

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

АЛИДЖАНОВА Д.А. МАДЖИДОВА Ё.Н.

**КЛИНИКО - ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
(Монография)**

Ташкент – 2025 год.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель научно-технического совета
министерства здравоохранения**

_____ Ш.К. Атаджанов

«_____» _____ 2025 г.

АЛИДЖАНОВА Д.А. МАДЖИДОВА Ё.Н.

**КЛИНИКО - ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
(Монография)**

Ташкент – 2025 год.

Составители:

Алиджанова Д.А. – д.м.н., доцент кафедры «Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики» ТГМУ.

Маджидова Я.Н. – д.м.н., профессор зав. кафедрой «Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики» ТГМУ.

Рецензенты:

Эргашева Н.Н. – д.м.н., доцент кафедры «Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики» ТГМУ

Азизова Р.Б. – д.м.н., доцент кафедры «Неврологии и медицинской психологии» ТГМУ

Монография обсуждена и разрешена на печать протоколом № «дата».

Монография содержит достоверные результаты изменений иммунологического статуса при мигрени у пациентов детского и подросткового возраста, а также данные об эффективности включения в стандартные терапевтические мероприятия иммуномодулирующих препаратов при мигрени, что позволит снизить риск прогрессирования и хронизации цефалгии.

Монография предназначена для врачей неврологов и врачей смежных специальностей, а также для студентов магистратуры и клинических ординаторов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ig	– immunoglobulin (иммуноглобулин)
IL	– interleukin (интерлейкин)
TNF	– tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ГБ	– головная боль
ГБН	– головная боль напряжения
М	– мигрень
МКГБ	– международная классификация головной боли
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ПГБ	– первичная головная боль
СВД	– синдром вегетативной дистонии
СДВГ	– синдром дефицита внимания и гиперактивности
СИОЗС	– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТКДГ	– транскраниальная доплерография
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	– центральная нервная система
ЭЭГ	– электроэнцефалография
CD	– поверхностные дифференцировочные молекулы лейкоцитов
GCP	– good clinical practice (надлежащая клиническая практика)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность работы. Головная боль среди неврологических заболеваний считается одной из самых сложных патологий в детском и подростковом возрасте. Число людей, страдающих этим заболеванием, прогрессивно увеличивается. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «мигрень входит в список 19 заболеваний, вызывающих наибольшее социальную дезадаптацию пациентов, а среди детей школьного возраста частота головных болей варьирует от 5,9% до 82%»¹. Основной процент этих показателей составляет первичная головная боль – мигрень и головная боль напряжения. Установлено, что частота первичных головных болей увеличивается с возрастом: «к возрасту 3 лет ГБ отмечаются у 3-8% детей, к 5 годам – у 19,5%, к 7 годам – уже у 37-51,5%. Среди школьников 7-15 лет ГБ страдают от 26 до 82%»². Необходимо отметить, что осложнения первичных головных болей, а в частности мигрени, считается социальной проблемой.

Сегодня особое внимание уделяется исследованиям, направленным на выявление детских проблем здоровья, их ранней диагностике и тактике лечения с целью достижения высокой эффективности выявленной патологии. В связи с этим выявление причин и факторов риска возникновения головной боли у детей, определение частоты возникновения, факторов развития и профилактики осложнений заболевания, устранение нейропсихологической, нейровегетативной дезадаптации, выявление иммунологических нарушений при возникновении заболевания, а также совершенствование методов лечения и профилактики признаются актуальной проблемой. Клинико-неврологический подход к разработке комплекса мероприятий, направленных на оптимизацию ранней диагностики, лечения и профилактику осложнений с

¹OWH. World report on ageing and health: World Health Organization 2016.

²Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н. Первичные головные боли и сердечно-сосудистые нарушения у детей и подростков//Педиатрия–2014. – № 5. – С.101-108.

учетом иммунологических изменений у детей с головной болью, приобретает особый смысл.

В настоящее время иммунология является одной из наиболее активно развивающихся отраслей знаний, непрерывно расширяющей свои границы за счет внедрения в различные области клинической медицины (Карпова и др., 2011). В частности, иммунциты и их секреторные продукты принимают активное участие в регуляции механизмов физиологической и патологической боли, а также в реализации нейротропных эффектов ключевое значение имеют цитокин-опосредованные реакции (Hermann G.E. et al., 2005; Marchand F. et al., 2005; Watkins L.R. et al., 2005). В последние годы были изучены механизмы воздействия нервных и нейрогуморальных факторов на иммунную систему и обоснованы механизмы взаиморегуляции нервной и иммунной систем. В научном мире взаимосвязь нервной и иммунной систем фактически признается двунаправленной (Watkins L.R. et al., 1999), ведь продукты активированных иммунных клеток, поступая с кровотоком в мозг, изменяют нервную деятельность двусторонне, то есть продукт активированных иммунных клеток воздействует обратно в мозг, тем самым влияя на нервную активность. Показано, что продукты иммунокомпетентных клеток имеют психо- и нейротропную активность, влияют на физиологические механизмы памяти, регуляции сна и бодрствования, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, реализации стресс-реакции (Pedersen В.К., Hoffman-Goetz L. 2000; Жукова Е.Н. 2003; Сотников С.В., Степанюк В.Л., Умрюхин А.Е. 2009; Rains J.C., Penzien D.B., McCrory D.C., Gray R.N. 2005).

Иммунный ответ на антигены модулирует процессы в ВНС, в том числе поведение человека, изменение последнего имеет адаптивное значение при активации иммунной системы (Маркова Е.В. 2010). По данным исследований последних десяти лет, часто отмечается связь головной боли и инфекционных процессов. Высокая частота субклинических и клинических инфекций чаще выявлялась у пациентов с диагнозом мигрень. Однако патохимизм иммунологических процессов, протекающих в организме, и взаимосвязь

вирусной и бактериальной отягощенности организма с мигренью и другими видами головных болей требует их дальнейшего изучения.

