

ЛЕКЦ, ТОЙМ, ЗӨВЛӨГӨӨ

Мигрень, тархины харвалт хоорондын хамаарал: Системт тойм судалгаа

Дэлгэрмаа Ц.¹, Бурмаажав Б.², Цагаанхүү Г.¹

¹АШУҮИС, АУС, Мэдрэл судлалын тэнхим

²"Ач" Анагаах ухааны их сургууль

E-mail: tsagaankhuu@mnumts.edu.mn

Abstract

Review on relationship between migraine and stroke

Delgermaa Ts.¹, Burmaajav B.², Tsagaankhuu G.¹

¹MNUMS, School of Medicine, Department of Neurology

²"Ach" Medical University

Background

Recent meta-analyses have consistently demonstrated a relationship between migraine and stroke, which is well-defined for ischemic stroke and migraine with aura, is even stronger in females on oral contraceptives or smokers. However, there seems to be no clear-cut association between stroke in migraineurs and the common vascular risk factors, at least in the young adult population. Migraineurs also run an increased risk of hemorrhagic stroke, while the association between migraine and cardiovascular disease remain poorly defined.

Objective

The aim was to conduct a systematic review of published sources on the relationships between migraine and stroke in young people.

Methods

The research sources were searched using keywords such as "Migraine", "Headache", "Migraine-infarct", "Vascular risk factors", "Silent stroke", "Leukoaraiosis", "Patent foramen ovale", "Dissection", "hereditary vascular disease" from the works published in international platforms such as Cochrane Library, Database, Medline, PubMed, Google Scholar, and Web of Science, and relevant information and data were selected from the collected sources and a review article was developed.

Results

It has been demonstrated that there is an increased frequency of ischemic lesions in the white matter of migraineurs, especially silent infarcts in the anterior and posterior circulation territories in patients with at least 10 attacks per month. Although there is a higher prevalence of patent foramen ovale (PFO) in migraineurs, the relationship between migraine and PFO remains controversial and PFO closure is not a recommended procedure to prevent migraine. As an increased frequency of cervical artery dissections has been observed in migrainous patients, it has been hypothesized that migraine may represent a predisposing factor for cervical artery dissection.

Conclusion: Based on the research evidence, there is a clear relationship between symptomatic migraine (with aura) and silent brain infarction, so early detection and treatment of vascular risk factors are necessary in migraine patients.

Keywords: Migraine, Stroke, Vascular risk factors

Рр. 140-158, References 98

Удиртгал

Мигрень ба цус тасалдах харвалт (ЦТХ) хоёр нь түгээмэл тохиолдох эмгэг юм. Хүн амын тодорхой бүлэг (эмэгтэйчүүдийн 21%, эрэгтэйчүүдийн 6%) мигрений хөдлөлтэй байх ба түүнээс 1000 хүн тутмын 2-нь 65-аас дээш насандаа тархины ЦТХ-д өртдөг байна [1-3]. Эмнэлзүйн урт хугацааны ажиглалтаар мигрений зарим хөдлөл нь тархины цусны эргэлтийн цочмог хямралын шинжтэй андуурагдах, эсвэл дохиот мигрень нь “мигреньт шигдээс” үүсгэдэг нь нотлогдсон болно.

Залуу эмэгтэйчүүдийн дунд тархины харвалтын асуудлаар тохиолдол-хяналтын анхны хамтарсан томоохон судалгааг 1975 онд явуулснаар [4] мигреньтэй эмэгтэйчүүдэд хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад харвалтын эрсдэл 2 дахин нэмэгддэг болохыг тогтоосон байна. Үүнээс хойш мигрень, тухайлбал дохиот мигрень болон тархины шигдээс хоорондын хамаарлыг баталсан судалгаа хийгдсээр иржээ. СРТ-ийн шинжилгээнд суурилсан судалгаагаар мигреньтэй хүмүүст тархины цусны арын эргэлтийн бүсэд “чимээгүй” шигдээсийн давтамж өндөр гардаг төдийгүй, мигреньтэй эмэгтэйчүүдийн дийлэнх хувьд тархины цагаан бодист лейкоараиоз өөрчлөлтийн голомт илэрдэг байна [5, 6].

Мигрений үед судасны эрсдэлт хүчин зүйл, тархмал васкулопати, нээлттэй зууван цонх, удамшлын угтвар нөхцөл чухам ямар механизмаар тархины харвалт үүсгэдэг болох нь асуулт хэвээр байна.

Зорилго

Дэлхийн хэвлэлүүдэд мигрень ба тархины цус тасалдах харвалт (тархины шигдээс) хоёрын хоорондох хамаарлын талаар

гарсан эрдэм шинжилгээний бүтээлүүдэд системт тойм судалгаа хийхэд оршино. Энэхүү хэвлэлийн тоймоор бид мигрень ба тархины цус тасалдах харвалтын хоорондох хамаарлын асуудлаар явуулсан судалгааны үр дүн, түүнтэй холбоотой эмнэлзүйн сонирхолтой асуулт, чиг хандлагыг өгүүлэхийг хичээсэн болно.

Материал, арга зүй

Судалгааны эх сурвалжуудад хайлт хийхдээ эрдмийн бүтээлийг сонгох шалгуурыг боловсруулан, Кохрайн эрдэм шинжилгээний бүтээлийн нээлттэй сан (Cochrane Library, Database), Medline, PubMed, Google Scholar, Web of Science зэрэг олон улсын платформд зөвхөн англи хэлээр нийтлэгдсэн бүтээлүүдээс “Migraine”, “Headache”, “Migraine-infarct”, “Ischemic stroke”, “Hemorrhage stroke”, “Vascular risk factors”, “Silent stroke”, “Leukoaraiosis”, “Patent foramen ovale”, “Coronary artery disease”, “Dissection”, “Hereditary vascular disease” зэрэг түлхүүр үгийг ашиглав. Эхний шатанд бүтээлийг сэдвийн нэрээр (хураангуйгаар) хайж, давхардлыг арилган, сонгогдсон бүтээлийн эх текстийг олж судлан, сэдвийн уялдаа холбогдлыг үнэлэн, тойм өгүүлэлд орох бүтээлийг сонгож авав. Тойм судалгаанд оруулах (урьдчилан зэхсэн) шалгуурын дагуу цуглуулсан эх сурвалжуудаас холбогдох мэдээ баримт, өгөгдлийг сонгон, системт тоймын стандартын дагуу чанарын үнэлгээ хийж, судалгааны тойм өгүүллийг боловсруулав.

Үр дүн

Мигрень тархины ишеми харвалтын эрсдэлт хүчин зүйл болохын нотолгоо

Гурван мета-анализ судалгаагаар мигрень ба тархины цус тасалдах харвалт (ЦТХ) хоорондын хамаарлыг авч үзэж, чухамдаа дохиот мигрень тархины шигдээсийн эрсдэлт хүчин зүйл болон гарч ирж буйг тогтоосон байна.

Etminan нар (2005)-ын мета-анализ судалгаагаар [7] мигрений үед тархины шигдээсийн эрсдэлийн давтамж ихэсдэг болох нь тогтоогдсоны дотор харьцангуй эрсдэл (RR) 2.16 (95% CI 1.89-2.48), дохиот мигрений үед эрсдэл өндөр RR 2.27 (CI 95% 1.61-3.19), дохиот бус мигрений үед эрсдэл харьцангуй бага RR 1.83 (CI 95% 1.06-3.15), харин жирэмслэхээс хамгаалах бэлдмэл хэрэглэдэг эмэгтэйчүүдэд эрсдэл бүр илүү RR 8.72 (95% CI 5.05-15.05) өндөр гарчээ.

Schurks нар (2009)-ын 25 судалгаагаар хамарсан мета-анализын дүнгээр мигрений дэдхэв бүрт тархины шигдээсийн өвөрмөц эрсдэл нэмэгддэг (RR 1.73; 95% CI 1.31-2.29), тухайлбал, дохиот мигрений үед эрсдэл өндөр (RR 2.16; 95% CI 1.53-3.03), дохиот бус мигрений үед харьцангуй бага (RR 1.23; 95% CI 0.90-1.69), эмэгтэйчүүдэд эрсдэл өндөр (RR 2.08; 95% CI 1.13-3.84), 45 хүртэлх насанд эрсдэл бүр ихэснэ (RR 2.65; 95% CI 1.41-4.97), жирэмслэлтээс хамгаалах бэлдмэл хэрэглэдэг эмэгтэйчүүдэд эрсдэл улам өндөр (RR 7.02; 95% CI 1.51-32.68), тамхи татдаг бол эрсдэл 9 дахин илүү (RR 9.03; 95% CI 4.22-19.34) нэмэгддэг ажээ [8].

Мөн 622,381 өвчтөнг хамруулсан 21 мета-анализ судалгаагаар (13 тохиолдол-хяналтын, 8 кохорт судалгаа) дохиот мигрений үед мигреньгүй өвчтөнтэй харьцуулахад тархины харвалтын эрсдэлийн давтамж өндөр (OR 2.04, CI 95%, 1.72-2.76); дохиот мигрений үед дохиот бус мигреньтэй харьцуулахад эрсдэлийн давтамж нэмэгдэж (OR 2.25, 95% CI 1.53-3.33) гарсан байна. Дохиот бус мигрений үед мигреньгүй өвчтөнтэй харьцуулахад эрсдэл 1.24 (95% CI 0.86-2.43) гарсан ч, зөвхөн эмэгтэйчүүдэд илүү (OR 2.43, 95% CI 1.80-3.27) байжээ. Алдааны тоо хязгаартай судалгааг тооцсон бөгөөд мигреньтэй болон мигреньгүй өвчтөний нийт эрсдэл

статистикийн хувьд ач холбогдолтой бус 1.24 (95% CI 0.86-1.79) гарчээ [9].

Мигрений хөдлөл болон харвалтын эрсдэлийн давтамж

Тохиолдол-хяналтын судалгаагаар мигрений хөдлөлийн тоо олшрох тусам тархины шигдээсийн давтамж нэмэгдсэн дүн гарчээ.

