительно реже.

Классификация мигрени МКГБ-3 бета, 2013 г.

- 1.1. Мигрень без ауры
- 1.2. Мигрень с аурой
 - 1.2.1. Мигрень с типичной аурой
 - 1.2.1.1. Типичная аура с ГБ
 - 1.2.1.2. Типичная аура без ГБ
 - 1.2.2. Мигрень со стволовой аурой
 - 1.2.3. Гемиплегическая мигрень
 - 1.2.3.1. Семейная гемиплегическая мигрень (СГМ)
 - 1.2.3.2. Спорадическая гемиплегическая мигрень
 - 1.2.4. Ретинальная мигрень
- 1.3. Хроническая мигрень
- 1.4. Осложнения мигрени
 - 1.4.1. Мигренозный статус
 - 1.4.2. Персистирующая аура без инфаркта
 - 1.4.3. Мигренозный инфаркт
 - 1.4.4. Эпилептический припадок, вызванный мигренозной аурой
- 1.5. Возможная мигрень
- 1.6. Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью
 - 1.6.1. Повторяющиеся желудочно-кишечные нарушения

1.6.1.1. Синдром циклических рвот

1.6.1.2. Абдоминальная мигрень

1.6.2. Доброкачественное пароксизмальное головокружение

1.6.3. Доброкачественный пароксизмальный тортиколис.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

§1.3. Классификация гипотиреоза

Существует несколько подходов к классификации гипотиреоза, и один из них основан на причинах возникновения заболевания.

В соответствии с этим подходом выделяют три типа гипотиреоза:

Наиболее часто встречающимся типом гипотиреоза является первичный гипотиреоз, который диагностируется примерно в 90% случаев. Он возникает вследствие нарушений в функционировании щитовидной железы и сопровождается компенсаторным повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [93; с.1-133].

Вторичный гипотиреоз представляет собой патологическое состояние, характеризующееся нарушением выработки гормонов щитовидной железы в результате дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы. Это приводит к снижению уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и нарушению функций щитовидной железы.

Третичный гипотиреоз является ещё более редким заболеванием, которое возникает вследствие поражения гипоталамуса и нарушения секреции тиролиберина.

В определённых ситуациях гипотиреоз может быть обусловлен не только нарушениями в функционировании щитовидной железы, но и другими причинами. Например, при нарушении конверсии тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) в периферических тканях или резистентности рецепторов к тиреоидным гормонам используется термин «периферический

гипотиреоз». Если же потеря тироксина происходит из-за нефротического синдрома, то говорят о «транспортном гипотиреозе».

Ещё один способ классификации гипотиреоза основан на степени тяжести заболевания.

Мигрень при гипотиреозе

Латентный (субклинический) гипотиреоз характеризуется повышенным уровнем ТТГ при нормальном уровне Т4 и отсутствием явных симптомов [98; с.758].

Манифестный гипотиреоз сопровождается повышенным уровнем ТТГ и снижением уровня Т4, при этом наблюдаются характерные симптомы гипотиреоза.

Манифестный гипотиреоз может быть компенсированным или декомпенсированным в зависимости от того, получает ли пациент лечение тиреоидными гормонами.

Тяжёлый гипотиреоз с осложнениями, такими как кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости (полисерозит) и вторичная аденома гипофиза [99; с.1106].

§1.4. Коморбидность мигрени

По мнению М.В. Наприенко (2021) “Мигрень представляет собой неврологическое заболевание, характеризующееся регулярными приступами интенсивной головной боли. Отличительной чертой этого расстройства является его способность провоцироваться различными факторами, такими как физическая активность, колебания погоды, нарушения режима сна и бодрствования, неправильное питание и другие. Люди, страдающие мигренью, часто сталкиваются с непониманием со стороны окружающих, включая близких и коллег. Это обусловлено тем, что не все способны осознать, насколько сильно головная боль может влиять на качество жизни человека.”.

Различные исследования раскрыли сложные механизмы возникновения мигрени, которые указывают на наличие сопутствующих расстройств. К таким факторам относятся генетические особенности, семейный анамнез, а также влияние окружающей среды, включая психологический стресс, определенные продукты питания, употребление наркотиков и голод.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

Однако некоторые пациенты сталкиваются с тем, что их мигрень не поддается лечению, несмотря на использование всех доступных лекарственных препаратов. В таких случаях контроль случайных факторов может помочь снизить терапевтическую резистентность у пациентов [1; с.420-422].

Выявление сопутствующих факторов мигрени может стать ключом к лучшему контролю над этим заболеванием, хотя между ними и не существует прямой причинно-следственной связи. Более того, это может способствовать более глубокому пониманию патофизиологии мигрени.

Одним из таких факторов, роль и взаимосвязь которого с мигренью до сих пор остаются неясными, является гиперлипидемия, включающая гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию и аномальные уровни липопротеинов высокой и низкой плотности.

В своем исследовании Tietjen et al. [121; с.857-865] исследовали некоторые сопутствующие заболевания, включая гиперлипидемию, сахарный диабет, гипертензию и гипотиреоз у пациентов с мигренью.

В ряде научных трудов было установлено, что повышение уровня липидов и свободных жирных кислот в сыворотке крови может быть сопряжено с возникновением головной боли при мигрени. Однако в других исследованиях эта корреляция была обнаружена лишь в определённых возрастных категориях или у представителей определённого пола.

Крупное популяционное когортное исследование, проведенное в Нидерландах, выявило повышенную вероятность мигрени в целом и мигрени

с аурой среди лиц с повышенным уровнем общего холестерина. Этот показатель был повышен среди женщин, страдающих мигренью с аурой, чем среди мужчин, страдающих мигренью с аурой [83; с.1985-1993]. На сегодняшний день большинство исследований было проведено среди населения молодого и среднего возраста и особенно у мужчин[3; с.10-14, 86; с.764; 123; с.307-315].

Мигрень при гипотиреозе

В исследовании, проведенном Naugen B.R. и другими учеными [93; с.1-133], было выявлено, что первичные или наследственные нарушения обмена липопротеинов, особенно если они проявляются в виде повышенного уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и/или пониженного уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), могут быть одной из причин возникновения мигрени у детей.

Подобные результаты были получены и в других исследованиях, однако исследования на взрослых на эту тему не проводились. Учитывая небольшое количество исследований, изучающих связь между мигренью и уровнем холестерина, биологическая связь между повышенным уровнем холестерина и мигренью с аурой остается неясной. Недавние результаты фундаментальной науки показывают, что болюс кристаллов холестерина, введенный мышам, может вызвать корковую распространяющуюся депрессию [119; с.137]. Поскольку это очень вероятно коррелирует с мигренозной аурой, возможно, что повышенный уровень холестерина может вызвать приступы мигрени с аурой у некоторых восприимчивых людей.

Проводились исследования по изучению возникновения нарушения мозгового кровообращения у лиц, которые чаще страдали от мигрени [67; с.5-9]. У людей, которые страдают от мигрени, риск проблем с сердцем и сосудами выше. Это может быть связано с самой мигренью и тем, как она влияет на организм, или с общими проблемами с сосудами. К тому же, у

людей с мигренью чаще находят проблемы с сердцем и сосудами, и это тоже может быть связано с мигренью.

В целом, специалисты в области генетики провели ряд экспериментов, однако их результаты оказались противоречивыми.

Ли Х. и его коллеги [97; с.82-90] изучили генетический вариант, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), который играет важную роль в поддержании баланса холестерина в организме. Исследование проводилось на участке хромосомы 19p13.2.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

В ходе работы учёные проанализировали два генетических маркера: переход G142A в десятом экзоне и триаллельный (ТА)n повтор в восемнадцатом экзоне. Результаты показали, что распределение аллелей (ТА)n значительно отличалось у людей с мигренью без ауры и в контрольной группе, а также у людей с мигренью с аурой.

В другом исследовании, проведённом Chang Y.C. и его коллегами [78; с.817], было исследовано наличие полиморфизма (ТА)n в экзоне 18 гена рецептора LDL-C на той же хромосоме. Однако результаты не показали значительных различий в частоте аллелей полиморфизма (ТА)n между группами, даже после разделения участников исследования на группы с мигренью с аурой и без неё. Конечно, авторы исследования отметили некоторые проблемы с выборкой, которые могли повлиять на результаты.

Martin A.T. и др. показали, что 30% взрослых пациентов с гипотиреозом жалуются на приступы головной боли, и 50% из них проходят в течение двух недель лечения L-тироксином [104; с.21-30].

Весьма примечательно, что Lima Carvalho M. и другие исследователи пришли к выводу о том, что заместительная гормональная терапия способствует снижению частоты мигренозных приступов как у лиц с субклиническим гипотиреозом, так и у тех, кто страдает от явных проявлений этого заболевания [100; с.938-946]. В свете этих открытий

возникает необходимость в проведении дополнительных исследований, направленных на оценку целесообразности применения левотироксина в качестве терапевтического средства для пациентов, страдающих от сопутствующих патологий.

Поэтому необходимы дополнительные исследования для оценки терапевтических перспектив лечения левотироксином у этих пациентов с сопутствующими заболеваниями.

В своей работе М. Ж. Саноева (2018) [57; с.144–145] провела классификацию пациентов, страдающих мигренью, на три группы.

Мигрень при гипотиреозе

В первую группу вошли 42 человека (34,4 %), у которых была диагностирована классическая мигрень. Им были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), нейропротекторы и суматриптан.

Во вторую группу вошли 34 человека (27,9 %), у которых была диагностирована гипертоническая болезнь. Им были прописаны гипотензивные препараты из групп сартанов, бета-блокаторов и диуретиков, а также препараты на основе аспирина. В третью группу вошли 46 человек (37,7 %), у которых была диагностирована классическая мигрень в сочетании с гипертонической болезнью. Им были назначены гипотензивные препараты в сочетании с НПВС и нейропротекторами. Использование суматриптана в этой группе ухудшало состояние пациентов. Автор исследования пришла к выводу, что наиболее эффективная терапия с длительной ремиссией наблюдалась у пациентов первой группы. Это подтверждает, что гипертоническая болезнь ухудшает течение мигрени и затрудняет лечение из-за развития сосудистых изменений.

В 2021 году Delitala A. P. и другие учёные провели исследование, целью которого было определить, как уровень тиреотропного гормона (ТТГ) влияет на качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL).

В исследовании приняли участие люди, страдающие гипотиреозом и получающие соответствующее лечение. HRQL оценивалось с помощью специального опросника ThyPRO-39, разработанного для оценки состояния щитовидной железы.

В исследовании приняли участие 218 пациентов с первичным гипотиреозом, обратившихся в эндокринологическое отделение медицинского центра.

Результаты исследования показали, что повышение уровня ТТГ приводит к ухудшению качества жизни. Также была выявлена связь между ТТГ и оценками усталости и эмоциональной чувствительности [84; с.7-24].

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

В 2018 году группа учёных под руководством Тейлора П. провела исследование, направленное на оценку качества жизни пациентов, страдающих гипотиреозом. В исследовании приняли участие 244 добровольца в возрасте старше 18 лет.

Для анализа качества жизни использовался специализированный опросник SF-36. Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов, страдающих гипотиреозом, показатели по шести из восьми шкал опросника SF-36 были значительно ниже, чем у участников контрольной группы, не имеющих проблем со здоровьем. При этом не было выявлено значительных различий между группами в области «ролевого функционирования» и «социального функционирования» [120; с.301-316].

В 2016 году группа учёных под руководством Вернера Л. провела масштабное исследование, целью которого было изучение изменений в жизни пациентов, страдающих гипотиреозом, вызванным аутоиммунным тиреоидитом, после начала лечения левотироксином.

В исследовании приняли участие 78 пациентов, проходивших лечение в эндокринологических отделениях двух университетских клиник Дании. Для

оценки качества жизни пациентов использовались специальные опросники ThyPRO и SF-36.

Результаты исследования показали, что до начала лечения качество жизни пациентов с гипотиреозом было существенно снижено, особенно в отношении их утомляемости. В течение первых шести месяцев терапии левотироксином некоторые аспекты качества жизни пациентов улучшились, однако полного восстановления не произошло. [122; с.416-427].

В 2019 году было проведено исследование, направленное на изучение корреляции между симптомами гипотиреоза, сопутствующими патологиями, уровнем качества жизни и применением препаратов LT4 среди представителей азиатских стран.

Мигрень при гипотиреозе

В процессе исследования были обнаружены следующие признаки у пациентов с гипотиреозом из стран Азии: набор массы тела, утомляемость, слабость, сухость или огрубение кожных покровов, отёчность нижних конечностей, а также увеличение количества сопутствующих заболеваний и симптомов. Эти проявления были связаны с ухудшением качества жизни [114; с.92-98].

§1.5. Патогенетические взаимосвязи мигрени и гипотиреоза: от истории к настоящему

Гипотиреоз характеризуется дефицитом гормонов щитовидной железы и чаще встречается у женщин и пожилых людей [105; с.424-432]. Распространенность клинического гипотиреоза среди населения в целом колеблется от 0,2% до 5,3% в Европе, от 0,3% до 3,7% в Соединенных Штатах Америки и 1,2% в Мексике [62; с.5-6, 95; с.507-515]. Распространенность субклинического гипотиреоза намного выше, сообщалось даже о цифрах до 18%. Гипотиреоз обычно проявляется

широким спектром симптомов, затрагивающих различные системы, включая неврологические симптомы [85; с.56-62].

Головная боль является одним из наиболее частых симптомов гипотиреоза, возникающим примерно у одной трети пациентов [54; с.10-13, 75; с.153-160]. В Международной классификации головных болей третьего издания (МКГБ-3) головная боль, связанная с гипотиреозом, выделена в отдельную категорию. Согласно критериям этой категории, головная боль может возникать как одновременно с началом заболевания, так и быть одним из первых признаков, наводящих на мысль о его наличии. Интенсивность головной боли может меняться в зависимости от того, насколько хорошо контролируется основное заболевание [94; с.1-211]. Эта головная боль обычно не диагностируется в повседневной клинической практике как единое целое.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

Однако у пациентов с гипотиреозом чаще диагностируют другие головные боли как сопутствующие заболевания, такие как мигрень [51; с.16-21, 77; с.237-254].

В возникновении мигренозных приступов определённую роль играет гормональный фон, что подтверждается наличием менструально-зависимых форм этого заболевания. Однако сведения о влиянии гормонов щитовидной железы на развитие мигрени остаются противоречивыми из-за неоднозначности результатов исследований [74; с.168-174].

Проведенные на 50 крысах обоих полов экспериментальные исследования Иноятовой Ф.Х. (2009) подтвердили то что, при гипотиреозе состояние ГАМКд-рецепторов увеличивается, а при гипертиреозе снижается [14; с.28-23].

В исследовании, проведённом Хагеном и его коллегами [93; с.1-133], было установлено, что у пациентов, страдающих гипотиреозом, головная боль встречается относительно редко [93; с.1-133]. В то же время другие

учёные выявили, что у пациентов с гипотиреозом часто наблюдается хроническая мигрень [93; с.1-133].

Мигрень и гипотиреоз - это недуги, которые оказывают значительное воздействие на повседневную жизнь пациентов и могут существенно ухудшать её качество [93; с.1-133].

В 2019 году Рубино Э. и его коллеги провели исследование, в результате которого было установлено, что лица, страдающие субклиническим гипотиреозом, при котором наблюдается дисфункция щитовидной железы, чаще испытывают головные боли по сравнению с теми, кто не имеет проблем с щитовидной железой [111; с.15-20].

При гипотиреозе частота возникновения депрессии увеличивается в семь раз по сравнению с людьми, не страдающими этим заболеванием. В свою очередь, дисфункция щитовидной железы наблюдается в 50% случаев среди пациентов с депрессивными расстройствами [50; с.28-33, 113; с.1631-1639].

Мигрень при гипотиреозе

Кроме того, у людей, страдающих мигренью, вероятность развития депрессии в 2,2–4 раза выше, чем у тех, кто не подвержен этому заболеванию. У лиц, подверженных мигренозным приступам, уровень тревожности в 3,9 раза превосходит аналогичный показатель у индивидов, не сталкивающихся с подобными проблемами со здоровьем [58; с.29].

В научном труде, изданном в 2020 году, Саидвалиев Ф. С. и его коллеги в своих изысканиях [56; с.76-79] пришли к выводу, что гипотиреоз может быть причиной возникновения более длительных и частых головных болей. Они установили, что сочетание мигрени и гипотиреоза существенно повышает риск развития тревожных и депрессивных состояний.

Mirouliaie M. и его коллеги [107; с.23-26] выяснили, что у 34% участников с мигренью, недавно диагностированным гипотиреозом, включая 133 человека с субклинической формой заболевания, усилились головные

боли. В то же время у 78% пациентов, страдающих явным и субклиническим гипотиреозом, после приёма левотироксина в течение года было отмечено улучшение симптомов головной боли.

В ходе исследования, охватившего 130 пациентов, страдающих мигренью и посещающих амбулаторные клиники, было выявлено, что у 5% из них отмечается отклонение уровня ТТГ от нормы.

Кроме того, было установлено, что снижение уровня ТТГ коррелирует с увеличением продолжительности приступов мигрени и более выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов [96; с.257-261].

В ходе исследования, проведённого Эмад Э. [89; с.379-388], были выявлены существенные изменения в структуре щитовидной железы у пациентов, диагностированные посредством ультразвукового исследования.

Пациенты, страдающие от регулярных мигреней и подверженные головным болям напряжения, имеют повышенный риск развития гипотиреоза, как латентного, так и манифестного, по сравнению с теми, кто не испытывает подобных проблем со здоровьем.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

В среднем, от 4% до 10% населения имеют латентный гипотиреоз, в то время как от 1% до 2% страдают от манифестного гипотиреоза.

Исследование, проведённое с использованием бинарной логистической регрессии, показало, что у лиц, страдающих мигренью и головной болью напряжения, вероятность развития гипотиреоза выше, чем у тех, кто не испытывает подобных симптомов [89; с.379-388].

Помимо этого, было обнаружено, что у лиц, страдающих от хронической головной боли напряжения, вероятность развития как субклинического, так и манифестного гипотиреоза в 3,57 раза выше, чем у тех, кто испытывает головную боль напряжения редко или часто.

Существует ряд факторов, способных спровоцировать мигрень и гипотиреоз. Мигрень может стать причиной нарушения функционирования

иммунной системы, что, в свою очередь, может привести к развитию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [4; с.44-45, 90; с.575-585].

Исламова Н. (2020) определила наиболее высокие концентрации ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-4 у пациентов со средней степенью хроническим генерализованным пародонтитом с гипофункцией щитовидной железы [16; с.577-582].

В своём исследовании Худойорова Д. Р. (2022) обращает внимание на то, что дефицит гормонов щитовидной железы может привести к увеличению концентрации холестерина в крови. Это один из типичных признаков гипотиреоза.

Кроме того, при мигрени наблюдается гипофункция симпатической нервной системы в межприступный период, что может увеличить риск гипотиреоза [63; с.160-166].

В работе, опубликованной в 2018 году, Хужамбердиев М. А. и другие исследователи провели анализ активности симпатико-адреналовой системы у женщин репродуктивного возраста, страдающих ишемической болезнью сердца в сочетании с субклиническим гипотиреозом.

Мигрень при гипотиреозе

В ходе исследования было установлено, что терапия L-тироксином в поддерживающих дозах 25–50 мкг/сут приводит к положительным результатам. В частности, повысилась суточная экскреция катехоламинов с мочой, достигнув уровня контроля, уровень адреналина увеличился на 48,1%, норадреналина - на 51,2%, дофамина - на 70,5%, диоксифениламина - на 17,6%. Активность моноаминоксидазы снизилась до 0,07 ед/экст. [65; с.132-133].

Генетические предпосылки, такие как повышенный уровень гомоцистеина в крови [124; с.4544-4553], а также неблагоприятные условия окружающей среды, в том числе загрязнённый воздух и воздействие

синтетических веществ, могут послужить триггерами для развития как мигрени, так и гипотиреоза.

В своей работе, опубликованной в 1981 году, И. Рейнеро [110; с.81] предположил наличие возможной патофизиологической связи между мигренью и гипотиреозом.

Согласно его гипотезе, регуляция боли осуществляется через реципрокную модуляцию серотонинергических и норадренергических ядер в стволе мозга.

Снижение активности симпатической нервной системы, характерное для гипотиреоза, может привести к усилению активности серотонинергической системы, что, в свою очередь, может вызвать головную боль. Недавние исследования показали, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции работы центральной нервной системы, а ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа участвует в механизмах восприятия боли.

Гормоны щитовидной железы влияют на различные физиологические процессы в головном мозге, такие как образование новых нейронов и глиальных клеток, формирование миелиновой оболочки и образование новых синапсов.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

Активные гормоны щитовидной железы связываются с особыми рецепторами, TRальфа и TRбета, которые присутствуют во всех отделах мозга. Рецепторы тиреотропного гормона обнаружены как в нейронах коры головного мозга, так и в кровеносных сосудах.

Секреция тиреотропного гормона после введения тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) изменяется у пациентов с хронической мигренью и головной болью, связанной с приёмом лекарств.

С другой стороны, у пациентов с гипотиреозом в ходе электрофизиологических исследований наблюдались как центральные, так и периферические нарушения, даже при отсутствии симптомов.

Интересно, что было обнаружено, что опиоиды модулируют высвобождение тиреотропного гормона, повышая его уровень, в то время как трициклические антидепрессанты, глюкокортикоиды и дофамин снижают реакцию тиреотропин-рилизинг-гормона.

Тем не менее, требуется проведение дополнительных исследований, чтобы более глубоко изучить воздействие тиреотропин-рилизинг-гормона на развитие мигрени.

В исследовании Elisa Rubino (2019) было выявлено, что у лиц, страдающих гипотиреозом и имеющих в анамнезе мигрень, риск развития аутоиммунных заболеваний выше, чем у тех, кто страдает только гипотиреозом без мигрени [112; с.15-20].

Примечательно, что результаты недавних научных исследований указывают на изменения в функционировании иммунной системы при мигрени. В частности, наблюдается снижение количества регуляторных Т-клеток CD4+CD25+. Это позволяет предположить, что мигрень может быть связана с аутоиммунными процессами.

В ходе экспериментов было выявлено, что та же самая субпопуляция Т-клеток, которая отвечает за самоиммунотолерантность, CD4+CD25+, также влияет на развитие тиреоидита.

Мигрень при гипотиреозе

В исследовании, проведенном Экижи Б. и Чебежи А., у 5,1 % пациентов, страдающих мигренью, был выявлен субклинический гипотиреоз [88; с.123-127].

В ходе исследования, проведенного Парашар и его коллегами, не было обнаружено изменений в концентрации гормонов щитовидной железы у

пациентов, страдающих мигренью. Также не было выявлено изменений в уровне тиреотропного гормона [88; с.123-127].

В то же время, Ларнер не смог установить корреляцию между мигренями и гипотиреозом. Напротив, было выявлено, что у лиц, страдающих гипотиреозом, головные боли возникали с меньшей частотой, чем у лиц, не имеющих этого заболевания, во всех возрастных категориях [88; с.123-127].

Исследование, направленное на сравнительный анализ пациентов с головной болью напряжения внутри группы, выявило существенные различия между людьми, страдающими от хронической и эпизодической форм этого заболевания.

Кроме того, у 46,3% пациентов с хронической головной болью напряжения был диагностирован явный гипотиреоз, в то время как у пациентов с частой и нечастой головной болью напряжения этот показатель составил 20% и 19,1% соответственно.

Эти результаты согласуются с выводами исследования Хана и его коллег, которые также обнаружили, что гипотиреоз чаще встречается у пациентов с хронической головной болью напряжения по сравнению с эпизодической головной болью напряжения [2; с.20-25].

Недавно Эндрю Ч. и его исследовательская группа провели изыскания, в результате которых было установлено, что у лиц, страдающих от ХГБН, наблюдается снижение уровня гормонов щитовидной железы - трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), а также повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) по сравнению с контрольной группой.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

В ходе исследования пациентов, подверженных мигрени, не было обнаружено существенных различий в функционировании или структуре щитовидной железы у пациентов с мигренью с аурой, без ауры или с хроническим течением заболевания.

Это согласуется с результатами недавнего исследования, проведённого в России, которое также не выявило связи между мигренью и гипотиреозом. Только у 5% пациентов с мигренью были обнаружены отклонения в уровне тиреотропного гормона, что говорит об отсутствии связи между этими заболеваниями.

В то же время, другие исследования [76; с.496-505] показали, что у людей, подверженных хронической мигрени, гипотиреоз встречается чаще, чем у тех, кто страдает от мигрени без ауры. Однако разница между этими двумя группами не является статистически значимой.

В исследовании, проведённом Л. Б. Нугмановой и другими специалистами в 2011 году, было обнаружено, что у женщин, страдающих аутоиммунным тиреоидитом и начавших лечение гипотиреоза с запозданием во время беременности, в 1,5 раза чаще встречается хроническая гипоксия плода. Кроме того, было выявлено, что в подобных случаях в 11 раз чаще происходят преждевременные роды, в 1,4 раза чаще - перенесённые роды, и в 14,8 раза чаще рождаются дети с нарушениями функций организма. Эти результаты указывают на то, что функционирование гипофизарно-тиреоидной системы у новорождённых находится в тесной взаимосвязи с тем, как быстро их матери, страдающие аутоиммунным тиреоидитом, достигают состояния эутиреоза. Чем оперативнее мать достигает эутиреоза, тем благоприятнее состояние щитовидной железы у ребёнка и тем ниже вероятность рождения детей с врождённым гипотиреозом [49; с.27-30].

Мигрень при гипотиреозе

§1.6. Лабораторная диагностика хронической мигрени

Патофизиология хронической мигрени - это область, которая активно изучается, но всё ещё остаётся малоисследованной. Хотя теории о причинах мигрени развивались с течением времени, до сих пор нет единого мнения о том, как она возникает.

В настоящее время существуют две основные концепции, которые пытаются объяснить механизм мигрени. Одна из них предполагает, что мигрень вызывается внешними факторами, а другая - что она возникает из-за изменений в самом мозге.

Согласно одной из ранних теорий, мигрень вызывается активацией нервов, которые окружают кровеносные сосуды в головном мозге. Эти нервы называются периваскулярными [5; с.86-88].

Ранее предполагалось, что мигрень вызывается проблемами с сосудами головного мозга. Однако новейшие исследования продемонстрировали, что основную роль в возникновении этого недуга играют сбои в работе нервной системы в глубинных структурах мозга [7; с.83-91].

Считается, что мигрень связана с нарушением работы подкорковых структур, расположенных под промежуточным мозгом. Это приводит к искажённому восприятию информации на базовом уровне её обработки.

Действительно, недавно было высказано предположение, что активность ствола мозга колеблется между состояниями повышенного, порогового и пониженного нейронного «тонуса». Когда ствол мозга находится в состоянии пониженного тонуса, действующие эндогенные анальгетические цепи неэффективны в модуляции поступающих вредных воздействий, а внешний триггер может активировать тройничные пути и вызвать головную боль; и наоборот, когда тонус ствола мозга повышен.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

Существует предположение, что гипоталамус может оказывать воздействие на чувствительность определённых участков головного мозга, которые, в свою очередь, регулируют сигналы, поступающие от тройничного нерва.

Мигрень - это сложное расстройство, в развитии которого участвуют как периферическая, так и центральная нервная система. Взаимодействие между ними и приводит к возникновению мигрени.

Хотя и периферические, и центральные механизмы могут проявляться одновременно, у различных индивидуумов, страдающих мигренью, соотношение этих факторов может варьироваться. Также существует вероятность того, что при переходе эпизодической мигрени в хроническую форму или с течением времени может измениться вклад центральных и периферических механизмов в развитие мигрени. Хотя наши знания в этой сфере всё ещё фрагментарны, есть вероятность, что механизмы, вызывающие хроническую мигрень, эпизодическую мигрень и другие хронические боли в области лица и рта, имеют много общего.

Структурные и функциональные изменения в мозге, связанные с болью, а также необычная обработка болевых сигналов, повышенная чувствительность коры мозга, центральная сенситизация и нейрогенное воспаление могут влиять на развитие, появление и поддержание хронической мигрени.

В ретроспективном когортном исследовании Tietjen et al. (2017) тщательно изучили 223 последовательных пациента с мигренью на наличие идентифицируемых сопутствующих заболеваний мигрени. Кластерный анализ этих сопутствующих заболеваний со случаями мигрени выявил три группы. Среди трех групп одна группа (n =55) показала коморбидность с несколькими заболеваниями, где 27% этих случаев (n=15) сообщили о заболеваемости гипотиреозом [121; с.857-865].