Таким образом, в настоящее время, несмотря на то что частота первичных головных болей у детей высока, научных исследований, посвященных данной проблеме очень мало, а работ по определению степени корреляции изменений иммунной системы при данной патологии у детей и подростков, вовсе нет. Определение степени клинико-неврологических, иммунологических нарушений первичной головной боли у детей будет способствовать профилактике осложнений, обусловленных данной патологией, открытию новых диагностических возможностей и разработке эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ И РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ЕЁ ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ

§1.1. Эпидемиологии, клинические проявления, течение и особенности диагностики мигрени у детей и подростков

В настоящее время, проблемам здоровья, его сохранения и восстановления, уделяется особо важное значение. Это продиктовано тем, что состояние здоровья нации считается основным критерием безопасности страны, а охрана здоровья детей и обеспечение их нормального развития - одно из ведущих приоритетных направлений государственной политики в организации здравоохранения [9; 176с., 34; 272с.]. Результаты многолетних исследований свидетельствуют о выраженном росте распространенности функциональных нарушений и хронических заболеваний у детей [29; с. 18-22, 43; с.14-19]. В настоящее время только 5% детей старшего подросткового возраста можно считать абсолютно здоровыми, у 60% учащихся выявляются хронические заболевания [9; 176с., 34; 272с., 55; с.3-5].

Одно из ведущих мест в структуре функциональных нарушений и хронической патологии занимают заболевания нервной системы [29; с. 18-22, 9; 176с.]. Это связано с тем, что многие соматические заболевания неврогенно обусловлены, а поражения внутренних органов (сердца, почек, поджелудочной железы и т. д.) ведут к изменениям нервной системы [12; 286с.].

На сегодняшний день на первое место выступают так называемые болезни регуляции (или дизрегуляции) - это большой класс заболеваний, определяющий значение, в патогенезе которых имеют функциональные неврогенные расстройства органов и систем при отсутствии первичной структурной патологии по типу нейровегетативных нарушений [45; 216с.].

Проблема ГБ в современной неврологии остается одной из ведущих [17; с. 7-9, 69; с.211-227]. ГБ (ГБ) является также одной из наиболее частых жалоб детей любого возраста, по поводу которой родители обращаются к врачу. Широкий спектр заболеваний, сопровождающихся ГБ, многообразие их клинических проявлений, нередкое упорство течения отражают актуальность проблемы ГБ в педиатрии и неврологии [3; 200с., 6; с. 13, 17; с. 7-9, 46; с. 83-86, 93; с.30060-30066].

По мнению большинства исследователей, эпизоды ГБ встречаются у 40% детей, а у подростков - в 75-80% случаев, у 30% больных ГБ носит хронический характер, что ведет к ухудшению качества жизни ребенка: снижению памяти, внимания, работоспособности. ГБ тяжело переносится детьми, сказываются на их настроении, поведении, учебе и профессиональной ориентации, что имеет не только медицинское, но и социальное значение [6; с. 13, 7; с. 91-96].

Наиболее частыми видами ПГБ являются мигрень и ГБ напряжения [31; с. 47-51, 32; с. 4-8], причем у 15% пациентов первые приступы возникают в возрасте до 10 лет [16; с. 13-23, 3; 200с.].

Несмотря на значительную распространенность различных форм ГБ у детей, до настоящего времени недостаточно разработаны патогенетический

значимые маркеры возникновения приступов ГБ у детей и критерии эффективности лечебно-диагностических алгоритмов при различных формах цефалгий [3; 200с.].

У пациентов с ГБ в 41,6% случаев заболевание сопровождалось одним из коморбидных состояний (бронхиальная астма, частые простудные заболевания, анемия, избыточный вес, желудочно-кишечные расстройства, ранние менархе), тогда как среди пациентов, не страдающих ГБ, как минимум, одно из этих состояний наблюдалось лишь в 25% случаев [157; с. 66-70]

Как отмечает Аникина О.И. и соавторы, уделяют особое внимание изучению вариантов коморбидности мигрени у детей. В проспективном исследовании с участием 32 детей в возрасте от 8 до 17 лет, из которых 50% детей страдали мигренью без ауры и 50% мигренью с аурой, проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, особое внимание уделялось семейному анамнезу, наличию отягощенного перинатального анамнеза [4; с. 24-26]. При этом у детей с мигренью без ауры приступ ГБ характеризовался кратковременностью (2-3 часа) – у 75,3% детей; высокой частотой (1-2 раза в неделю) - у 40,2% детей; выраженной интенсивностью, требующей прекращения любой деятельности- у всех детей. Начало заболевания у таких детей отмечается в возрасте 5-9 лет – у 80,5 %; наличие перинатальной патологии – у 30,6%. Отягощенный наследственный анамнез наблюдался в 50,4% случаев. Обследование детей, страдающих мигренью с аурой, показало, что начало заболевания приходится на пубертанный период (81,3%), приступы ГБ характеризуются полиморфностью клинической картины, отягощенный перинатальный анамнез отмечается у 70,7% детей, отягощенный наследственный анамнез у 43,4% детей [50; с. 90-98, 79; с. 62-65].

Следует отметить, что наиболее часто (у 94,2% исследуемых) мигренозным приступам сопутствовала вегетативная дисфункция. Она проявлялась такими симптомами, как тремор век, пальцев вытянутых рук, дистальный гипергидроз, плохая переносимость жары, транспорта. Также у

таких детей была выявлена склонность к кинетопатии (у 43,4%) [11; с. 7-12, 69; с. 211-227, 83; с. 108-109].

Довольно часто (у 65,6% детей) отмечалась ГБ напряжения, которая преимущественно характеризовалась эпизодами цефалгии двусторонней локализации, умеренной интенсивности, давящего характера, без тошноты и рвоты, продолжительностью в несколько часов [62; с. 43-47]. Прослеживалась связь с эмоциональным и психическим напряжением. У 28.2% детей было отмечено пароксизмальное головокружение (одинаковой частоты у детей, страдающих мигренью с аурой и без) [11; с. 7-12, 14; с.60-63, 21; с.8-9, 22; с. 8-9, 83; с. 108-109]. Проведенные исследования отчетливо указывают на заинтересованность неспецифических систем мозга, входящих в состав лимбико-ретикулярного комплекса, который, как известно, регулирует вегетативно-висцеральные функции, поведенческие реакции, отвечает за эмоциональную сферу и контролирует системы, обеспечивающие сон и бодрствование, внимание и процессы памяти [12; 286с.].