Судалгааны бүлэгт дохиот мигрень бүхий 20-44 насны 86 эмэгтэй, хяналтын бүлэгт 214 эмэгтэйг оруулж, харьцуулан судлахад жилд 13 болон түүнээс олон мигрений хөдлөлтэй эмэгтэйчүүдэд тархины шигдээсийн эрсдэл 10 дахин ихэссэн үзүүлэлт тогтоогдсон байна [10].

Тархины шигдээстэй 15-49 насны 386 мигрень бүхий эмэгтэйг 614 мигреньгүй хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад жилдээ 12 болон түүнээс олон мигрений дохиот хөдлөлтэй эмэгтэйчүүдэд тархины шигдээсийн эрсдэл өндөр (OR=1.7; 95% CI 1.1-2.8) гарсан бол цөөн хөдлөлтөйд шигдээсийн эрсдэл өндөр бус байна [12].

“Эмэгтэйчүүдийн Эрүүл мэнд” судалгаагаар (5130 мигреньтэй эмэгтэйчүүд) 7 хоногт мигрений дохиот хөдлөл хамгийн багадаа 1 байх үед эрсдэлийн харьцаа өндөр (RR 4.25, CI 95% 1.36-13.29), харин дохиот хөдлөл цөөн тохиолдолд эрсдэлийн харьцаа бага (RR 1.90, 95% CI 1.18-3.08) байжээ [13].

Мигреньт шигдээс

Дохиот мигрень бол мигреньт шигдээсийн шууд шалтгаан болох бөгөөд [14], “Толгой өвдөлтийн олон улсын нийгэмлэг”-ээс гаргасан 2013 оны ангиллаар [15] мигреньт шигдээс гэдэг нь “Дохиот мигрений нэг болон түүнээс олон тооны хөдлөл нь мэдрэлийн дүрст оношилгоогоор тархины цусны эргэлтийн тодорхой бүсийг хамарсан шигдээсийн голомтыг үүсгэсэн бол мигреьт шигдээс гэж үзнэ”. Шигдээсийн голомт нь мигрений хөдлөлийн үед үүсэж, угтвар дохионы шинж 60 минутаас илүү хугацаагаар үргэлжлэх онцлогоороо өмнөх хөдлөлүүдээс ялгагдана.

Толгой өвдөлтийн олон улсын ангиллын 2013 оны бета-хувилбараар (ICHD-III) мигреньт шигдээс нь дараах шалгуурыг хангасан байна [15]:

- A. Дараах В, С шалгуурыг хангасан дохиот мигрений хөдлөл;
- B. Мигрений дохиот хөдлөл түрүү түрүүчийн дайралттай адил боловч угтвар дохио 60 минутээс илүү хугацаагаар үргэлжлэх;
- C. Мэдрэлийн дүрст шинжилгээгээр тархины холбогдох байршилд шигдээсийн голомт олдох;
- D. Харвалт өөр шалтгаантай холбоогүй байх.

Эмнэлзүйн томоохон судалгаануудын үр дүнгээр [14,16] мигреньт шигдээс тархины нийт шигдээсийн 0.5%-1.5%-ийг эзлэн, шигдээс харвалттай залуу өвчтөний 10%-14%-д тохиолдож, тархины цусны арын эргэлтийн бүсэд давамгайлан, дохиот мигреньтэй залуу эмэгтэйчүүдэд илүү тохиолджээ.

Тархины эмнэлзүйн шинж тэмдэггүй гэмтэл, цагаан бодисын өөрчлөлт

Дани улсад хүн амд суурилсан агшингийн судалгаагаар 30-60 насныханд мигрений тохиолдол ба хяналтын бүлэгт үүссэн тархины шигдээс болон цагаан бодисын өөрчлөлтийн тархалтыг харьцуулахад мигреньтэй өвчтөнд (дохиот болон дохиот бус) цагаан бодисын өөрчлөлтөд хүргэсэн эрсдэл зөвхөн эмэгтэйчүүдэд илүү өндөр байжээ [5].

Хүн амд суурилсан тохиолдол-хяналтын Данийн судалгаагаар (CAMERA) 20-60 насанд мигрень толгой өвдөлттэй 295 өвчтөн, хяналтын бүлэгт 140 хүнийг хамруулан, эмнэлзүйн үзлэг, ярилцлага, СРТ- шинжилгээг хийхэд [6] мигреньтэй эмэгтэйчүүдэд эмнэлзүйн шинж тэмдэггүй явагдах тархины цагаан бодисын өөрчлөлт үүссэн эрсдэл өндөр (OR=2.0 95% CI 1.0-4.1) байв. Мигрений хөдлөлийн тоо олон байх тусам цагаан бодисын өөрчлөлт үүсэх эрсдэл өндөр (хөдлөл сард >1, OR=2.6; 95% CI 1.2-6.0) байсан ба эрсдэл

нь мигрений дэдхэв, зүрх-судасны эрсдэлт хүчин зүйлээс үл хамааралтай байжээ [5]. Мөн тархины баганаан хэсэгт өндөр тодролт (гиперинтенс) өөрчлөлт (4.4 vs 0.7%, $p=0.04$) илэрчээ.

Монгол улсад тархины цочмог шигдээс бүхий нийт 240 өвчтөнийг (20-49 насны 110, 50-79 насны 130 өвчтөн) соронзон резонанс томографийн (СРТ) шинжилгээнд хамруулан хийсэн судалгаагаар артерийн гипертензи нь чимээгүй шигдээс (OR 4.65, 95% CI 1.76-12.25, $p=0.002$) болон тархины цагаан бодист лейкоараиоз өөрчлөлт (OR 1.02, 95% CI, 1.00-1.04, $p=0.04$) үүсгэх угтвар нөхцөл болох нь тогтоогдсоны дээр дохиот мигрений олон давтамжтай хөдлөл артерийн даралт ихсэлтээс үл хамааран тархинд чимээгүй шигдээс (OR 2.87; CI 95%, $p=0.03$), лейкоараиозын голомт үүсгэх эрсдэлт хүчин зүйл болох нь өндөр магадлалтай гарчээ [6].

Тархины судасны насжилтын судалгааны дүнгээс харахад [17] мигреньтэй 116 өвчтөн, толгой өвдөлтгүй 617, мигрений бус толгой өвдөлттэй хяналтын 47 хүнд хийсэн судалгаагаар хүчтэй толгой өвдөлт ба тархины цагаан бодист үүссэн өөрчлөлтийн хэмжээ хоёрын хооронд шууд хамааралтай (мигреньтэй өвчтөний 41%-д, хяналтын бүлгийн 31%-д цагаан бодисын өөрчлөлт их) байв. Энэ хамаарал нь зөвхөн мигрений хувьд өвөрмөц бус, мигрений бус толгой өвдөлтийн үед мөн илэрсэн онцлогтой [17].

Сүүлийн үед хийсэн мета-анализ болон системчилсэн тойм судалгаагаар зөвхөн дохиот мигрень бүхий өвчтөнд тархины цагаан бодисын өөрчлөлт үүсэх эрсдэл өндөр (OR=1.68; 95 % CI 1.07-2.65), харин дохиот бус мигреньтэй хамааралгүй байх нотолгоо гарчээ [18].

Хэдийгээр тархины цагаан бодисын өөрчлөлт нь танин мэдэхүйн бууралт үүсгэх эрсдэлтэй боловч урт хугацааны ажиглалт судалгаагаар дохиот болон дохиот бус мигреньтэй өвчтөнүүд танин мэдэхүйн бууралтад өртдөггүй болох нь батлагдсан байна. Мигрень болон танин

мэдэхүйн бууралтын үл хамаарал нь нас хүйс, боловсрол, танин мэдэхүйн түвшин, удамзүй (APOE MTHFT генотип), эмийн хэрэглээнээс үл хамаарна. Тархины цагаан бодисын өөрчлөлт нь мигреньтэй холбоотой хэдий ч, танин мэдэхүйн хүнд зэргийн доройтол хийгээд тархинд томоохон голомтот өөрчлөлт үүсгэхгүй болох нь судалгаагаар батлагдаад байна [17, 19]

Тархины чимээгүй шигдээс-төст өөрчлөлт

Тархины чимээгүй шигдээс-төст өөрчлөлт нь толгойн СРТ, КТ-шинжилгээгээр тархины эдэд тархи-нугасны шингэнтэй адил тодрол бүхий эмнэлзүйн ямар нэг шинж тэмдэггүй өөрчлөлт илрэхийг хэлнэ. Лакунт шигдээс болон судас тойрны завсрын (perivascular space) ялгааг гаргахад хэцүү боловч голчлон шигдээсийн диаметр 3мм-ээс их байдагт сууриладаг (3 мм хязгаар хэмжээ боловч судас тойрны завсар 3 мм-ээс илүү байх нь ховор бус) [20].

CAMERA судалгаагаар [7] мигреньтэй өвчтөнд тархины цусны арын эргэлтийн бүсэд шинж тэмдэггүй шигдээс-төст өөрчлөлт үүсэх эрсдэл өндөр гарч, багатархины нөмрөгийн доорх (infratentorial) ихэнх өөрчлөлт (88%) нь судасны зааг бүсэд илэрсэн ба эдгээрийн тархалт нь хяналтын бүлгээс ялгаатай (0.7%), дохиот бус мигреньтэй хүмүүст 2.2%, дохиот мигреньтэй өвчтөнд 7.5% (OR=13.7; 95% CI 1.7-112) байжээ.

Чимээгүй шигдээсийн давтамж мигреньтэй өвчтөнд хяналтын бүлгээс илүү байсан нь саяхны мета-анализ судалгаагаар бас нотлогдсон байна [18]. Чимээгүй шигдээс-төст өөрчлөлт нь дохиот мигреньтэй өвчтөнд дохиот бус мигреньтэй хүмүүсээс илүү байсан ба хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад дохиот мигрень ($p=0.52$) ба дохиот бус мигрений хувьд ($p=0.08$) хамаарал гараагүй болно.