Мигрень при гипотиреозе

Датское исследование 31 865 близнецов, в котором сравнивались 8044 близнеца с мигренью, сообщавших о себе, и 23 821 человек из контрольной группы, сообщили о значительном увеличении сопутствующей патологии гипотиреоза у близнецов с мигренью (отношение шансов [ОШ] 2,11; 95%

доверительный интервал [ДИ] 1,50–2,97; ($p < 0,001$) и гипертиреоза (ОШ 1,80, 95% ДИ 1,30–2,49; $p < 0,001$), что позволяет предположить их аутоиммунный диатез (ассоциацию аутоиммунных состояний друг с другом) с мигренью [118; с.695-699].

Исследование, проведенное в Северной Индии, показало, что среди пациентов, страдающих первичными головными болями, субклинический гипотиреоз преобладал у 22%, тогда как явный гипотиреоз преобладал у 7,2%. Напротив, субклинический гипотиреоз был обнаружен у 11,2%, а явный гипотиреоз был обнаружен у 1,2% в контрольной группе без первичной головной боли, что свидетельствует о значительных различиях ($p < 0,05$) между первичной головной болью и контрольной группой. Частота гипотиреоза была достоверно выше у пациентов с хронической ГБН и хронической мигренью ($p < 0,05$) [106; с.741-749].

В исследовании Lisotto et al. (2021) [102; с.138] среди 3727 пациентов с первичными головными болями была выявлена значительно более высокая распространённость гипотиреоза у людей, страдающих мигренью, - 3% по сравнению с 1,6% у пациентов с головной болью напряжения.

В работе Martin A.T. et al. (2017) [103; с.21-30] было обнаружено, что люди, испытывающие головные боли и мигрень, имеют повышенный риск развития гипотиреоза по сравнению с контрольной группой. Коэффициент риска составил 1,21 (95% ДИ 1,001–1,462) и 1,411 (95% ДИ 1,009–1,973).

В недавней работе Спанои и соавторов (2020) [118; с.695-699], было проведено исследование, направленное на изучение различных типов первичных головных болей и специфических заболеваний щитовидной железы у пациентов.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

В результате исследования была выявлена слабая корреляция между этими двумя явлениями. У пациентов с первичными головными болями чаще наблюдалась дисфункция щитовидной железы, особенно в виде гипотиреоза.

Припутневич Д.Н. (2019) в своей кандидатской диссертации [53; с.142] устанавливает, что люди, которые обращаются к психиатру из-за проблем с настроением, часто сталкиваются с гипотиреозом. Это заболевание диагностируется в 28,6% случаев.

На основе этого можно сделать вывод, что наиболее эффективным методом лечения для пациентов с гипотиреозом и проблемами с настроением является комбинированная терапия с применением L-тироксина и венлафаксина.

Это подтверждают результаты:

симптомы депрессии уменьшаются (44,6% и 23,4% соответственно);

обострения депрессии происходят реже (в 1,97 и 1,53 раза);

рецидивы становятся менее продолжительными (в 1,76 и 1,46 раза).

Холмуродов Д.Б., Джурабекова А.Т., (2020) [64; с.163-166] приводят данные МРТ исследования у пациентов с мигренью и делают вывод, что МРТ не является специфическим методом исследования, и может использоваться нейровизуализационным маркером мигрени. Также авторы делают вывод, что ишемический характер очага поражения структуры головного мозга, подтверждает развитие мигрени как фактора риска развития инсульта, тем самым доказывая, что диагностика мигрени нейровизуализационным методом даёт возможность правильного терапевтического подхода к проблеме и важным аспектом работы является то, что ранний приём триптанов – сумамигрен, в первые минуты начала приступа мигрени, более эффективно купирует приступ, и позволяет предотвратить последующее приступы, тем самым переход в хроническое состояние.

Мигрень при гипотиреозе

Для более глубокого понимания влияния гиперлипидемии на пациентов, страдающих хронической мигренью, необходимо провести

дополнительные исследования, направленные на изучение биологических процессов, лежащих в основе данного явления.

Кроме того, требуется провести исследования, чтобы определить, существует ли корреляция между уровнем холестерина в крови и частотой и интенсивностью мигренозных приступов.

§1.7. Исследование взаимосвязи между содержанием активных форм кислорода и веществ, способных их нейтрализовать, в организме людей с мигренью и гипотиреозом

Хотя и было предпринято множество усилий для того, чтобы пролить свет на природу мигрени, её этиология по-прежнему остаётся загадкой. В настоящее время существует несколько гипотез, пытающихся объяснить это состояние, включая сосудистые нарушения, нейрогенное воспаление и активацию тройничного нерва [59; с.59-66].

Нарушение баланса между антиоксидантными и прооксидантными показателями устанавливается как оксидативный стресс [60; с.288]. В научных трудах подчёркивается, что окислительный стресс играет ключевую роль в повышении вероятности возникновения таких хронических недугов, как онкологические заболевания, сахарный диабет, патологии печени, сердечно-сосудистые расстройства и нейродегенеративные состояния [48; с.22-34]. Это состояние, которое может быть весьма неприятным, может быть вызвано сбоями в работе клеточных биохимических процессов [43; с.2-7]. В результате таких сбоев в организме увеличивается количество активных форм кислорода и азота [60; с.288].

На поверхности клеточных мембран может происходить аккумуляция значительного количества полиненасыщенных жирных кислот, что делает клетки более подверженными окислительному стрессу.

Это может увеличить вероятность окисления липидов [52; с.57-64]. Комплекс мер, направленных на предотвращение образования оксидантов, таких как активные формы кислорода и азота, включает в себя использование ферментов [61; с.16-20].

С другой стороны, избыточное количество активных форм кислорода и азота способно вызвать деструкцию внутриклеточных компонентов [68; с.96-108]. Окислительные процессы, затрагивающие молекулы, в том числе белки и ДНК, могут стать причиной нарушения функционирования клеток и их компонентов.

Недавние исследования на животных показали, что эти процессы могут быть связаны с возникновением головной боли [66; с.62-67]. В этом контексте оценка уровней окислительного стресса может стать важным инструментом для изучения связи между окислительными и антиоксидантными процессами и патологическими изменениями, которые лежат в основе развития и/или прогрессирования болезни [66; с.62-67].

В последнее время учёные активно изучают, как воспаление нервной ткани и окислительный стресс связаны с развитием мигрени. Но пока нет единого мнения по этому вопросу [69; с.78-85]. В результате научных исследований было выявлено, что у людей, склонных к мигреням, могут быть повышены уровни метаболитов оксида азота (NO) и малонового диальдегида (МДА) по сравнению с теми, кто не страдает от этого недуга. Эти вещества могут образовываться из-за усиления активности свободных радикалов, известных как активные формы кислорода (АФК) [69; с.78-85].

В результате анализа девятнадцати научных трудов, посвящённых изучению корреляции между окислительными и нитрозативными процессами при мигрени, было установлено, что у пациентов, страдающих этим заболеванием, могут наблюдаться повышенные уровни окислительного

стресса и сниженная активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутаза (СОД) по сравнению с контрольной группой.

Мигрень при гипотиреозе

В ряде исследований были получены аналогичные результаты. Однако в других работах не удалось обнаружить различий в содержании таких биомаркеров, как малоновый диальдегид (МДА), глутатионпероксидаза (GPx), СОД и каталаза (КАТ) у пациентов с мигренью по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы.

Для более глубокого понимания ситуации необходимо провести исследование, которое позволит комплексно оценить уровни этих биомаркеров. Исходя из этого, можно сделать вывод, что окислительный и нитрозативный стресс, который можно определить по уровню малонового диальдегида в сыворотке крови, скорее всего, существует [55; с.52-54].

У индивидов, подверженных мигренозным приступам, наблюдается избыточное накопление вещества, образующегося в результате окислительных процессов липидов и азота. Это вещество играет ключевую роль в патогенезе мигрени.

В то же время у таких пациентов снижается способность организма эффективно противостоять окислительному стрессу, что можно оценить по уровню ферментативных антиоксидантов и активности ключевых ферментов, таких как каталаза, супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза-1.

Можно выдвинуть гипотезу, что при продолжительных головных болях в организме происходят изменения, связанные с окислительным стрессом. В частности, могут возрастать уровни биомаркеров, свидетельствующих об этом процессе. В то же время снижается общая резистентность организма к окислительному стрессу и активность ферментов, обеспечивающих защиту от него.

В процессе исследования были подвергнуты анализу параметры малонового диальдегида (МДА) и оксида азота (NO) в крови пациентов, страдающих хронической мигренью и гипотиреозом.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

§1.8. Роль серотонина в патогенезе мигрени и гипотиреоза

Среди эндогенных активных соединений, особое место занимает моноаминовый передатчик 5-гидрокситриптамин, или серотонин. С момента его открытия в середине XX века и по сей день считается, что именно серотонин играет ключевую роль в возникновении мигрени [40; с.21-25]. В раннем исследовании Вольфа и его коллег инъекция 5-НТ в височную область вокруг местных сосудов вызывала клинические симптомы, напоминающие мигрень. В других исследованиях повышенный уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты (катаболита 5-НТ) был обнаружен в моче пациентов во время приступов мигрени, что указывает на причинную роль этого расстройства. Более поздние исследования показали повышенный уровень 5-НТ во время приступов. Эти первые исследования стали отправной точкой для применения антагонистов 5-НТ в лечении мигрени. В частности, метисергид, обладающий способностью блокировать действие 5-НТ₂-рецепторов, долгое время использовался в качестве превентивной меры для предотвращения мигренозных атак.

Хотя при длительном применении препарата наблюдались некоторые побочные эффекты, он всё ещё рассматривается как потенциальное решение для пациентов, страдающих мигренью и не реагирующих на другие методы лечения [40; с.21-25].

В периферических и центральных нейрональных сетях существует множество типов 5-НТ-рецепторов, иногда с противоположными функциональными ролями, включая уникальный ионотропный подтип 5-НТ₃ и множество вариантов метаботропных 5-НТ-рецепторов, связанных с

различной трансдукцией [17; с.9-10]. Это приводит к гипотезе, что все еще могут оставаться невыясненными эффекты эндогенного 5-НТ на множественные нейрональные (и нейрональные) патофизиологические механизмы мигрени.

Мигрень при гипотиреозе

Циклические изменения уровня 5-НТ могут отражать различную роль этого моноамина при мигрени. Имеются сообщения о повышении уровня 5-НТ в плазме при приступах мигрени с последующим падением между приступами [17; с.9-10]. В соответствии с этой точкой зрения, низкая концентрация 5-НТ в сочетании с высокой чувствительностью рецепторов может способствовать возникновению приступов мигрени. Однако имеются противоречивые сообщения о роли 5-НТ при мигрени. Эти данные свидетельствуют о необходимости более углубленных исследований 5-НТ при мигрени как основы современной терапии заболевания.

5-НТ обычно считается агентом, подавляющим боль, и является одним из основных нейротрансмиттеров нисходящего пути подавления боли. In vitro 5-НТ оказывает антиноцицептивное действие на тройничную систему, а у здоровых 5-НТ подавляет боль. Однако недавние доклинические исследования показали, что 5-НТ также может участвовать в облегчении боли. У крыс с истощением 5-НТ острая болевая реакция сохранялась, но болевое поведение во второй фазе после инъекции формалина было ослаблено. Кроме того, в моделях постоянной боли у крыс с истощением 5-НТ наблюдалось снижение тепловой гипералгезии и механической аллодинии. Эти патофизиологически-зависимые свойства 5-НТ могут быть обусловлены сложной ролью различных подтипов 5-НТ-рецепторов: рецепторы 5-НТ 1 и 5-НТ 3 обычно считаются антиноцицептивными, тогда как 5-НТ 2А и 5-НТ 3 -НТ7 - рецепторы считаются проноцицептивными.

Таким образом, 5-НТ может быть как про-, так и антиноцицептивным в зависимости от типа рецептора, сродства и концентрации [3; с.10-14].

Интересно, что низкая плотность антиноцицептивного рецептора 5-HT_{1B} недавно была обнаружена в областях, модулирующих боль, у пациентов с мигренью между приступами.

Актуальность проблемы мигрени при гипотиреозе

Таким образом, в свете наших нынешних результатов мы предполагаем, что патофизиология мигрени включает в себя дисбаланс в системе, модулирующей боль, вызванный высокими межприступными уровнями 5-НТ в мозге и изменениями в экспрессии различных подтипов 5-НТ-рецепторов, что приводит к потере ингибирования и усиления облегчения боли.

Резюме к I главе

Хроническая мигрень представляет собой серьёзное неврологическое заболевание, которое оказывает значительное негативное влияние на качество жизни человека и затрагивает различные аспекты его социальной и экономической деятельности.

Основным симптомом хронической мигрени являются интенсивные головные боли, которые возникают не менее 15 раз в месяц. При этом не менее восьми из этих приступов соответствуют критериям, характерным для мигрени.

Как правило, хроническая мигрень развивается из эпизодической формы. Это происходит вследствие увеличения частоты приступов или под воздействием других факторов, способствующих переходу мигрени в хроническую стадию.

Однако, несмотря на это, хроническая мигрень, по-видимому, представляет собой отдельную клиническую форму с уникальными особенностями и патофизиологическими механизмами, которые отличают её от эпизодической мигрени.

Помимо этого, хроническая мигрень отличается более высокой степенью нетрудоспособности и более частым возникновением сопутствующих заболеваний по сравнению с эпизодической формой мигрени.

Хотя большинство исследований, посвящённых мигрени, сосредоточено на изучении эпизодической формы, патофизиология хронической мигрени остаётся недостаточно исследованной.

Появляются новые данные, которые указывают на патологические изменения, позволяющие предположить, что в основе хронической мигрени могут лежать выраженные функциональные и структурные изменения головного мозга, а также центральная сенситизация и нейровоспаление.

В настоящее время для лечения хронической мигрени применяются различные подходы. Они включают в себя модификацию факторов риска, а также использование как острых, так и профилактических методов лечения. Среди научно обоснованных методов можно выделить применение онаботулотоксина А, топирамата и недавно одобренного пептида, связанного с геном кальцитонина. Также используются моноклональные антитела, которые нацелены на рецепторы.

К сожалению, существующие подходы к лечению мигрени не всегда оказываются эффективными в полной мере, не способны полностью купировать приступы или существенно снизить их частоту и интенсивность. Более того, пациенты не всегда строго следуют рекомендациям по профилактике.

В последнее время стали появляться новые методы лечения хронической мигрени, такие как нейромодуляция. Эти методы представляют собой перспективные направления в терапии, требующие дальнейшего изучения и практического применения.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Характеристика клинического материала

В процессе исследования было проведено наблюдение за 118 пациентами, у которых диагностирована хроническая мигрень (ХМ) в соответствии с Международной классификацией головных болей (ICHD-III).

Все участники исследования были разделены на три группы. В первую группу вошли 38 пациентов с ХМ и сопутствующим гипотиреозом, при этом длительность их головной боли составляла менее пяти лет. Во вторую группу были включены 41 пациент с ХМ и гипотиреозом, у которых головная боль продолжалась более пяти лет. Третью группу составили 39 пациентов с ХМ, но без гипотиреоза. Также была сформирована контрольная группа, включающая 20 практически здоровых участников (рис. 2.1).

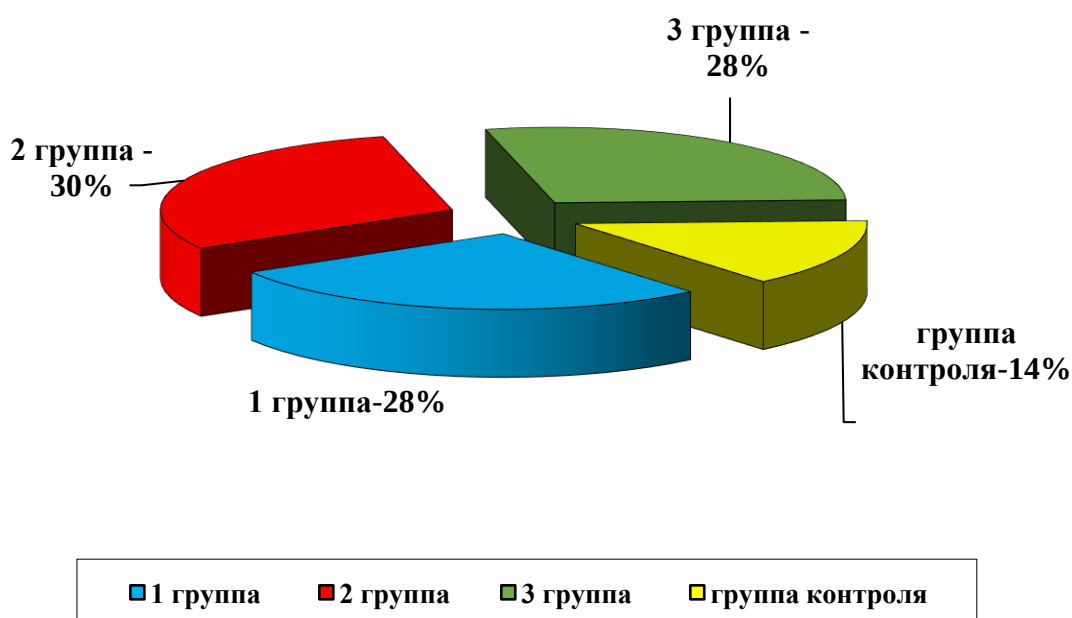


Рисунок 2.1. Дизайн исследуемых групп

Часть пациентов обращались в поликлинику за амбулаторным лечением. Часть пациентов находились на стационарном лечении в отделениях неврологии и эндокринологии клиники Андижанского Государственного медицинского института с 2022-2023 гг.

Возраст участников в трёх группах и в контрольной группе варьировался в диапазоне от 20 до 50 лет.

Средний возраст участников первой группы составил $28,7 \pm 4,6$ года, второй группы - $36,3 \pm 5,2$ года, третьей группы - $31,9 \pm 3,8$ года, контрольной группы - $33,5 \pm 5,4$ года.

Таблица 2.1

Распределение групп исследуемых по возрасту

Характеристика Возраст	I группа n=38		II группа n=41		III группа n=39		ГК n=20	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-29 лет	19	50,0	11	26,8	12	30,8	7	35,0
30-39 лет	12	31,6	21	51,2	22	56,4	9	45,0
40-49 лет	7	18,4	9	22,0	5	12,8	4	20,0
Средний возраст, годы	$28,7 \pm 4,6$		$36,3 \pm 5,2$		$31,9 \pm 3,8$		$33,5 \pm 5,4$	

Показатели таблицы 2.1 показали возрастной аспект во всех группах, включая группу контроля. Оказалось, что пациентов 1 группы в возрасте 20-29 лет составило 19 (50,0%) пациентов, в возрасте 30-39 лет – 12 (31,6%) пациентов и 40-49 лет – 7 (18,4%) пациентов. Пациенты 2 группы составили: 11 (26,8%), 21 (51,2%) и 9 (22,0%) – соответственно. Пациентов 3 группы в возрасте 20-29 лет составило 12 (30,8%) пациентов, в возрасте 30-39 лет – 22 (56,4%) пациентов и 40-49 лет – 5 (12,8%) пациентов. Лица группы контроля составили: 7 (35,0%), 9 (45,0%) и 4 (20,0%) – соответственно.

Таким образом, выяснилось, что в 1 группе преобладали лица в возрасте 20-29 лет, 2 группе – 30-39 лет, 3 группе – 30-39 лет и в группе контроля – 30-39 лет. Это представлено в диаграмме 2.2. и продемонстрировано наглядно.

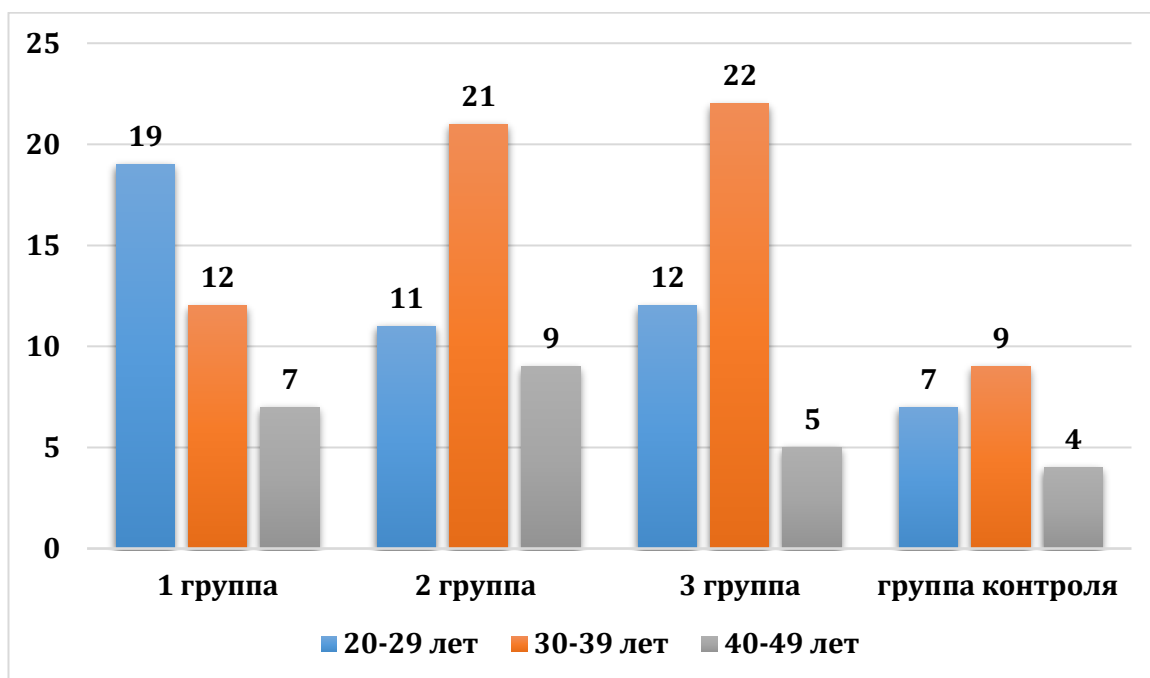


Рисунок 2.2. Возрастное распределение исследуемых групп

Гендерное распределение установило следующее: 1 группу составили 7 (18%) мужчин и 31 (82%) женщин (рис. 2.3).

I группа

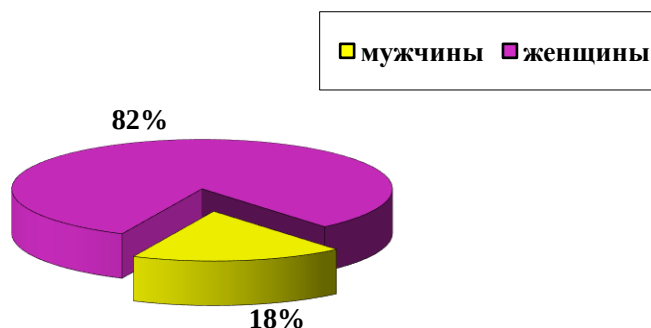


Рисунок 2.3. Гендерное распределение 1 группы

2 группу составили 9 (22%) мужчин и 32 (78%) женщин.

II группа

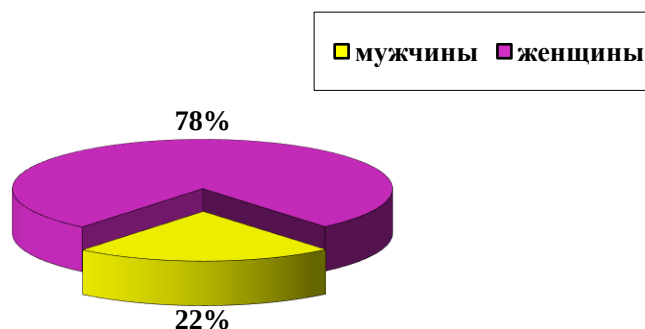


Рисунок 2.4. Гендерное распределение 2 группы

3 группу составили 6 (15%) мужчин и 33 (85%) женщин.

III группа

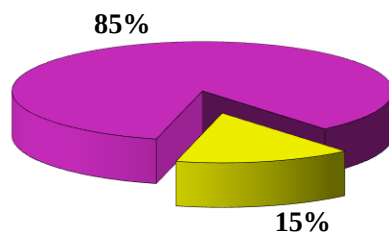


Рисунок 2.5. Гендерное распределение 3 группы

В группе контроля оказалось 8 (40%) мужчин и 12 (60%) женщин, прошедших медицинский осмотр в течение того же периода.

Группа контроля

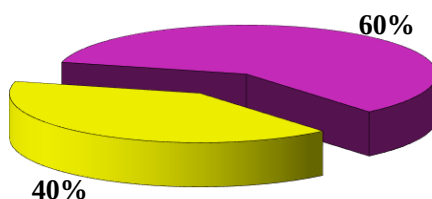


Рисунок 2.6. Гендерное распределение группы контроля

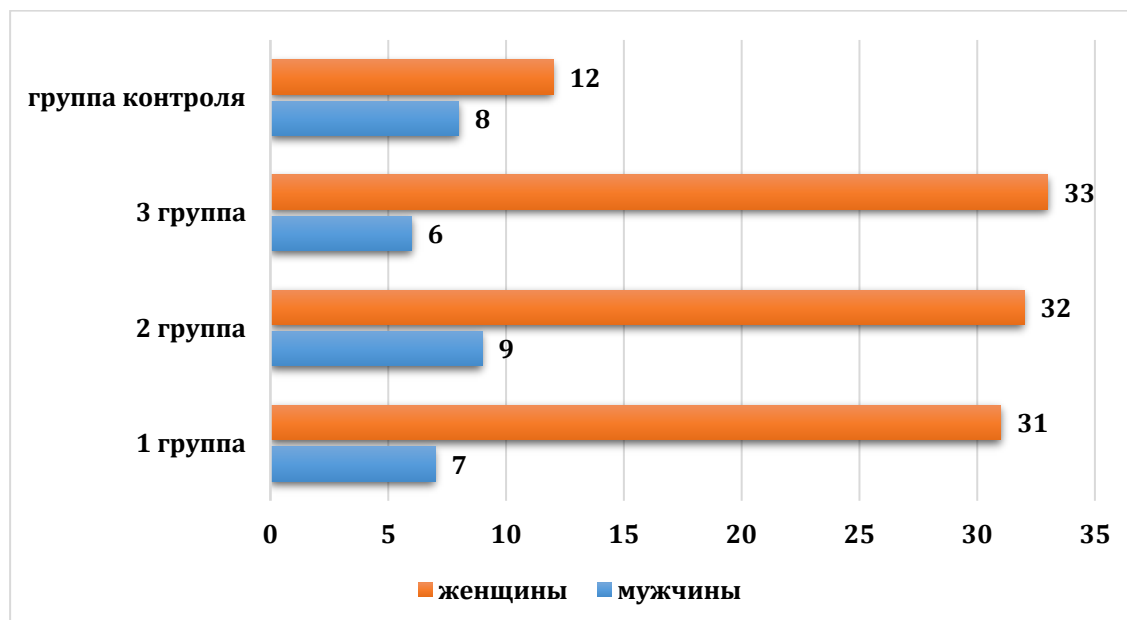


Рисунок 2.7. Гендерное распределение исследуемых групп

Распределение по полу установило, что во всех обследуемых группах преобладали женщины (рис. 2.3).

Критерии включения в исследование были следующие:

- пациенты с ХМ соответствовали диагностическим критериям Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) [94; с.1-211].

- подтвержденный диагноз: Гипотиреоз.
- возраст пациентов 20-50 лет.

Критериями исключения были следующие:

- тяжелая печеночная и почечная дисфункция,
- сердечная недостаточность,
- сахарный диабет,
- аутоиммунные заболевания,
- тяжелые инфекции,
- злокачественные опухоли,
- психические заболевания,
- эпилепсия,
- органические поражения головного мозга,
- беременные и кормящие матери.

Критерии включения и исключения применялись ко всем группам.

§2.2. Методы исследования

Основными методами исследования в нашей научной работе явились: исследование клинического: общесоматического, неврологического и параклинического: инструментальные и лабораторные статусов.

2.2.1. Критерии диагноза гипотиреоза

В соответствии с принципами доказательной медицины, изложенными в работе Garber J.R. et al. (2012), для подтверждения диагноза «гипотиреоз» мы провели анализ крови на уровень тиреотропного гормона (ТТГ).