Патогенез цефалгий сложен и до конца не изучен. В этиопатогенезе цефалгии у детей источником боли могут служить участки твердой мозговой оболочки; артерии основания мозга и внутричерепные артерии; ткани, покрывающие череп; нервы (среди них черепные нервы – тройничный, языкоглоточный, блуждающий, а также первый и второй шейные спинномозговые корешки [14; с. 60-63]. Морфофункциональной основой периферического отдела системы, ответственной за болевую чувствительность, являются тройничный нерв и ядро его спинномозгового пути. Болевыми рецепторами обладают твердая мозговая оболочка и крупные кровеносные сосуды, а также чувствительные окончания волокон второго шейного корешка спинного мозга. Описанные системы формируют различные варианты ГБ [28; с. 33-38, 29; с. 18-22, 138; с. 401].

Возникающая боль рассматривается нарушением перцепции обычно безболезненных афферентных стимулов от краниоваскулярных структур, что

вызвано развитием периферической или центральной сенситизации (патофизиологическими маркерами патологической боли) [201; с. 287-295].

Сенсорные нейроны менингеальной оболочки имеют сходство с ноцицептивными нейронами других областей нервной системы, обладают хемосенситивностью и сенситизацией. При мигрени развитие периферической сенситизации (интракраниальных ноцицепторов менингеальных оболочек и кровеносных сосудов, первичных болевых нейронов в узле тройничного нерва) в приступе ГБ связано с увеличением провоспалительных медиаторов, экстравазацией белков плазмы при дилатации церебральных и менингеальных сосудов. Интракраниальная механическая стимуляция вызывает периферическую сенситизацию, поэтому усиливается ГБ в приступе мигрени при кашле, наклонах и рутинной физической активности, вследствие небольшого повышения внутричерепного давления и легкой механической стимуляции интракраниальных ноцицепторов [127; с. 182-191].

Пульсирующая ГБ - следствие периферической сенситизации, но центральная сенситизация влияет на лечение триптанами и прогрессировании мигрени [109; с. 7-15]. Существуют также «общие» причины ГБ: лихорадка, вирусемия, гипоксия, гипокапния, артериальная гипертония, аллергия, анемия, а также действие сосудорасширяющих веществ (нитритов, угарного газа и т.д.) [28; с. 33-38, 29; с. 18-22].

Также, по мнению отечественных авторов одной из причин развития Мигрени может быть неспецифическая дисплазия соединительной ткани (нДСТ), а также мутация в генах металлопротеиназ MMP3, MMP9, гена васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF -A), гена коллагена Col 4a1, отвечающего за патологию коллагена в базальной мембране [77; с. 37-40, 78; с. 82-84].

§1.2. Клинико-функциональная характеристика мигрени и ГБ напряжения у детей в возрастном аспекте

Мигрень относится к одной из самых частых форм первичных цефалгий в детской популяции. У детей 7-летнего возраста её распространенность составляет от 1,2 до 3,2% (у мальчиков несколько выше, чем у девочек), тогда как между 7 и 11 годами распространенность мигрени колеблется в пределах от 4 до 11% (примерно одинаково у детей обоих полов), а в подростковом возрасте (около 11 лет) распространенность мигрени достигает 8-23% (у девочек больше, чем у мальчиков) [111; с. 488-491]. Анализ ПГБ у 9000 детей школьного возраста, проведенный В.Вилле [111; с. 488-491], показал высокую распространенность мигрени (от 3 до 11%) у детей и подростков и значительную вариабильность типов её течения в разные периоды жизни. Проспективное 40-летнее наблюдение за пациентами с ПГБ выявило, что около половины пациентов с мигренью к 50-летнему возрасту продолжали испытывать приступы мигрени, и в большинстве случаев отмечались длительные (от нескольких месяцев до 15 лет) периоды полной ремиссии заболевания [111; с. 488-491].

Применение критериев Международной классификации ГБ первого пересмотра (1988) на примере 2165 детей в возрасте от 5 до 15 лет показало, что распространенность мигрени имеет место в 10,6% случаев, причем в 7,8% случаев имели мигрень без ауры и в 2,8% случаев – мигрень с аурой [90; с. 1088-1097]. Среди 298 детей с ГБ наиболее частыми были мигрень без ауры (50,8%), возможная мигрень (14,1%), мигрень с аурой (11,1%) частая эпизодическая ГБН (ГБ напряжения) (7,5%), а в 6,8% случаев были выявлены анальгетик-индуцированные ГБ. У 73,4% детей отмечался семейный анамнез мигрени. Детальное изучение клинических характеристик больных с мигренью показало, что ГБ в основном билатеральные (78,1%), чаще в лобной области (62,4%). Симптомы ауры выявлены у 19,9% детей. Для них характерны сопровождающие симптомы: тошнота отмечали 54%, рвота – 37,5%, фотофобия – 61,6%, фонофобия – 59,2% больных. Мигрени у детей характерно множество вегетативных проявлений в приступе: побледнение

лица – у 76,2%, слезотечение – у 3,8%, покраснение лица – у 3,5%, один вегетативный симптом – у 79,6% детей [63; 204с., 31; с. 47-51, 126; с.17].

В детском возрасте другой спектр коморбидных нарушений, ведущими были желудочно-кишечные расстройства, абдоминальная боль, астения, головокружение, нарушения сна, синдром гиперактивности, аллергические заболевания, синдром укачивания, парасомнии [58; с. 27-31]. Мигрени чаще возникают в осенне-зимний период с пиком в ноябре-декабре [70; с. 32-36].

У детей длительность приступа составляет 1-72 ч. Если ребенок засыпает во время приступа мигрени и просыпается без ГБ, то длительность приступа считают равной продолжительности сна. У детей младшего возраста мигренозные боли в основном имеют двусторонний характер; односторонняя боль появляется в подростковом или юношеском возрасте. Боль локализуется в лобной части и очень редко бывает пульсирующей. О наличии у детей фото- и фонофобии можно догадаться лишь по поведению [11; с. 7-12]. В детском возрасте затруднено выявление обычных триггеров. Наиболее часто констатируемые триггеры у детей: неадекватный или нарушенный сон, нерегулярный прием пищи, стресс, изменения погоды, яркий свет и громкие звуки. Самым частым фактором облегчения является сон. В подростковом возрасте у девочек приступы ГБ могут быть связаны с менструацией [11; с. 7-12].

У детей наиболее распространена мигрень без ауры, а при мигрени с аурой наиболее частый тип – зрительная аура. Типичные симптомы зрительной ауры - ярко окрашенные вспышки, движущиеся огоньки или шары, а также туннельное зрение, реже бывают скотомы, нарушения ролей зрения или фортификация. Длительность ауры колеблется в пределах 20 минут. В приступе мигрени дети бледные, неподвижные и предпочитают уединение. Часто встречается потеря аппетита, тошнота, рвота и нарушение переносимости света, шума, запахов и физической активности. Могут быть головокружение, боли в животе и в конечностях [150].