Монгол улсад мигрень толгой өвдөлт бүхий 20-50 насны (дундаж нас 35 ± 5.6) нийт 80 өвчтөнд хийсэн судалгаанд эмэгтэй 51

(63.7%), эрэгтэй 29 (36.3%) хамрагдсанаас дохиот бус мигреньтэй 49 (61.3%), дохиот мигреньтэй 31(38.7%) байсан бөгөөд мигреньтэй 80 өвчтөний толгойн СРТ-ийн шинжилгээгээр 26 тохиолдолд (32.5%) чимээгүй шигдээсийн 65 тооны гиперинтенс голомт хоёр талбөмөлгийн хүрээнд (61.5%) зонхилон илэрч, нас, хүйсээр ижилсүүлсэн хяналтын бүлгээс нэг ч тохиолдолд тийм өөрчлөлт олдоогүй явдал мигрень нь чимээгүй шигдээс үүсгэх өвөрмөц эрсдэлт хүчин зүйл болохыг харуулсан байна [19].

Чимээгүй шигдээс-төст өөрчлөлтийн даамжралыг Scher AI, Gudmundsson LS нарын судалгаагаар [21] тодорхойлсон бөгөөд 1967 оноос 4686 өвчтөнд мигрень толгой өвдөлтийн шинж төрх, зүрх-судасны эрсдэлт хүчин зүйлсийг хамрагдсан өвчтөний дундаж насанд үнэлж, шигдээс өөрчлөлтийн даамжралыг тогтоосон байна. 2002-2006 оны хооронд судалгааны өвчтөний СРТ-ийн зурагт анхны үзлэгээс 25 жилийн дараа үнэлэлт хийснээс оролцогчдын 12% мигреньтэй байжээ. Бусад эрсдэлт хүчин зүйлийг тооцоолоход дохиот мигрений хамааралт чимээгүй шигдээсийн харьцангуй эрсдэлийн давтамж нэмэгдсэнээс (засварласан эрсдэл OR=1.4; 95% CI 1.1-1.8) эмэгтэйчүүдэд дохиот мигрень болон тархины шигдээсийн хооронд илүү хамааралтай (засварласан OR 1.9 95% CI 1.4-2.6) гарсан. Дохиот мигрень бүхий тохиолдолд хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад шигдээсийн эрсдэл 12 дахин илүү, дохиот бус мигрень ба мигрений бус толгой өвдөлтийн үед эрсдэлийн давтамж нэмэгдээгүй [21].

Мигрень тархины цус харвалтын эрсдэлт хүчин зүйл болох нотолгоо

Эмэгтэйчүүдийн эрүүл мэндийн кохорт судалгаагаар мигрень, мигрений статус тархины цус харвалт хоорондын хамааралд дүн шинжилгээ хийхэд судалгаанд хамрагдсан 45-аас дээш насны 27,860 эмэгтэйчүүдээс 5130-д мигрень оношлогдож, 40%-нь дохиот мигреньтэй байв. Эдгээрт 13.6 жилийн хяналтын хугацаанд тархины цус харвалтын

тохиолдол 85 гарсан бөгөөд идэвхтэй дохио бүхий мигреньтэй эмгэгтэйчүүдэд эрсдэлийн хүчин зүйл статистикийн ач холбогдол бүхий нэмэгдсэн байна. Өмнөх жилүүдийн турш дохиот мигреньтэй байсан эмэгтэйчүүдэд эрсдэлийн магадлал өндөр ($OR=2.25$; 95% CI 1.11-4.54) бүртгэгдэж, дохиот мигреньтэй 10,000 эмэгтэй бүрт жил тутамд тархины цус харвалтын 4 тохиолдол гарсан бол дохиот бус мигреньтэй эмэгтэйчүүдэд харвалтын эрсдэл илрээгүй [22] ажээ.

Сүүлийн үед явуулсан 8 судалгааны (4 тохиолдол-хяналтын, 4 кохорт) мета-анализын үр дүнгээс үзэхэд, тархины харвалттай 1,600 өвчтөнийг хамруулан судалснаас тархины цус харвалттай бүлгийг хяналтын бүлэгтэй нас, хүйсээр ижилсүүлэн харьцуулахад мигреньтэй өвчтөнд эрсдэлийн нөлөө OR 1.48 (95% CI 1.16-1.88; $p=0.002$), тохиолдол-хяналтын 4 судалгаагаар OR 1.41 (95 % CI 1.09-1.82 $p=0.009$), кохорт 4 судалгаагаар HR 1.47 (95% CI 0.97-2.24; $p=0.129$) үзүүлэлт бүхий үнэн магадтай бус гарчээ. Хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тархины цус харвалтын давтамж мигреньтэй эмэгтэйчүүдэд илүү (OR 1.55; CI 1.16-2.07; $p=0.003$), түүний дотор 45-аас доош насны залуу эмэгтэйчүүдэд эрсдэлийн хүчин зүйлийн нөлөө өндөр (OR 1.57; 95% CI 1.10-2.24; $p=0.012$) гарсан байна [23].

Тохиолдол-хяналтын судалгаагаар тархины судасны цүлхэн (аневризм) хагарахад мигрень бие даасан эрсдэлт хүчин зүйл ($OR=2.4$; CI 95% 1.1-5.1) болох нь тогтоогдсон хэдий ч, толгой өвдөлт нь цүлхэн хагарахын өмнөх шинж гэдгийг судалгааны үр дүнд харгалзан үзэх нь чухал [24].

Толгой өвдөлт тархины цус тасалдах харвалтын шинж болох нь

Мигрень ба тархины харвалт нь хоёр чиглэлийн хамааралтай [25]. Тархины цус тасалдах харвалттай өвчтөний 17-34%-д толгой өвдөлт [26] тохиолдоно, тиймээс ч мигрень-харвалт нь толгой өвдөлтийн 2013

оны олон улсын ангилалд орсон байна (тархины шигдээс 6.1.1).

Толгой өвдөлт нь цус тасалдах харвалтын шинж тэмдэгтэй цаг хугацааны хувьд зэрэгцэх юм уу нэн ойролцоо илэрдэг бөгөөд тархины шигдээс үүссэн нь мэдрэлийн дүрст шинжилгээгээр баталсан судалгаа цөөнгүй бий. Голчлон толгой өвдөлт арын эргэлтийн бүсийн шигдээсийн үед давамгайлсан ($OR=2.15$ CI 95% 1.23-3.77; $p=0.0076$) илэрнэ. Медина нар [27]-ын судалгаагаар толгой өвдөлт нь тархины урд эргэлтийн бүсийн ишемийн тохиол болон тархины цус тасалдах дайралттай өвчтөний 59%-д илэрч, 75%-д арын эргэлтийн бүсийн шигдээсийн үед тохиолддог гэжээ. Ишемийн тохиолын 43-60% нь толгой өвдөлтийн шинжээр эхлэх ба 25-30%-д толгой өвдөлт байнгын, 14-27%-д тархины шигдээс болсны дараа толгой өвдөлт үүсдэг байна. Мигрень тархины шигдээсээр хүндрэх үед толгой өвдөлт үүсэх нь [27] мигрений хөдлөлтэй зарим тохиолдолд андуурагдах ч талтай.

Мигрень ба судасны эрсдэлт хүчин зүйлс

Фремингемийн (Framingham) судалгааны эрсдэлийн оноогоор мигрень нь зүрх-судасны тогтолцоонд, түүний дотор титэм судасны эмгэг үүсгэх өндөр эрсдэлтэй болох нь тогтоогдсон [28]. Нидерландад хийсэн хүн амьд суурилсан судалгаагаар мигреньтэй 620 өвчтөний зүрх-судасны эрсдэлт хүчин зүйлийг мигреньгүй өвчтөний тохиолдолтой харьцуулан судлахад мигреньтэй хүмүүст ихэвчлэн тамхи татдаг ($OR=1.43$; 95% CI 1.1-1.8), зүрхний шигдээсийн гэр бүлийн өгүүлэмжтэй ($OR =1.43$; 95% CI 0.5-0.7), дохиот мигреньтэй өвчтөнүүд, цусны даралт ихсэлттэй ($OR=1.76$ 95% CI 1.1-14.3), холестеролын хэмжээ их (≥ 240 mg/dL: $OR=1.43$ 95% CI 0.97–2.1), титэм судасны эмгэг болон харвалтад эрт өртөх өндөр магадлалтай, Фремингемийн эрсдэлийн үнэлгээ 2 дахин илүү гарчээ [29].

Хүн амд суурилсан саяханы HUNT судалгаагаар [30] 44,098 хүнийг хамруулан цусны даралт, биеийн жингийн индекс (БЖИ), сийвэнгийн нийт липид, өндөр нягтшилт липопротеин, холестеролын агууламжийг шинжилж, титэм судасны эмгэг, зүрхний шигдээсийн 10 жилийн эрсдэлийг Framingham шалгуураар тооцоход [30] дохиот мигрень (OR=1.17; 95% CI 1.21-1.95), дохиот бус мигрень (OR=1.17; 95% CI 1.04-1.32), мигрений бус толгой өвдөлтөд (OR=1.17; 95% CI 1.10-1.26), аль алинд нь эрсдэлийн үнэлгээ өндөр тодорхойлогдсон байна.