Субклинический гипотиреоз был диагностирован, когда уровень ТТГ в крови превышал верхнюю границу нормы (4,0 мЕд/л), но не достигал 10,0

мЕд/л. При этом уровни свободного трийодтиронина (fT3) и тироксина (fT4) оставались в пределах нормы, а антитела к тиреоглобулину и антитела к тиреопероксидазе также были в пределах нормы.

Манифестный гипотиреоз был диагностирован, когда уровень ТТГ в крови превышал 10,0 мЕд/л.

2.2.2. Методы исследования гормонального статуса и визуализации щитовидной железы

В ходе лабораторного исследования плазмы крови пациентов с ХМ было определено содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) с применением метода иммуноферментного анализа на анализаторе «Оксис» производства США с использованием тест-систем компании «Диагностические системы» из Нижнего Новгорода.

Результаты лабораторных исследований показали, что у 79 пациентов с ХМ наблюдается гипотиреоз. Для подтверждения этого диагноза были проведены клинико-неврологические и эндокринологические исследования, а также инструментальные (УЗИ щитовидной железы) и биохимические (ТТГ, свободный Т3, свободный Т4, антитела к тиреопероксидазе и антитела к тиреоглобулину) анализы.

Для манифестного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ (более 10 мЕд/л) и снижение свободного Т4 (менее 4,5 мкг/дл). При субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ в крови повышен (более 4,5 мЕд/л), а уровень свободного Т4 находится в пределах нормы (4,5–13 мкг/дл).

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование щитовидной железы

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате UltrasonixOP (Канады) в Андижанском Государственном

медицинском институте. Исследование проводилось по общепринятой методике: ультразвуковой датчик, смазанный гелем, прикладывали на область шеи и попеременно перемещали его исследуя щитовидную железу. Исследование проводили в течение 20-30 минут.

2.2.4. Лабораторные методы исследования

Лабораторная диагностика включала рутинные исследования, состоящие из общего анализа крови и общего анализа мочи, а также биохимический анализ крови: показатели глюкозы в крови, общий, свободный и связанный билирубин, АЛТ и АСТ, для отслеживания сопутствующей соматической и инфекционной патологии.

Пациентам всех групп брали кровь для изучения показателей липидного спектра. В рамках исследования липидного профиля крови были определены следующие параметры: общий холестерин, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), а также триглицериды и коэффициент атерогенности.

§2.3. Биохимические методы исследования

Для оценки роли перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в развитии мигрени и гипотиреоза у пациентов были выбраны следующие маркеры (табл. 2.2.).

Таблица 2.2

Исследованные биохимические маркеры

Показатели ПОЛ				
малоновой диальдегид МДА			диеновые конъюгаты	
Показатели АОС				
Каталаза	Супероксид дисмутаза	Глютатионредуктаза	Глутатионпероксидаза	Глутатионтрансфераза
Цитохром С- оксидаза				

В процессе исследования был произведён забор венозной крови в объёме от трёх до пяти миллилитров. Процедура осуществлялась в специально подготовленном помещении с соблюдением всех необходимых мер предосторожности. Для забора крови были использованы пробирки Vasuette и Greiner bio-one, изготовленные в Австрии.

Затем проводилась «стандартная процедура центрифугирования (аппарат Himac CT 6E/CT 6EL) для получения сыворотки (определение биохимических параметров и оценка антиоксидантного статуса) и цитратной плазмы (определение общего анализа крови и тиоловых групп)» (Колесниченко П. Д., 2012).

Липиды - это молекулы, которые чувствительны к кислороду из-за их молекулярной структуры с большим количеством двойных водородных связей. Свободные радикалы инициируют и вызывают перекисное окисление липидов, особенно в клеточных мембранах, и связаны с различными патофизиологическими изменениями, главным образом повреждением сосудов. Перекисное окисление липидов может оказывать различное воздействие на функции клеток, либо непосредственно, вступая в реакцию с белками и нуклеиновыми кислотами, либо косвенно, через рецепторные сигнальные пути. Таким образом, перекисное окисление липидов мембран приводит к изменениям кровотока, увеличению проходимости и снижению мембранного потенциала ², что может привести к гибели клеток. Среди альдегидов из вторичных продуктов перекисного окисления липидов наибольшее значение имеют малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК) и др. Поскольку МДА является одним из самых популярных и надежных маркеров для обнаружения окислительного стресса в клинической практике в течение многих лет, он широко используется в биомедицинских исследованиях в качестве биомаркера [47; с.7-13].

Таблица 2.3

Порядок внесения реагентов в пробу (мл)

Реагент	Опытная проба	Контрольная проба
Физиологический раствор	0,8	0,8
Дистиллированная вода	-	0,2
Плазма крови	0,2	-
ТХУ	0,5	0,5
Центрифугировали 15 мин при 1700г, отбирали супернатант		
Супернатант	1,0	1,0
ЭДТА	0,075	0,075
ТБК	0,25	0,25
Содержимое пробирок перемешивали и ставили в кипящую водяную баню на 15 мин. Затем пробирки охлаждали до комнатной температуры		

2,5 мл цитратированной крови помещали в центрифужную пробирку с 10%-ным раствором 2,5 мл трихлоруксусной кислоты (ТХУК) и тщательно перемешивали стеклянной палочкой. Образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. Осадок отбирали из 3,0 мл верхней жидкости и помещали в чистую центрифужную пробирку, добавляли 1,5 мл 0,8%-ной 2-тиобарбитуратной кислоты и тщательно перемешивали. Образец помещали на кипящую водяную баню на 15 минут (Хамнагдаева Н.В., 2017).

Образцы отбирали с кипящей водяной бани и охлаждали в потоке водопроводной воды. После охлаждения их 3000 об /мин. При центрифугировании в течение 15 минут. Одновременно с экспериментами в состав также вводили контрольные образцы с 2,5 мл 10% раствора ТХУК, 1,5 мл 0,8% раствора 2-тиобарбитуровой кислоты. Полученную центрифугу

осторожно помещают в химическую пробирку без образования пятен, и контроль составляет 532 нм относительно sample.at измеряют оптическую плотность экспериментальных образцов. Расчет результатов количество МДА рассчитывается на основе следующей формулы.
$$C=(E*10^6*3)/(1,56*10^5).$$

Определение содержания диеновых конъюгатов. Способ основан на определении содержания продуктов перекисного окисления липидов в крови путем поглощения ультрафиолетового света спектра экстрактом липидов в мембране эритроцитов потоком хроматического света. Количество диеновых конъюгатов (ДК) выделяется во фракциях гептан-изопропанол.

Реагенты:

1. н-гептан
2. Изопропанал
3. 0,01 N водный раствор соляной кислоты
4. Кальцинированный хлорид натрия

Ход работы: к 0,1 мл плазмы крови добавляли 8 мл гептан-изопропанол, встряхивали в течение 15 минут и центрифугировали со скоростью 6000 оборотов в течение 10 минут. Затем липидный экстракт переливали в чистую пробирку и добавляли 5 мл гептан-изопропанол в соотношении 3:7, добавляли 2 мл 0,01 н водного раствора хлорида (Ивановна, 2017). Гептановую фазу аккуратно отбирали и использовали для последующего анализа. В целях удаления из нижней водноспиртовой фазы воды и водорастворимых соединений к ней добавляли 1,5г NaCl и интенсивно встряхивали. Полученные липиды растворяли в 5 мл смеси гептан-изопропанол (1:1) и спектрофотометрировали. 232 нм (поглощение ДК) оценивают по отношению к соответствующему контролю на длинах волн.

Определение активности каталазы. Каталаза защищает организм от токсического воздействия водорода, который образуется под влиянием биологического окисления в тканях. Фермент каталаза в крови обладает

очень высокой каталитической активностью, которая считается геминферментом. Интенсивность цвета измеряют при длине волны 410 нм по отношению к образцу, который содержит 2 мл H_2O вместо H_2O_2 на спектрофотометре (табл. 2.4.).

Таблица 2.4

Определение активности каталазы

	Контроль	Опыт	Примечание
H_2O_2	2 мл	2 мл	-
Сыворотки крови или гомогенат	-	0,1 мл	10 мин 37°C
H_2O	0,1	-	
$(NH_4)_6Mo_7O_{24}$	1 мл	1 мл	-

Активность каталазы в сыворотке крови и тканях выражали количеством каталаз и рассчитывали по следующей формуле.

$$(\text{мкат/л})E = (A_{\text{контроль}} - A_{\text{опыт}}) * V * t * 22,2$$

Определение активности фермента супероксиддисмутазы (СОД).

Определение активности фермента СОД (КФ 1.15.1.1) Misra и J. Fridovich (1972). проводили согласно методике. Принцип способа был сформирован в результате аэробного взаимодействия и НАДН на основе нитротетразольного синего (НТС) для супероксидных анионов, которые блокируют количество феназметасульфата (табл. 2.5).

Таблица 2.5

Определение активности фермента супероксиддисмутазы

	Контроль	Опыт	Примечание
ТРИС-ЭДТА буфер. pH=7.4	0.05 мл	-	
Сыворотки крови или гомогенат	-	0.05 мл	
Реагент 1	2.0 мл	2.0 мл	10 минут 37°C
Реагент 2	0.1 мл	0.1 мл	5 минут 25°C

В результате этой реакции НТС образует гидрозинтетразолий. В присутствии СОД процент восстановления НТС уменьшается. Активность НТС в результате инкубации 50% реакции снижения активности фермента проявляется в единицах, соответствующих 1 г белка. Суть способа основана на восстановлении нитротетразола синей и щелочной средой.

Определение активности фермента глутатионредуктазы. При определении активности глутатионредуктазы (ГР) (КФ 1.6.4.2) взятый образец крови центрифугируют в течение 3000 об/мин 15 минут, помещая цитрат натрия в соотношении 10:1, сыворотку удаляют и смывают физическим раствором. Активность фермента НАДФН при 370°С выражается в 1 минуту в 1 гр белка, микромоле НАДФН по сравнению со снижением НАДФН при длине волны 340 нм в течение 10 минут.

Определение активности фермента глутатионпероксидазы. Глутатионпероксидаза определяется по накоплению окислительного глутатиона: это происходит с исчезновением окисленного глутатиона и обнаруживается при длине волны 260 нм. Активность фермента проявляется в мкмоль глутатиона в кислоте на 1 г гемоглобина.

Определение активности фермента глутатионтрансферазы. Реакция протекает по следующему механизму. Активность фермента определяется субстратом 1-хлор, 2,4-динитробензол.

глутатион + 1-хлор, 2,4-динитробензол → глутатион-динитробензол + HCl
активность ГТ определяют при длине волны 340 нм.

Определение уровня белка. Количество белка определяли с использованием метода Лоури.

Определение цитохром-С оксидазы в сыворотке крови.

Цитохром-С оксидаза, или ЦсО, представляет собой важный эндогенный метаболический маркер для нейронов, поскольку нервная система в значительной степени зависит от аэробного метаболизма для получения энергии. Этот фермент играет ключевую роль в

митохондриальном аэробном энергетическом метаболизме, как было отмечено в исследовании Wong-Riley в 1989 году.

Для определения уровня цитохром-С оксидазы в сыворотке крови был использован иммуноферментный метод с применением коммерческого иммуноферментного набора Human Caspase 8 Platinum ELISA от компании eBioscience Inc. Исследование проводилось в соответствии с инструкциями производителя.

Пороговый уровень определения цитохром-С оксидазы в сыворотке крови составляет 0,05 нг/мл.

Определение оксид азота в плазме крови

Оксид азота (NO), эндогенно генерируемый газ, модулирует активность ЦсО. При более высоких концентрациях кислорода, когда ЦсО находится преимущественно в окисленном состоянии, он потребляет NO. При более низких концентрациях кислорода, когда ЦсО преимущественно восстанавливается, NO не расходуется и накапливается в полости клетки, что приводит к повышению местного сосудистого тонуса. Изменения внутриклеточной концентрации кислорода вызывают увеличение активных форм кислорода, что приводит к гипоксии в клетках.

Процесс определения включает в себя следующие этапы:

К 0,2 мл плазмы (сыворотки) добавляют 0,4 мл смеси метанола и диэтилового эфира в соотношении 3:1.

Полученную смесь подвергают центрифугированию при 10 000 оборотов в минуту в течение 30 минут.

К 200 микролитрам полученного супернатанта добавляют 200 микролитров насыщенного раствора VCl_3 .

Затем этому промежуточному продукту дают возможность вступить в реакцию с реагентом сочетания, N-нафтилэтилендиамином (НЭД), с образованием стабильного азосоединения. Общая реакция описана на схеме ниже. Интенсивный фиолетовый цвет продукта позволяет проводить анализ нитритов с высокой чувствительностью и может использоваться для

измерения концентрации нитритов на уровне $\sim 0,5$ мкМ. Поглощение этого аддукта при 540 нм линейно пропорционально концентрации нитрита в образце. Из-за двухэтапного характера реакции Грисса среди опубликованных анализов реакции Грисса существуют вариации. Например, СА и НЭД можно предварительно смешать в кислой среде перед взаимодействием с нитритом. Еще в другом варианте после реакции нитрита с СА в кислой среде через 10 минут добавляют НЭД. Наиболее популярным вариантом является последовательный метод, при котором сначала нитрит смешивается с СА, а затем сразу же добавляется NED. (Рис. 2.8.).

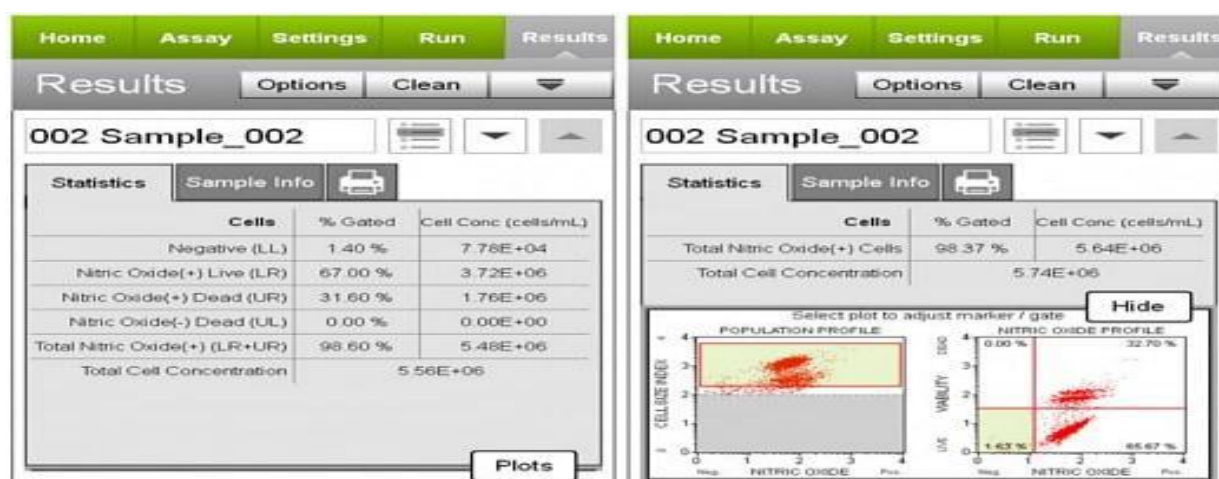


Рисунок 2.8. Содержание оксида азота NO_x в плазме крови здоровых лиц и обследованных пациентов (мкмоль/л).

Для определения концентрации 5-НТ в сыворотке крови был использован метод иммуноферментного анализа (ИФА).

ПОДГОТОВКА РЕАГЕНТОВ

1. Прежде чем приступить к работе, мы обеспечили выдержку всех компонентов набора и образцов при температуре окружающей среды, находящейся в диапазоне от 18 до 25 градусов Цельсия. Все материалы, входящие в состав набора, были использованы одномоментно, включая полоски и реактивы, необходимые для проведения исследования.

2. Восстановили стандартный раствор, используя 0,5 мл стандартного разбавителя. Выдержали полученный раствор в течение 10 минут при комнатной температуре, после чего осторожно перемешали, избегая

образования пены. Концентрация стандартного раствора в исходном растворе составила 900 нг/мл. Подготовили 5 пробирок, содержащих по 0,6 мл стандартного разбавителя, и приготовили серию тройных разведений в соответствии с представленной ниже схемой. Перед каждым переносом тщательно перемешивали содержимое каждой пробирки. В результате получили 5 точек разбавленного стандартного раствора с концентрациями 900 нг/мл, 300 нг/мл, 100 нг/мл, 33,33 нг/мл и 11,11 нг/мл соответственно. Последние пробирки, помеченные как 0 нг/мл, содержали только стандартный разбавитель.

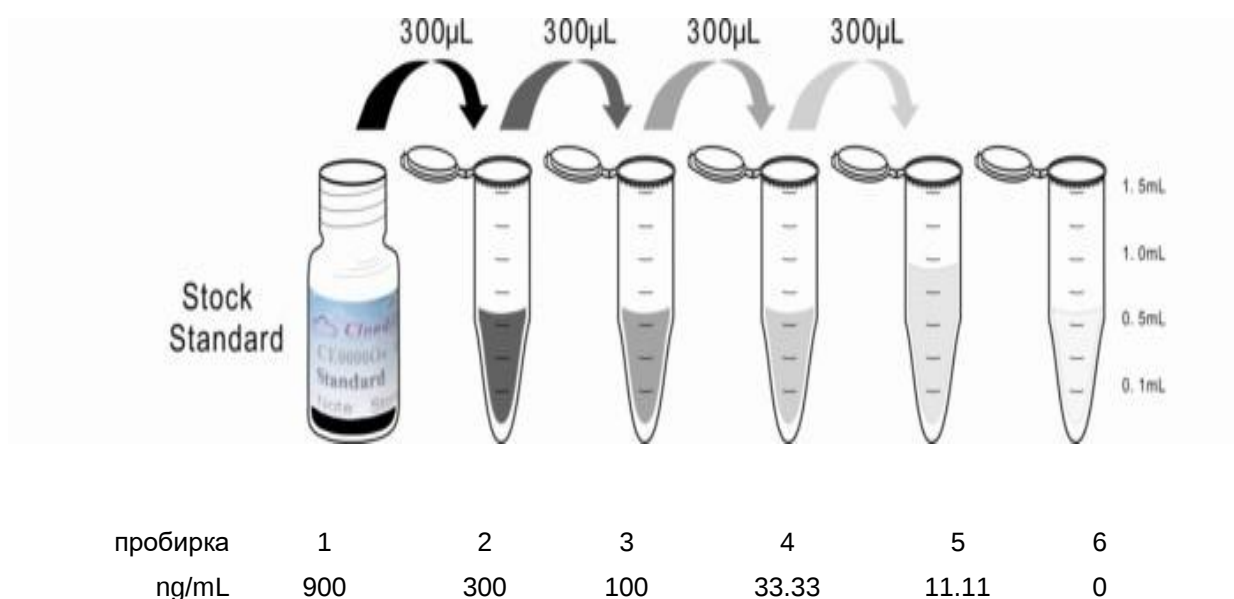


Рисунок 2.9. Схема разведения стандартов для 5-НТ.

3. Восстановили реагент для выявления А, применив 150 микролитров разбавителя реактивов. Выдержали его в течение десяти минут при температуре окружающей среды, после чего бережно встряхнули, стремясь предотвратить образование пены. Затем довели до рабочей концентрации, разбавив разбавителем А в пропорции 1:100.

4. Вещество Detection В подверглось предварительной центрифугации перед использованием. Затем оно было разбавлено до необходимой концентрации с помощью разбавителя В в пропорции 1:100.

5. Реагент Detection В был подвергнут предварительной центрифугировке в течение непродолжительного времени перед

применением. После этого он был разбавлен до рабочей концентрации с помощью разбавителя В в пропорции 1:100.

6. Для приготовления раствора для промывки в объёме 600 миллилитров необходимо смешать 20 миллилитров концентрированного раствора для промывки, содержащего 30 % активных компонентов, с 580 миллилитрами дистиллированной или деионизированной воды.

7. В ходе процедуры был задействован субстрат ТМБ. С помощью стерильных наконечников была изъята требуемая доза раствора, при этом оставшаяся часть раствора не была возвращена во флакон.

Необходимо обратить внимание на следующие аспекты:

1. Недопустимо осуществлять серийные разведения непосредственно в лунках.

2. Стандарт был подготовлен за пятнадцать минут до проведения анализа. Реагенты не подвергались растворению при температуре, равной тридцати семи градусам Цельсия.

3. Реагенты, предназначенные для обнаружения А и В, представляют собой вязкие растворы, поэтому их необходимо было медленно набирать в пипетки, чтобы избежать ошибок в объёме.

4. Стандарты (рабочие реагенты) для обнаружения А и В были осторожно разведены в соответствии с инструкцией, чтобы предотвратить образование пены. Затем их аккуратно перемешали до полного растворения кристаллов.

5. Для минимизации погрешностей, связанных с пипетированием, использовались небольшие объёмы и проверялась калибровка пипеток. Рекомендуется набирать более десяти микролитров за одно пипетирование.

6. Восстановленные стандарты, реагент для детекции А и реагент для детекции В могут быть использованы только один раз.

7. Если в концентрате промывочного раствора (30×) появились кристаллы, его необходимо было нагреть до комнатной температуры и осторожно перемешать до полного растворения кристаллов.

8. Загрязнённая вода или ёмкость для приготовления реагента могут повлиять на результаты обнаружения.

В. Этапы анализа.

1. В рамках подготовки к проведению эксперимента были подготовлены лунки для размещения стандартных образцов, контрольной пробы и исследуемых образцов.

2. Всего было подготовлено пять лунок для стандартных образцов и одна лунка для контрольной пробы. В каждую лунку было добавлено по 50 мкл каждого из разведений стандартных образцов, контрольной пробы и образцов. Затем в каждую лунку было добавлено по 50 мкл реагента для детекции А. После этого планшет был аккуратно встряхнут и накрыт герметиком.

3. Далее планшет был помещён в инкубатор и инкубирован в течение одного часа при температуре 37 °С. Это позволило обеспечить полное смешивание всех компонентов.

4. После инкубации в каждую лунку было добавлено по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента В. Затем планшет был вновь накрыт защитной плёнкой и инкубирован в течение 30 минут при температуре 37 °С.

5. После этого была повторена процедура аспирации/промывания, аналогичная той, что была проведена ранее.

6. В каждую лунку было добавлено по 90 мкл раствора субстрата, после чего планшет был вновь накрыт герметиком и помещён в инкубатор на 10–20 минут. Максимальное время инкубации составляло 30 минут. Важно было защитить планшет от воздействия света.

7. После добавления раствора субстрата жидкость в лунках приобрела синий цвет.

8. Затем в каждую лунку было добавлено по 50 мкл стоп-раствора. После добавления стоп-раствора жидкость в лунках стала жёлтой.

9. Для равномерного перемешивания жидкости в лунках планшет был аккуратно постучан по краю. Если перемешивание оказалось неравномерным, постукивание было повторено.

10. Затем были удалены капли воды и отпечатки пальцев со дна планшета. Также была проверена поверхность жидкости на наличие пузырьков.

11. После этого было запущено устройство для чтения микропланшетов, и сразу же были проведены измерения при длине волны 450 нм.

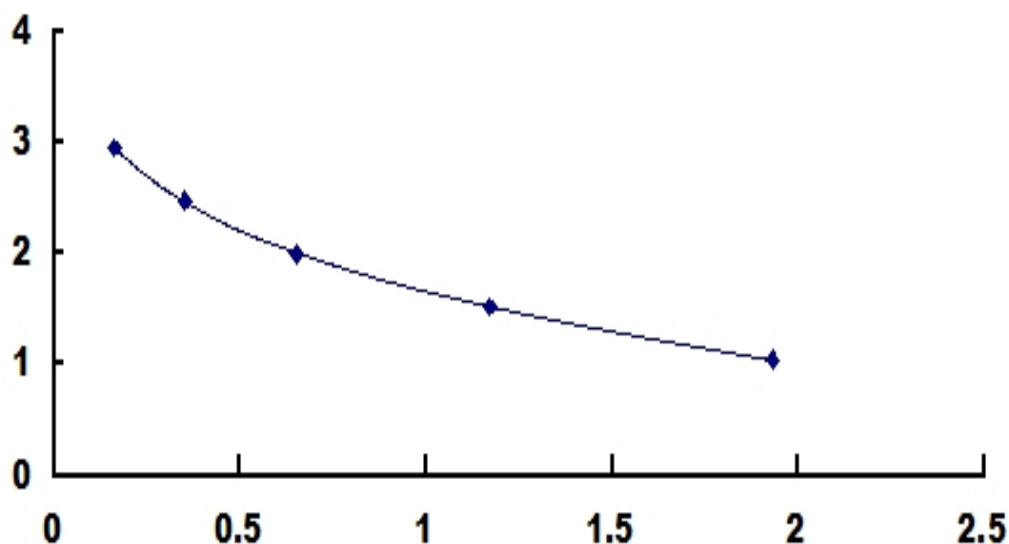


Рисунок 2.10. Калибровочный график для расчёта количественного содержания 5-НТ, ng/mL, ELISA.

Диапазон референсных значений: 50-200 нг/мл.

§2.4. Методы статистической обработки полученного материала

В процессе анализа данных, полученных в ходе исследования, был применён стандартный инструментальный программного обеспечения Microsoft Office Excel версии 2007.

Результаты представлены в виде M (среднее значение) $\pm m$ (ошибка), t (достоверность), r (показатель корреляции). Оценка достоверности статистических различий проводилась с помощью t – критерия Стьюдента. Корреляционная оценка различных групп с помощью метода рангов Спирмена.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ

§3.1. Результаты клинического обследования пациентов гипотиреозом с хронической мигренью

В данной главе приводятся результаты клинических симптомов гипотиреоза у пациентов с хронической мигренью.

Таблица 3.1

Признаки и симптомы гипотиреоза в группах обследованных пациентов

Признаки/симптомы	1 группа ХМ до 5 лет + гипотиреоз		2 группа ХМ более 5 лет + гипотиреоз		3 группа ХМ без гипотиреоза	
	абс	%	абс	%	абс	%
Сонливость	21	55,3	36	87,8***	3	7,7***
Увеличение веса	23	60,5	35	85,4*	2	5,1***
Усталость	24	63,2	37	90,2**	5	12,8***
Нервозность	25	65,8	36	87,8*	7	17,9***
Сухость кожных покровов	22	57,9	37	90,2***	2	5,1***
Алопеция	2	5,3	12	29,3**	0	0,0
Отеки	11	28,9	29	70,7***	2	5,1**
Боли в мышцах	16	42,1	37	90,2***	6	15,4*
Депрессивное настроение	14	36,8	32	78,0***	5	12,8*
Запоры	12	31,6	27	65,9**	8	20,5
Гастрит	14	36,8	26	63,4***	2	5,1**

Охриплость голоса	4	10,5	18	43,9**	0	0,0
Бессонница	16	42,1	28	68,3***	8	20,5**
Нарушение памяти	18	47,4	29	70,7	12	30,8*
Непереносимость холода	14	36,8	22	53,7***	11	28,2
Анорексия	2	5,3	8	19,5**	1	2,6

Примечание: * - различия относительно данных 1 группы значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Клинические симптомы и признаки гипотиреоза у пациентов 3 групп отличались разнообразием, так сонливость встречалась у пациентов 1 группы в 55,3% случаев, во 2 группе - 87,8%, в 3 группе – 7,7% случаев. Увеличение веса отмечалось в 60,5%, 85,4%, 5,1% - соответственно. Усталость наблюдалась у 24 (63,2%) пациентов 1 группы, у 37 (90,2%) – 2 группы и у 5 (12,8%) пациентов 3 группы. Нервозность встречалась у 25 (65,8%) пациентов 1 группы, 36 (87,8%) – 2 группы и у 7 (17,9%) пациентов 3 группы. У пациентов 1 группы сухость кожных покровов наблюдалась у 22 (57,9%) пациентов, во 2 группе у 37 (90,2%) пациентов и в 3 группе у 2 (5,1%) пациентов. Алопеция отмечалась у 2 (5,3%) пациентов 1 группы, у 12 (29,3%) пациентов 2 группы, у пациентов 3 группы не наблюдалась. Отеки наблюдались у 11 (28,9%) пациентов 1 группы, у 29 (70,7%) пациентов 2 группы и у 2 (5,1%) пациентов 3 группы. На боли в мышцах жаловались 16 (42,1%) пациентов 1 группы, 37 (90,2%) пациентов 2 группы и 6 (15,4%) пациентов 3 группы. Депрессивное настроение отмечалось у 14 (36,8%) пациентов 1 группы, 32 (78,0%) пациентов 2 группы и 5 (12,8%) пациентов 3 группы. Запоры наблюдались в 31,6% случаях 1 группы, в 65,9% - 2 группы и в 20,5% - 3 группы. Гастрит встречался у 14 (36,8%) пациентов 1 группы, у 26 (63,4%) – 2 группы и у 2 пациентов 3 (5,1%) группы. Охриплость голоса наблюдалась у 4 (10,5%) пациентов 1 группы и у 18 (43,9%) пациентов 2 группы, у пациентов 3 группы не наблюдалось. На бессонницу жаловались

16 (42,1%) пациентов 1 группы, 28 (68,3%) пациентов 2 группы и 8 (20,5%) пациентов 3 группы. Нарушение памяти отмечалось у 18 (47,4%) пациентов 1 группы, у 29 (70,7%) пациентов 2 группы и у 12 (30,8%) пациентов 3 группы. Непереносимость холода отмечали 14 (36,8%) пациента 1 группы, 22 (53,7%) пациента 2 группы и 11 (28,2%) пациентов 3 группы. Анорексия наблюдалась у 2 (5,3%) пациентов 1 группы, у 8 (19,5%) пациентов 2 группы и у 1 (21%) пациента 3 группы.