Пульсирующий характер ГБ сложно выявить, особенно у детей младшего возраста, встречается у 21,4% пациентов 7-11 лет, и 67,7% детей 12-17 лет, до 30% детей затруднялись объяснить качество боли, 16% детей с мигренью отметили сжимающую боль. P.Anttila с соавт. [99; с. 401-408] обращали внимание на наличие у детей при мигрени болей, свойственных ГБН (давящих в 36,5% случаев, сжимающих – в 19,7%). Подростки в 2 раза чаще младших детей указывали на трансформацию пульсирующей цефалгии в раскалывающую и/или распирающую боль во время приступа, что характерно для взрослых, и является патофизиологической динамикой приступа мигрени, но у детей нельзя назвать типичной.

Интенсивность ГБ бывает значительной (около 8,8 баллов по визуально-аналоговой шкале). Большинство детей во время приступа мигрени стремились лечь, отказывались от игр или просмотра телепередач, в отличие от детей с ГБН. Данные об интенсивности мигрени, как и ГБН, у детей в научных публикациях широко варьируют: тяжелая степень – 23 - 83%, средняя – 17 - 61% случаев [58; с. 27-31, 131; с. 1259-1263, 203; с. 375-382].

Сопровождающие симптомы характерны для мигрени, они встречаются у всех больных. Дигестивные расстройства характерны в младшем возрасте, а гиперестезии – в старшем. У подростков приступу мигрени периодически сопутствуют вегетативные расстройства – ощущение «нехватки воздуха», сердцебиение, дистальный или диффузный гипергидроз, бледность кожных покровов, похолодание кистей и стоп, иногда панические атаки (вегетативная или «паническая» мигрень по А.Вейну) [12; 286с.]. Встречаемость сопутствующих симптомов при мигрени у детей контрастна: тошнота - в 32-78% случаев, рвота – в 16-59%, фонофобия в 18,4-88% [90; с. 1088-1097].

По данным И.Г. Измайловой при сравнении клинических особенностей ПГБ у детей отмечено, что локализация и характер боли при мигрени могут быть типичные для ГБН паттерны и, наоборот, при ГБН возможно появление признаков, характерных для мигрени. ГБ в детском возрасте характеризуется отсутствием стереотипности приступов, более характерным для

эпизодической формы ГБН у детей младшего возраста. Также, автором было отмечено что, у одного и того же больного приступы могут варьировать по интенсивности, характеру, продолжительности, сопровождающим симптомам; младшие дети в 4 раза хуже старших дифференцируют качественные и количественные характеристики ГБ. Ученные отмечают, по мере накопления опыта ГБ, к старшему подростковому возрасту формируются патогномоничные паттерны качества боли. У детей 7-11 лет с ГБН высокая специфичность выявлена для качества боли (сжимающая, давящая) и её интенсивности (средняя). Чувствительность была высокая для локализации (двусторонняя) и средней интенсивности. При суммировании показателей давящего и сжимающего характера боли возрастала чувствительность критерия качества боли (78,3; Se=0,78) без потери его специфичности (83,3%; Sp=0,83) [30; 199с.].

Результаты исследований показывают, что у детей младшего возраста наибольшую значимость в дифференциальной диагностике имеют оценка выраженности боли, сопровождающих симптомов, усиление от обычной физической активности. Авторами было отмечено, что значение диагностического критерия "локализация боли" у детей с ГБН и мигренью неоднозначно: при ГБН двусторонняя локализация боли при высокой чувствительности малоспецифична в связи с нечастой гемикранией у детей. Было указано, что односторонняя боль высоко специфична для мигрени, но чувствительность этого критерия невелика. У детей 7-11 лет чувствительность критерия «локализация боли» для мигрени составляла 30,9% (Se=0,31), специфичность – 87% (Sp=0,87); у детей 12-17 лет – 57% (Se=57) и 84,7%(Sp=0,85). [30; 199с.].

Сенситивность паттерна «характер (качество) боли», по разным данным [140; с. 864-872], колеблется от 36 до 86%. В исследовании, проведенном Измайловой И.Г. и Белопасовым В.В. [31; с. 47-51], пульсирующая боль имела место у 21,4% детей 7-11 лет и у 67,7% детей 12-17 лет с мигренью. Специфичность пульсирующей боли высокая – 92,9-97,6%. При отсутствии

пульсации диагноз ставится при наличии двух из следующих признаков: односторонняя боль, выраженная интенсивность, усиление при физической активности [31; с. 47-51].

Усиление ГБ при физической нагрузке у детей и подростков, страдающих мигренью, варьирует от 29 до 81% [99; с. 401-408, 103; с. 903-908], это высоко специфичный и чувствительный критерий. Без этого признака диагноз мигрени выставляется при наличии двух из следующих характеристики: пульсирующая боль, односторонняя локализация, выраженная интенсивность.

В детском возрасте при диагностике мигрени чаще всего не выполняется критерий «Продолжительность приступов» [131; с. 1259-1263, 181; с. 1309-1316]. Временной диапазон мигренозной атаки у детей установлен в интервале от 2 до 48 ч. P.Winner с соавторами предложили минимальные временные рамки продолжительности мигренозного приступа у детей расширить до 1ч. Другие исследователи [182; с. 386-394] полагают, что у небольшой части детей (1,8-2,3%) ГБ может продолжаться до 3 суток. Измайлова И.Г. и Белопасов В.В. [32; с.4-8] установили продолжительность отдельных приступов мигрени 1-2 ч. у 21% детей 7-11 лет и 13% детей 12-17 лет. Подтвердить мигренозное происхождение ГБ при непродолжительных приступах позволяет ведение "Дневников ГБ" и наличие двух из следующих признаков: пульсирующий характер, односторонняя локализация, выраженная интенсивность, усиление боли при физической активности, наличие во время приступа ГБ рвоты и положительный наследственный анамнез по мигрени (77,8%) [178; с. 455-459].

Таким образом, определение ГБН и мигрени у детей и подростков основывается на оценке клинического интервью и дневниковых записей при учете адаптированных диагностических критериев. Неврологический осмотр и дополнительное обследование (компьютерная/магнитно-резонансная томография, ультразвуковая томография, электроэнцефалография) служат исключению симптоматического генеза цефалгии [137; с. 143-147].