Сонирхолтой нь толгой өвдөлтийн давтамж өндөртэй хүмүүст Framingham үнэлгээний эрсдэлийн оноо өндөр байгаань олон жилийн архаг мигрень ба байнгын толгой өвдөлттэй хүмүүст зүрх-судасны эмгэг, атеросклероз, инсулин тэвчил, бодисын солилцооны хамшинж үүсэх магадлал өндөр болохыг харуулж байна [31]. HUNT судалгаагаар мигрений бус толгой өвдөлт болон дохиот бус мигрений үед судасны эмгэгт өртөх эрсдэл бас өндөр байсан нь амьдралын хэв маягийн хүчин зүйл, тухайлбал, хөдөлгөөний дутагдал, тамхидал, биеийн жингийн илүүдэлтэй холбоотой гэж үзжээ. Нөгөө талаар, саяханаас мигрень ба судасны эмгэгийн хоорондын хамаарал нь ерөнхий судасны эрсдэлт хүчин зүйлсээс бус, харин мигрень нь бие даасан эрсдэлт хүчин зүйлийн нөлөөг учруулдаг болох нь тогтоогдсон бөгөөд дохиот мигреньтэй залуу насны хүн ам, түүний дотор мигреньтэй залуу эмэгтэйчүүд тамхи татах, жирэмслэлтээс хамгаалах эмийн бэлдмэл хэрэглэх нь тархины шигдээсийн эрсдэлийг улам нэмэгдүүлдэг [8, 32] тухай цөөнгүй судалгааны үр дүн гарсан байна.

Италийн олон төвт судалгаагаар [33] тархины шигдээстэй 45 хүртэлх насны 981 залуу өвчтөний 50.7%-ийг эмэгтэйчүүд бүрдүүлсний дотор судасны эрсдэлт хүчин зүйлийн гол хувилбар нь мигрень байж болох эсэхийг судлах зорилгоор толгой өвдөлтийн хөдлөл, зүрх-судасны эрсдэлт хүчин зүйл, нээлттэй зууван цонх,

V-Leiden хүчин зүйл, протромбины мутаци (бүлэгнэлтийн II факторын мутаци) зэргийн нөлөөг харьцуулан авч үзэхэд, дохиот мигрений эрсдэл нэмэгдэхэд зүрх-судасны эрсдэл буурах (OR=0.50; 95% CI 0.24-0.99, 2< хүчин зүйл), тромбофилийн хүчин зүйл нэмэгдэх (OR=2.21; 95% CI 1.05-4.68), эсвэл зүрхний ховдол хооронд баруунаас зүүнд холболттой (шунт) байх (OR=2.41; 95% CI 1.37-3.45) онцлог ажиглагдсан байна. Эдгээр хүчин зүйлийн аль нь ч дохиот бус мигреньд нөлөөлөөгүй байна. Иймд залуу насанд тохиолдох тархины харвалтанд мигрень ба судасны эрсдэлт хүчин зүйлс нь урвуу хамааралтай ажээ. Цус тасалдах харвалттай залуу насныханд зүрх-судас, бүлэгнэлтийн хүчин зүйл нөлөө багатай, харин нээлттэй зууван цонх нь дохиот мигреньтэй холбоотой байх магадлалтай. Нээлттэй зууван цонх бүхий өвчтөнд зүрхнээс бичил эмболи тархи руу цацагдаж, бичил шигдээсүүдийг үүсгэснээр тархины гадрын сэрэл тархмал дарангуйлагдан, мигрений хөдлөлийг сэдрээх, цус бүлэгнэлтийн явцыг өөрчлөх, бичил эмболийн цацалт ихсэх эрсдэлийг улам нэмэгдүүлдэг ажээ [33].

Өөр нэгэн судалгаагаар дохиот мигреньтэй 15-49 насны эмэгтэйчүүдэд тархины ишемийн эрсдэл цусны даралт ихсэлт, чихрийн шижин, зүрхний шигдээсийн өгүүлэмжгүй бөгөөд мигреньгүй эмэгтэйчүүдтэй харьцуулахад 1.5 дахин илүү (95% CI 1.1-2.0) тохиолдсон байна. Дохиот мигреньтэй тохиолдолд тамхи татдаг, жирэмслэлтээс хамгаалах бэлдмэл хэрэглэдэг эмэгтэйчүүдэд тэдгээрийг хэрэглэдэггүй эмэгтэйчүүдээс тархины цус тасалдах харвалтын харьцангуй эрсдэл 7 дахин илүү (95% CI 1.3-22.8) тохиолддог байна [33-34].

Нөгөө талаас Италийн олон төвт (MIRACLE) судалгаагаар [34] мигрень, цусны даралт ихсэлт гэсэн оноштой 2,973 өвчтөнөөс 570-д нь хоёр эмгэг хоёулаа байсан бөгөөд уг хоёр эмгэгтэй бүлэгт мигрений толгой өвдөлт ч, цусны даралт ихсэлт ч хожуу үүссэн байв. Энэхүү хам эмгэгтэй бүлгийг

зөвхөн мигрений бүлэгтэй харьцуулахад тархины судасны эмгэгийн тохиолдлын давтамж өндөр (4.4 vs 0.7%), харин зөвхөн цусны даралт ихсэлттэй бүлэгт 3.1% илэрчээ. Хам эмгэгтэй өвчтөнүүдэд тархины цус тасалдах харвалт, цус тасалдах дайрал 5 дахин илүү давтамжтай [34] тохиолдсон байна.

Монголд толгойн анхдагч өвдөлтийн тархалтыг насанд хүрэгсдийн дунд санамсаргүй түүвэрлэлтийн аргаар 2043 хүнийг хамруулан асуумжийн аргаар судлахад хүчдэлийн хэвт толгой өвдөлтийн давтамж 29.0%, мигрень 24.2%, эмийн хамааралт байж болзошгүй толгой өвдөлт 5.7% гарсан бөгөөд энэ судалгаанд тархины СРТ-ийн шинжилгээ хийгдээгүй учир мигрень, тархины харвалт хоорондын хамаарлыг авч үзээгүй боловч архаг мигрень тархины шигдээс үүсгэх нөлөө бүхий эрсдэлийн хүчин зүйл байж болохыг үгүйсгээгүй байна [35].

Судалгааны мэдээ баримтаас дүгнэхэд залуу насанд дохиот мигрень нь тархины цус тасалдах харвалттай шууд холбоотой бөгөөд зүрх-судасны эрсдэлт хүчин зүйл цөөн байхад эсрэгээр архаг мигреньтэй өвчтөнд тархины шигдээсийн эрсдэл нэмэгдэж, бодисын солилцоо, зүрх-судасны эмгэгийн давтамж өсдөг ажээ.

Мигрень ба таргалалт

Таргалалт нь мигреньтэй холбоотой үүсэх тархи-судасны эмгэгийн эрсдэлт хүчин зүйлд хамаарах бөгөөд таргалалтын үед толгой өвдөлтийн хөдлөл олонтой тохиолдох ч, мигрень ба таргалалтын хамаарал маргаантай ба энэ нь судалгааны аргын ялгаатай холбоотой (хүмүүс БЖИ өөрсдөө мэдээлэх, шууд хэмжих гм) [35].

Bigal нарын судалгаагаар мигрений тархалт нь БЖИ-тэй шууд хамааралгүй боловч толгой өвдөлтийн эрчим нэмэгдэх тусам БЖИ нэмэгдэж, БЖИ хэвийн (18.5-24.9kg/m²) бүлэгтэй харьцуулахад таргалалттай бүлэгт мигрений давтамж 2 дахин илүү (БЖИ> 35 kg/m²) тохиолдсон байна. БЖИ

нэмэгдэх тусам толгой өвдөлтийн давтамж нэмэгдэнэ [36].

Өөр нэгэн судалгаагаар хэвийн жинтэй бүлэгт “хувирсан” мигрений тархалт 0.9%, илүүдэл жинтэй бүлэгт 1.2% (OR=1.7; 95% CI 1.2-2.4), хүнд зэргийн таргалалттай бүлэгт 2.5% (OR=2.2; 95% CI 1.2-3.2), таргалалт нь “хувирсан мигрений” эрсдэлт хүчин зүйл болно гэжээ. БЖИ>35 kg/m², өдөр тутмын мигрений эрсдэлийн харьцаа 3.11 дахин их (95% CI 1.12-8.67) байгаа эмэгтэйчүүд гэрэл, дуу шуугианд хэт мэдрэг байдаг нь дохиот мигрений давтамж, БЖИ хоёрын хооронд ямар нэгэн хамаарал байгаагийн бас нэгэн нотолгоо ажээ [37].

Мигрень ба титэм судасны эмгэг

Хүн амд суурилсан 3 судалгаагаар дохиот мигрень ба титэм судасны эмгэгийн хоорондын хамаарлыг дэмжсэн боловч энэ нь мета-анализын нэгдсэн дүнгээр батлагдаагүй.

“Эмэгтэйчүүдийн эрүүл мэндийн судалгаа”-гаар дохиот мигрень нь зүрх-судасны эмгэг болон тархины харвалтыг үүсгэхэд нөлөөтэй болох нь 27,519 эмэгтэйчүүдэд 11.9 жилийн туршид явуулсан (3,577 мигреньтэй) хяналтат судалгаанд тулгуурласан Framingham үнэлгээний эрсдэлийн оноогоор батлагджээ. Framingham үнэлгээний эрсдэлийн оноогоор мигреньтэй эмэгтэйчүүдэд цус тасалдах харвалтын эрсдэлийн харьцаа 3.88 (95% CI 1.87-8.08) байсан бол зүрхний шигдээсийн эрсдэлийн харьцаа OR 1.29 (95% CI 0.40–4.21), харин дохиот мигрений өндөр эрсдэлтэй эмэгтэйчүүдэд харвалт үүсэх эрсдэлийн харьцаа OR 1.0 (CI 95% 0.24-4.14), зүрхний шигдээсийн эрсдэлийн харьцаа 3.34 (95% CI 1.50-7.46) гарчээ [38]. “Эмчийн эрүүл мэндийн судалгаа” төслөөр дохиот ба дохиот бус мигреньтэй эрэгтэйчүүдэд зүрх-судасны эмгэгийн эрсдэл өндөр (HR1.24; 95% CI 1.06-1.46), зүрхний шигдээсийн эрсдэл 42%-д хүрсэн байна [40].