Таким образом, анализируя данные таблицы 3.1., мы выявили отличительные особенности клинических симптомов, таких как: усталость, сонливость, сухость кожных покровов и боли в мышцах, наиболее чаще встречались у пациентов 2 группы, в то время как у пациентов 3 группы эти симптомы встречались очень редко.

§3.2. Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы у пациентов гипотиреозом с хронической мигренью

Недостаток гормонов, которые вырабатывает щитовидная железа, может стать причиной развития гипотиреоза - одного из самых распространённых эндокринных заболеваний.

Причины и симптомы этого состояния могут быть разными, но если его не лечить, оно может привести к увеличению заболеваемости и смертности.

Хотя основной причиной гипотиреоза во всём мире является нехватка йода в рационе, в регионах, где потребление йода находится в норме, это заболевание имеет аутоиммунную природу.

В настоящее время гипотиреоз успешно лечится с помощью синтетических гормонов щитовидной железы. [79; с.1142-1154]. В области эндокринологии и радиологии гипотиреоз представляет собой серьёзную проблему, требующую комплексного подхода и междисциплинарного взаимодействия.

В последние десятилетия ультразвуковое исследование (УЗИ) стало основным методом визуализации при рутинном обследовании заболеваний щитовидной железы. Этот метод является важным дополнением к традиционным методам диагностики и позволяет более точно определить состояние органа [82; с.723-731].

Применение ультразвуковых технологий в медицинской практике существенно повысило уровень точности диагностики. Благодаря относительной простоте использования, отсутствию ионизирующего излучения, невысокой стоимости и возможности проведения исследования непосредственно у постели пациента, ультразвук стал незаменимым инструментом в диагностике заболеваний щитовидной железы. Поверхностное расположение щитовидной железы при проведении ультразвукового исследования позволяет получить высококачественное изображение паренхимы железы и выявить патологические изменения. Ультразвуковое исследование является основным методом диагностики при большинстве заболеваний щитовидной железы. Это утверждение справедливо и для гипотиреоза. В процессе ультразвукового исследования щитовидной железы важно принимать во внимание специфику отображения различных симптомов аутоиммунного диффузного заболевания щитовидной железы, особенно при гипотиреозе без наличия антител. Это необходимо для того, чтобы определить природу локальных изменений: являются ли они настоящими узлами, которые требуют проведения тонкоигольной аспирационной биопсии, или же представляют собой часть воспалительного процесса, известного как псевдоузел [87; с.530-545].

Ультразвуковое исследование, подобно другим методам диагностики, служит инструментом для постановки точного диагноза, когда требуется ответ на конкретный вопрос, возникший в результате анализа собранной информации и проведённого физического осмотра.

Крайне важно, чтобы результаты ультразвукового исследования коррелировали с другими данными, полученными в ходе диагностического процесса.

Запрос на проведение ультразвукового исследования щитовидной железы должен быть подкреплён исчерпывающими сведениями о состоянии здоровья пациента, а также результатами анализов.

Всем пациентам, поступившим в стационар или обратившимся в амбулаторное учреждение, было проведено ультразвуковое исследование органов шеи.

Исследование проводилось в соответствии с общепринятыми методиками, включающими режим серой шкалы, энергетический доплеровский режим и режим цветового доплеровского картирования.

В ходе ультразвукового исследования, проводимого в поликлиниках, решались две ключевые задачи.

Во-первых, требовалось документировать увеличение размеров щитовидной железы, определить её структуру, по возможности, размеры и объём, а также локализацию, размеры и объём узловых образований.

Во-вторых, на этом этапе ультразвуковое исследование было направлено на оценку узловых образований щитовидной железы в соответствии с системой TIRADS.

В рамках амбулаторных исследований использовалось оборудование различных классов. В основном применялись линейные датчики с частотным диапазоном от 7 до 14 МГц и конвексные преобразователи. Работу выполняли специалисты по ультразвуковой диагностике с различным уровнем подготовки.

Анализ протоколов ультразвукового исследования, проведённого в амбулаторных условиях, показал, что у пациентов первой группы размеры, локализация и соотношение щитовидной железы с окружающими тканями и сосудами полностью соответствовали реальным параметрам этого органа (рис. 3.1, 3.2).

У пациентов первой группы были выявлены следующие параметры щитовидной железы: длина - $50,6 \pm 0,4$ мм, ширина - $22,4 \pm 0,4$ мм, толщина - $24,8 \pm 0,4$ мм.

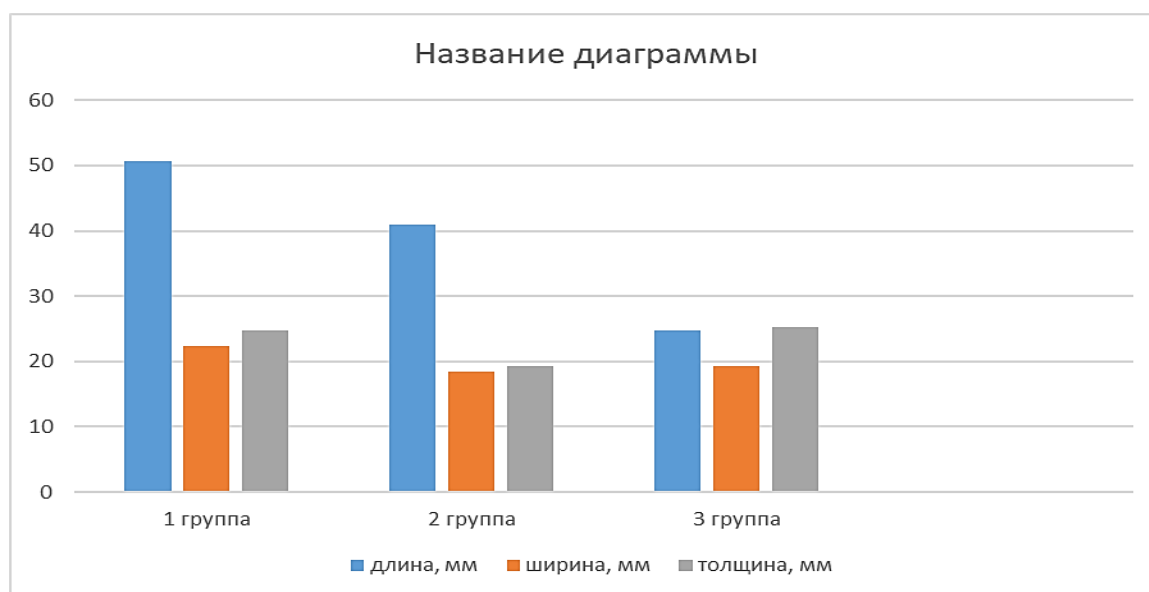


Рисунок 3.1. Анализ данных ультразвукового исследования размеров щитовидной железы у участников исследования

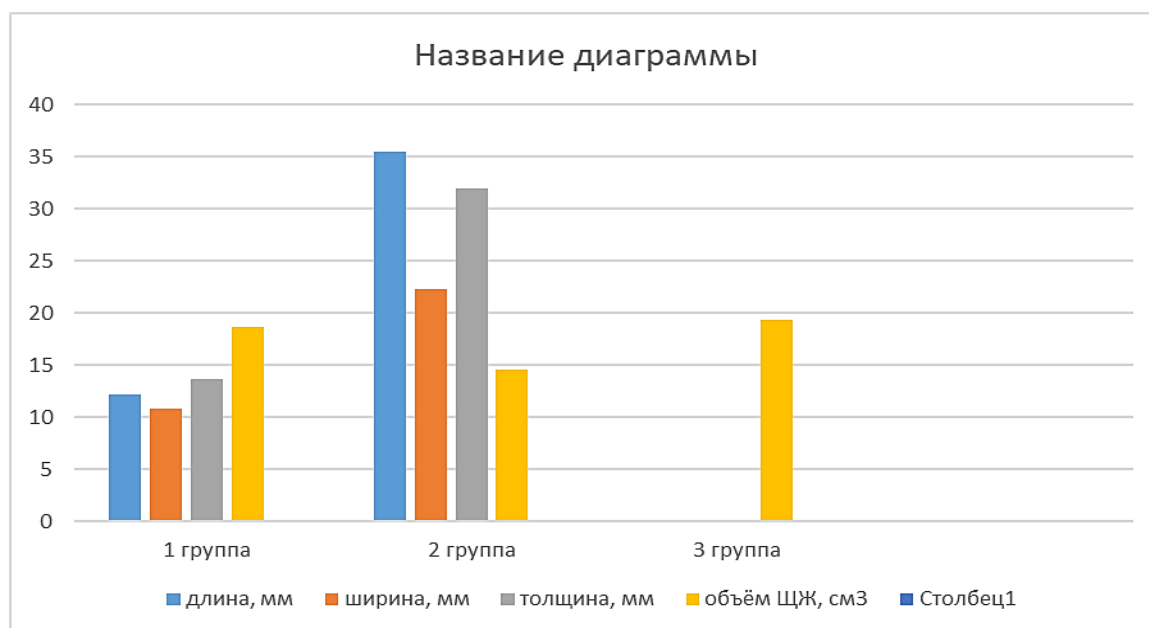


Рисунок 3.2. Анализ данных ультразвукового исследования размеров узла щитовидной железы у участников исследования

У пациентов второй группы были обнаружены следующие размеры щитовидной железы: длина - $40,9 \pm 0,4$ мм ($P < 0,01$), ширина - $18,4 \pm 0,4$ мм ($P < 0,001$), толщина - $19,2 \pm 0,4$ мм. ($P < 0,001$).

У представителей третьей группы участников исследования были зафиксированы значения размеров щитовидной железы, соответствующие стандартным показателям: длина - $55,8 \pm 0,4$ миллиметра ($P < 0,001$), ширина - $24,3 \pm 0,4$ миллиметра ($p < 0,001$), толщина - $25,2 \pm 0,4$ миллиметра. ($P < 0,001$).

Исследование позволило установить, что у пациентов, отнесённых к первой группе, размеры узла были следующими: длина - $12,2 \pm 0,4$ мм, ширина - $10,8 \pm 0,4$ мм, толщина - $13,7 \pm 0,4$ мм.

У пациентов, отнесённых ко второй группе, эти показатели были иными: длина - $35,5 \pm 0,4$ мм ($P < 0,001$), ширина - $22,3 \pm 0,4$ мм ($P < 0,001$), толщина - $31,9 \pm 0,4$ мм ($P < 0,001$).

У пациентов, отнесённых к третьей группе, узлы не были обнаружены. Объем ЩЖ у пациентов 1 группы был равен $18,6 \pm 0,4$ см³, 2 группы - $14,6 \pm 0,4$ см³, 3 группы - $19,3 \pm 0,4$ см³.

В группе исследуемых были выявлены следующие особенности: у 82% наблюдалось уменьшение объёма щитовидной железы, у 16% - наличие узлового образования в щитовидной железе, у 12% - наличие кисты (рис. 3.3, 3.4).



Рисунок 3.3. Пациентка З. Н., 1990 года рождения. Диагноз: гипоплазия щитовидной железы 1 степени.

На ультразвуковом исследовании левая доля щитовидной железы меньше по размеру, чем правая. Структура щитовидной железы неоднородная, с обеих сторон наблюдаются гиперэхогенные тяжи.

При исследовании узлов щитовидной железы с применением системы TIRADS в группе пациентов с объёмом щитовидной железы менее 100 см³ система TIRADS продемонстрировала свою эффективность в интерпретации ультразвуковых изображений узлов щитовидной железы.

К категории TIRADS1 было отнесено 13 случаев (34,2 %), к категории TIRADS2 — 2 случая (5,2 %), в то время как категории TIRADS3, TIRADS4 и TIRADS5 не были выявлены.

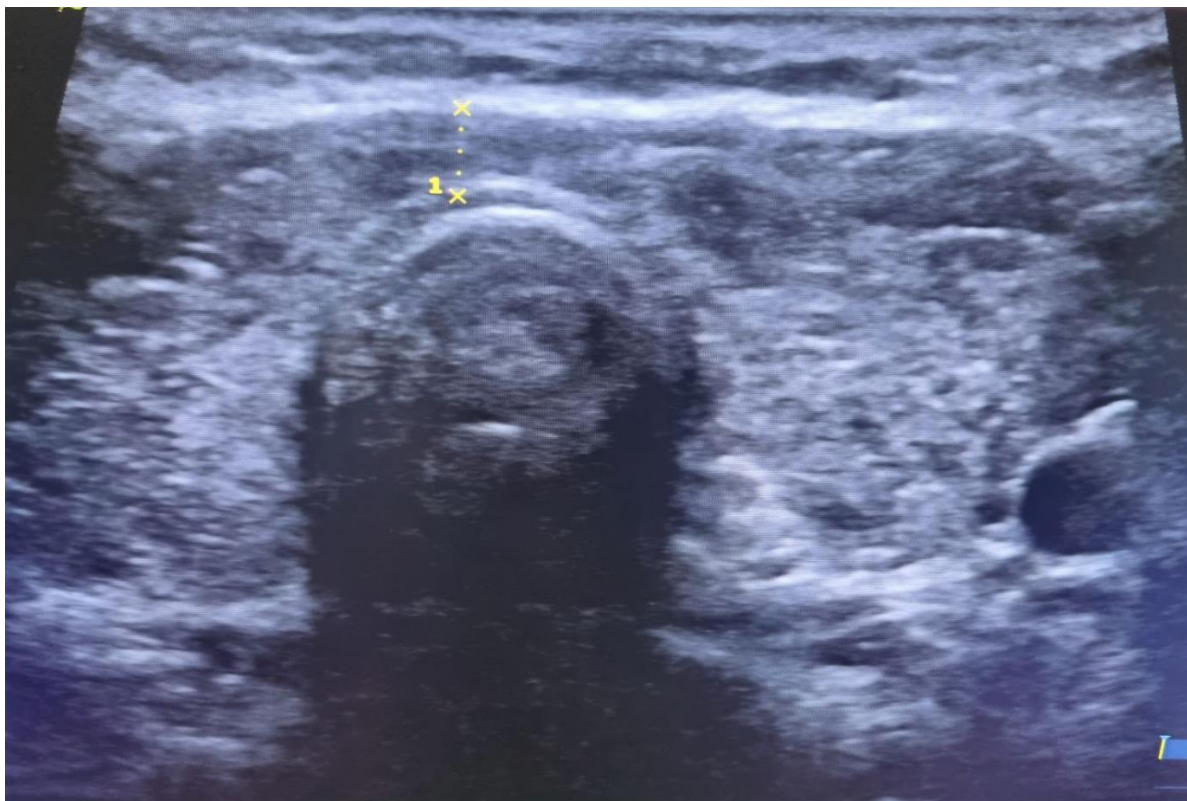


Рисунок 3.4. Пациентка Д.И., 1995 г. Д-з: Гипоплазия ЩЖ 1 ст.

На эхограмме ЩЖ отмечается уменьшение размеров ЩЖ с двух сторон в объёме с диффузной неоднородностью эхоструктуры и усилением зернистости.

На изображении можно увидеть, что ширина перешейка равна 4 миллиметрам.

У всех представителей второй группы было отмечено уменьшение размеров щитовидной железы. У 28% из них был обнаружен коллоидный узел, а у 47% - узловой зоб.

В 17 случаях (41,5%) состояние щитовидной железы соответствовало первой степени по системе TIRADS, в 4 случаях (9,7%) — второй степени. Третья, четвёртая и пятая степени по системе TIRADS не были выявлены ни у одного из пациентов (рис.3.5., 3.6).

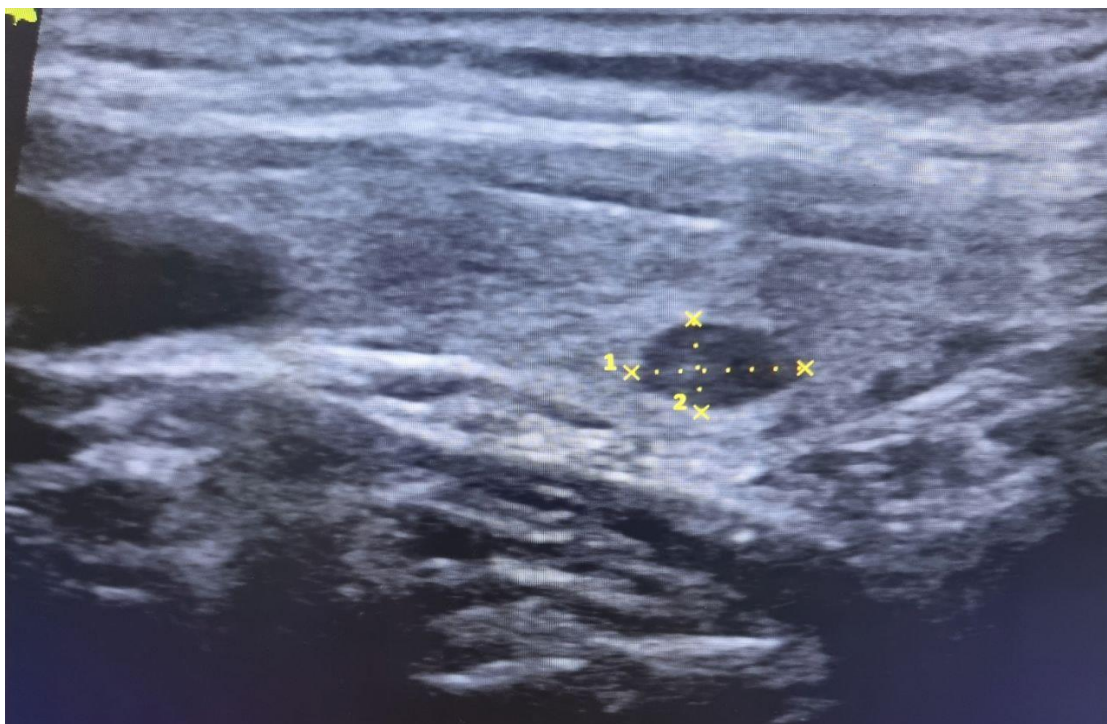


Рисунок 3.5. Пациентка К.Х., 1992 г. Д-з: Узел левой доли ЩЖ.

На эхограмме левой доли ЩЖ отмечается округлой формы гипоэхогенное образование неоднородного характера с ровными и четкими контурами размером 12х8 мм, которая напоминает коллоидный узел.

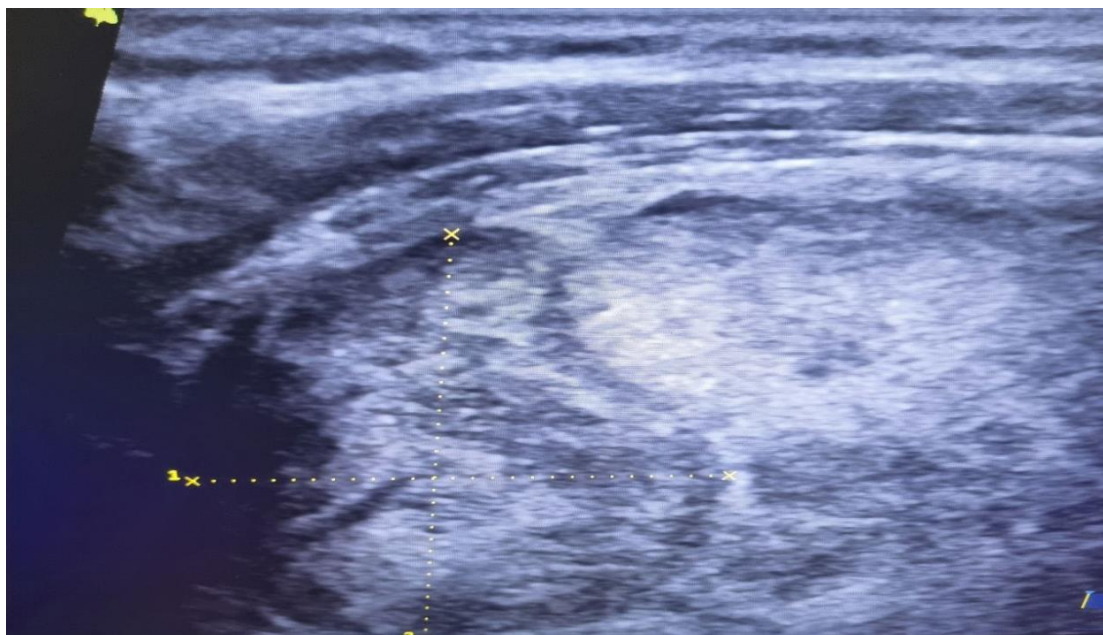


Рисунок 3.6. Пациентка Д.Р., 1980 г. Д-з: Аденома правой доли ЩЖ.

На эхограмме правой доли ЩЖ отмечается объёмное гиперэхогенное образование размером 59х38 мм, неоднородного характера с гипер- и гипоэхогенными участками, ровными четкими контурами и наличием перифокального гипоэхогенного ободка, напоминающее по характеру доброкачественное образование - аденому.

В третьей группе пациентов не было обнаружено никаких изменений в результатах ультразвукового исследования щитовидной железы.

Анализ данных, полученных в первой и второй группах, с использованием метода ROC-анализа, показал, что TIRADS является высокоточным методом диагностики.

В ходе исследования были учтены десять качественных характеристик узла: форма, эхогенность, структура, наличие ободка «halo», кальцинатов, жидкостного компонента, контуры, границы, васкуляризация узлового образования и изменение регионарных лимфоузлов.

Также были проанализированы четыре количественных показателя: длина, ширина, толщина и объём узла.

В результате ROC-анализа было установлено, что площадь под кривой (AUC) составляет 0,955 (95% доверительный интервал: 0,932–0,971), специфичность - 89,7%, а чувствительность - 93,4%. (рис. 3.7, 3.8, 3.9, 3.10).

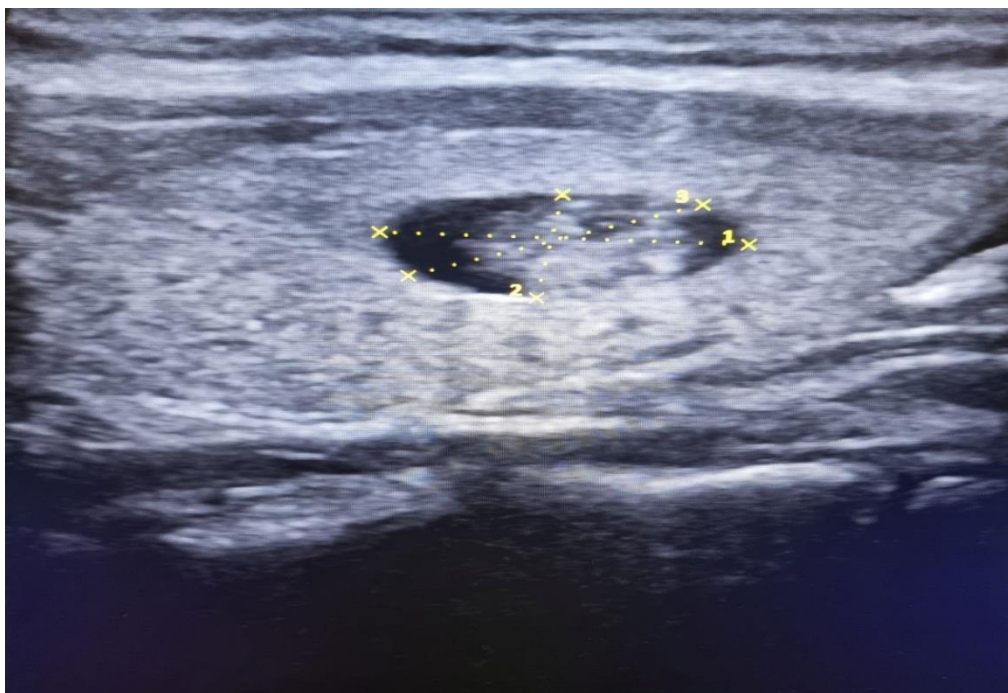


Рисунок 3.7. Пациентка А.М., 1980 г. Д-з: В правой доле щитовидной железы было диагностировано кистозное образование

В ходе ультразвукового исследования правой доли щитовидной железы было выявлено овальное анэхогенное образование с чётко выраженными ровными контурами. Внутри этого образования наблюдается неоднородная структура, включающая в себя гиперэхогенное включение размером 21 на 11 миллиметров, что может свидетельствовать о наличии коллоидной кисты.

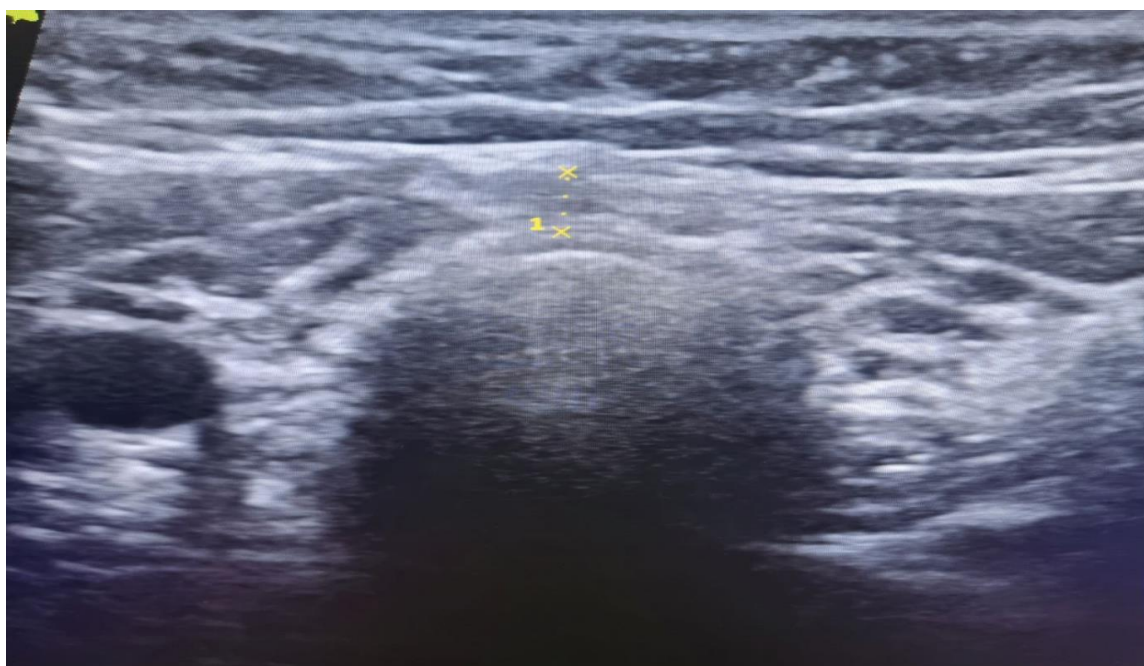


Рисунок 3.8. Пациентка М.Б., 1996 г. Д-з: Щитовидная железа демонстрирует гипоплазию второй или третьей степени.

Ультразвуковое исследование, или эхограмма, выявляет существенное уменьшение объёма обеих долей и диффузную неоднородность эхоструктуры, которая проявляется в виде участков с повышенной и пониженной эхогенностью.

Кроме того, на изображении можно оценить толщину перешейка.