§1.3. Современные представления о роли иммунного статуса в

патогенезе первичных головных болей

В последние годы особое внимание уделяется эндотелий-зависимым факторам, которые, регулируя местный сосудистый тонус, участвуют в развитии системных гемодинамических реакций. Динамический баланс констрикторных и релаксирующих факторов, секретируемых эндотелием, оказывает наиболее значимое влияние на цереброваскулярный тонус и мозговое кровообращение, что представляет особый интерес для исследований у детей с различными формами цефалгий. Одним из основных регуляторов тонуса мозговых сосудов является эндотелиальный релаксирующий фактор — оксид азота (NO), который участвует в процессах вазорелаксации и обладает широким спектром биорегуляторного действия [37; с. 264-266]. Несмотря на огромный интерес отечественных и зарубежных исследователей к изменениям клеточного и гуморального иммунитета, сопровождающим различные патологические состояния, иммунологические аспекты патогенеза первичных цефалгий (аутоиммунный компонент и т.д.) в литературе практически не обсуждаются, хотя известна тесная взаимосвязь КМОА-рецепторов с иммунологическими показателями. В связи с этим представляет значительный интерес изучение иммунного статуса пациентов с ПГБ [33; с. 333-339, 36, 118; с. 245-248, 166; с. 521-532].

ПГБ раньше рассматривались как функциональные страдания, нуждающиеся лишь в симптоматической терапии, то сейчас взгляды кардинально поменялись – ПГБ уже считают прогрессирующими заболеваниями, так как уже доказаны изменения мозга в виде снижения плотности серого вещества ряда корковых и стволовых зон [33; с. 333-339]. Важной задачей является выявление факторов и механизмов хронизации ПГБ. Взаимосвязь и взаиморегуляция нервной и иммунной систем является теоретической основой изучения роли иммунных механизмов в формировании ПГБ. Медиаторы ГБ, в частности серотонин, субстанция P, кальцитонин-ген-связанный пептид, обладают иммуотропными эффектами. Секреторные продукты иммуноцитов оказывают влияние на возникновение ПГБ:

гипервозбудимость коры, периферическая и центральная сенситизация, нейрогенное воспаление [41; с. 43-48]. Следовательно, имеется возможность изменения течения ПГБ под влиянием дисбаланса в иммунной системе, а мигрень способствует развитию иммунных нарушений.

Целью исследования Карповой М.И. с соавторами было изучение состояния иммунной системы при ПГБ и оценка роли в патогенезе заболевания нейтрофилов [37; с. 264-266]. В нем установлено, что при ПГБ высока распространенность сопутствующих соматических расстройств, среди которых преобладают хронические, рецидивирующие инфекционно-воспалительные и аллергические заболевания. Исследование установило, что частота встречаемости лиц с клиническими проявлениями иммунной недостаточности среди сельских жителей Южного Урала составило 5,9 % [76; 352с.]. По результатам медицинских осмотров персонала Красногорского филиала ООО «Уралтрансгаз» клинические проявления иммунопатологии выявлены у 44,7% [10; 46с.]. Н.Н. Абрамова [11; с. 7-12], при проведении медицинских осмотров студентов выявляла инфекционный синдром у 12,1% обследованных. Последнее исследование затронуло группу населения, наиболее сходную с обследованными больными ПГБ, применены идентичные методологические подходы в той же лаборатории. Исходя из этого сделан вывод: частота встречаемости клинических проявлений иммунопатологии у больных эпизодической ГБН сопоставима для популяции. У больных мигренью повышена восприимчивость к инфекциям, а излечение воспалительных заболеваний облегчает течение ГБ [56; 368 с.]. Определенную роль очаги хронической инфекции в верхних дыхательных путях и при хронических заболеваниях полости носа играют в развитии сенситизации сенсорных афферентов тройничного нерва [33; с. 333-339]. Имеется исследование о сочетании ассоциации хеликобактерной инфекции и мигрени [195; с. 59-62]. В.Е. Казмирчуком и Д.В. Мальцевым у 91,6 % больных тяжелой мигренью без ауры при исследовании слюны выявлена герпетическая инфекция верхних дыхательных путей, у 84% обследованных герпетические

инфекции проявлялись клинически в виде воспалений верхних дыхательных путей, которые характеризовались продолжительным анамнезом, частыми и затяжными обострениями [33; с. 333-339]. Частота случаев аллергии и астмы больше у людей, страдающих ГБ [42; 25 с., 109; с. 7-15]. ГБ без ауры достоверно чаще, чем в среднем в популяции, сочетается с аллергией и холециститом, признавая эти заболевания коморбидными мигрени [42; 25 с.].

Современные достижения иммунофармакологии открывают новые подходы к лечению ПГБ. При ПГБ обнаружены признаки иммунодефицита с изменением соотношения субпопуляций лимфоцитов, нарушением функциональной активности нейтрофилов, снижением уровня IgG, дисбалансом цитокинов. Более выраженные изменения при мигрени и ГБН связаны с преобладанием лиц с клиническими признаками патологии иммунной системы по сравнению с группами больных эпизодическими ГБ. Наибольший интерес прикован к исследованию цитокинового статуса, цитокины рассматриваются иницирующими и патогенетическими факторами различных вариантов ГБ. Они участвуют в развитии нейрогенного воспаления, стимулируют синтез простагландинов и лейкотриенов, продукцию NO моноцитами, тромбоцитарную активацию, регулируют высвобождение вазоактивных веществ, провоцируют сенситизацию ноцицептивных нейронов [113; с. 287-291, 118; с. 245-248]. Содержание цитокинов в периферической крови можно расценить лабораторным маркером иммунодефицитного состояния и/или аллергического заболевания. Выявление дисбаланса цитокинов у больных ПГБ, при отсутствии клинических признаков иммунных расстройств, позволяет предположить, наличие доклинической стадии иммунопатологии, где цитокины выступают в качестве патогенетических факторов цефалгий. Наличие выраженных иммунных расстройств свидетельствует об участии иммунных механизмов в хронизации ПГБ. ПГБ и хронические воспалительные и аллергические заболевания, как фактор хронизации цефалгий, чрезвычайно важен, так как диагностика и лечение этих патологий призваны повысить эффективность лечения ПГБ.