Schurks нарын (8) мета-анализ судалгаагаар мигрений үед тархины шигдээсийн

эрсдэлийн давтамж өндөр гарсан ба статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаа мигрень-харвалт, зүрхний шигдээсийн хооронд ажиглагдаагүй ($OR=1.12$ (CI 95% 0.95-1.32), мөн мигрень, зүрх-судасны эмгэгээс үүдэлтэй нас баралтын хоорондын хамаарал гараагүй ($OR=1.03$ (CI 95% 0.79-1.34).

Хүн амд суурилсан судалгаагаар нас, хүйс, хөдөлмөрийн чадвар алдалт, эмчилгээ, судасны эрсдэлт хүчин зүйлсээр ижилсүүлэн тооцоход мигрений үеийн зүрхний шигдээс ($OR=2.2$; 95% CI 1.7-2.8), тархины харвалт ($OR=1.5$; CI 95% CI 1.2-2.1), цус тасалдах дайрал ($OR=2.69$; 95% CI 1.98–3.23) зэрэг судасны эмгэгийн эрсдэлийн давтамж статистик магадлал бүхий хамааралтай байжээ [41].

Мигрень ба нээлттэй зууван цонх

Сүүлийн жилүүдэд мигрень ба нээлттэй зууван цонх (НЗЦ) хоорондын хамаарал ихээхэн анхаарал татаж байна. Дохиот мигреньтэй өвчтөний 40-60%-д НЗЦ оношлогддог бол хүн амын дөнгөж 25%-д НЗЦ тохиолддог байна [43]. Мета-анализ аргаар олон судалгааны үр дүнг нэгтгэсэн системчилсэн хэвлэлийн тоймоор нээлттэй зууван цонхны харьцангуй эрсдэл мигреньтэй бүлэгт мигреньгүй бүлэгтэй харьцуулахад 2.54 (95% CI 2.01-3.08) гарсан байна [42].

Мигрень болон нээлттэй зууван цонх хоорондын хамаарал нь хоёр талтай бөгөөд нээлттэй зууван цонх нь мигрений эрсдэлийг 5 дахин нэмэгдүүлдэг гэсэн мэдээ гарсан нь маргаан дагуулдаг [44, 45]. Хэдий тийм боловч нээлттэй зууван цонх ба мигрений хамаарал урвуу болохыг нотлосон тоо баримтууд бас байна. Хүн амд суурилсан зөвхөн 1 судалгаагаар мигрень болон нээлттэй зууван цонх хоорондын хамаарал үгүй гэсэн үр дүн гарсны [46] дутагдалтай тал нь цээж нэвтлэгч зүрхний эхокардиографийн шинжилгээг тосгуурын гажгийг илрүүлэхийн тулд ашигласан, нөгөө талаас мигреньтэй өвчтөний нас ахимаг, өвчний өгүүлэмж хангалтгүй байсан зэрэгтэй холбоотой [47].

Тосгуур хоорондох холболтын (шунт) гажиг дохиот мигреньтэй гэр бүлийн гишүүдэд аутосомын доминант хэлбэрээр удамшдаг [48]. Нээлттэй зууван цонх нь нэг гэр бүлийн гишүүдийн дунд тохиолдох ба тархины харвалттай эцэг, эхчүүдээс төрсөн ах дүү нарт нээлттэй зууван цонх харвалтгүйгээс хэд дахин илүү тохиолдоно (ах дүүст $OR=3.64$; $p=0.015$, эгч дүүст $OR=9.8$ $p<0.01$) [49]. Дан мигрень бүхий нээлттэй зууван цонхгүй өвчтөнүүдтэй харьцуулахад мигреньтэй нээлттэй зууван цонх бүхий өвчтөнүүдийн гэр бүлийн гишүүд мигрений өгүүлэмжтэй байх магадлал өндөр.

Мигренийг нөхцөлдүүлэх нээлттэй зууван цонхны эмгэг физиологийн онолын механизм өнөөг хүртэл маргаантай хэвээр байна. Судас идэвхит биоаминууд – простогландин, серотонин, ангиотензин, брадикинин уушгины шүүлтүүрийг тойрон гарч, нээлттэй зууван цонхоор дамжин мигренийг сэдээдэг тухай [50], тосгуурын баруунаас зүүнд цутгах шунт нь дохиот мигрений эмгэгжамд нөлөөлөн, мигрень-толгой өвдөлтийн дохиолол болон мигрений эмнэлзүйн илрэлийг өдөөдөг хэмээсэн таамаглал бий. Үүний эсрэгээр зарим судалгааны үр дүнгээр баруунаас зүүнд цутгах шунтын эмнэлзүйн хүнд хөнгөний илрэлээс шалтгаалан мигрень, нээлттэй зууван цонх хоорондын хамаарлын асуудал маргаантай ажээ [51, 52, 53].

Мигреньтэй өвчтөн өмнө нь тархины шигдээст өртсөн тохиолдолд тосгуурын баруунаас зүүнд цутгах шунтилэрсэн байна. Санамсаргүй бус түүврийн судалгаагаар баруунаас зүүнд цутгах шунтыг арьсаар дамжуулан бөглөхөд мигрений хөдлөлийн тоо буурсан үр дүн гарсан байна [54]. Үүний эсрэгээр MIST (Migraine Intervention with STARFlex Technology) судалгаагаар гарсан үр дүн нь үүнийг нотлоогүй [55].

Дээрх судалгаанууд нь хязгаарлагдмал талуудтай, тухайлбал, хяналтын бүлэг байхгүй, тосгуурын таславчийн цоорхой бүрэн бөглөгдөөгүй, судалгааны ретроспектив загвар, төөрөгдүүлэгч хүчин зүйлийг тооцоогүй учир нээлттэй зууван

цонх бөглөсний дараа аспирин хэрэглэх шаардлагатай. Үүнээс гадна нээлттэй зууван цонх бөглөхөд үүсэх эрсдэлийг тооцох хэрэгтэй. Хэвлэлийн эх сурвалжаас үзэхэд транскатетер ажилбарын хүндрэлийн үед мэс засал хийх шаардлага ч гарч болох юм [56]. Иймээс мигрений урьдчилан сэргийлэлтэд нээлттэй зууван цонх бөглөх асуудлыг зөвлөхгүй гэдэг дээр судлаачид санал нэг байна [42-55].

Мигрень ба хүзүүний судасны хуулрал

Сүүлийн үеийн мета-анализ [57] судалгааны үр дүнгээр мигреньтэй өвчтөнд хүзүүний судасны хуулрал үүсэх эрсдэл 2 дахин илүү ($OR=2.06$; CI 95% 1.33-3.19) тохиолддог байна. Эмнэлэгт суурилсан тохиолдол-хяналтын дагах судалгаагаар мигреньтэй хүмүүст, түүний гэр бүлийн түүхийг оролцуулан, хүзүүний судасны хуулралтай 72 өвчтөн, цус тасалдах харвалттай 72 (хүзүүний судасны хуулралгүй), хяналтын бүлгийн 72 тохиолдлыг өөр хооронд нь харьцуулахад мигрень бүхий тохиолдолд хүзүүний судасны хуулрал (59.7 vs 30.6%, $OR=3.14$ 95% CI 1.41-7.01), хяналтын бүлгээс (18.1% $OR=7.41$ 95% CI 3.11-17.64) статистик ач холбогдол бүхий өндөр хамааралтай, дохиот мигрений үед хүзүүний судасны хуулралын давтамж, дохиот бус мигрень болон хяналтын бүлгээс (56.9 vs 25.0% $OR=3.91$ 95% CI) өндөр магадлалтай гарчээ.

Тохиолдол-хяналтын 1 судалгаагаар хүзүүний судасны хуулрал бүхий 313 өвчтөнийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад мигрень нь хүзүүний судасны хуулрал бүхий бүлэгт өндөр давтамжтай (36 vs 23% $OR=2.15$; 95% CI 1.48-3.14), түүний дотор дохиот мигрень бүхий эмэгтэйчүүдэд эрэгтэйчүүдээс илүү хамааралтай гарсан байна. Хүзүүний судасны хуулрал бүхий харвалттай өвчтөний тохиолдлыг хүзүүний судасны хуулралгүй мөн харвалттай өвчтөний тохиолдолтой харьцуулахад мигрений давтамж өндөр (35.7 vs 27.4%, $p=0.003$) гарсан [60] зэрэг мэдээ баримтад тулгуурлан судлаачид “мигрень нь хүзүүний судасны хуулралын урьдал болох”

магадлалтай гэсэн таамаглал дэвшүүлээд байна [58].

Мигрень ба удамшлын эмгэгүүд

Мигрень нь удамшлын васкулопати, каналопати зэрэг эмгэгийн давамгайлах төлөөлөл болдог. Гэр бүлийн талсаажилт мигрень нь кальцийн сувгийн $Ca_{v}2.1$ альфа-дэд нэгжийг кодлогч $CACNA1A$ генийн мутациас үүдэлтэй. Дохиот мигрень нь тархины аутосомын доминант артериопати + гадрын удаах шигдээст лейкоэнцефалопати (CADASIL) өвчний 30%-д илрэх эрт үеийн шинж юм. CADASIL нь трансмембраны рецепторыг кодлогч 19-р хромосомын Notch 3 генийн мутацитай холбоотойгоор гэр бүлийн лейкодистрофийн хэлбэрээр илэрнэ. Notch 3 уургийн хуримтлалаас шалтгаалан судасны ханын гөлгөр булчингийн давшингуй сөнөрөл явагдаж, электрон микроскопоор мөхлөгт осмофил оршихуун харагдана.

CADASIL бүхий эмэгтэйчүүдийн 44%-д, эрэгтэйчүүдийн 31%-д мигрень тохиолддог. Үүнээс эрэгтэйчүүд харвалтад давамгайл өртөнө: эр: эм (74 vs 57%). Мигрень нь CADASIL төдийгүй тархины лейкодистрофи бүхий нүдний торлогийн васкулопати, (RVCL), ретинопати + нефропати + харвалт (HERRNS) бүхий удамшлын эндотелиопати болон нялхсын удамшлын гемипарез, лейкоэнцефалопати (HHRATL) зэрэг эмгэгийг дагалдаж илэрдэг [61-65].