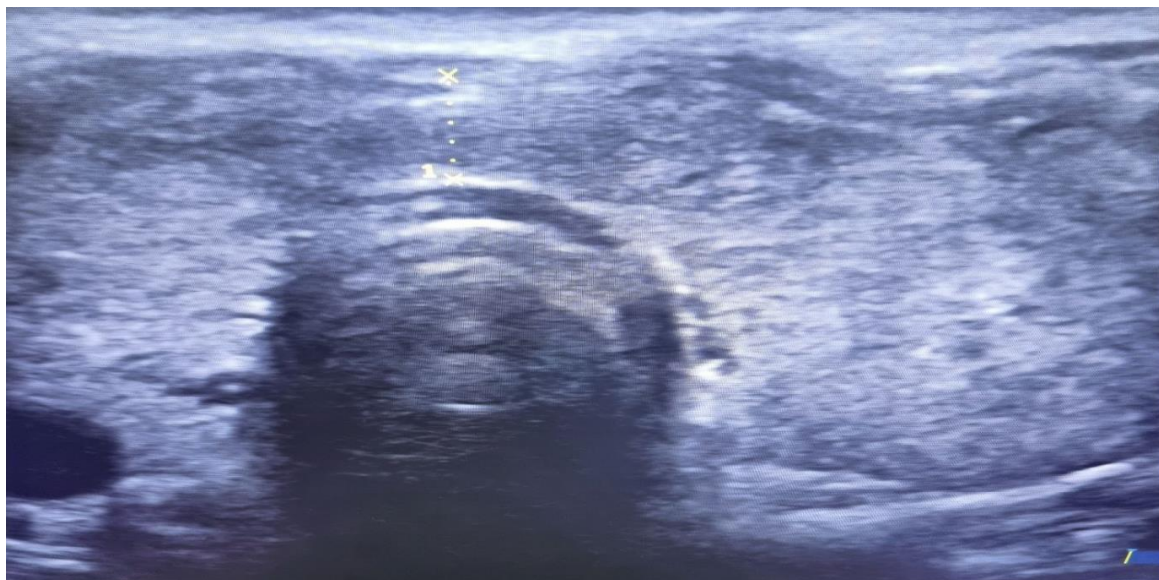


Рисунок 3.9. Пациентка Ф.Д., 1992 г. Д-з: Диффузный зоб ЩЖ 2 ст.

В ходе ультразвукового исследования щитовидной железы было выявлено увеличение её размеров с обеих сторон, а также утолщение перешейка.

Структура щитовидной железы характеризуется неоднородностью и состоит из средне-крупных зёрен. Контуры железы ровные и чёткие, форма железы не изменена.

На представленной иллюстрации отчётливо прослеживается тенденция к утолщению перешейка, который достигает 8 миллиметров в своей максимальной ширине.

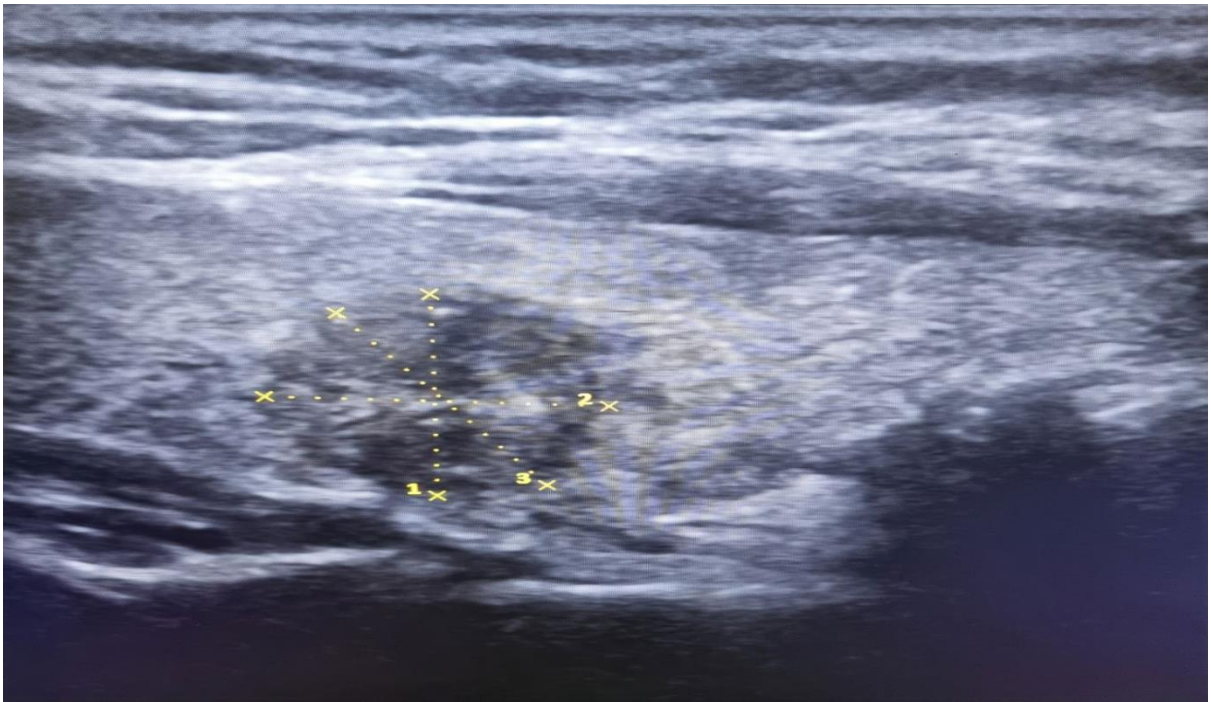


Рисунок 3.10. Пациентка Л.Р., 1985 г. Д-з: Узел правой доли ЩЖ.

В ходе ультразвукового исследования правой доли щитовидной железы было обнаружено округлое новообразование, характеризующееся пониженной эхогенностью. Оно отличается неоднородной структурой, включающей участки с повышенной эхогенностью, которые представляют собой кальцинаты. Образование имеет неровные, но чёткие границы и размеры, составляющие 31x28 миллиметров.

Ультразвуковое исследование представляет собой значимый и результативный метод диагностики гипотиреоза, который может быть применён в любом возрастном диапазоне, начиная с внутриутробного периода и заканчивая пожилым возрастом.

Его прогностическая ценность сопоставима с ценностью анализа на аутоантитела.

При оценке состояния щитовидной железы необходимо также принимать во внимание состояние шейных лимфатических узлов, которые могут увеличиваться в ответ на различные патологические состояния, включая болезнь Хашимото и злокачественные новообразования.

При диагностике новообразований в лимфатической системе, когда реактивное увеличение лимфоузлов превалирует над злокачественным,

необходимо принимать во внимание не только размер поражённого узла, но и ряд других характеристик.

Например, если лимфоузел имеет веретенообразную форму, чётко выраженные экзогенные жировые ворота, кровоснабжение осуществляется только через ворота, кора однородная и тонкая, а также отсутствуют такие изменения, как кистозные образования или микрокальцинаты, то это свидетельствует в пользу реактивного увеличения.

В случае отсутствия этих признаков требуется проведение биопсии для исключения злокачественного процесса.

Одним из редких проявлений болезни Хашимото являются диффузные микрокальцинаты. Это может затруднить диагностику, поэтому при подозрении на болезнь Хашимото необходимо провести тонкоигольную биопсию для исключения злокачественного процесса.

Хотя ультразвуковое исследование позволяет визуализировать детали щитовидной железы, оно не может заменить клиническую оценку, подкреплённую ультразвуковым исследованием. Однако при расширении междисциплинарного взаимодействия такая синергия становится возможной.

Резюме к III главе

Характерные для гипотиреоза субъективные жалобы такие как: усталость, сонливость, сухость кожных покровов и боли в мышцах, наиболее чаще встречались у пациентов 2 группы, т.е. у пациентов ХМ с длительностью головной боли более 5 лет и гипотиреозом, у пациентов 1 группы эти симптомы встречалось немного меньше, в то время как у пациентов 3 группы эти симптомы встречались очень редко.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) представляет собой значимый дополнительный инструмент диагностики при гипотиреозе, который может быть диагностирован в любом возрасте, начиная с внутриутробного периода и заканчивая пожилым возрастом.

Следует подчеркнуть, что гипозохогенность является характерным признаком гипотиреоза.

В ходе исследования у пациентов третьей группы не было выявлено изменений в структуре щитовидной железы.

В группе пациентов были выявлены следующие характеристики:

У 82% наблюдалось уменьшение объёма щитовидной железы.

У 16% был обнаружен узловой зоб.

У 12% была диагностирована киста.

Размеры щитовидной железы у пациентов из первой группы составляли: длина - $50,6 \pm 0,4$ мм, ширина - $22,4 \pm 0,4$ мм, толщина - $24,8 \pm 0,4$ мм.

У пациентов из второй группы размеры щитовидной железы были следующими: длина - $40,9 \pm 0,4$ мм, ширина - $18,4 \pm 0,4$ мм, толщина - $19,2 \pm 0,4$ мм.

У пациентов из третьей группы размеры щитовидной железы были близки к норме: длина - $55,8 \pm 0,4$ мм, ширина - $24,3 \pm 0,4$ мм, толщина - $25,2 \pm 0,4$ мм.

Исследование выявило существенные различия в размерах узлов щитовидной железы у пациентов, разделённых на три группы. В первой группе пациентов размеры узлов были следующими: длина - $12,2 \pm 0,4$ мм, ширина - $10,8 \pm 0,4$ мм, толщина - $13,7 \pm 0,4$ мм. Во второй группе эти параметры отличались: длина - $35,5 \pm 0,4$ мм, ширина - $22,3 \pm 0,4$ мм, толщина - $31,9 \pm 0,4$ мм. В третьей группе узлы не были обнаружены.

Объём щитовидной железы у пациентов первой группы составил $18,6 \pm 0,4$ см³, у пациентов второй группы - $14,6 \pm 0,4$ см³, у пациентов третьей группы - $19,3 \pm 0,4$ см³.

В ходе исследования состояния щитовидной железы с использованием системы TIRADS в первой группе, где объём органа составлял менее 100 см³, данный метод продемонстрировал свою эффективность при анализе ультразвуковых изображений узлов щитовидной железы. В этой группе

TIRADS1 был присвоен 13 случаям (34,2%), TIRADS2 - 2 случаям (5,2%), а TIRADS3, TIRADS4 и TIRADS5 не были выявлены.

Во второй группе наблюдалось уменьшение объёма щитовидной железы у всех участников, при этом коллоидный узел был обнаружен у 28%, а узловой зоб - у 47%. В этой группе TIRADS1 был присвоен 17 случаям (41,5%), TIRADS2 - 4 случаям (9,7%), а TIRADS3, TIRADS4 и TIRADS5 не были обнаружены.

В ходе исследования были тщательно проанализированы десять качественных характеристик узла, таких как его форма, эхогенность, структура, наличие «ободка» или гало, кальцинатов, жидкостного компонента, а также контуры, границы, васкуляризация узлового образования и изменения в регионарных лимфоузлах.

Кроме того, были проведены измерения четырёх количественных показателей: длины, ширины, толщины и объёма узла.

ROC-анализ позволил определить, что площадь под кривой (AUC) составляет 0,955 (95% доверительный интервал: 0,932–0,971). Специфичность метода составила 89,7%, а чувствительность — 93,4%.

ГЛАВА IV. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГИПОТИРЕОЗОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ

§4.1. Исследование особенностей функционирования гормонов щитовидной железы и липидного обмена у лиц, страдающих гипотиреозом и испытывающих хронические головные боли

Гипотиреоз представляет собой патологическое состояние, при котором наблюдается умеренно повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. Если уровень ТТГ находится в диапазоне от 4 до 10 мМЕ/л, то это свидетельствует о наличии субклинического гипотиреоза, а если превышает 10 мМЕ/л, то речь идёт о манифестном гипотиреозе. При этом уровни свободных Т4 и Т3 могут оставаться в пределах нормы или быть сниженными.

Гипотиреоз является гораздо более распространённым заболеванием и часто протекает бессимптомно, в отличие от явного гипотиреоза. Его диагностируют у 1-10% взрослого населения. Он показывает более высокую распространенность среди женщин и пожилых людей. Гипотиреоз, характеризующийся изменениями сердечно-сосудистой и нервно-мышечной функций и метаболизма липидов, может быть первой фазой или началом прогрессирующего болезненного состояния, а также мигрени [93; с.1-133].

Результаты исследования показали (табл. 4.1.), что у группы контроля показатели гормонов щитовидной железы были следующими: ТТГ $2,5 \pm 0,5$ мЕД/л, Т3 свободный - $4,2 \pm 0,6$ пмоль/л, Т4 свободный - $13,7 \pm 0,2$ пмоль/л, антитела к ТПО $2,8 \pm 0,4$ МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину $0,9 \pm 0,1$ Ед/мл.

У пациентов 1 группы с ХМ до 5 лет и гипотиреозом показатели были равны: ТТГ $7,61 \pm 1,09$ мЕД/л, Т3 свободный - $3,2 \pm 0,8$ пмоль/л, Т4 свободный - $10,24 \pm 1,2$ пмоль/л, антитела к ТПО $24,9 \pm 0,8$ МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину $3,4 \pm 0,8$ Ед/мл.

У пациентов 2 группы с ХМ более 5 лет и гипотиреозом показатели были равны: ТТГ $9,17 \pm 1,1$ мЕД/л, Т3 свободный - $2,8 \pm 0,5$ пмоль/л, Т4 свободный - $9,42 \pm 1,6$ пмоль/л, антитела к ТПО $55,7 \pm 1,1$ МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину $6,2 \pm 1,0$ Ед/мл.

У пациентов 3 группы с ХМ без гипотиреоза показатели были следующими: ТТГ $3,6 \pm 0,8$ мЕД/л, Т3 свободный - $5,6 \pm 0,7$ пмоль/л, Т4 свободный - $16,9 \pm 0,4$ пмоль/л, антитела к ТПО $5,7 \pm 0,5$ МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину $1,2 \pm 0,2$ Ед/мл.

Таблица 4.1

Показатели функции щитовидной железы у пациентов с ХМ и гипотиреозом

Группы	Гормоны щитовидной железы				антитела к тиреоглобулину (0-4,11 Ед/мл)
	ТТГ (0,3–4,5 мЕД/л)	Т3 св (3,1–6,8 пмоль/л)	Т4 св (10,8–22,0 пмоль/л)	антитела к ТПО (0-34 МЕ/мл)	
Группа контроля n=20	$2,5 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,6$	$13,7 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,1$
1 группа (n=38) ХМ до 5 лет +гипотиреоз	$7,61 \pm 1,09$	$3,2 \pm 0,8$	$10,24 \pm 1,2$	$24,9 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,8$
2 группа (n=41) ХМ более 5 лет + гипотиреоз	$9,17 \pm 1,1$	$2,8 \pm 0,5$	$9,42 \pm 1,6$	$55,7 \pm 1,1$	$6,2 \pm 1,0$
3 группа (n=39) ХМ без гипотиреоза	$3,6 \pm 0,8$	$5,6 \pm 0,7$	$16,9 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,2$

Примечание: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001– достоверность различий с показателями контроля.

Анализируя полученные результаты, можно сделать заключение, что у всех пациентов 1 группы был выявлен субклинический гипотиреоз, в то время как у 9 (22%) пациентов 2 группы был выявлен манифестный гипотиреоз, у 32 (78%) пациентов 2 группы, был выявлен субклинический гипотиреоз. У пациентов 3 группы отклонений от нормы не наблюдалось, т.е. все гормоны щитовидной железы были в пределах референсных значений.

Манифестный и субклинический гипотиреоз оказывают неблагоприятное влияние на липидный профиль сыворотки, что может predispose к развитию мигрени. По литературным данным, пациенты с гипотиреозом, как правило, имеют более высокие уровни общего сывороточного холестерина и холестерина ЛПНП. Небольшие изменения показателей функции щитовидной железы в пределах референсных значений могут влиять на тяжесть мигрени [94; с.1-211].

Большинство исследований гипотиреоза показали слегка повышенный уровень общего холестерина, при этом все остальные липиды находились в пределах нормы. В данной главе мы сравнили липидный профиль у пациентов с ХМ и гипотиреозом. Диагностика и лечение снижения дефицита щитовидной железы может обеспечить комплексное лечение дислипидемии [121; с.857-865]. Учитывая это, мы проанализировали липидный спектр с изучением общего холестерина (ОХ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и индекса атерогенности (ИА).

При оценке анализа липидного спектра у исследуемых лиц выявились результаты отличные от нормативных показателей: увеличено от нормы: а именно у пациентов 1 группы (n=38) общий холестерол был равен – $7,2 \pm 0,1$ ммоль/л; ЛПОНП – $1,2 \pm 0,03$ ммоль/л; ЛПНП – $4,8 \pm 0,1$ ммоль/л; триглицериды – $2,2 \pm 0,1$ ммоль/л и индекс атерогенности – $6,2 \pm 0,2$; уменьшено от нормы: ЛПВП – $1,1 \pm 0,02$ ммоль/л.

У пациентов 2 группы (n=41) общий холестерол был равен – $8,1 \pm 0,2$ ммоль/л; ЛПОНП – $1,5 \pm 0,03$ ммоль/л; ЛПНП – $5,1 \pm 0,1$ ммоль/л; триглицериды – $2,7 \pm 0,1$ ммоль/л и индекс атерогенности – $7,3 \pm 0,1$; уменьшено от нормы: ЛПВП – $1,0 \pm 0,02$ ммоль/л.

У пациентов 3 группы (n=39) общий холестерол был равен – $5,8 \pm 0,1$ ммоль/л; ЛПОНП – $1,0 \pm 0,03$ ммоль/л; ЛПНП – $4,2 \pm 0,1$ ммоль/л; триглицериды – $1,9 \pm 0,05$ ммоль/л и индекс атерогенности – $5,4 \pm 0,1$; уменьшено от нормы: ЛПВП – $1,2 \pm 0,02$ ммоль/л.

Таким образом, анализируя показатели липидного спектра мы обнаружили отклонение от нормы всех 3 групп (табл.4.1).

Сравнительный анализ результатов липидного спектра показывал, что исследуемые лица 2 группы имели статистические различия в показателях ОХ, ЛПОНП, ЛПНП, ТГ ($P<0,001$) и ЛПВП, ИА ($P<0,05$) по отношению к лицам 1 и 3 групп (табл.4.2).

Таблица 4.2

Анализ липидного спектра исследуемых лиц обследуемых групп, $M \pm m$

Показатель (норма)	1 группа (n=38) ХМ до 5 лет + гипотиреоз	2 группа (n=41) ХМ более 5 лет + гипотиреоз	3 группа (n=39) ХМ без гипотиреоза	Средний диапазон всех исследуемых лиц, n=118
ОХ (0,5-5,2 ммоль/л)	7,2 $\pm$ 0,1***	8,1 $\pm$ 0,2***	5,8 $\pm$ 0,1	7,03 $\pm$ 0,2
ЛПОНП (0,16-0,85 ммоль/л)	1,2 $\pm$ 0,03***	1,5 $\pm$ 0,03***	1,0 $\pm$ 0,03	1,2 $\pm$ 0,03
ЛПНП (2,5-4,1 ммоль/л)	4,8 $\pm$ 0,1***	5,1 $\pm$ 0,1***	4,2 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,1
ЛПВП (>1,42-муж; >1,68-жен ммоль/л)	1,1 $\pm$ 0,02*	1,0 $\pm$ 0,02*	1,2 $\pm$ 0,02	1,1 $\pm$ 0,02
ТГ (0,3-1,5-муж; 0,4-1,8-жен ммоль/л)	2,2 $\pm$ 0,1***	2,7 $\pm$ 0,1***	1,9 $\pm$ 0,05	2,3 $\pm$ 0,1
ИА (2-3-отрицат., 3- 4-умеренный, 4-8- высокий)	6,2 $\pm$ 0,2*	7,3 $\pm$ 0,1	5,4 $\pm$ 0,1	6,3 $\pm$ 0,1

Примечание: * - значимость показателей между группами (различия значимы: * - $p<0,05$, *** - $p<0,001$).

Влияние гормонов щитовидной железы на липидный обмен сложное и малоизученное. Липидный обмен регулируется различными ферментами, которые регулируются различными специфическими генами и гормонами, а недостаток гормонов щитовидной железы вызывает повышение общего холестерина и ЛПНП за счет изменений в синтезе, метаболизме и мобилизации липидов [54; с.10-13, 75; с.153-160].

Гормон щитовидной железы индуцирует транскрипцию гена рецептора ЛПНП в печени и экспрессию гидроксиметилглутарилкоэнзима А-редуктазы

(HMGCR), тем самым увеличивая синтез холестерина. Это означает, что при гипотиреозе синтез холестерина в печени снижается. В то же время трийодтиронин увеличивает экспрессию белка-2, связывающего регуляторные элементы стерола (SREBP-2), что увеличивает экспрессию рецептора ЛПНП. Недостаток гормонов щитовидной железы вызывает снижение SREBP-2 и, как следствие, снижение рецептора ЛПНП, вызывая гиперхолестеринемию. Гипотиреоз также вызывает снижение уровня белка-переносчика эфиров холестерина, что может быть связано с изменением уровней ЛПВП. Важность этих сообщений обусловлена высокой распространенностью заболеваний щитовидной железы [50; с.28-33, 113; с.1631-1639], что может оказать глубокое влияние на сердечно-сосудистый риск.

Гиполипидемический эффект гормона щитовидной железы документирован также при его использовании в качестве терапевтического средства, так называемых тиромиметиков. Эпротиром, один из наиболее изученных тиромиметических препаратов, стимулирует изоформу β -рецептора трийодтиронина (T3) и приводит к снижению уровня триглицеридов, ЛПНП, апоВ и липопротеинлипазы а [4; с.44-45].

Недавние данные свидетельствуют о том, что ТТГ связан с липидами независимо от FT4. Gong Y. et al. (2017) продемонстрировали, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдаются повышенные уровни PCSK9 в сыворотке, экспрессия которого усиливается в обработанных рчТТГ клетках HepG2 за счет активации SREBP1с и SREBP2. Следовательно, поглощение ЛПНП снижается, что приводит к увеличению концентрации ЛПНП в плазме [92; с.32-41]. Дополнительные исследования показывают, что ТТГ ограничивает синтез желчных кислот в печени посредством сигнального пути SREBP2, тем самым подтверждая гипотезу о том, что ТТГ может регулировать метаболизм липидов независимо от гормона щитовидной железы [92; с.32-41].

Действительно, в предыдущем исследовании Delitala et al. (2017) показали, что связь между ТТГ и параметрами липидов зависит от пола, а

также продемонстрировали, что недостаток эстрогена может способствовать этой связи [83; с.1985–1993]. Связь между гормонами щитовидной железы, а также многими сердечно-сосудистыми заболеваниями [82; с.723–731] может иметь гендерные различия [86; с.764].

§4.2. Исследование биохимических маркёров окислительного стресса у пациентов с гипотиреозом и хроническими головными болями

Оценку перекисно-антиоксидантной системы сыворотки крови проводили по уровню малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, каталазы, цитохром-С и оксида азота (NO), определяемым спектрофотометрическим методом (Л.П.Андреева и др., 1988; Дубинин Б.Б. и др., 1983).

Результаты исследования процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови у обследованных пациентов показало, что показатели МДА у пациентов 1 группы были равны $3,12 \pm 0,4$ нмоль/мл, у пациентов 2 группы $4,18 \pm 0,8$ нмоль/мл, в 3 группе - $2,87 \pm 0,6$ нмоль/мл, т.е. показатели МДА превышали значения группы контроля в 1 группе в 2,6 раза, во 2 группе в 3,5 раза и в 3 группе в 2,4 раза. Диеновые конъюгаты (ДК) составили в 1 группе $1,89 \pm 0,21$ мкмоль/л, во 2 группе $2,15 \pm 0,01$ мкмоль/л, в 3 группе $1,55 \pm 0,1$ мкмоль/л. ДК превышали в 1 группе в 1,45 раза, во 2 группе в 1,65 раз и в 3 группе в 1,2 раза по отношению к группе контроля (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Сравнительные показатели ПОЛ в плазме крови у обследованных пациентов

Группы	Показатели ПОЛ	
	МДА нмоль/мл	ДК мкмоль/л
Группа контроля n=20	$1,2 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,01$
1 группа (n=38) ХМ до 5 лет + гипотиреоз	$3,12 \pm 0,4^*$	$1,89 \pm 0,21^{**}$
2 группа (n=41) ХМ более 5 лет + гипотиреоз	$4,18 \pm 0,8^*$	$2,15 \pm 0,01^*$
3 группа (n=39)	$2,87 \pm 0,6^{***}$	$1,55 \pm 0,1^{***}$

ХМ без гипотиреоза		
--------------------	--	--

Примечание: * $P < 0,01$; ** $P < 0,05$; *** $P < 0,001$; – достоверность различий с показателями контроля.

Как видно из табл. 4.3., малоновый диальдегид является продуктом перекисного окисления липидов и используется в качестве биомаркера окислительного стресса. Это говорит о том, что у пациентов 2 группы уровень окислительного стресса выше, чем у пациентов 1 и 3 групп.

Наличие митохондриальных аномалий у больных мигренью известно давно, а нарушение энергетического фосфатного обмена описано в начальной фазе мигрени [69; с.78-85]. Это приводит к анаэробному метаболизму, что делает клетку склонной к окислительному стрессу [66; с.62-67]. Помимо этого, в развитии окислительного стресса у больных головной болью играют роль и другие механизмы, а именно: высвобождение провоспалительных цитокинов во время головной боли образование оксида азота (NO) в эндотелии и периваскулярных пространствах во время приступ мигрени [100; с.938–946], который, будучи нестабильной молекулой, быстро превращается в пероксинитрит [24; с.488] NO-опосредованное высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты [37; с.277], которые могут вызвать окислительный стресс [37; с.277] и, наконец, связанный с ним психологический стресс, который незаметно вызывает окислительное повреждение организма [37; с.277].

В метаболизме каждой клетки происходит реакция окисления. Присутствие кислорода во внутренней среде, с одной стороны, важно для функционирования клетки; с другой стороны, это угроза, которая вызывает окислительное повреждение из-за образования свободных радикалов. Супероксиддисмутаза является единственным ферментом-антиоксидантом, который удаляет анион супероксида, превращая этот свободный радикал в кислород и перекись водорода, тем самым предотвращая образование пероксинитрита и дальнейшее повреждение.

При исследовании показателей антиоксидантной защиты выявлено их снижение. При этом содержание параметров АОС в плазме крови у

пациентов с ХМ и гипотиреозом отмечалось снижение показателей по мере увеличения длительности головной боли более 5 лет ($p<0,01$).

Окислительный стресс - это нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу первых, что приводит к накоплению свободных радикалов и активных форм кислорода. Системы антиоксидантной защиты организма включают различные ферментативные и неферментативные механизмы. Наиболее важными антиоксидантными ферментами являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза.

Наши результаты свидетельствуют о том, что снижение активности и уровня СОД у пациентов с ХМ и гипотиреозом делают более восприимчивыми к окислительному повреждению, вызываемому активными формами кислорода (АФК) (табл. 4.4.).

Таблица 4.4

Сравнительные показатели АОС у пациентов с ХМ и гипотиреозом

Группы	Анализируемые показатели АОС				
	Каталаза мк Кат/мг белок	Супероксид дисмутаза ед./мг белок	Глутатионпероксидаза мМ/мин гр белок	Глутатионпероксидаза мМ/мин гр белок	Глутатионтрансфераза мМ/мин гр белок
Группа контроля n=20	45,7±1,4	14,2±0,6	2,1±0,02	2,2±0,03	3,92±0,16
1 группа (n=38) ХМ до 5 лет +гипотиреоз	39,24±1,09	10,84±0,5	1,61±0,4	1,57±0,5	2,28±0,12
2 группа (n=41) ХМ более 5 лет + гипотиреоз	36,88±1,02	8,28±0,6	1,22±0,8	1,19±0,7	1,76±0,26
3 группа (n=39) ХМ без гипотиреоза	41,2±1,81*	12,36±0,71***	1,87±0,03	1,99±0,06	2,88±0,09

Примечание: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$ – достоверность различий с показателями контроля.

У пациентов 1 группы уровень каталазы был равен $39,24 \pm 1,09$, супероксиддисмутаза $10,84 \pm 0,5$, глутатионредуктаза $1,61 \pm 0,4$, глутатионпероксидаза $1,57 \pm 0,5$, глутатионтрансфераза $2,28 \pm 0,12$.

Во 2 группе эти показатели отличались снижением, т.е. каталаза $36,88 \pm 1,02$, супероксиддисмутаза $8,28 \pm 0,6$, глутатионредуктаза $1,22 \pm 0,8$, глутатионпероксидаза $1,19 \pm 0,7$, глутатионтрансфераза $1,76 \pm 0,26$.