§1.4. Критерии дифференциальной диагностики и терапии мигрени у детей

Мигрень - заболевание, предположительно связанное с дисфункцией вазомоторной регуляции и проявляющееся приступами ГБ, обычно пульсирующего характера, часто сопровождающейся тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией. Это часто встречающееся заболевание головного мозга, имеющее наследственную природу [3; 200 с., 5; с. 110-114]. По данным различных популяционных исследований, распространенность мигрени колеблется от 0,7 до 22 % [7; с. 91-96]. По результатам исследований Т.С Мищенко распространенность заболевания в общей популяции достигает 5–25 % среди женщин и 2–10 % среди мужчин. По результатам исследований ряда авторов чаще заболевание начинается в детском и подростковом возрасте: пик заболеваемости мигренью без ауры приходится на возраст 10–11 лет среди мальчиков и 14–17 лет среди девочек. По данным ВОЗ, мигрень находится в списке 20 заболеваний, максимально нарушающих социальную адаптацию пациентов [50; с.90-98]. Мигрень поражает преимущественно молодых людей трудоспособного возраста и влияет на самые различные стороны жизни пациента - взаимоотношения в семье, карьерный рост, трудоспособность, может быть причиной временной нетрудоспособности и т.д. [3; 200 с., 55; с.3-5]. Т.С Мищенко в своих научных работах отмечает что, долгое время симптомы мигрени связывали исключительно с изменением тонуса сосудов: ауру — с сужением внутримозговых артерий, боль — с расширением артерий твердой мозговой оболочки. Также автором был указан что, что важное значение в патогенезе боли имеет активация нейронов ядра тройничного нерва, образующих тригеминоваскулярную систему. Автор это объясняет, что в инициации приступа важную роль играет активация серотонинергических нейронов ядер шва, который возможно, инициирует волну функциональной инактивации нейронов коры, которая, предположительно, лежит в основе ауры. Эта волна движется от затылочной коры кпереди, сопровождаясь вторичным снижением кровотока. В патогенезе

мигрени важное место занимает наследственная предрасположенность, в виде наследственной митохондриальной дисфункции, нарушающей метаболизм в корковых нейронах [50; с.90-98]. Ученые обсуждали вопрос о том, что мигрень может быть фактором риска развития мозгового инсульта. По их данным, приступ мигрени сопровождается расширением сосудов твердой мозговой оболочки, в иннервации которых участвуют волокна тройничного нерва (ВТН). Вазодилатация и ощущение боли во время приступа мигрени обусловлены выделением из окончаний ВТН болевых нейропептидов - вазодилататоров, важнейшим из которых является пептид, связанный с геном кальцитонина [50; с. 90-98]. По данным последних исследований, механизм такой активации связан с тем, что у больных мигренью имеется повышенная чувствительность ВТН, с одной стороны, и повышенная возбудимость коры головного мозга — с другой [50; с. 90-98]. Патофизиологические механизмы мигрени связаны с развитием асептического нейрогенного воспаления, высвобождением простагландина E2 (ПГЕ2) и оксида азота, которые оказывают непосредственное влияние на периваскулярные ноцицепторы [70; с. 32-36]. Лечение мигрени включает немедикаментозные и фармакологические методы, направленные на облегчение ГБ и симптомов, сопровождающих мигрень, профилактику повторных ГБ и возвращение пациента к обычной жизнедеятельности, а также минимальное использование лекарственных средств [50; с. 90-98].

Патофизиологические особенности трех разновидностей ГБ у детей оказывают влияние на различные подходы к лечению [25; 56 с.].

Для классической мигрени характерны две фазы приступа: в первой фазе возникает сосудистый спазм, вызывающий церебральную ишемию в различные очаговые симптомы, запускающие приступ; во второй фазе (транскраниальной и экстракраниальной вазодилатации) начинается пульсирующая ГБ, которая распределяется в области иннервации тройничного нерва и верхних цервикальных корешков [77; с. 37-40]. При мигрени с аурой в механизме развития ГБ задействована пароксизмальная деполяризация

нейронов коры головного мозга. В области распространения волны возникают глубокие изменения ионного распределения, приводящие к снижению уровня мозгового кровотока. Церебральная ишемия является результатом констрикции артериол [77; с. 37-40]. Факторы, запускающие механизм распространяющейся кортикальной депрессии, весьма многочисленны. При простой мигрени (без ауры) отсутствуют значимые изменения мозгового кровотока, а сами механизмы её развития труднообъяснимы [76; 352 с., 80; с.197-198]. Помимо сосудистых изменений (характерных для классической мигрени), при простой мигрени отмечаются нарушения метаболизма и концентрации нейротрансмиттеров (серотонина и его метаболитов) [48; с. 189].

Причиной развития мигрени могут служить простагландин E1, тирамин или фенилэтиламин (два последних амина содержатся в шоколаде и сыре [57; с. 35-37, 67; с. 40-44].

Ещё большее значение у детей при терапии мигрени имеет модификация стиля жизни и применение нефармакологического лечения. Даже детям с редкими приступами ГБ рекомендуют соблюдать режим сна и отдыха, питания, адекватность умственных и физических нагрузок, исключение триггерных факторов. У детей особо эффективны биологическая обратная связь (с контролем ЭМГ-характеристик, кожной температуры), релаксационный тренинг, прогрессирующая мышечная релаксация, аутогенная тренировка, а также когнитивно-поведенческие и психотерапевтические методы лечения [86; с. 165-166].

У детей младше 15 лет наиболее распространенные и достаточно эффективные препараты для купирования приступа мигрени – парацетамол (10-15 мг/кг через каждые 4-6 ч.) и ибупрофен (4-10 мг/кг через каждые 6-8 ч.), они имеют благоприятное соотношение эффективности и безопасности [160; с. 31-33, 203; с. 375-382]. При резистивным к терапии приступов ГБ, предлагается применение комбинаций стандартных доз ацетаминофена с кодеином (0,5-1 мг/кг через 6-8 ч.). С целью устранения анорексии,

абдоминальной боли и рвоты, которые наблюдаются у 90% детей, используют противорвотные средства. Развитие гастростаза, тошноты и рвоты характерно для детской ГБ, что затрудняет применение пероральных анальгетиков. Дети высоко чувствительны к антиэметикам и их применение при приступах мигрени сопровождается купированием симптомов гастростаза. С этой целью используют перхлорперазин (per os 0,4 mg/kg через 6-8 ч.) или прометазин (25-50 мг в виде суппозиторий) [203; с. 375-382]. Использование комбинированных препаратов, содержащих барбитураты или наркотические анальгетики, не применяют у детей из-за риска развития зависимости. Проведено исследование у детей 12-17 лет суматриптана в дозе 25, 50, 100 мг и доказана эффективность, сходная с таковой у взрослых [18; с. 8-11].