Тархины лейкодистрофи (RVCL) нь мэдрэл-судасны хамшинж болохын хувьд TREX1 генийн мутацитай холбоотойгоор хараагүй болох танин мэдэхүйн хүрээний өөрчлөлт, сэтгэл гутрал, мигрений тохиолуудаар явагддаг. CPT-ийн шинжилгээгээр тархины цагаан бодист лейкоараоиз өөрчлөлт гүнзгийрсэн байдаг. HHRATL- лейкоэнцефалопати нь COL4a1 генийн мутациар үүсэх бөгөөд 4 хэлбэрийн коллагений альфа-1 гинжийг кодлоно. Васкулопацийн үед тархины судасны суурийн мембраны гэмтэл үүсч, эндотелийн эсүүд томрох хэдий ч, удамшлын васкулопацийн мигреньтэй холбоотой гэх эмгэг физиологийн механизм

өнөөг хүртэл тодорхойгүй байна [66, 67]. Тархины харвалт болон мигрень бүхий өөр нэгэн эмгэг бол митохондрийн миопати+энцефалопати + лактик ацидоз + харвалт хамшинж (MELAS) бөгөөд митохондрийн ДНХ-ийн мутациар нөхцөлдөнө [66-68]. Энэ эмгэгийн үед голчлон мигрений хөдлөл удаан хугацаагаар үргэлжлэх нь энергийн солилцооны алдагдалтай холбоотой

Мигрень ба аутоиммун эмгэгүүд

Толгой өвдөлт нь аварга эст артериит буюу Хортоны эмгэгийн гол шинж тэмдэг боловч мигрень, тархины харвалт, ойгүйдэл нь антифосфолипид хамшинж, эсвэл антифосфолипид эсрэгбиеийн хамшинжийн(Hughes хамшинж) үед голчлон илэрнэ [69, 70]. Сүүлийн үеийн судалгааны үр дүнгээр мигреньтэй өвчтөнүүдэд фосфолипидийн эсрэгбие харьцангуй өндөр байх бөгөөд энэ нь дээрх хоёр эмгэгийн хооронд хамаарал байгааг нотолно [71].

Мигрень нь Шегрен хамшинжийн 52%-д ажиглагдсан байна. Мигрень-тест хөдлөлүүд хожуу эхэлж мэдрэхүй, хөдөлгөөний удаан хугацааны өөрчлөлт, мэдрэл-сэтгэцийн эмгэгтэй хавсран явагдах нь энэ хамшинжийн гол илрэл юм [72].

Тогтолцооны чонон яршилын хүндрэлээр үүссэн тархины олон голомтот шигдээс нь толгой өвдөлттэй хавсрах учир мигрений үеийн толгой өвдөлт эсэхийг ялган тогтооход бэрхшээл учирдаг [73]. Чонон яршилын үеийн толгой өвдөлтийн тухайд өвөрмөц бие даасан өвдөлт эсэх нь маргаантай. Энэ асуудлыг Мицикоста нарын 2004 оны (хяналттай болон хяналтгүй) судалгааны [74] нэгдсэн дүнгээр 35 судалгаанаас 8 судалгааны үзүүлэлтийг хэвлэлийн тоймтой харьцуулан авч үзэхэд, толгой өвдөлтийн олон улсын ангиллаар чонон яршилтай (57.1%) өвчтөний 5% толгой өвдөлттэй (мигрень 31.7%, хүчдэлийн толгой өвдөлт 23.5%) байжээ. Чонон яршилын үеийн толгой өвдөлтийн гарал үүслийн баталгаа, эмгэг физиологийн хүчин зүйл тодорхойгүй, чухамдаа тухайн өвчин, толгой өвдөлтийн

хоорондох хамаарлын нотолгоо өнөө хэр олдоогүй байна [75-78].

Эмгэг физиологийн үндэс

Мигрень ба тархины бусад эмгэгийн хоорондын хамаарлыг Mannix [77], Lipton, Silberstein [78] нар дараах байдлаар авч үзсэн:

1. Нэг эмгэг байдал нь нөгөө эмгэг байдлыг үүсгэнэ;
2. Дээрх хоёр эмгэг байдлыг үүсгэх нэг механизм нөлөөтэй;
3. Удамшлын хүчин зүйл нь хоёр, түүнээс ч олон мэдрэлийн эмгэг байдалд өртөмтгий болгоно;
4. Гадаад орчны хүчин зүйлс нь тархины үйл ажиллагааг дээрх эмгэг зэрэгцэн орших байдлаар өөрчилнө.

Мигрений дохио нь зарим тохиолдолд тархины ишемийн тохиоллын шууд шалтгаан болох хэдий ч, “мигреньт шигдээс” нь ишемийн үзэгдлийн эхний илрэл байх магадлалтай. Тархины шигдээсийн 17-34%-д толгой өвдөлт хавсардаг [26] бөгөөд толгой өвдөлтийн олон улсын 2013 оны ангилалд (код 1.4.3) мигреньт шигдээсийн оношийн шалгуурыг оруулсан байна. Гэхдээ мигреньт шигдээс нь мигрений үүдэлтэй харвалтын багахан хувийг эзэлдэг ч, мигрень тархины цус тасалдах харвалттай уялдах эмгэг физиологийн загвар нь юм. Мигрень мэдрэл-судасны эмгэг болохын хувьд түүний судас нөлөөт үр дагавар нь тархины эдэд ишеми үүсгээд зогсохгүй цусны бүлэгнэлтийг ч ихэсгэх нөлөөтэй [79]. Мигрений дохионы үе шатад тархины доторх судсууд агшиж, гавлын гаднах том судсууд өргөсөн, цусны урсгалын хурд удааширч, судас идэвхт пептид, цитокины ялгарал ихсэн, цусны молекулын наалдах урвал өрнөснөөр мигрений хөдлөлийн шатанд тархины шигдээс үүсдэг гэж үзэх үндэстэй [80].

Судасны эндотелийн үйл-ажиллагааны дуталнь мигрень, судасны эмгэгийн хоорондох холбоосыг бүрдүүлдэг байна [79]. Зарим судалгааны үр дүнгээр

мигреньтэй өвчтөнүүдийг мигреньгүй хүмүүстэй харьцуулахад эндотелийн хамааралт судасны тэлэгдэх чадвар бага, харин исэлдэлтийн стресс ихтэй байдаг ажээ. Энэ үүднээс авч үзэхэд мигрень нь судасны эмгэг болох нь тодорхой юм. Судасны эрсдэлт хүчин зүйлээс эндотелийн үйлийн гажиг болон таргалалт нь мигрений эмгэгжамд шууд нөлөөлөх хүчин зүйл болох хэдий ч, өмнө нь хийгдсэн судалгааны нотолгооноос харахад мигрень ба судасны эмгэгийн тохиоллын хоорондох хамаарал нь ялангуяа залуучуудад судасны эрсдэлт хүчин зүйлээс ангид бие даасан байх магадлалтай [33].

Мигрень нь тархины судасны эмгэгийн эрсдэлийг нэмэгдүүлэх бөгөөд тархины харвалтын цөөнгүй хувь залуучуудад тохиолддог нь мигрений артериопатитай холбоотой. Мигреньтэй өвчтөнд сийвэнгийн эластаз ихэссэн байх ба энэ нь судасны ханын хэвийн бус байдлыг илтгэх бөгөөд судасны хуулралыг ч үүсгэх талтай бол зарим судалгаагаар судасны хуулрал нь мигрений хөдлөлийг сэдрээдэг байна [57, 82, 83].

Нээлттэй зууван цонх нь мигрень, тархины харвалттай нөхцөлдөх биологийн механизм болно. Мигрень нээлттэй зууван цонхны хамаарал нь удамшлын хүчин зүйлтэй холбогдох бөгөөд нөгөө талаар нээлттэй зууван цонхны үед эндокардийн үйл-ажиллагааны алдагдал нь [84] артерийн судасны ханын сул байдлыг үүсгэн хуулралтад хүргэдэг. Иймээс мигреньтэй тохиолдолд удамшлын хүчин зүйл нь тархины харвалтад мэдрэг байдлыг өдөөдөг тухай Mannix судалгааны үр дүндээ тулгуурлан мэдээлсэн байна [77]. Мигрень ба харвалт нь дээр өгүүлснээр удамшлын васкулопатийн шинж тэмдгийг бүрдүүлдэг (CADASIL, MELAS- митохондрийн миопати, каналопати). Мигрень ба харвалтын хоорондох холбоог батлах нотолгоо хангалтгүй байгаа ч, одоогоор хараахан тогтоогдоогүй байгаа удамшлын хүчин зүйлс мигрень, харвалтын хам эмгэгийн үндэс болох магадлалтай. Виллисийн

цагаригийн анатомийн өвөрмөц хувилбар, нурууны артерийн дутуу хөгжил мигрень бүхий цөөнгүй өвчтөнд тохиолдох бөгөөд энэ нь тархины арын эргэлтийн дутлыг нөхцөлдүүлдэг байж болох юм [85].

Мигрень болон тархины харвалтын хоорондын хамааралд байгал орчны нөлөө, судас идэвхт эмийн бэлдмэлүүд (эргот, триптан) гаж нөлөөтэй эсэх нь асуулт хэвээр байна. Тохиолдол-хяналтын судалгаагаар эрготамин хэрэглэдэг хүмүүст тархины шигдээс үүсэх эрсдэл өндөр [86] байсан бол прифтаныхууд харвалттай статистик холбогдол бүхий хамаарал байгаагүй [87, 88].