В 3 группе показатели АОС были следующими: каталаза $41,2 \pm 1,81$, супероксиддисмутаза $12,36 \pm 0,71$, глутатионредуктаза $1,87 \pm 0,03$, глутатионпероксидаза $1,99 \pm 0,06$, глутатионтрансфераза $2,88 \pm 0,09$.

Делая заключение следует отметить, что показатели АОС значительно были снижены у пациентов 2 группы, это свидетельствует о снижении антиоксидантной системы организма и повреждении клеточной мембраны.

Цитохром С-оксидаза представляет собой терминальный комплекс окислительного фосфорилирования эукариот в митохондриях. Этот процесс сочетает восстановление переносчиков электронов во время метаболизма с восстановлением молекулярного кислорода до воды и перемещением протонов из внутреннего матрикса митохондрий в межмембранное пространство. Образующийся электрохимический градиент используется для выработки химической энергии в форме аденозинтрифосфата для питания жизненно важных клеточных процессов.

Цитохром С-оксидаза и большинство комплексов окислительного фосфорилирования являются продуктами ядерного и митохондриального геномов. Это представляет собой серию топологических и временных шагов, которые необходимо выполнить, чтобы обеспечить эффективную сборку функционального фермента. Многие факторы сборки эволюционировали, чтобы выполнять эти этапы для вставки белка во внутреннюю митохондриальную мембрану, созревания полипептида, включения кофакторов и простетических групп и регулировать этот процесс.

В процессе работы нами было обнаружено, что уровень цитохром-С-оксидаза в сыворотке крови оказался диагностическим значимым в прогнозировании ХМ и гипотиреоза (табл.4.5).

Таблица 4.5

Показатели активности фермента цитохром С-оксидазы в крови обследованных пациентов в сравнительном аспекте (мкмоль/мг)

Группы	Цитохром С-оксидаза, мкмоль/мг
Группа контроля n=20	1,86±0.01
1 группа (n=38) ХМ до 5 лет +гипотиреоз	1,54±0,08
2 группа (n=41) ХМ более 5 лет + гипотиреоз	1,12±0,06**
3 группа (n=39) ХМ без гипотиреоза	1,69±0,05

Примечание: **P<0,01– достоверность различий с показателями контроля.

У пациентов 1 группы уровень цитохром-С-оксидазы был равен 1,54±0,08 мкмоль/мг, во 2 группе - 1,12±0,06 мкмоль/мг и в 3 группе - 1,69±0,05 мкмоль/мг. У пациентов с длительность головной боли более 5 лет оказалось, что цитохром-С-оксидаза была значительно снижена, по отношению к 1 и 3 группам и группе контроля.

Исходя из этого, мы можем предположить, что снижение уровня цитохром-С-оксидазы усугубляет приступы мигрени в сочетании с гипотиреозом.

Следующим этапом нашей работы явилось изучение содержания оксида азота в плазме крови пациентов для определения влияния его на гипотиреоз и мигрень. Известно, что оксид азота это липофильная молекула, участвующая в различных физиологических и патофизиологических процессах [74; с.168-174], а также первая газообразная молекула, описанная как медиатор сигнальных путей [81; с.78-85]. Это внутриклеточная молекула с очень коротким биологическим периодом полураспада, всего несколько секунд или даже меньше, но, несмотря на это, NO может оказывать

отдаленное или продолжительное и пролонгированное действие за счет образования различных S-нитрозотиолов. S-нитрозилирование реакционноспособной тиоловой группы цистеина на различных белках образует SNO, а затем нитрозильный фрагмент переносится между взаимодействующими белками как средство транспортировки сигнала NO в отдаленное место посредством транснаитрозилирования [95; с.507-515]. На протяжении многих лет считалось, что молекула NO свободно диффундирует только через фосфолипидный бислой клеточной мембраны, но были открыты новые мембранные транспортные функции, осуществляемые белками мембранных каналов, такими как аквапорин-1 (AQP-1) и коннексины бросают вызов этой концепции. Нарушение транспорта/проводимости NO по этим каналам позволяет предположить возможное альтернативное происхождение заболеваний, объясняемое в настоящее время недостаточной биодоступностью NO [101; с.5-11].

Анализ исследования показал, что у пациентов 1 группы уровень NO был равен $48,31 \pm 0,7$ мкмоль/л, а у пациентов 3 группы - $41,73 \pm 0,9$ мкмоль/л, что превышало в 1,25 раза и в 1,08 раза значений контроля соответственно. Достоверное повышение содержания NO отмечалось у пациентов ХМ с длительностью головной боли более 5 лет в сочетании с гипотиреозом. А именно, $52,85 \pm 1,1$ мкмоль/л, т.е. в 1,36 раза по отношению к группе контроля, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции. Учитывая его уникальные способности вазодилатации (улучшение кровотока и снабжения кислородом тканей) и модуляцию энергетического метаболизма, оксид азота (NO) является основной сигнальной и эффекторной молекулой, опосредующей реакцию организма на гипоксию. Мы определили ключевую роль NO в адаптации организма к острому несоответствию потребности в энергии (табл. 4.6.).

Таблица 4.6

Анализ содержания оксида азота NOx в плазме крови обследованных пациентов (мкмоль/л)

Группы	Содержание NOx, мкмоль/л
Группа контроля n=20	38,62±1,2
1 группа (n=38) ХМ до 5 лет +гипотиреоз	48,31±0,7
2 группа (n=41) ХМ более 5 лет + гипотиреоз	52,85±1,1
3 группа (n=39) ХМ без гипотиреоза	41,73±0,9

Примечание: *P<0,05 - достоверность различий с показателями контроля.

Результаты проведенного биохимического исследования показали, что оксидантно-антиоксидантный баланс у пациентов с ХМ нарушен в пользу оксидантов, в зависимости от длительности головной боли и наличия гипотиреоза. У пациентов с длительностью головной боли более 5 лет по сравнению с пациентами менее 5 лет был обнаружен низкий показатель АОС в крови. Мы обнаружили, что у пациентов 2 группы были значительно более высокие показатели малонового диальдегида ($p<0,001$) и более низкие уровни глутатионпероксида ($p<0,001$) и супероксидаздисмутазы ($p<0,001$) в сыворотки крови, чем у пациентов 1 и 3 групп, а также лиц контрольной группы. Данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции окислительной и антиоксидантной систем могут играть важную роль в патофизиологии мигрени в коморбидности с гипотиреозом.

Наши исследования показали, что изменения параметров ПОЛ и АОС в крови у пациентов с хронической мигренью и гипотиреозом формируют патофизиологическую основу развития этих двух заболеваний, что могут быть дополнительным диагностическим критерием и иметь прогностическое значение для утяжеления состояния.

§4.3. Исследование серотонина (5-НТ) у обследованных пациентов

Серотонин (5-НТ) - нейромедиатор, синтезируемый в серотонинергических нейронах центральной нервной системы и в энтерохромаффинных клетках желудочно -кишечного тракта, который участвует в регуляции ряда функций организма, включая развитие и рост мышечной ткани и ее сократительную реакцию. Моноаминовый нейротрансмиттер (5-НТ) играет роль в нескольких сложных биологических процессах, такие как регулирование настроения, познавательных способностей, вознаграждения, обучение, память и многочисленные физиологические процессы, такие как рвота и вазоконстрикция. Серотонин образуется в результате гидроксилирования и декарбоксилирования аминокислоты триптофан. Серотонин вызывает изменения в клетке действием на серотонинергические рецепторы, которые связаны с различными G белками, опосредующие внутриклеточные изменения. Кроме того, 5-НТ является ключевым нейромедиатором, связанный с агрессивным поведением. Серотонинергические нейроны происходят из ядер шва ствола головного мозга. Связь между серотонином и агрессией чрезвычайно сложна. Могут присутствовать разные нервные пути, различные реакции в зависимости от подтипов рецепторов. Известно семь 5-НТ-рецепторов: 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4, 5НТ5, 5-НТ6 и 5-НТ7. Кроме того, серотонин оказывает как тормозящее, так и стимулирующее воздействие в зависимости от специфических рецепторов, на которые он действует.

Таким образом, мы решили исследовать 5-НТ у наших пациентов (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Анализ содержания 5-НТ в плазме крови обследованных пациентов, нг/мл.

Группы	Содержание 5-НТ, нг/мл
Группа контроля n=20	112,89±2,6
1 группа (n=38) ХМ до 5 лет +гипотиреоз	47,51±1,9
2 группа (n=41)	42,37±2,1

ХМ более 5 лет + гипотиреоз	
3 группа (n=39) ХМ без гипотиреоза	49,58±1,4

Результаты исследования показали, что у пациентов 1 группы уровень содержания 5-НТ составил 47,51±1,9 нг/мл, у пациентов 2 группы - 42,37±2,1 нг/мл, у пациентов 3 группы - 49,58±1,4 нг/мл. Значения отличались от показателей контрольной группы, т.е. были снижены в 1 группе в 2,4 раза, во 2 группе в 2,7 раза, в 3 группе в 2,3 раза.

Следует отметить, что полученными нами результаты совпали с данными литературы, т.е. у пациентов с гипотиреозом по литературным данным отмечается снижение 5-НТ. Этот факт доказывается тем, что 5-НТ ингибирует выработку ТТГ на уровне гипоталамуса, модулируя секрецию ТРГ. А роль серотонина (5-НТ) в регуляции секреции ТРГ-ТТГ до сих пор остается спорной.

Таким образом, у пациентов 2 группы выявлено значительное снижение уровня серотонина по сравнению с пациентами обеих групп.

Недавние исследования показали, что гормоны щитовидной железы играют нейромодулирующую роль в центральной нервной системе и что ось гипоталамо-гипофиз-щитовидная железа участвует в механизмах боли [105; с.424-432]. Гормоны щитовидной железы влияют на несколько физиологических функций головного мозга, таких как нейрогенез, дифференцировка нейронов и глии, миелинизация и новый синаптогенез [112; с.15-20]. Активные гормоны щитовидной железы связываются со специфическими рецепторами TRalpha и TRbeta, которые экспрессируются во всем мозге. Рецепторы ТТГ были обнаружены как в корковых нейронах, так и в сосудистой сети головного мозга. Секреция ТТГ после введения тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) изменяется у пациентов с хронической мигренью и головной болью, вызванной чрезмерным приемом лекарств. И наоборот, у пациентов с гипотиреозом при электрофизиологических исследованиях наблюдалась высокая частота как ЦНС, так и периферических нарушений, даже при бессимптомном течении [118; с.695-699].

Резюме к IV главе

Резюмируя полученные данные, можно сделать заключение, что у всех пациентов 1 группы был выявлен субклинический гипотиреоз, в то время как у 9 (22%) пациентов 2 группы был выявлен манифестный гипотиреоз, у 32 (78%) пациентов 2 группы, был выявлен субклинический гипотиреоз. У пациентов 3 группы отклонений от нормы не наблюдалось, т.е. все гормоны щитовидной железы были в пределах референсных значений.

Манифестный и субклинический гипотиреоз оказывают неблагоприятное влияние на липидный профиль сыворотки, что может predispose к развитию мигрени. По литературным данным, пациенты с гипотиреозом, как правило, имеют более высокие уровни общего сывороточного холестерина и холестерина ЛПНП. Небольшие изменения показателей функции щитовидной железы в пределах референсных значений могут влиять на тяжесть мигрени.

У пациентов ХМ с длительностью головной боли более 5 лет и гипотиреозом отмечались повышенный уровень липидного спектра, в особенности ЛПОНП и ЛПНП, что предупреждает о возможном развитии атеросклероза и других сосудистых катастроф.

Малоновый диальдегид является продуктом перекисного окисления липидов и используется в качестве биомаркера окислительного стресса. Это говорит о том, что у пациентов 2 группы уровень окислительного стресса выше, чем у пациентов 1 и 3 групп.

При исследовании показателей антиоксидантной защиты выявлено их снижение. При этом содержание параметров АОС в плазме крови у пациентов с ХМ и гипотиреозом отмечалось снижение показателей по мере увеличения длительности головной боли более 5 лет.

Наши результаты свидетельствуют о том, что снижение активности и уровня СОД у пациентов с ХМ и гипотиреозом делают более

восприимчивыми к окислительному повреждению, вызываемому активными формами кислорода.

В процессе работы нами было обнаружено, что уровень цитохром-С-оксидаза в сыворотке крови оказался диагностически значимым в прогнозировании ХМ и гипотиреоза.

Результаты проведенного биохимического исследования показали, что оксидантно-антиоксидантный баланс у пациентов с ХМ нарушен в пользу оксидантов, в зависимости от длительности головной боли и наличия гипотиреоза. У пациентов с длительностью головной боли более 5 лет по сравнению с пациентами менее 5 лет был обнаружен низкий показатель АОС в крови.

Нарушение регуляции окислительной и антиоксидантной систем могут играть важную роль в патофизиологии мигрени в коморбидности с гипотиреозом.

Наши исследования показали, что изменения параметров ПОЛ и АОС в крови у пациентов с хронической мигренью и гипотиреозом формируют патофизиологическую основу развития этих двух заболеваний, что могут быть дополнительным диагностическим критерием и иметь прогностическое значение для утяжеления состояния.

Следует отметить, что полученными нами результаты совпали с данными литературы, т.е. у пациентов с гипотиреозом по литературным данным отмечается снижение 5-НТ. Этот факт доказывается тем, что 5-НТ ингибирует выработку ТТГ на уровне гипоталамуса, модулируя секрецию ТРГ. А роль серотонина (5-НТ) в регуляции секреции ТРГ-ТТГ до сих пор остается спорной.

Таким образом, у пациентов 2 группы выявлено значительное снижение уровня серотонина по сравнению с пациентами обеих групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мигрень, перешедшая в хроническую форму, представляет собой серьёзное неврологическое расстройство, от которого страдает примерно 1,4–2,2% населения Земли. Это заболевание оказывает значительное воздействие на жизнь людей как в личном, так и в социальном и экономическом аспектах [13; с.35-37]. В ситуации, когда заболевание диагностируется у представительниц женского пола чаще, чем у мужчин (от 1,7% до 4,0% против 0,6%–0,7%) [18; с.32-36], в период зрелости индивиды наиболее подвержены риску развития хронической мигрени, что может существенно снизить их работоспособность в этот жизненный этап [38; с.45-50]. Издержки, связанные с терапией хронической мигрени, охватывающие стоимость медикаментов, диагностических процедур, визитов в отделения неотложной медицинской помощи и стационарного лечения, в среднем в три раза превосходят ежегодные затраты на лечение эпизодической мигрени [15; с.80-85].

Хроническая мигрень, как правило, берёт своё начало в эпизодической форме, и её прогрессирование происходит с частотой около трёх процентов в год [12; с.48-50], это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что хроническая мигрень может представлять собой прогрессирующее неврологическое заболевание.

Хотя хроническую мигрень и эпизодическую мигрень часто рассматривают как расстройства одного спектра, некоторые исследователи и врачи полагают, что хроническая мигрень развивается в отдельную клиническую форму, которая может быть связана с предрасположенностью к эпизодической мигрени. По некоторым оценкам, примерно 8% людей, страдающих от мигрени, подвержены хронической форме этого заболевания [8; с.35-36]. Хроническая мигрень представляет собой серьёзное заболевание, которое по своей тяжести значительно превосходит эпизодическую мигрень.

Согласно результатам исследований, уровень инвалидности при хронической мигрени почти вдвое превышает аналогичный показатель при эпизодической мигрени [41; с.26-32].

Мигрень представляет собой патологическое состояние, характеризующееся возникновением интенсивной и продолжительной головной боли, локализующейся преимущественно в одной половине головы и имеющей пульсирующий характер.

Кроме того, мигрень может сопровождаться рядом сопутствующих симптомов, таких как светобоязнь, повышенная чувствительность к громким звукам, тошнота и рвота.

Продолжительность приступа мигрени может варьироваться от нескольких часов до нескольких суток [44; с.15-18].

У человека, который постоянно испытывает мигрень, головные боли должны возникать не реже одного раза в две недели в течение трёх месяцев. Причём не менее семи из этих головных болей должны соответствовать критериям, характерным для мигрени [47; с.7-13]. В результате, эпизодическая мигрень отличается от хронической тем, что приступы головной боли случаются реже, примерно 1–2 раза в месяц.

Учитывая высокую частоту приступов и тяжесть симптомов хронической мигрени, вполне вероятно, что пациенты постоянно находятся в мигренозной головной боли и/или в фазе предчувствия с ограниченным неврологическим восстановлением и восстановлением исходного состояния между приступами.

В настоящее время имеется мало данных о потенциальной связи гипотиреоза и мигрени. В связи с этим была поставлена цель изучить возможные механизмы развития с помощью диагностических лабораторных исследований.

В рамках исследования было проведено наблюдение за 118 пациентами, страдающими хронической мигренью (ХМ), диагноз которых

был установлен в соответствии с Международной классификацией головных болей (ICHD-III).

Участники исследования были разделены на три группы. В первую группу вошли 38 пациентов с ХМ и сопутствующим гипотиреозом, при этом длительность головной боли составляла менее пяти лет. Во вторую группу были включены 41 пациент с ХМ и гипотиреозом, у которых головная боль продолжалась более пяти лет. Третью группу составили 39 пациентов с ХМ, но без гипотиреоза. Также была сформирована контрольная группа, включающая 20 практически здоровых участников.

Часть пациентов обращались в поликлинику за амбулаторным лечением. Часть пациентов находились на стационарном лечении в отделениях неврологии и эндокринологии клиники Андиганского Государственного медицинского института с 2022-2023 гг.

Возрастной диапазон пациентов в трех группах, а также группы контроля был >20 лет, но <50 лет. Таким образом, средний возраст 1 группы был равен $28,7 \pm 4,6$ года; 2 группы - $36,3 \pm 5,2$ года; 3 группы $31,9 \pm 3,8$ года; группы контроля - $33,5 \pm 5,4$ года.

Пациентов 1 группы в возрасте 20-29 лет составило 19 (50,0%) пациентов, в возрасте 30-39 лет – 12 (31,6%) пациентов и 40-49 лет – 7 (18,4%) пациентов. Пациенты 2 группы составили: 11 (26,8%), 21 (51,2%) и 9 (22,0%) – соответственно. Пациентов 3 группы в возрасте 20-29 лет составило 12 (30,8%) пациентов, в возрасте 30-39 лет – 22 (56,4%) пациентов и 40-49 лет – 5 (12,8%) пациентов. Лица группы контроля составили: 7 (35,0%), 9 (45,0%) и 4 (20,0%) – соответственно.

Таким образом, выяснилось, что в 1 группе преобладали лица в возрасте 20-29 лет, 2 группе – 30-39 лет, 3 группе – 30-39 лет и в группе контроля – 30-39 лет.

Гендерное распределение установило следующее: 1 группу составили 7 (18%) мужчин и 31 (82%) женщин. 2 группу составили 9 (22%) мужчин и 32 (78%) женщин. 3 группу составили 6 (15%) мужчин и 33 (85%) женщин. В

группе контроля оказалось 8 (40%) мужчин и 12 (60%) женщин, прошедших медицинский осмотр в течение того же периода. Распределение по полу установило, что во всех обследуемых группах преобладали женщины.

Критерии включения в исследование были следующие: - пациенты с ХМ соответствовали диагностическим критериям Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), подтвержденный диагноз: гипотиреоз, возраст пациентов 20-50 лет.

Критериями исключения были следующие: тяжелая печеночная и почечная дисфункция, сердечная недостаточность, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, тяжелые инфекции, злокачественные опухоли, психические заболевания, эпилепсия, органические поражения головного мозга, беременные и кормящие матери.

Критерии включения и исключения применялись ко всем группам.

Основными методами исследования в нашей научной работе явились: исследование клинического: общесоматического, неврологического и параклинического: инструментальные и лабораторные статусов.

В соответствии с принципами доказательной медицины, изложенными в работе Garber J.R. et al. (2012), для подтверждения диагноза «гипотиреоз» мы провели анализ крови на уровень тиреотропного гормона (ТТГ).

Субклинический гипотиреоз был диагностирован, когда уровень ТТГ в крови превышал верхнюю границу нормы (4,0 мЕд/л), но не достигал 10,0 мЕд/л. При этом уровни свободного трийодтиронина (fT3) и тироксина (fT4) оставались в пределах нормы, а антитела к тиреоглобулину и антитела к тиреопероксидазе также были в пределах нормы.

Манифестный гипотиреоз был диагностирован, когда уровень ТТГ в крови превышал 10,0 мЕд/л.

В ходе лабораторного исследования плазмы крови пациентов с ХМ было определено содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) с применением метода

иммуноферментного анализа на анализаторе «Оксис» производства США с использованием тест-систем компании «Диагностические системы» из Нижнего Новгорода.

Результаты лабораторных исследований показали, что у 79 пациентов с ХМ наблюдается гипотиреоз. Для подтверждения этого диагноза были проведены клиничко-неврологические и эндокринологические исследования, а также инструментальные (УЗИ щитовидной железы) и биохимические (ТТГ, свободный Т3, свободный Т4, антитела к тиреопероксидазе и антитела к тиреоглобулину) анализы.

Для манифестного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ (более 10 мЕд/л) и снижение свободного Т4 (менее 4,5 мкг/дл). При субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ в крови повышен (более 4,5 мЕд/л), а уровень свободного Т4 находится в пределах нормы (4,5–13 мкг/дл). Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате UltrasonixOP (Канады) в Андиганском Государственном медицинском институте. Исследование проводилось по общепринятой методике: ультразвуковой датчик, смазанный гелем, прикладывали на область шеи и попеременно перемещали его исследуя щитовидную железу. Исследование проводили в течение 20-30 минут.

Лабораторная диагностика включала рутинные исследования, состоящие из общего анализа крови и общего анализа мочи, а также биохимический анализ крови: показатели глюкозы в крови, общий, свободный и связанный билирубин, АЛТ и АСТ, для отслеживания сопутствующей соматической и инфекционной патологии. Пациентам всех групп брали кровь для изучения показателей липидного спектра. Пациентам всех групп брали кровь для изучения показателей липидного спектра. В рамках исследования липидного профиля крови были определены следующие параметры: общий холестерин, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП),

липопротеины высокой плотности (ЛПВП), а также триглицериды и коэффициент атерогенности.

Для оценки роли перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в развитии мигрени и гипотиреоза у пациентов были выбраны следующие маркеры: показатели ПОЛ: малоновой диальдегид и диеновые конъюгаты, показатели АОС: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, цитохром С-оксидаза, оксид азота.

В процессе исследования был произведён забор венозной крови в объёме от трёх до пяти миллилитров. Процедура осуществлялась в специально подготовленном помещении с соблюдением всех необходимых мер предосторожности. Для забора крови были использованы пробирки Vasuette и Greiner bio-one, изготовленные в Австрии.

Анализ количественного определения 5-НТ в сыворотке крови проводился методом иммуноферментного анализа (ИФА). Диапазон референсных значений: 50-200 нг/мл.

В процессе анализа данных, полученных в ходе исследования, был применён стандартный инструментальный программный обеспечения Microsoft Office Excel версии 2007. Результаты представлены в виде M (среднее значение) $\pm m$ (ошибка), t (достоверность), r (показатель корреляции). Оценка достоверности статистических различий проводилась с помощью t – критерия Стьюдента. Корреляционная оценка различных групп с помощью метода рангов Спирмена.

Клинические симптомы и признаки гипотиреоза у пациентов 3 групп отличались разнообразием, так сонливость встречалась у пациентов 1 группы в 55% случаев, во 2 группе - 88%, в 3 группе - 8% случаев. Увеличение веса отмечалось в 60%, 85%, 5% - соответственно. Усталость наблюдалась у 24 (63%) пациентов 1 группы, у 37 (90%) – 2 группы и у 5 (13%) пациентов 3 группы. Нервозность встречалась у 25 (66%) пациентов 1 группы, 36 (88%) – 2 группы и у 7 (18%) пациентов 3 группы. У пациентов 1 группы сухость

кожных покровов наблюдалась у 22 (58%) пациентов, во 2 группе у 37 (90%) пациентов и в 3 группе у 2 (5%) пациентов. Алопеция отмечалась у 2 (5%) пациентов 1 группы, у 12 (29%) пациентов 2 группы, у пациентов 3 группы не наблюдалась. Отеки наблюдались у 11 (29%) пациентов 1 группы, у 29 (71%) пациентов 2 группы и у 2 (5%) пациентов 3 группы. На боли в мышцах жаловались 16 (42%) пациентов 1 группы, 37 (90%) пациентов 2 группы и 6 (15%) пациентов 3 группы. Депрессивное настроение отмечалось у 14 (37%) пациентов 1 группы, 32 (78%) пациентов 2 группы и 5 (13%) пациентов 3 группы. Запоры наблюдались в 32% случаях 1 группы, в 66% - 2 группы и в 20% - 3 группы. Гастрит встречался у 14 пациентов 1 группы, у 26 – 2 группы и у 2 пациентов 3 группы. Охриплость голоса наблюдалась у 4 (10%) пациентов 1 группы и у 18 (44%) пациентов 2 группы, у пациентов 3 группы не наблюдалось. На бессонницу жаловались 16 (42%) пациентов 1 группы, 28 (68%) пациентов 2 группы и 8 (20%) пациентов 3 группы. Нарушение памяти отмечалось у 18 (47%) пациентов 1 группы, у 29 (70%) пациентов 2 группы и у 12 (31%) пациентов 3 группы. Непереносимость холода отмечали 14 (37%) пациента 1 группы, 22 (54%) пациента 2 группы и 11 (28%) пациентов 3 группы. Анорексия наблюдалась у 2 (5%) пациентов 1 группы, у 8 (19%) пациентов 2 группы и у 1 (2%) пациента 3 группы.

Таким образом, анализируя данные, мы выявили отличительные особенности клинических симптомов, таких как: усталость, сонливость, сухость кожных покровов и боли в мышцах, наиболее чаще встречались у пациентов 2 группы, в то время как у пациентов 3 группы эти симптомы встречались очень редко.

Дефицит гормонов, вырабатываемых щитовидной железой, может привести к развитию гипотиреоза - одного из наиболее распространённых эндокринных заболеваний. Причины и проявления этого состояния могут быть различными, но при отсутствии лечения оно может привести к повышению заболеваемости и смертности.

Хотя основной причиной гипотиреоза во всём мире остаётся недостаток йода в рационе, в регионах, где потребление йода находится в пределах нормы, это заболевание имеет аутоиммунную природу. В настоящее время оно успешно лечится с помощью синтетических гормонов щитовидной железы [79; с.11-42-1154]. В области эндокринологии и радиологии гипотиреоз представляет собой серьёзную проблему, требующую комплексного подхода и междисциплинарного взаимодействия.

В последние десятилетия ультразвуковое исследование (УЗИ) стало основным методом визуализации при рутинном обследовании заболеваний щитовидной железы. Этот метод является важным дополнением к традиционным методам диагностики и позволяет более точно определить состояние органа [82; с.723-731].

Применение ультразвукового исследования в медицинской практике существенно повысило уровень диагностики. Благодаря относительной простоте использования, отсутствию ионизирующего излучения, невысокой стоимости и возможности проведения исследования непосредственно у постели пациента, ультразвук стал незаменимым инструментом в диагностике заболеваний щитовидной железы. Поверхностное расположение щитовидной железы при проведении ультразвукового исследования позволяет получить высококачественное изображение паренхимы железы и выявить патологические изменения. Ультразвуковое исследование является основным методом диагностики при большинстве заболеваний щитовидной железы. Это утверждение справедливо и для гипотиреоза. Однако при проведении ультразвукового исследования щитовидной железы необходимо учитывать особенности визуализации различных проявлений аутоиммунного диффузного заболевания щитовидной железы, особенно в случае гипотиреоза без антител. Это важно для определения природы фокальных изменений: являются ли они истинными узлами, требующими проведения тонкоигольной аспирационной биопсии, или представляют собой часть воспалительного процесса, называемого псевдоузлом [87; с.530-545].

Ультразвуковое исследование, как и прочие методы диагностики, применяется для уточнения диагноза в случаях, когда требуется ответ на конкретный вопрос, возникший в результате сбора анамнеза и физикального осмотра.

Крайне важно, чтобы результаты ультразвукового исследования были согласованы с другими данными, полученными в ходе диагностики.

Запрос на проведение ультразвукового исследования щитовидной железы должен быть обоснован с учётом истории болезни пациента и результатов лабораторных анализов.