Для превентивного лечения мигрени используют антиконвульсанты, антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и НПВС [19; с. 27-30]. Бета-адреноблокаторы давно используют для профилактики мигрени у детей, хотя их эффективность сомнительна. Так, у детей старше 7 лет пропранолол может назначаться в дозе 1-2 мг/кг в день в два приема. Пизотифен, широко применяемый в профилактике мигрени у детей, имеет клиническую эффективность в профилактике абдоминальной мигрени, но не мигренозной ГБ [67; с. 40-44].

Согласно отчету Американской академии неврологии и детского неврологического общества для профилактического лечения мигрени у детей эффективен блокатор кальциевых каналов - флунаризин, который в дозе 5 мг доказал высокую эффективность в снижении частоты приступов ГБ у детей [139; с. 82]. Доказана эффективность amitriptилина у детей 6-12 лет с частой мигренью, его действие при мигрени связано с серотонинергическим эффектом [142; с. 223], однако имеется высокий процент возникновения седации [161; с. 230-237]. Стартовая рекомендуемая доза для детей 5-10 лет составляет 0,25-0,5 мг/кг, которая титруется до 10 мг в день, для подростков стартовая доза - 10 мг, а максимальная - 75 мг в день, курс лечения не менее 3 мес. НПВС можно использовать и для профилактики ГБ, но короткими

курсами. Например, напроксен в дозе 250 мг в день доказал высокую эффективность в снижении частоты и интенсивности атак [203; с. 375-382].

Топирамат у детей 6-15 лет с мигренью имеет профилактическую эффективность: снижение частоты приступов наполовину и более констатирована у 54,6% больных, 8% отмечали полную отсутствие мигрени к окончанию 12-недели терапии. Топирамат назначается в начальной дозе 15 мг с последующим титрованием (в течение 8 нед. от 2 до 3 мг/кг в день) до максимально переносимой дозы, не превышающей 200 мг в день [203; с. 375-382] и для подростков 12-17 лет [161; с. 230-237].

Антиконвульсанты класса фенобарбитала или вальпроевой кислоты в ряде случаев позволяют предотвратить приступ, но назначаются только при часто повторяющихся приступах. Дозировки для обоих антиконвульсантов подбирают индивидуально (под контролем врача). Доказательства эффективности препаратов основаны на результатах открытых клинических исследований [122; с. 672-676], а также сравнительных исследований с пропранололом [108; с. 269-275]. Для препаратов вальпроевой кислоты эффективная доза составляет 500-1000 мг/сутки. Показано эффективное использование препарата вальпроевой кислоты в профилактическом лечении циклических рвот [148; с. 94].

При лечении тяжелых приступов мигрени у детей и подростков наиболее эффективной оказывается часто комбинация разных видов фармакологического и нефармакологического лечения.

Закljučая главу можно сделать вывод, что по мнению большинства исследователей, эпизоды ГБ встречаются у 40% детей, а у подростков - в 75-80% случаев [6; с. 13, 7; с. 91-96]. ГБ тяжело переносятся детьми, сказываются на их настроении, поведении, учебе и профессиональной ориентации, что имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Патогенез цефалгий сложен и до конца не изучен. Важным научным достижением последних лет в изучении ПГБ явилось создание новой концептуальной модели, согласно которой одним из вариантов «естественной

истории заболевания» признано его прогрессирующее течение. Основными признаками прогрессирования считаются формирование хронического течения ГБ с трансформацией характеристик приступов и усилением дезадаптации больных, появление патофизиологических маркеров патологической боли. В настоящее время иммунология является одной из наиболее активно развивающихся отраслей знаний, непрерывно расширяющей свои границы за счет внедрения в различные области клинической медицины. При этом в реализации нейротропных эффектов ключевое значение имеют цитокин-опосредованные реакции. Однако роль иммунной системы в развитии и прогрессировании ПГБ до сих пор остается неясной.

Все это говорит о необходимости глубокого, комплексного изучения особенностей ГБ у детей, с учетом половых, возрастных, клинических и социальных факторов. Также одним из актуальных вопросов остается определение роли иммунной системы в прогрессировании и хронизации ГБ у детей, формировании мигренозного статуса, мигренозного инсульта, а также повышении эффективности проводимой терапии больным с ПГБ.

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Общая характеристика клинического материала

В основу настоящей монографии положено проспективное исследование пациентов с первичными головными болями различного генеза по типу «одномоментное» и «случай-контроль».

Согласно поставленным задачам был сформирован ряд критериев включения и исключения пациентов.

Критерии включения в группу исследования:

- дети в возрасте от 7 до 18 лет;
- подтвержденный диагноз у пациентов мигрень и головная боль напряжения (ГБН) согласно международной классификации МКГБ-III;
- наличие не менее пяти приступов головной боли в течении 3 месяца;
- наличия анамнестических, клинических, наследственных факторов, влияющих на формирование головной боли;
- отсутствие тяжелых хронических соматических заболеваний, умственной отсталости, тяжёлых органических изменений по данным МРТ головного мозга;
- письменное информированное согласие родителей/опекунов на участие в исследовании.

Критерии исключения из группы исследования:

- возраст больных младше 7 лет и старше 18 лет;
- дети с вторичными ГБ;
- грубые прогрессирующие, наследственно-метаболические заболевания;
- дети с пароксизмальными синдромами имеющие нейрофизиологическое подтверждение в сочетании с клиникой;
- наличие сопутствующих заболеваний организма, которые могут повлиять на результаты диагностических исследований.

В исследования данной монографии было включено 117 детей с первичными головными болями различного генеза, которые являлись либо первичными пациентами консультативной поликлиники ТашПМИ, либо находящиеся под наблюдением сотрудников кафедры неврологии, детской неврологии ТашПМИ, также, неврологов детской клинической городской больницы №3 в период с 2017 по 2019 годы.