Удамшлын болон удамшлын бус тромбофили нь мигрень, тархины харвалтын хам эмгэг үүсгэх таамаглал гарсан байна. Зарим судалгаагаар дохиот мигрений үед гомоцистеины түвшин өндөр гарч, C677 метилентетрагидрофолат редуктаз мутацийн (MTHFR) полиморфизм [89] илэрсэн ажээ. Түүнчлэн дохиот мигрень ба нээлттэй зууван цонхтой, C, S уургийн дутал бүхий тромбофилитэй өвчтөнд нээлттэй зууван цонх бөглөх заалттай гэсэн судалгааны мэдээлэл гарсан ч [53, 90] түүнийг тодруулах цаашдын судалгаа шаардлагатай.

Мигрень, тархины цус харвалт, стрессийн хамаарал

Мигрень тархины цус харвалттай холбоотой эсэхийг тайлбарласан хэд хэдэн таамаглал гарсны дотор судасны ханын өөрчлөлт (эндотелийн эсийн үйл алдагдах, судасны ханын эсэргүүцэл ихсэх), тромбоцитийн тоо цөөрөх, артери-венийн гажиг мигрений үед ховор тохиолдох ч, эдгээр нь нөлөөтэй гэсэн үзэл баримтлал нийтлэгджээ [57, 82, 83].

Нэг талаас стрессийн хүчин зүйл харвалтыг нөхцөлдүүлэх нь тодорхой бөгөөд нөгөө талаас стресс ба мигрений хамаарал бүр ч илэрхий гэдэг утгаар мигреньтэй өвчтөнд стресс нь тархины цус харвалтын эрсдэлийг мэдээж нэмэгдүүлнэ [91]. Бүр 22 орныг хамарсан “Interstroke” хэмээх тохиолдол-

хяналтын томоохон судалгаагаар харвалттай 3000 тохиолдлыг (цус тасалдах харвалт 78%, тархины цус харвалт 22%) хяналтын 3000 эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад нийгэм-сэтгэлзүйн стресс, харвалт (OR=1.30 95% CI 1.06-1.60), сэтгэл гутралын (OR=1.35, 95% CI 1.10-1.66) хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий хамаарал илэрсэн байна. Түүнчлэн хүн амд суурилсан удаан хугацааны судалгаагаар (Chicago Health and Aging Project) [93] Chicago хотод 65-аас дээш насны Африк гаралтай Америкчууд болон Испани бус цагаан арьстантай ярилцлага хийсэн судалгаагаар эрсдэлт хүчин зүйлсийг засварласны дараагаар стресс болон харвалтын үеийн нас баралтын хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий хамаарал гарч, энэ нь харвалтын хэлбэрээр дахин дүн шинжилгээ хийснээр тархины цус харвалтад стресс ихээхэн нөлөөтэй (OR =1.70; 95% CI 1.28-2.25) нь батлагдсан байна.

Мөн тохиолдол-хяналтын хоёр судалгаагаар [94,95] гарсан сэтгэл-биеийн болон сэтгэлзүйн дотоод стресс нь цус тасалдах харвалтын эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг гэсэн дүгнэлт нь стрессийн хүчин зүйлс тархины харвалтын эрсдэлт хүчин зүйл болохыг дахин баталжээ. Тиймээс бидний таамаглалаар стресс нь мигрень-өвдөлтийг сэдээгч хүчин зүйл болж, ялангуяа архаг мигрений үед стресс нь мигрень ба харвалт хоорондын хамаарлыг нөхцөлдүүлэх нөлөө учруулж байна. Толгой өвдөлтийн давтамж өндөр архаг мигрень нь тухайн өвчтөний зүрх-судас, бодисын солилцооны шинж төрх, атеросклерозын өндөр эрсдэлийг бүрдүүлнэ гэсэн зарим судалгааны [31] таамаглалыг батлах цаашдын судалгаа шаардлагатай.

Эмнэлзүйн менежмент

Хөгжилтэй орнуудад мигреньтэй хүмүүс толгой өвдөлтийн төвүүдийн хяналтад байдаг хэдий ч, зүрх-судас, тархи-судасны эмгэгийн урдчилан сэргийлэлтэд бага анхаарал тавьдаг байна. Мигрень, тархины харвалт хоёр хам эмгэг болохын хувьд эмнэлзүйн менежментэд анхаарал

хандуулах шаардлагатай. Дохиот мигрень нь цус тасалдах харвалтын нотолгоожсон эрсдэлт хүчин зүйл учир мигрень оношлогдсон өвчтөнд дүрст шинжилгээгээр, ялангуяа, тархинд лейкоараоиз (цайвар толботол) өөрчлөлт илэрсэн нөхцөлд судасны бусад хүчин зүйл байгаа эсэхийг тодруулах шаардлагатай. Мигрень бүхий хүмүүст засагдах эрсдэлт хүчин зүйлд нөлөөлөх эмийг хэрэглүүлэн, зан үйл, аж төрөлт, хоол хүнсний зохистой дэглэмийг мөрдүүлэх нь чухал.

Эмнэлзүйн хувьд сайн туршигдсан жишээнээс харахад мигрений хөдлөлийн дахилтаас сэргийлэх арга хэмжээний зэрэгцээ хавсарсан эмгэгийг илрүүлэн эмчлэх бодлогыг баримталдаг байна. Тухайлбал, артерийн гипертензийн үед ангиотензин хувиргагч ферментийг саатуулагч бэлдмэлийг хэрэглэх нь зохистой сонголт болох төдийгүй, мигрений урьдчилан сэргийлэлтэд ч сайн талтай [96]. Америкийн Зүрх-судас, Харвалтын нийгэмлэгээс [97] гаргасан цус тасалдах харвалтын 2023 оны удирдамжаар мигрений давтамж, харвалтын эрсдэл хооронд хамаарал байгаа учраас мигрений хөдлөлийг цөөрүүлэх эмчилгээ чухал хэдий ч, энэ нь өмнө нь хийгдсэн судалгаагаар батлагдаагүй байна. Гэвч дохиот мигреньтэй эмэгтэйчүүдэд жирэмслэлтээс хамгаалах бэлдмэл болон тамхи хэрэглэхгүй байхыг зөвлөх, дохиот бус мигреньтэй эмэгтэйчүүдэд судасны хам эрсдэлт хүчин зүйл, тромбофилийн байдлыг илрүүлэх шаардлагатай.

Мигрений үед тархины шигдээс үүсэх эмгэг физиологийн механизм яг тодорхой биш байгаа ч, ихэнх судлаачдын үзэж буйгаар судасны агшилтын улмаас үүсэх тархины гадрын саатлын тархалт, артерийн ханын өөрчлөлт ишемийн процессыг өдөөдөг хэмээн тайлбарлаж [98] байна.

Дүгнэлт:

Мигрень, тухайлбал дохиот мигрень ба цус тасалдах харвалтын хооронд хоёр чиглэлийн хамаарал байна. Мигреньтэй

өвчтөнд цус тасалдах харвалтын эрсдэлийн давтамж 2 дахин илүү болдохиот мигреньтэй эмэгтэй жирэмслэлтээс хамгаалах бэлдмэл хэрэглэдэг, тамхи татдаг тохиолдолд энэ эрсдэлийн давтамж 3-5 дахин нэмэгдэнэ. Мөн мигреньтэй эмэгтэйчүүдэд тархины цагаан бодист “чимээгүй” шигдээсийн голомт үүсэх нь бие даасан эрсдэлийн хүчин зүйл болдог.

Мигрень, ялангуяа, залуу эмэгтэйчүүдэд тархины цус харвалтын эрсдэлт хүчин зүйл болох нь тодорхой. Залуу насныханд мигрень нь тархины шигдээс үүсэхэд шууд хамааралтай хэдий ч, дохиот мигрень ба судасны уламжлалт эрсдэлт хүчин зүйл хооронд урвуу хамаарал байна.

Мигрень болон тархины харвалт хоорондын хамааралд нээлттэй зууван цонх, хүзүүний судасны хуулрал, судасны удамшлын эмгэгүүд нэмэлт хүчин зүйлийн хавсарсан нөлөөтэй. Хэдийгээр дохиот мигреньтэй хүмүүст нээлттэй зууван цонхны давтамж хяналтын эрүүл бүлгээс илүү тохиолдох боловч мигрень ба нээлттэй зууван цонх хоорондын хамаарлын асуудал маргаантай бөгөөд нээлттэй зууван цонхыг бөглөх нь мигрений урьдчилан сэргийлэлтэд зөвлөхгүй.

Мигрень ба цус тасалдах харвалтын хооронд эмгэг физиологийн тодорхой хамаарал байгаа тохиолдолд дохиот мигреньтэй өвчтөнд судасны уламжлалт бусад хавсарсан эрсдэлт хүчин зүйл байгаа эсэхийг тодруулан, илэрсэн нөхцөлд эмчилгээг оновчтой хийх шаардлагатай.