Всем пациентам, поступавшим в стационар или обращавшимся в поликлинику, было проведено ультразвуковое исследование органов шеи.

Исследование проводилось в стандартных режимах: в режиме серой шкалы, в режиме энергетического доплера и в режиме цветового доплеровского картирования.

В ходе ультразвукового исследования в поликлиниках решались две основные задачи.

Во-первых, необходимо было документально подтвердить увеличение щитовидной железы, определить её структуру, по возможности, размеры и объём, а также расположение, размеры и объём узлов.

Во-вторых, задачей ультразвукового исследования на этом этапе была оценка узловых образований щитовидной железы по системе TIRADS.

В рамках амбулаторных исследований проводились изыскания в различных медицинских учреждениях с применением оборудования различных классов. В основном использовались линейные датчики с частотным диапазоном от 7 до 14 МГц и конвексные преобразователи. Работу выполняли специалисты по ультразвуковой диагностике, обладающие различным уровнем подготовки.

В процессе анализа протоколов ультразвукового исследования, проведённого в амбулаторных условиях, у пациентов, относящихся к первой группе, было установлено, что в каждом случае размеры, локализация и

соотношение щитовидной железы с окружающими тканями и сосудами полностью соответствовали действительным параметрам этого органа.

Следует помнить, что гипоехогенность является ключевым признаком гипотиреоза. Такое, что; прогностическая ценность равна таковой у аутоантител. Еще один момент, который нельзя упускать из виду при оценке щитовидной железы, - это шейные лимфатические узлы. Лимфатические узлы могут реактивно увеличиваться при таких заболеваниях, как болезнь Хашимото, а также при злокачественных новообразованиях. При дифференциации реактивно-злокачественного новообразования в пользу реактивного увеличения лимфатических узлов говорят не размер лимфатического узла, такие как веретенообразная форма, различимые эхогенные жировые ворота, кровоснабжение только из ворот, гомогенная и тонкая кора, отсутствие изменений, таких как кистозная или микрокальцификация. В противном случае следует провести биопсию для исключения злокачественного новообразования. Одним из редких проявлений болезни Хашимото являются диффузные микрокальцинаты. Это вызывает диагностические трудности при его выявлении при болезни Хашимото и делает обязательной тонкоигольную биопсию для исключения злокачественного новообразования. Хотя детали щитовидной железы можно продемонстрировать только с помощью УЗИ, оно никогда не сможет заменить оценку УЗИ, подкрепленную клиническими знаниями. Такая синергия станет возможной за счет расширения междисциплинарного общения.

Гипотиреоз, определяемый как клиническое состояние умеренно повышенных уровней ТТГ в сыворотке (до 10 мкГ/л субклинический гипотиреоз и более 10 мкГ/л манифестный гипотиреоз) при нормальных или пониженных уровнях FT4 и FT3, является гораздо более распространенным и бессимптомным заболеванием, чем явный гипотиреоз. Его диагностируют у 1-10% взрослого населения. Он показывает более высокую распространенность среди женщин и пожилых людей [36; с.17-21].

Гипотиреоз, характеризующийся изменениями сердечно-сосудистой и нервно-мышечной функций и метаболизма липидов, может быть первой фазой или началом прогрессирующего болезненного состояния, а также мигрени [33; с.26].

У группы контроля показатели гормонов щитовидной железы были следующими: ТТГ $2,5 \pm 0,5$ мЕД/л, Т3 свободный - $4,2 \pm 0,6$ пмоль/л, Т4 свободный - $13,7 \pm 0,2$ пмоль/л, антитела к ТПО $2,8 \pm 0,4$ МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину $0,9 \pm 0,1$ Ед/мл.

У пациентов 1 группы с ХМ до 5 лет и гипотиреозом показатели были равны: ТТГ $7,61 \pm 1,09$ мЕД/л, Т3 свободный - $3,2 \pm 0,8$ пмоль/л, Т4 свободный - $10,24 \pm 1,2$ пмоль/л, антитела к ТПО $24,9 \pm 0,8$ МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину $3,4 \pm 0,8$ Ед/мл.

У пациентов 2 группы с ХМ более 5 лет и гипотиреозом показатели были равны: ТТГ $9,17 \pm 1,1$ мЕД/л, Т3 свободный - $2,8 \pm 0,5$ пмоль/л, Т4 свободный - $9,42 \pm 1,6$ пмоль/л, антитела к ТПО $55,7 \pm 1,1$ МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину $6,2 \pm 1,0$ Ед/мл.

У пациентов 3 группы с ХМ без гипотиреоза показатели были следующими: ТТГ $3,6 \pm 0,8$ мЕД/л, Т3 свободный - $5,6 \pm 0,7$ пмоль/л, Т4 свободный - $16,9 \pm 0,4$ пмоль/л, антитела к ТПО $5,7 \pm 0,5$ МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину $1,2 \pm 0,2$ Ед/мл.

Анализируя полученные результаты можно сделать заключение, что у всех пациентов 1 группы был выявлен субклинический гипотиреоз, в то время как у 9 (22%) пациентов 2 группы был выявлен манифестный гипотиреоз, у 32 (78%) пациентов 2 группы, был выявлен субклинический гипотиреоз. У пациентов 3 группы отклонений от нормы не наблюдалось, т.е. все гормоны щитовидной железы были в пределах референсных значений.

Манифестный и субклинический гипотиреоз оказывают неблагоприятное влияние на липидный профиль сыворотки, что может предрасполагать к развитию мигрени. По литературным данным, пациенты с гипотиреозом, как правило, имеют более высокие уровни общего

сывороточного холестерина и холестерина ЛПНП. Небольшие изменения показателей функции щитовидной железы в пределах референсных значений могут влиять на тяжесть мигрени.

Большинство исследований гипотиреоза показали слегка повышенный уровень общего холестерина, при этом все остальные липиды находились в пределах нормы. В данной главе мы сравнили липидный профиль у пациентов с ХМ и гипотиреозом. Диагностика и лечение снижения дефицита щитовидной железы может обеспечить комплексное лечение дислипидемии. [31; с.392]. Учитывая это, мы проанализировали липидный спектр с изучением общего холестерина (ОХ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и индекса атерогенности (ИА).

При оценке анализа липидного спектра у исследуемых лиц выявились результаты отличные от нормативных показателей: увеличено от нормы: а именно у пациентов 1 группы (n=38) общий холестерол был равен – $7,2 \pm 0,1$ ммоль/л; ЛПОНП – $1,2 \pm 0,03$ ммоль/л; ЛПНП – $4,8 \pm 0,1$ ммоль/л; триглицериды – $2,2 \pm 0,1$ ммоль/л и индекс атерогенности – $6,2 \pm 0,2$; уменьшено от нормы: ЛПВП – $1,1 \pm 0,02$ ммоль/л.

У пациентов 2 группы (n=41) общий холестерол был равен – $8,1 \pm 0,2$ ммоль/л; ЛПОНП – $1,5 \pm 0,03$ ммоль/л; ЛПНП – $5,1 \pm 0,1$ ммоль/л; триглицериды – $2,7 \pm 0,1$ ммоль/л и индекс атерогенности – $7,3 \pm 0,1$; уменьшено от нормы: ЛПВП – $1,0 \pm 0,02$ ммоль/л.

У пациентов 3 группы (n=39) общий холестерол был равен – $5,8 \pm 0,1$ ммоль/л; ЛПОНП – $1,0 \pm 0,03$ ммоль/л; ЛПНП – $4,2 \pm 0,1$ ммоль/л; триглицериды – $1,9 \pm 0,05$ ммоль/л и индекс атерогенности – $5,4 \pm 0,1$; уменьшено от нормы: ЛПВП – $1,2 \pm 0,02$ ммоль/л.

Таким образом, анализируя показатели липидного спектра мы обнаружили отклонение от нормы всех 3 групп.

Сравнительный анализ результатов липидного спектра показывает, что исследуемые лица 2 группы имели статистические различия в показателях

ОХ, ЛПОНП, ЛПНП, ТГ ($p < 0,001$) и ЛПВП, ИА ($p < 0,05$) по отношению к лицам 1 и 3 групп. Влияние гормонов щитовидной железы на липидный обмен сложное и малоизученное. Липидный обмен регулируется различными ферментами, которые регулируются различными специфическими генами и гормонами, а недостаток гормонов щитовидной железы вызывает повышение общего холестерина и ЛПНП за счет изменений в синтезе, метаболизме и мобилизации липидов [21; с.18-21].

Гормон щитовидной железы индуцирует транскрипцию гена рецептора ЛПНП в печени и экспрессию гидроксиметилглутарилкоэнзима А-редуктазы (HMGCR), тем самым увеличивая синтез холестерина. Это означает, что при гипотиреозе синтез холестерина в печени снижается. В то же время трийодтиронин увеличивает экспрессию белка-2, связывающего регуляторные элементы стерола (SREBP-2), что увеличивает экспрессию рецептора ЛПНП. Недостаток гормонов щитовидной железы вызывает снижение SREBP-2 и, как следствие, снижение рецептора ЛПНП, вызывая гиперхолестеринемию. Гипотиреоз также вызывает снижение уровня белка-переносчика эфиров холестерина, что может быть связано с изменением уровней ЛПВП [24; с.488]. Важность этих сообщений обусловлена высокой распространенностью заболеваний щитовидной железы [19; с.79-107], что может оказать глубокое влияние на сердечно-сосудистый риск.

Гиполипидемический эффект гормона щитовидной железы документирован также при его использовании в качестве терапевтического средства, так называемых тиромиметиков. Эпротиром, один из наиболее изученных тиромиметических препаратов, стимулирует изоформу β -рецептора трийодтиронина (Т3) и приводит к снижению уровня триглицеридов, ЛПНП, апоВ и липопротеинлипазы а [20; с.27-30].

Недавние данные свидетельствуют о том, что ТТГ связан с липидами независимо от FT4. Gong Y. et al. (2017) продемонстрировали, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдаются повышенные уровни PCSK9 в сыворотке, экспрессия которого усиливается в

обработанных рчТТГ клетках HepG2 за счет активации SREBP1c и SREBP2. Следовательно, поглощение ЛПНП снижается, что приводит к увеличению концентрации ЛПНП в плазме [92; с.32-41]. Дополнительные исследования показывают, что ТТГ ограничивает синтез желчных кислот в печени посредством сигнального пути SREBP2, тем самым подтверждая гипотезу о том, что ТТГ может регулировать метаболизм липидов независимо от гормона щитовидной железы [87; с.530-545].

Действительно, в предыдущем исследовании Delitala et al. (2017) показали, что связь между ТТГ и параметрами липидов зависит от пола, а также продемонстрировали, что недостаток эстрогена может способствовать этой связи [84; с.7-24]. Связь между гормонами щитовидной железы, а также многими сердечно-сосудистыми заболеваниями может иметь гендерные различия.

Оценку перекисно-антиоксидантной системы сыворотки крови проводили по уровню малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, каталазы, цитохром-С и оксида азота (NO), определяемым спектрофотометрическим методом.

Результаты исследования процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови у обследованных пациентов показало, что показатели МДА у пациентов 1 группы были равны $3,12 \pm 0,4$ нмоль/мл, у пациентов 2 группы $4,18 \pm 0,8$ нмоль/мл, в 3 группе - $2,87 \pm 0,6$ нмоль/мл, т.е. показатели МДА превышали значения группы контроля в 1 группе в 2,6 раза, во 2 группе в 3,5 раза и в 3 группе в 2,4 раза. Диеновые конъюгаты (ДК) составили в 1 группе $1,89 \pm 0,21$ мкмоль/л, во 2 группе $2,15 \pm 0,01$ мкмоль/л, в 3 группе $1,55 \pm 0,1$ мкмоль/л. ДК превышали в 1 группе в 1,45 раза, во 2 группе в 1,65 раз и в 3 группе в 1,2 раза по отношению к группе контроля.

Малоновый диальдегид является продуктом перекисного окисления липидов и используется в качестве биомаркера окислительного стресса. Это

говорит о том, что у пациентов 2 группы уровень окислительного стресса выше, чем у пациентов 1 и 3 групп.

Наличие митохондриальных аномалий у больных мигренью известно давно, а нарушение энергетического фосфатного обмена описано в начальной фазе мигрени [45; с.19-26]. Это приводит к анаэробному метаболизму, что делает клетку склонной к окислительному стрессу [32; с.88-90]. Помимо этого, в развитии окислительного стресса у больных головной болью играют роль и другие механизмы, а именно: высвобождение провоспалительных цитокинов во время головной боли образование оксида азота (NO) в эндотелии и периваскулярных пространствах во время приступ мигрени, который, будучи нестабильной молекулой, быстро превращается в пероксинитрит NO-опосредованное высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты, которые могут вызвать окислительный стресс и, наконец, связанный с ним психологический стресс, который незаметно вызывает окислительное повреждение организма.

В метаболизме каждой клетки происходит реакция окисления. Присутствие кислорода во внутренней среде, с одной стороны, важно для функционирования клетки; с другой стороны, это угроза, которая вызывает окислительное повреждение из-за образования свободных радикалов. Супероксиддисмутаза является единственным ферментом-антиоксидантом, который удаляет анион супероксида, превращая этот свободный радикал в кислород и перекись водорода, тем самым предотвращая образование пероксинитрита и дальнейшее повреждение.

При исследовании показателей антиоксидантной защиты выявлено их снижение. При этом содержание параметров АОС в плазме крови у пациентов с ХМ и гипотиреозом отмечалось снижение показателей по мере увеличения длительности головной боли более 5 лет ($p < 0,01$).

Окислительный стресс - это нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу первых, что приводит к накоплению свободных радикалов и активных форм кислорода. Системы

антиоксидантной защиты организма включают различные ферментативные и неферментативные механизмы. Наиболее важными антиоксидантными ферментами являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. Супероксиддисмутаза катализирует превращение супероксидного радикала в перекись водорода. Каталаза и глутатионпероксидаза удаляют перекись водорода, кроме того, глутатионпероксидаза может восстанавливать перекиси липидов. В нормальных условиях существует равновесие между образованием и удалением активных форм кислорода. Если активные формы кислорода образуются в избытке или защитные антиоксидантные механизмы неэффективны, развивается окислительный стресс [34; с.108-112]. Наиболее важным действием свободных радикалов и активных форм кислорода является перекисное окисление липидов, которое вызывает разрушение и разрушение клеточных мембран. Нарушение равновесия между образованием и удалением активных форм кислорода играет роль в патогенезе многих заболеваний [27; с.3-14].

Наши результаты свидетельствуют о том, что снижение активности и уровня СОД у пациентов с ХМ и гипотиреозом делают более восприимчивыми к окислительному повреждению, вызываемому активными формами кислорода (АФК).

У пациентов 1 группы уровень каталазы был равен $39,24 \pm 1,09$, супероксиддисмутаза $10,84 \pm 0,5$, глутатионредуктазы $1,61 \pm 0,4$, глутатионпероксидазы $1,57 \pm 0,5$, глутатионтрансферазы $2,28 \pm 0,12$. Во 2 группе эти показатели отличались снижением, т.е. каталаза $36,88 \pm 1,02$, супероксиддисмутаза $8,28 \pm 0,6$, глутатионредуктаза $1,22 \pm 0,8$, глутатионпероксидаза $1,19 \pm 0,7$, глутатионтрансфераза $1,76 \pm 0,26$. В 3 группе показатели АОС были следующими: каталаза $41,2 \pm 1,81$, супероксиддисмутаза $12,36 \pm 0,71$, глутатионредуктаза $1,87 \pm 0,03$, глутатионпероксидаза $1,99 \pm 0,06$, глутатионтрансфераза $2,88 \pm 0,09$.

Делая заключение следует отметить, что показатели АОС значительно были снижены у пациентов 2 группы, это свидетельствует о снижении антиоксидантной системы организма и повреждении клеточной мембраны.

Цитохром С-оксидаза представляет собой терминальный комплекс окислительного фосфорилирования эукариот в митохондриях. Этот процесс сочетает восстановление переносчиков электронов во время метаболизма с восстановлением молекулярного кислорода до воды и перемещением протонов из внутреннего матрикса митохондрий в межмембранное пространство. Образующийся электрохимический градиент используется для выработки химической энергии в форме аденозинтрифосфата для питания жизненно важных клеточных процессов.

Цитохром С-оксидаза и большинство комплексов окислительного фосфорилирования являются продуктами ядерного и митохондриального геномов. Это представляет собой серию топологических и временных шагов, которые необходимо выполнить, чтобы обеспечить эффективную сборку функционального фермента. Многие факторы сборки эволюционировали, чтобы выполнять эти этапы для вставки белка во внутреннюю митохондриальную мембрану, созревания полипептида, включения кофакторов и простетических групп и регулировать этот процесс.

В процессе работы нами было обнаружено, что уровень цитохром-С-оксидазы в сыворотке крови оказался диагностическим значимым в прогнозировании ХМ и гипотиреоза.

У пациентов 1 группы уровень цитохром-С-оксидазы был равен $1,54 \pm 0,08$ мкмоль/мг, во 2 группе - $1,12 \pm 0,06$ мкмоль/мг и в 3 группе - $1,69 \pm 0,05$ мкмоль/мг. У пациентов с длительностью головной боли более 5 лет оказалось, что цитохром-С-оксидаза была значительно снижена, по отношению к 1 и 3 группам и группе контроля.

Исходя из этого, мы можем предположить, что снижение уровня цитохром-С-оксидазы усугубляет приступы мигрени в сочетании с гипотиреозом.

Следующим этапом нашей работы явилось изучение содержания оксида азота в плазме крови пациентов для определения влияния его на гипотиреоз и мигрень. Известно, что оксид азота это липофильная молекула, участвующая в различных физиологических и патофизиологических процессах, а также первая газообразная молекула, описанная как медиатор сигнальных путей. Это внутриклеточная молекула с очень коротким биологическим периодом полураспада, всего несколько секунд или даже меньше, но, несмотря на это, NO может оказывать отдаленное или продолжительное и пролонгированное действие за счет образования различных S-нитрозотиолов. S-нитрозилирование реакционноспособной тиоловой группы цистеина на различных белках образует SNO, а затем нитрозильный фрагмент переносится между взаимодействующими белками как средство транспортировки сигнала NO в отдаленное место посредством транснаитрозилирования [25; с.26-27]. На протяжении многих лет считалось, что молекула NO свободно диффундирует только через фосфолипидный бислой клеточной мембраны, но были открыты новые мембранные транспортные функции, осуществляемые белками мембранных каналов, такими как аквапорин-1 (AQP-1) и коннексины бросают вызов этой концепции. Нарушение транспорта/проводимости NO по этим каналам позволяет предположить возможное альтернативное происхождение заболеваний, объясняемое в настоящее время недостаточной биодоступностью NO [29; с.579].

Анализ исследования показал, что у пациентов 1 группы уровень NO был равен $48,31 \pm 0,7$ мкмоль/л, а у пациентов 3 группы - $41,73 \pm 0,9$ мкмоль/л, что превышало в 1,25 раза и в 1,08 раза значений контроля соответственно. Достоверное повышение содержания NO отмечалось у пациентов ХМ с длительностью головной боли более 5 лет в сочетании с гипотиреозом. А именно, $52,85 \pm 1,1$ мкмоль/л, т.е. в 1,36 раза по отношению к группе контроля, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции. Учитывая его уникальные способности вазодилатации (улучшение кровотока

и снабжения кислородом тканей) и модуляцию энергетического метаболизма, оксид азота (NO) является основной сигнальной и эффекторной молекулой, опосредующей реакцию организма на гипоксию. Мы определили ключевую роль NO в адаптации организма к острому несоответствию потребности в энергии.

Результаты проведенного биохимического исследования показали, что оксидантно-антиоксидантный баланс у пациентов с ХМ нарушен в пользу оксидантов, в зависимости от длительности головной боли и наличия гипотиреоза. У пациентов с длительностью головной боли более 5 лет по сравнению с пациентами менее 5 лет был обнаружен низкий показатель АОС в крови. Мы обнаружили, что у пациентов 2 группы были значительно более высокие показатели малонового диальдегида ($p < 0,001$) и более низкие уровни глутатионпероксида ($p < 0,001$) и супероксидадисмутаза ($p < 0,001$) в сыворотки крови, чем у пациентов 1 и 3 групп, а также лиц контрольной группы. Данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции окислительной и антиоксидантной систем могут играть важную роль в патофизиологии мигрени в коморбидности с гипотиреозом.

Наши исследования показали, что изменения параметров ПОЛ и АОС в крови у пациентов с хронической мигренью и гипотиреозом формируют патофизиологическую основу развития этих двух заболеваний, что могут быть дополнительным диагностическим критерием и иметь прогностическое значение для утяжеления состояния.

Серотонин (5-НТ) - нейромедиатор, синтезируемый в серотонинергических нейронах центральной нервной системы и в энтерохромаффинных клетках желудочно -кишечного тракта, который участвует в регуляции ряда функций организма, включая развитие и рост мышечной ткани и ее сократительную реакцию. Моноаминовый нейротрансмиттер (5-НТ) играет роль в нескольких сложных биологических процессах, такие как регулирование настроения, познавательных способностей, вознаграждения, обучение, память и многочисленные

физиологические процессы, такие как рвота и вазоконстрикция. Серотонин образуется в результате гидроксилирования и декарбоксилирования аминокислоты триптофан. Серотонин вызывает изменения в клетке действием на серотонинергические рецепторы, которые связаны с различными G белками, опосредующие внутриклеточные изменения. Кроме того, 5-НТ является ключевым нейромедиатором, связанный с агрессивным поведением. Серотонинергические нейроны происходят из ядер шва ствола головного мозга. Связь между серотином и агрессией чрезвычайно сложна. Могут присутствовать разные нервные пути, различные реакции в зависимости от подтипов рецепторов. Известно семь 5-НТ-рецепторов: 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4, 5НТ5, 5-НТ6 и 5-НТ7. Кроме того, серотонин оказывает как тормозящее, так и стимулирующее воздействие в зависимости от специфических рецепторов, на которые он действует.

Результаты исследования показали, что у пациентов 1 группы уровень содержания 5-НТ составил $47,51 \pm 1,9$ нг/мл, у пациентов 2 группы - $42,37 \pm 2,1$ нг/мл, у пациентов 3 группы - $49,58 \pm 1,4$ нг/мл. Значения отличались от показателей контрольной группы, т.е. были снижены в 1 группе в 2,4 раза, во 2 группе в 2,7 раза, в 3 группе в 2,3 раза.

Следует отметить, что полученными нами результаты совпали с данными литературы, т.е. у пациентов с гипотиреозом по литературным данным отмечается снижение 5-НТ. Этот факт доказывается тем, что 5-НТ ингибирует выработку ТТГ на уровне гипоталамуса, модулируя секрецию ТРГ. А роль серотонина (5-НТ) в регуляции секреции ТРГ-ТТГ до сих пор остается спорной.

Таким образом, у пациентов 2 группы выявлено значительное снижение уровня серотонина по сравнению с пациентами обеих групп.

Недавние исследования показали, что гормоны щитовидной железы играют нейромодулирующую роль в центральной нервной системе и что ось гипоталамо-гипофиз-щитовидная железа участвует в механизмах боли [30; с.107-114]. Гормоны щитовидной железы влияют на несколько

физиологических функций головного мозга, таких как нейрогенез, дифференцировка нейронов и глии, миелинизация и новый синаптогенез. Активные гормоны щитовидной железы связываются со специфическими рецепторами TRalpha и TRbeta, которые экспрессируются во всем мозге. Рецепторы ТТГ были обнаружены как в корковых нейронах, так и в сосудистой сети головного мозга. Секреция ТТГ после введения тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) изменяется у пациентов с хронической мигренью и головной болью, вызванной чрезмерным приемом лекарств. И наоборот, у пациентов с гипотиреозом при электрофизиологических исследованиях наблюдалась высокая частота как ЦНС, так и периферических нарушений, даже при бессимптомном течении [22; с.42].

Следовательно, полученные нами данные могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических маркеров.

Учитывая выше изложенное нами был разработан алгоритм диагностических и прогностических критериев оценки состояния пациентов с хронической мигренью при гипотиреозе.



Рисунок 1. Алгоритм исследования и прогнозирования состояния больных с хроническими мигренями, сопровождаемыми гипотиреозом.

Вышеизложенные характеристики могут оказать содействие медицинским специалистам первичного звена в формировании прогностических матриц для определения группы риска и последующего учёта при осуществлении терапевтических мероприятий.

В условиях амбулаторного лечения пациентов, страдающих хронической мигренью и гипотиреозом, возникает необходимость разработки шкалы для прогнозирования и дифференциальной диагностики данного заболевания.

В процессе амбулаторного наблюдения применяются клиничко-анамнестические, биохимические и инструментальные методы исследования.

Учитывая широкий спектр изучаемых показателей, мы предприняли попытку провести балльную оценку ключевых параметров, таких как возраст, длительность головной боли при хронической мигрени, приверженность пациента к обезболивающей терапии, результаты ультразвукового исследования щитовидной железы и липидного спектра. (табл. 1).

Таблица 1

Балльная система оценки выраженности хронической мигрени при гипотиреозе

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, лет	До 30 лет	До 40 лет	До 50 лет
Длительность головной боли при ХМ	До 5 лет	5-10 лет	Свыше 10 лет
Субъективные жалобы гипотиреоза	+	-+	++
ТТГ, Т3, Т4	Норма	Субклинический гипотиреоз	Манифестный гипотиреоз
Ультразвуковое исследование щитовидной железы	TIRADS0	TIRADS1	TIRADS2
Липидный спектр	Норма	Средние отклонения	Выраженные отклонения
Приверженность к заместительной терапии (L тироксину)	Строго придерживаются	Периодически	Не соблюдают
Min-max балл			7-21

Основываясь на данных, представленных в таблице, мы можем предложить ряд рекомендаций для лечения пациентов, страдающих хронической мигренью в сочетании с гипотиреозом.

Для пациентов, набравших до 8 баллов, рекомендуется:

контролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) и липидного спектра; провести ультразвуковое исследование щитовидной железы;

следовать заместительной терапии левотироксином; проходить ежегодную диспансеризацию.

Для пациентов, набравших от 9 до 16 баллов, рекомендуется:

контролировать уровень ТТГ, Т3, Т4 и липидного спектра; провести ультразвуковое исследование щитовидной железы;

следовать заместительной терапии левотироксином; проходить диспансеризацию каждые полгода.

Для пациентов, набравших 17 баллов и более, рекомендуется:

контролировать уровень ТТГ, Т3, Т4 и липидного спектра; провести ультразвуковое исследование щитовидной железы;

следовать заместительной терапии левотироксином; проходить комплексную терапию каждые полгода;

проходить диспансеризацию каждые полгода.

Своевременная диагностика хронической мигрени при гипотиреозе с использованием предложенной схемы обследования в условиях поликлиники позволит предотвратить развитие гиперлипидемии, атеросклероза, метаболического синдрома, инсульта и инфаркта, а также улучшить качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В процессе исследования пациентов, страдающих хронической мигренью и гипотиреозом, были выявлены специфические симптомы, характерные для данных заболеваний. У пациентов с хронической мигренью и гипотиреозом наиболее часто наблюдались такие симптомы, как усталость, сонливость, сухость кожных покровов и мышечные боли. Эти симптомы были более выражены у пациентов, страдающих мигренью на протяжении более пяти лет. В то же время у пациентов с хронической мигренью без гипотиреоза эти симптомы встречались гораздо реже. Исследование щитовидной железы у пациентов первой группы показало, что у 82% из них наблюдалось уменьшение объема щитовидной железы. У 16% пациентов был обнаружен узловой зоб, а у 12% - киста. Согласно системе TIRADS, 13 случаев (34,2%) были отнесены к TIRADS1, 2 случая (5,2%) - к TIRADS2, а TIRADS3, TIRADS4 и TIRADS5 не были обнаружены. У пациентов второй группы также наблюдалось уменьшение объема щитовидной железы. У 28% пациентов был обнаружен коллоидный узел, а у 47% - узловой зоб. В соответствии с системой TIRADS, 17 случаев (41,5%) были отнесены к TIRADS1, 4 случая (9,7%) - к TIRADS2, а TIRADS3, TIRADS4 и TIRADS5 не были обнаружены. У пациентов третьей группы не было выявлено изменений в структуре щитовидной железы при ультразвуковом исследовании.