Номзүй

1. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* (2005) 330:63–5.
2. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* (2007) 27(3):193–210.
3. Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, Latte L, Russo M, Camarda C, et al. The PACE study: past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population. *Cephalalgia* (2012) 32(5):358–65.
4. Silva IR, Freitas GR. Migraine patients should be cautiously followed for risk factors leading to cardiovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr* (2013) 71(2):119–24.
5. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA* (1975) 231(7):718–22.
6. Дэлгэрмаа Ц. Залуу хүмүүст тохиолдох тархины цочмог шигдээсийн судалгаа. АУ-ны докторын диссертаци, 2018, х. 66-74.
7. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI camera study. *Cephalalgia* (2010) 30(2):129–36.
8. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* (2009) 339:b3914.
9. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* (2010) 123:612–24.
10. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke* (2013) 44(11):3032–8.
11. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* (2007) 38(9):2438–45.
12. Donaghy M, Chang CL, Poulter N, European Collaborators of the World

- Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2002) 73(6):747–50.
13. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* (2009) 73:581–8.
 14. Wolf ME, Szabo K, Griebbe M, Forster A, Gass A, Hennerici MG, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* (2011) 76:1911–7.
 15. International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* (2013) 33(9):629–808.
 16. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Kallela M, Meyer EL, et al. Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. *Eur J Neurol* (2011) 18(10):1220–6.
 17. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based epidemiology of vascular ageing-MRI study. *BMJ*(2011) 18(342):c7357.
 18. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* (2013) 81(14):1260–8.
 19. Дэлгэрмаа Ц, Цагаанхүү Г. Мигрений үед соронзон резонанст томографийн зураглалаар тархинд илрэх өөрчлөлт. “Монголын анагаах ухаан”, УБ, 2017, 1 (179):12-18.
 20. Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke* (2011) 42(4):1140–5.
 21. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* (2009) 301(24):2563–70.
 22. Kurth T, Kase CS, Schurks M, Tzourio C, Buring JE. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ* (2010) 24(341):c3659.
 23. Kuo CY, Yen MF, Chen LS, Fann CY, Chiu YH, Chen HH, et al. Increased risk of hemorrhagic stroke in patients with migraine: a population-based cohort study. *PLoS One* (2013) 8(1):e55253.
 24. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Risk of rupture of an intracranial aneurysm based on patient characteristics: a case-control study. *Stroke* (2013) 44(5):1256–9.
 25. Boussier MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* (2005) 4:533–42.
 26. Katsarava Z, Weimar C. Migraine and stroke. *J Neurol Sci* (2010) 299:42–4.
 27. Medina JL, Diamond S, Rubino FA. Headaches in patients with transient ischemic attacks. *Headache*(1975) 15:194–7.
 28. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* (1998) 97(18):1837–47.
 29. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* (2005) 64(4):614–20.
 30. Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol* (2011) 18(3):504–11.
 31. Tana C, Tafuri E, Tana M, Martelletti P, Negro A, Affaitati G, et al. New insights into the cardiovascular risk of migraine and the role of white matter hyperintensities:

- is gold all that glitters? *J Headache Pain* (2013) 14(1):9.
32. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Igl̄sias S, Alp̄rovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* (1995) 310(6983):830–3.
 33. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Casoni F, et al. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the Italian project on stroke in young adults. *Stroke* (2011) 42(1):17–21.
 34. Mancia G, Rosei EA, Ambrosioni E, Avino F, Carolei A, Dac̄t M, et al. Hypertension and migraine comorbidity: prevalence and risk of cerebrovascular events: evidence from a large, multicenter, cross-sectional survey in Italy (MIRACLES study). *J Hypertens* (2011) 29(2):309–18.
 35. Otgonbayar Luvsannorov, Byambasuren Tsenddorj, Dorjkhald Baldorj, Selenge Enkhtuya, Delgermaa Purev, Hallie Thomas, Timothy J Steiner. Primary headache disorders among the adult population of Mongolia: prevalences and associations from a population-based survey. *J Headache Pain*, 2019; 20(1):114.
 36. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* (2006) 67(2):252–7.
 37. Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. *Cephalalgia* (2009) 29(2):269–78.
 38. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Graziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* (2008) 337:a636.
 39. Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Neurology* (2005) 64(9):1573–7.
 40. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino G, Diener HC, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* (2007) 167(8):795–801.
 41. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* (2010) 74(8):628–35.
 42. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* (2008) 28(5):531–40.
 43. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* (1984) 59:17–20.
 44. Kurth T, Diener HC. Migraine and stroke: perspectives for stroke physicians. *Stroke* (2012) 43(12):3421–6.
 45. Brasselet C, Duval S. Which patent foramen ovale needs to be closed, and how? *Ann Cardiol Angiol* (2011) 60:366–72.
 46. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the northern Manhattan study (NOMAS). *Circulation* (2008) 118(14):1419–24.
 47. Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* (2013) 40(1):56–67.
 48. Wilmschurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* (2004) 90(11):1315–20.
 49. Arquizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke* (2001) 32(7):1563–6.

50. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol* (2010) 67(2):221–9.
51. Gori S, Morelli N, Fanucchi S, Gallerini S, Manca ML, Orlandi G, et al. The extent of right-to-left shunt fails to correlate with severity of clinical picture in migraine with aura. *Neurol Sci* (2006) 27(1):14–7.
52. Morelli N, Tartaglione A, Gori S, Maluccio MR, Cafforio G, Chiti A, et al. Migraine with aura and patent foramen ovale: which is their relationship? *Headache* (2008) 48(4):637–8.
53. Carroll JD, Carroll EP. Is patent foramen ovale closure indicated for migraine?: PFO closure is not indicated for migraine: “don’t shoot first, ask questions later”. *Circ Cardiovasc Interv* (2009) 2(5):475–81.
54. Vigna C, Marchese N, Inchingolo V, Giannatempo GM, Pacilli MA, Di Viesti P, et al. Improvement of migraine after patent foramen ovale percutaneous closure in patients with subclinical brain lesions: a case-control study. *JACC Cardiovasc Interv* (2009) 2:107–13.
55. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial. A prospective multicenter double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STAFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* (2008) 117:1397–404.
56. Berdat PA, Chatterjee T, Pfammatter JP, Windecker S, Meier B, Carrel T. Surgical management of complications after transcatheter closure of an atrial septal defect or patent foramen ovale. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2000) 20:1034–9.
57. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* (2011) 31:886–96.
58. Pezzini A, Granella F, Grassi M, Bertolino C, Del Zotto E, Immovilli P, et al. History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection. *Cephalalgia* (2005) 25(8):575–80.
59. Artto V, Metso M, Metso AJ, Putaala J, Haapaniemi E, Wessman M, et al. Migraine with aura is a risk factor for cervical artery dissection: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* (2010) 30(1):36–40.
60. Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, Dallongeville J, Engelter ST, Lyrer PA, et al. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology* (2012) 78(16):1221–8.
61. Jolobe OM. Stroke and familial hemiplegic migraine. *Lancet Neurol* (2012) 11(6):484.
62. Kurth T, Chabriat H, Boussier MG. Migraine and stroke a complex association with clinical implication. *Lancet Neurol* (2012) 11:92–100.
63. Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Dilekoz E, Joutel A, Moskowitz MA, Ayata C. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy syndrome mutations increase susceptibility to spreading depression. *Ann Neurol* (2011) 69:413–8.
64. Gunda B, Hervy D, Godin O, Bruno M, Reyes S, Alili N, et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke* (2012) 43(1):137–41.
65. Vahedi K, Massin P, Guichard JP, Miocque S, Polivka M, Goutieres F, et al. Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leuko-encephalopathy. *Neurology* (2003) 60(1):57–63.
66. Hottenga JJ, Vanmolkot KR, Kors EE, Kheradmand Kia S, de Jong PT, Haan J, et al. The 3p21.1-p21.3 hereditary vascular retinopathy locus increases the risk for Raynaud's phenomenon and migraine. *Cephalalgia* (2005) 25(12):1168–72.

67. Stam AH, Haan J, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Terwindt GM. Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalgia* (2009) 29(9):1006–17.
68. Pavlakis SG, Phillips PC, Di Mauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*(1984) 16:481–8.
69. Waldman CW, Waldman SD, Waldman RA. Giant cell arteritis. *Med Clin North Am* (2013) 97(2):329–35.
70. Hughes GR. Antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome): 10 clinical topics. *Lupus* (2010) 19(4):343–6.
71. Cavestro C, Micca G, Molinari F, Bazzan M, Di Pietrantonj C, Aloï R, et al. Migraineurs show a high prevalence of antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* (2011) 9(7):1350–4.
72. Escudero D, Latorre P, Codina M, Coll-Cantó J, Coll J. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* (1995) 146(4):239–42.
73. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* (2010) 28(1):61–73.
74. Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain* (2004) 127(Pt 5):1200–9.
75. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* (2009) 66(6):704–9.
76. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev* (2013) 12(4):463–6.
77. Mannix LK. Comorbidities of Migraine. National headache foundation; (2004).
78. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* (1994) 44(10 Suppl 7):S4–5
79. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Dalla Volta G, et al. The migraine-ischemic stroke relation in young adults. *Stroke Res Treat* (2010) 9(2011):304921.
80. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* (2002) 8(2):136–42.
81. Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Decreased endothelium-dependent vasodilatation in patients with migraine: a new aspect to vascular pathophysiology of migraine. *Coron Artery Dis* (2006) 17(1):29–33.
82. Debette S, Markus HS. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. *Stroke* (2009) 40(6):e459–66.
83. Tzourio C, El Amrani M, Robert L, Alpérovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol* (2000) 47(5):648–51.
84. Morelli N, Rota E. Migraine and patent foramen ovale: barking up the wrong tree? *Front Neurol* (2014) 5:99.
85. Cavestro C, Richetta L, L'Episcopo MR, Pedemonte E, Duca S, Di Pietrantonj C. Anatomical variants of the circle of Willis and brain lesions in migraineurs. *Can J Neurol Sci* (2011) 38(3):494–9.
86. Wammes-Van Der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HGM, Tijssen CC, Egberts ACG. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* (2006) 67(7):1128–34.
87. Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* (2004) 44(Suppl 1):S20–30.
88. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* (2004) 62(4):563–8.

89. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* (2006) 59(2):372–5.
90. Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Hennerici MG. Ischemic stroke in young adults: classification and risk factors. *J Neurol* (2012) 259(4):653–9.
91. Radat F. [Stress and migraine]. *Rev Neurol (Paris)* (2013) 169(5):406–12.
92. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* (2010) 376:112–23.
93. Henderson KM, Clark CJ, Lewis TT, Aggarwal NT, Beck T, Guo H, et al. Psychosocial distress and stroke risk in older adults. *Stroke* (2013) 44:367–72.
94. Egido JA, Castillo O, Roig B, Sanz I, Herrero MR, Garay MT, et al. Is psychophysical stress a risk factor for stroke? A case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2012) 83(11):1104–10.
95. Jood K, Redfors P, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Med* (2009) 1:53.
96. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia* (2012) 32(10):785–95.
97. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* (2011) 42:517–84.
98. Agostoni E, Aliprandi A. The complications of migraine with aura. *Neurol Sci*. 2006; 27 Suppl 2:91-95.

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор, профссор
Л.Отгонбаяр*