2. Установлено, что у пациентов с хронической мигренью и гипотиреозом значительно снижается уровень гормонов щитовидной железы Т3 (трийодтиронин) и Т4 (тироксин), и напротив уровень ТТГ (тиреотропный гормон), АТПО (антитела к тиропероксидазе) и антитела к тиреоглобулину повышаются, в зависимости от длительности течения гипотиреоза.

3. Липидный обмен регулируется различными ферментами, которые регулируются различными специфическими генами и гормонами, а недостаток гормонов щитовидной железы вызывает повышение общего холестерина и ЛПНП за счет изменений в синтезе, метаболизме и

мобилизации липидов. Сравнительный анализ результатов липидного спектра показывал, что исследуемые лица 2 группы имели статистические различия в показателях ОХ, ЛПОНП, ЛПНП, ТГ ($P<0,001$) и ЛПВП, ИА ($P<0,05$) по отношению к лицам 1 и 3 групп.

4. Результаты проведенного биохимического исследования показали, что оксидантно-антиоксидантный баланс у пациентов с ХМ нарушен в пользу оксидантов, в зависимости от длительности головной боли и наличия гипотиреоза. У пациентов с длительностью головной боли более 5 лет по сравнению с пациентами менее 5 лет был обнаружен низкий показатель АОС в крови. Мы обнаружили, что у пациентов 2 группы были значительно более высокие показатели малонового диальдегида ($P<0,001$) и более низкие уровни глута-тионпероксида ($P<0,001$) и супероксидаздисмутазы ($P<0,001$) в сыворотки крови, чем у пациентов 1 и 3 групп, а также лиц контрольной группы. У пациентов ХМ(хронический мигрень) с гипотиреозом отмечается снижение 5-НТ(5- гидрокситриптамиин). Этот факт доказывается тем, что 5-НТ(5- гидрокситриптамиин) ингибирует выработку ТТГ(тиреотропный гормон) на уровне гипоталамуса, модулируя секрецию ТРГ(тиреотропин-рилизинг-гормон). Изменения параметров ПОЛ(перекисное окисление липидов) и АОС(антиоксидантная система) в крови у пациентов с хронической мигренью и гипотиреозом формируют патофизиологическую основу развития этих двух заболеваний, что могут быть дополнительным диагностическим критерием и иметь прогностическое значение.

5. Разработанный алгоритм диагностических и прогностических критериев оценки состояния с хронической мигренью при гипотиреозе позволяет провести раннюю диагностику. Изменение показателей ТТГ(тиреотропный гормон), ТЗ(трийодтиронин) св., Т4(тироксин) св., липидный спектр, 5-НТ, а также показатели ПОЛ(перекисное окисление липидов) и АОС(антиоксидантная система) наблюдаются у пациентов хронической мигренью с гипотиреозом, которое используется в качестве прогностического критерия на ранних стадиях развития заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики признаков хронической мигрени, а также в целях диагностики гипотиреоза рекомендуется применять ультразвуковое исследование щитовидной железы, мониторинг уровня липидного спектра, ТТГ, Т3, Т4 в крови, иммуноферментный анализ уровня 5-НТ.

2. Для своевременного выявления хронической мигрени у пациентов с гипотиреозом была разработана система оценки, включающая в себя семь критериев.

На основе этой системы мы предлагаем следующие рекомендации для ведения пациентов с диагнозом «дисфункция щитовидной железы»:

Пациентам, у которых сумма баллов по данной системе составляет до восьми, рекомендуется контролировать уровень ТТГ, Т3, Т4, липидного спектра, а также провести ультразвуковое исследование щитовидной железы. Кроме того, необходимо обеспечить приверженность к заместительной терапии L-тироксином и осуществлять ежегодное диспансерное наблюдение.

Пациентам, у которых сумма баллов составляет от девяти до шестнадцати, рекомендуется контролировать уровень ТТГ, Т3, Т4, липидного спектра, провести ультразвуковое исследование щитовидной железы и обеспечить приверженность к заместительной терапии L-тироксином. Рекомендуется диспансерное наблюдение каждые шесть месяцев.

Пациентам, у которых сумма баллов составляет семнадцать и более, рекомендуется контролировать уровень ТТГ, Т3, Т4, липидного спектра, провести ультразвуковое исследование щитовидной железы, обеспечить приверженность к заместительной терапии L-тироксином и проводить комплексную терапию каждые шесть месяцев. Рекомендуется диспансерное наблюдение каждые шесть месяцев.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверченкова А.А. Механизмы формирования «болевой памяти» при хронической боли: материалы к дискуссии // Русский медицинский журнал. – 2016. – № 7. – С.420–422.
2. Азимова Ю. Э. и др. Хроническая головная боль напряжения: стратегия диагностики, поиск терапии // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – №. 2. – С.20-25.
3. Азимова Ю. Э., Табеева Г.Р. Головная боль связанная с избыточным приемом лекарственных средств (абузусная головная боль) // Фарматека для практикующих врачей. – 2012. – №. 6. – С.10-14.
4. Алиджанова Д.А., Маджидова Я.Н. Спектр иммунных изменений при первичных головных болях у детей // Медицина: Теория и практика. – 2019. – №. 4. – С.44-45.
5. Амелин А. В., Богданова Ю. Н., Корешкина М. И. и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли // Журнал неврологии и нейropsychиатрии им.С.С.Корсакова. – 2011. – Том. 111, № 1. – С.86-88.
6. Артеменко А.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г., Наприенко М.В., Азимова Ю.Э., Бойко А.Н., Костенко Е.В., Лебедева А.В. Первичные головные боли хронического течения (диагностика, клиника, терапия). // Методические рекомендации Правительство Москвы, департамент здравоохранения г. Москвы, – 2014. – № 26. – С.28.
7. Ахмадеева Л.Р., Валитова Р.Р., Набиева А.А., Ялаева И.Д., Ахмадеева Э.Н. Диагностика и методы помощи при хронической мигрени. Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С.83-91.
8. Бублий А., Шафорост А., Долгова И.Н., Карпов С.М. Эффективность лечения мигрени препаратами группы триптанов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – № 10-5 (17). – С.35-36.

9. Головачева В. А., Парфенов В. А. Проблемы терапии резистентных головных болей в России: есть ли решения? //Российский журнал боли. – 2015. – №. 1. – С.42-43.
10. Данилов А.Б. Мигрень: рекомендации по диагностике и лечению // Русский медицинский журнал. – 2014. – С.2-4.
11. Дубенко О.Е., Сотников Д.Д., Джепа В.В. Распространённость мигрени в Сумской области // Украинский неврологический журнал. – 2011. – №2(19). – С.62-66.
12. Екушева Е.В и др. Диагностика рефрактерных форм хронической первичной головной боли // Журнал неврологии и психиатрии. –2017. – № 2. – С.48-53.
13. Заводнова З.И. Мигрень // Украинский неврологический журнал. – 2011. –№ 4(21). – С.35-37.
14. Иноятова Ф.Х., Тонких А.К., Якубова Г.Т. ГАМК-рецепторные системы мозга при дисфункции щитовидной железы // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – № 55(5). – С.28-30.
15. Искра Д.А., Кошкарев М.А., Литвиненко И.В., Дыскин Д.Е., Коваленко А.П. Мануальная дифференциальная диагностика мигрени и цервикогенной головной боли // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – № 5. – С.80-85.
16. Исламова Н., Чакконов Ф. Роль продуктов перекисного окисления липидов и противовоспалительных цитокинов крови в развитии заболеваний полости рта при гипотиреозе // Общество и инновации. – 2020. – № 1. – С.577-582.
17. Каракулова Ю. В. Серотонинергические механизмы хронификации головной боли напряжения //Российский журнал боли. – 2017. – №. 1. – С.9-10.
18. Карпова М.И. Изучение уровень цитокинов у больных мигренью и головной болью напряжения / М.И. Карпова // Цитокины и воспаление. – 2011. – Том. 10, – № 1. – С.32-36.

19. Кеттайл В.М. Патифизиология эндокринной системы // Арки. Бином, – 2016. – С.79-107.
20. Климкович Н.М. Лабораторные маркеры прогрессирования субклинического гипотиреоза в гипотиреоз по результатам лабораторного скрининга в г. Хабаровске // Здоровоохранение Дального Востока. – 2017. – Том. 72, № 2. – С.27-30.
21. Климкович Н.М. и др. Субклинический гипотиреоз: результаты лабораторного скрининга в г. Хабаровске // Здоровоохранение Дального Востока. – 2013. – Том. 56, № 2. – С.18-21.
22. Кочетов А.Г. и др. Методы статистической обработки медицинских данных: // метод. рекомендации для ординаторов, аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – 2012. – С.42.
23. Калинин А.П. Неврологические маски гипотиреоза у взрослых. Патогенез, клиника, диагностика // Клиническая медицина. – 2013. – № 10. – С.58-62.
24. Калинин А.П. и др. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / - Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», – 2019. – С.488.
25. Капитонова Н.В. Роль аутоиммунных реакций гуморального типа в патогенезе поражения сердца у молодых женщин с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом // Современные возможности профилактики, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: сб. тезисов юбилейной научно-практической конференции. СПб. – 2015. – С.26-27.
26. Карпов С.М., Измайлова Г.А. Современные представления о неврологических и клинико-иммунологических аспектах постоперационного гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита // International Journal of Experimental Education. – 2014. – № 3. – С.46-48.

27. Клименко Л.Л. и др. Нейро-эндокринные влияния на энергетический обмен и латерализацию головного мозга при патологии щитовидной железы // Асимметрия. – 2011. – Том. 5. – № 3. – С.3-14.
28. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство в 2-х т. / под ред. проф. В.В. Долгова, чл. кор. РАЕН, проф. В.В. Меньшикова. // М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2013. – Том.2. – 272 с.
29. Клиническая эндокринология: руководство / под ред. Н.Т. Старковой. // 3-е изд. СПб.: Питер, – 2012. – 576 с.
30. Косенко Н.А. и др. Психические нарушения при эндокринопатиях // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – Том. 148. – № 6. – С.107-114.
31. Кроненберг Г.М., Дедова И.И., Мельниченко Г.А. и др. Заболевания щитовидной железы: пер. с англ. // М.: ООО «Рид Элсивер», – 2010. – С.392.
32. Куликова Т.Ю. и др. Применение иммуномодулятора «Галавит» у больных с невротическими и соматоформными расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия – 2014. – Том. 6. – № 2. – С.88-90.
33. Куликова Т.Ю. Применение иммуномодуляторов и нейрометаболических стимуляторов (ноотропов) при лечении больных с астеническими расстройствами: // автореф. дис. канд. мед. наук: М. – 2016. – С.26.
34. Курильская Т.Е. и др. Сравнительный анализ психоневрологических параметров и системных показателей у пациенток с диффузным нетоксическим зобом и хроническим тиреоидитом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2017. – Том. 58. – № 6. – С.108-112.
35. Клименко Т.А. и др. Интеллектуальное развитие детей и подростков с врожденным гипотиреозом // IV городская научно-практическая конференция «Эндокринологические аспекты в педиатрии»: // Сб.науч.работ. М., – 2010. – С.18.

36. Клименко Т.А. и др. Интеллектуальное развитие при врожденном гипотиреозе // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Том. 6. – № 4. – С.17-21.

37. Клименко Т.А. Особенности магнитно-резонансной картины гипоталамо-гипофизарной области у пациентов с врожденным гипотиреозом // Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии»: Сб.науч.работ. М., – 2009. – С.277.

38. Кравец, Е. Б. и др. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного тиреоидита // Клинич. и эксперим. тиреоидология. – 2009. – Том.5, №2. – С.45–50.

39. Корешкина М.И. Современные аспекты диагностики и лечения мигрени // Русский медицинский журнал. – 2013. – С.92-96.

40. Кондратьев А. В. и др. Генетика серотониновых рецепторов в патогенезе первичных головных болей // Российский журнал боли. – 2017. – №. 2. – С.21-25.

41. Кондратьев А. В. и др. Роль мутаций гена MTHFR в патогенезе первичных головных болей //Российский журнал боли. – 2017. – Том. 54, – №. 3-4. – С.26-32.

42. Кондратьев А. В. и др. Эпидемиология головных болей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 6. – С.131-135.

43. Латышева Н. В., Филатова Е. Г., Табеева Г. Р., Осипова В. В., и др. Артеменко А. Р., Тарасова С. В., Азимова Ю. Э., Кацарава З. Практические вопросы ведения пациентов с хронической мигренью / Рекомендации российских экспертов. Нервно-мышечные болезни. – 2015. – № 3. – С.2-7.

44. Латышева. Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Когнитивные функции у пациентов с эпизодической и хронической мигренью // Журнал Медицинский алфавит. – 2019. – №2. – С.15-18.

45. Лебедева Е. Р., Кобзева Н. Р., Гилев Д. В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных

социальных группах Уральского региона // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С.19-26.

46. Матхаликов Р.А., Алексеев В.В. Мигательный рефлекс при односторонних головных болях (мигрень, цервикогенная головная боль, пучковая головная боль). // Боль. – 2017. – № 1. – С.26-32.

47. Мирошникова В.В. Диагностика и лечение хронической мигрени // Журнал Лекарственный вестник. – 2019. – №1. – С.7-13.

48. Наумова П.И., Осипова В.В. Лекарственно-индуцированная головная боль: тактика ведения пациента. // Неврология и нейрохирургия в Беларуси, – 2011. – № 3(11). – С.22-34.

49. Нугманова Л.Б., Муратова Ш.Т., Абдазова Р.Б., Атаджанова М.М., Шарипова Ф.К. Перинатальные аспекты и тиреоидный статус новорожденных от женщин узбекской популяции с тиреоидитом Хашимото в стадии гипотиреоза // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 8 (40), – С.27-30.

50. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., Пебедева Е.Р., Азимова Ю.Э., Латышева Н.В., Сергеев А.В., Амелин А.В., Корешкина М.И. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2017. – № 1. – С.28-33.

51. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Том. 6, № 2. – С.16-21.

52. Осипова В.В. Диагностика и лечение головной боли напряжения в амбулаторной практике врача – терапевта // Consilium Medicum. – 2020. – Том. 22, № 9. – С.57-64.

53. Припутневич Д.Н. Особенности клинического течения и терапии гипотиреоза у больных с аффективными расстройствами // диссер. канд. мед. наук., – 2019. – С.142.

54. Ракитова А.В., Калинин П. П., Гельцер Б. И. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) в патогенезе головной боли у лиц молодого возраста с артериальной нормотензией и маскированной артериальной гипертензией // Российский журнал боли. – 2021. – Том. 19, №. 2. – С.10-13.
55. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Диагностика и терапия ежедневной головной боли // Клиническая медицина. – 2006. – Том. 84, № 3. – С.52-54.
56. Саидвалиев Ф.С., Саъдинова Г.У. Особенности коморбидного течения мигрени и гипотиреоза // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 3 – С.76-79.
57. Саноева М.Ж. Гипертоническая болезнь и мигрень – коморбидность, особенности клинического течения и пути их медикаментозной коррекции // Кардиология Узбекистана. – 2018. – № 2. – С.144-145.
58. Саноева М.Ж., Жураева Г.Б., Мухидова Г.Х. Саидвалиев Ф.С. Клинические особенности развития депрессии как предиктора осложненных форм мигрени // Вестник СМУС74. – 2018. – № 3 (22). – С.29.
59. Саноева М.Ж., Саидвалиев Ф.С., Гулова М.А. Современный взгляд к проблеме мигрени (обзорная статья) // Вестник СМУС74. – 2016. – №3 (14). – С.59-66.
60. Табеева Г.Р. Головная боль: руководство для врачей // М.: ГЭОТАР Медиа, – 2014. – 288 с.
61. Ткачева Е.С., Медведева Л. А., Чурюканова М.В. Сравнительная оценка уровня серотонина и катехоламинов в сыворотке крови у пациентов с хронической головной болью напряжения и тревожно – депрессивными расстройством // Российский Журнал Боли. – 2016. – № 3-4(51). – С.16-20.
62. Фролов Б.С., Пашковский В.Э., Курпатов В.И. Современные подходы к диагностике и лечению мигрени // Терра Медика Нова. – 2012. – № 2. – С.5-6.

63. Худойорова Д.Р. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания современный взгляд на проблему // Journal of Advanced Research and Stability. – 2022. – Vol. 02, Issue: 11. – P.160-166.
64. Холмуродов Д.Б., Джурабекова А.Т., Исанова Ш.Т., Джурабекова С.Т. Оценка эффективности лечения и информативность МРТ исследования у пациентов с мигренью // Проблемы биологии и медицины. – 2020. – № 5 (122). – С.163-166.
65. Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Узбекова Н.Р., Якубжанов М.Ж., Абдуллаев А.Г. Показатели активности симпатико-адреналовой системы у больных, страдающих ИБС с субклиническим гипотиреозом // Кардиология Узбекистана. – 2018. – № 2. – С.132-133.
66. Чечет Е.А., Табеева Г.Р. Лекарственно-индуцированная головная боль: эпидемиология, диагностика и лечение. // Медицинский совет, – 2015. – № 17. – С.62-67.
67. Шнайдер Н.А., Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Эпидемиология головных болей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С.5-9.
68. Яхно Н.Н. Нейромодуляция в лечение головной боли // Российский журнал боли. – 2018. – № 3. – С.96-108.
69. Abou E.A., Flifel M., Belal T., Zarad C. Migraine and tension headache comorbidity with hypothyroidism in Egypt. // Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. – 2020. – № 56. – P.78-85.
70. Andrew Ch. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. // The Lancet Neurology. – 2018. – Vol. 17, Iss. 2. – P.174-182.
71. Arne M., Jan H. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. // The Lancet Neurology. – 2018. – Vol. 17, Iss. 1. – P.75-83.
72. Arumugam M and Parthasarathy V. Reduction of CD4+ CD25+ regulatory T-cells in migraine: Is migraine an autoimmune disorder? // J Neuroimmunol – 2016. – № 290. – P.54-59.

73. Basoli V., Santaniello S., Cruciani S., et al. Melatonin and Vitamin D Interfere with the Adipogenic Fate of Adipose-Derived Stem Cells. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – № 18. – P.981.

74. Beukhof C.M., Massolt E.T., Visser T.J., et al. Effects of Thyrotropin on Peripheral Thyroid Hormone Metabolism and Serum Lipids. // *Thyroid* – 2018. – № 28. – P.168-174.

75. Biondi B., Cappola A., and Cooper D. Subclinical hypothyroidism. // *JAMA.* – 2019. – Vol. 322, Iss. 2. – P.153-160.

76. Burch R., Rizzoli P., Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: figures and trends from government health studies. // *Headache.* – 2018. – Vol. 58, Iss. 4. – P.496-505.

77. Buse D., Mark S.C., Steiner T., Jensen R., Al J.M., Lipton. R. Why HURT? A Review of Clinical Instruments for Headache Management. // *Curr Pain Headache Rep.* – 2012. – № 16. – P.237-254.

78. Chang Y.C., Hua S.C., Chang C.H., Kao W.Y., Lee H.L., Chuang L.M., Huang Y.T., Lai M.S. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. // *J. Clin. Med.* – 2021. – № 8. – P.817.

79. Cooper D and Biondi B. Subclinical thyroid disease. // *Lancet.* – 2012. – № 379. – P.1142–1154.

80. Danicic J., Inder W., Kotowicz M. Impact of subclinical hypothyroidism on health-related quality of life: a narrative review. *Intern. // Med. J.* – 2021. – № 51. – P.1380-1387.

81. Daniel S., Albrech., Caterina M., Eri I., Noreen W., Cristina Granziera and others. Imaging of neuroinflammation in migraine with aura A [11C] PBR28 PET/MRI study. // *Neurology.* – 2019. – Vol. 92, Iss. 17. – P.78-85.

82. Delitala A.P. Subclinical Hyperthyroidism and the Cardiovascular Disease. *Horm. // Metab. Res.* – 2017. – № 49. – P.723-731.

83. Delitala A.P., Delitala G., Sioni P., Fanciulli G. Thyroid hormone analogs for the treatment of dyslipidemia: Past, present, and future. *Curr. // Med. Res. Opin.* – 2017. – № 33. – P.1985-1993.
84. Delitala A.P., Fanciulli G., Maioli M., Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur. // J. Intern. Med.* – 2017. – № 38. – P.7-24.
85. Delitala A.P., Fanciulli G., Pes G.M., Maioli M., Delitala G. Thyroid Hormones, Metabolic Syndrome and Its Components. *Endocr. Metab. Immune Disord. // Drug Targets* – 2017. – № 17. – P.56–62.
86. Delitala A.P., Scuteri A., Fiorillo E., Lakatta E.G., Schlessinger D., Cucca F. Role of Adipokines in the Association between Thyroid Hormone and Components of the Metabolic Syndrome. *// J. Clin. Med.* – 2019. – № 8. – P.764.
87. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M., et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *// Minerva Med.* – 2019. – № 110. – P.530-545.
88. Ekici B., and Cebeci A. The debate on the link between subclinical hypothyroidism and childhood migraine: is initial endocrinological evaluation necessary for children with migraine? *// Acta Neurol Belg.* – 2015. – № 115. – P.123-127.
89. Emad E., Mousa M., Shehta N. Migraine and Subclinical Hypothyroidism: A Possible Comorbidity. *// Zagazig University Medical Journal,* – 2022. – P.379-388.
90. Ghosh Laskar M., Eriksson M., Rudling M., Angelin B. Treatment with the natural FXR agonist chenodeoxycholic acid reduces clearance of plasma LDL whilst decreasing circulating PCSK9, lipoprotein(a) and apolipoprotein C-III. *// J. Intern. Med.* – 2017. – № 281. – P.575-585.
91. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 *// Lancet.* – 2015. – Vol. 386 (9995). – P.743-800.

92. Gong Y., Ma Y., Ye Z., Fu Z., Yang P., Gao B., Guo W., Hu D., Ye J., Ma S., et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. // *Metabolism* – 2017. – № 76. – P.32-41.

93. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. // *Thyroid* – 2016. – № 26. – P.1-133.

94. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition. // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – P.1-211.

95. Kelderman B.N., Visser T., Tijssen J., Berghhout A. Quality of life in patients with primary Hypotdism related to BMI. // *Eur J Endocrinol*. – 2015. – № 173. – P.507-515.

96. Khan H., Shah P., Bhat H., Imran A. Association of hypothyroidism in patients with migraine and tension- type headache disorders in Kashmir, North India. // *Neurol. Asia*. – 2015. – Vol. 20, Iss. 3. – P.257-261.

97. Lee H., Li C., Hammerstad S., Stefan M., and Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: // A comprehensive review. *J Autoimmun* – 2015. – № 64. – P.82-90.

98. Lee J., Ha J., Jo K., Lim D.J., Lee J.M., Chang S.A., Kang M.I., Kim M.H. High Normal Range of Free Thyroxine is Associated with Decreased Triglycerides and with Increased High-Density Lipoprotein Cholesterol Based on Population Representative Data. *J. Clin. Med.* – 2019. – № 8. – P.758.

99. Lee Y.K., Lee H., Han S., Jung H., Shin D.Y., Nam K.H., Chung W.Y., Lee E.J. Association between Thyroid-Stimulating Hormone Level after Total Thyroidectomy and Hypercholesterolemia in Female Patients with Differentiated Thyroid Cancer: // A Retrospective Study. *J. Clin. Med.* – 2019. – № 8. – P.1106.

100. Lima C.M, Medeiros J., Valenca M. Headache in recent onset hypothyroidism: prevalence, characteristics and outcome after treatment with levothyroxine. // *Cephalalgia*. – 2017. – № 37. – P.938–946.
101. Lippi G., Mattiuzzi C., Meschi T., Cervellin G., and Borghi L. Homocysteine and migraine. // A narrative review. *Clin Chim Acta*. – 2014. – № 433. – P.5-11.
102. Lisotto C., Mainardi F., Maggioni F., Zanchin G. The comorbidity between migraine and hypothyroidism. // *J Headache Pain*. – 2021. – № 14(Suppl 1). – P.138.
103. Martin A.T., Susan M.P., Xie C., Herrick R., Bai Y., et al. Headache disorders may be a risk Factor for the development of new onset hypothyroidism. // *Headache*. – 2017. – № 57. – P.21-30.
104. Martin A.T., Pinney S.M., Xie C., et al. Headache disorders may be a risk factor for the development of new onset hypothyroidism. // *Headache*. – 2017. – Vol. 57, Iss. 1. – P.21-30.
105. Meisinger C., Ittermann T., Tiller D., Agger C., Nauck M., Schipf S., Wallaschofski H., Jorgensen T., Linneberg A., Thiery J., et al. Sex-specific associations between thyrotropin and serum lipid profiles. // *Thyroid* – 2014. – № 24. – P.424-432.
106. Minen M., Begasse D.D.O., Kroon V.D.A., Powers S., Schwedt J., Lipton R., et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* – 2016. – № 87. – P.741-749.
107. Mirouliaie M., Fallah R., Partovee M., Ordooei M. Efficacy of Levothyroxine in Migraine Headaches in Children with Subclinical Hypothyroidism. // *Iran J Child Neurol Autumn*. – 2012. – Vol. 6, Iss. 4. – P.23-26.
108. Petrosyan L. Relationship between high normal TSH levels and metabolic syndrome components in type 2 diabetic subjects with euthyroidism. // *J. Clin. Transl. Endocrinol*. – 2015. – № 2. – P.110–113.

109. Pradeep R., Nemichandra S., Harsha S., and Radhika K. Migraine disability, Quality of life, and its predictors. // *Ann. Neurosci J.* – 2020. – Vol. 27, Iss. 1. – P.18-23.

110. Rainero I., Rubino E., Vicentini C., Garino F., Ragazzoni F., Lorenz P., et al. Prevalence of migraine in subclinical hypothyroidism: a case- control study. // *J.Headache Pain.* – 2015. – № 16 (Suppl 1). – P.81.

111. Rubino E., Rainero I., Garino F., Vicentini C., Govone F., Vacca A, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: // a case- control study. *Cephalalgia.* – 2019. – № 39. – 15-20.

112. Rubino E. et all. Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: A case-control study // *Cephalalgia.* Volume 39, Issue 1, Jan. – 2019. – P.15-20.

113. Santaniello S., Cruciani S., Basoli V., Balzano F., Bellu E., et al. Melatonin and Vitamin D Orchestrate Adipose Derived Stem Cell Fate by Modulating Epigenetic Regulatory Genes. // *Int. J. Med. Sci.* – 2018. – № 15. – P.1631-1639.

114. Scuteri, A.; Morrell, C.H.; Orru, M.; AlGhatrif, M.; Saba, P.S.; Terracciano, A. Ferreli L.A., Loi F., Marongiu M., Pilia M.G., et al. Gender specific profiles of white coat and masked hypertension impacts on arterial structure and function in the SardiNIA study. // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – № 217. – P.92-98.

115. Sinha., R.A., Singh B.K., Yen P.M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – № 14. – P.259–269.

116. Song M., Kim Y., Park K., and Ryu C. Changes in thyroid peroxidase activity in response to various chemicals. // *J Environ Monit.* – 2012. – № 14. – P.2121-2126.

117. Song Y., Xu C., Shao S., Liu J., Xing W., Xu J., Qin C., Li C., Hu B., Yi S., et al. Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis

via SREBP-2/HNF-4alpha/CYP7A1 axis. // J. Hepatol. – 2015. – № 62, – P.1171–1179.

118. Spanou I., Christidi F., Liakakis G., et al. Primary headache subtypes and thyroid dysfunction: // is there any association? Arq Neuropsiquiatr. – 2020. – Vol. 78, Iss. 11. – P.695-699.

119. Steiner T., Stovner J., Jensen R., Uluduz D and Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. // J Headache Pain. – 2020. – № 21. – 137.

120. Taylor P., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez B.G., Lazarus J., Dayan C., et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. // Nat Rev Endocrinol – 2018. – № 14. – P.301-316.

121. Tietjen G.E., Herial N.A., Hardgrove J., Utley C., White L. Migraine comorbidity constellations. // Headache. – 2017. – Vol. 47, Iss. 6. – P.857-865.

122. Vermeer L., Gregory E., Winter M., McCarson K., and Berman N. Exposure to bisphenol A exacerbates migraine-like behaviors in a multibehavior model of rat migraine. // Toxicol Sci. – 2016. – № 137. – P.416-427.

123. Woldeamanuel Y and Cowan R. Migraine affect 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: a systematic review and meta-analysis of community- based studies involving 6 million participants. // J.Neurol. Sci. – 2017. – № 372. – P.307-315.

124. Zhou Y., Chen Y., Cao X., Liu C., and Xie Y. Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: // A meta-analysis. J Neurol Sci – 2014. – № 7. – P.4544-4553.