Среди исследованных больных, мальчиков было 62 (53%) и девочек 55 (47%). Возраст пациентов варьировал от 7 до 18 лет. Средний возраст пациентов составил $-11,92 \pm 2,58$. В зависимости от поставленных задач все пациенты были разделены на следующие группы:

В 1-ю группу были включены 62 пациента с диагнозом мигрень. В группе исследованных было 30 (48,39 %) мальчиков и 32 (51,61%) девочек. Средний возраст детей на момент постановки диагноза приходился на $12,36 \pm 2,69$ лет жизни $p > 0,05$.

2-я группа включала в себя 55 пациента с диагнозом головная боль напряжения. В группу исследованных вошли 29 (52,73%) мальчиков и 26 (47,27%) девочек. Средний возраст детей на момент постановки диагноза приходился на $11,44 \pm 2,38$ лет жизни $p > 0,05$.

Согласно Международной классификации головной боли, III-бета 2013 года, в первой группе сформированы две подгруппы: с мигренью без ауры 44 пациента и с мигренью с аурой 18.

В 1-ю подгруппу вошли 44 пациента с мигренью без ауры. Из них 21 (47,73%) мальчиков и 23 (52,27%) девочек.

2-я подгруппа включала в себя 18 детей с диагнозом мигрень с аурой. Из них 8 (44,44%) мальчиков и 10 (55,56%) девочек.

Групповая характеристика и возрастные подгруппы больных, включенных в исследование, представлены в рис. 1.

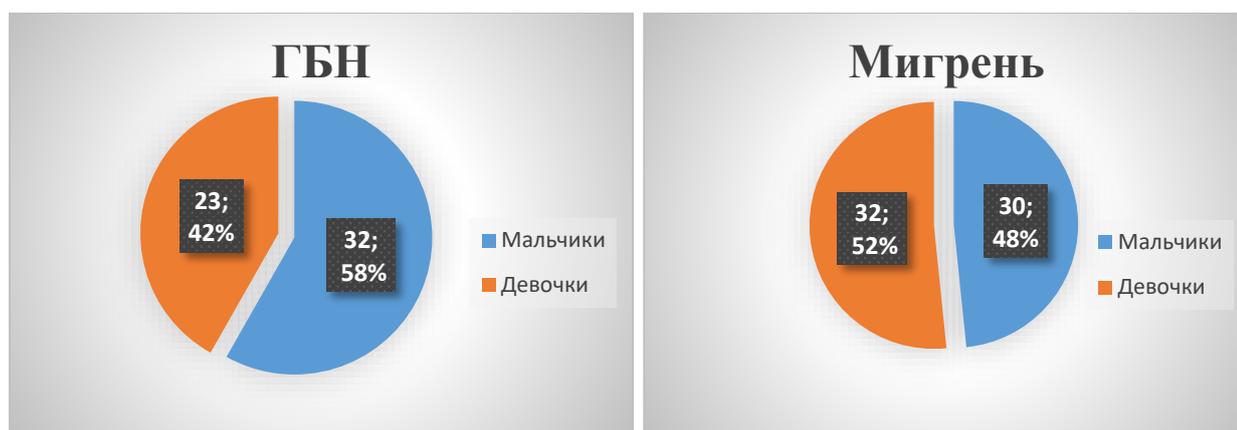


Рис.1. Распределение пациентов по полу и возрасту.

По возрасту группы были разделены согласно классификации возрастных периодов развития [47; с. 20] (табл.1.).

Из представленных данных исследования видно, что в группе детей с диагнозом мигрень преобладали дети старших возрастных групп 64,5%(40 человек), в тоже время число детей, страдающих ГБН, было больше в младших возрастных группах, соответственно 58,2% (32 человек).

Таблица 1.

Распределение пациентов по возрасту (по классификации Н. П. Гундобина в модификации А.В.Мазурина и И.М. Воронцова, 1985)

Показатели	Мигрень		ГБН	
	<i>Абс</i>	<i>%</i>	<i>Абс</i>	<i>%</i>
7-11 лет	22	35,5±0,8	30	54,55±1,0*
Мальчики	12	54,6±0,6•	18	60,0±0,8*•
Девочки	10	45,5±0,5	12	40,0±0,6*
12-18 лет	40	64,5±1,0*	25	45,5±0,9
Мальчики	18	45,0±0,7*	11	44,0±0,6
Девочки	22	55,0±0,8*•	14	56,0±0,6

Примечение: * - $P < 0,05$ достоверность по полу между больными с ГБН и мигренью;
• - $P < 0,05$ достоверность относительно групп по полу

Таким образом, среди пациентов отмечалось преобладание мальчиков младших возрастных групп 30 (57,69%), девочек в старших возрастных группах 36 (55,38%), ($p < 0,01$).

§2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-неврологическое обследование

У всех исследуемых осуществлялось стандартное соматическое и неврологическое обследование с последующим заполнением разработанной индивидуальной карты.

Пристальное внимание уделяли анамнезу жизни и заболевания, мигренозному анамнезу: возраст на момент постановки диагноза, наличие специфических для каждого пациента факторов, провоцирующих приступов, наличие коморбидности, сроки появления первого приступа, анализ дневника приступов, эффективность применения анальгетиков при ГБ (данные получали, как от самих больных, так и от их родителей).

Отдельно выявлялись отягощающие факторы: наличие в анамнезе наследственной отягощенности, частых острых респираторно-вирусных инфекций, хронических соматических заболеваний, сосудистых нарушений, эмоциональные или физические депривации.

Далее проводилось объективное клинико-неврологическое обследование по стандартной схеме с учетом общего состояния ребенка, соматического статуса, состояния черепно-мозговых нервов (ЧМН), двигательной и чувствительной сферы, координаторной функции, наличия менингеальных симптомов, деятельности ВНС и когнитивных функций, также по необходимости нейрофизиологические исследования (ЭЭГ, ТКДГ, МРТ).

Оценка болевого синдрома базировалась на интерпретации утверждений самих пациентов, при помощи визуально-аналоговой шкалы-ВАШ, Visual Analog Scale, VAS (рис.2). На которой обследуемый указывает силу боли между «боли нет» и «сильная или максимальная боль». Простой аналоговый метод измерения боли — субъективная бальная шкала. Для оценки болевых ощущений пациенту предлагается шкала с градуировкой от 0 до 10. Пациент отмечает цифру, которая, по его мнению, наиболее соответствует силе испытываемого им болевого ощущения. Для количественного

отображения выраженности использовали градацию степеней тяжести боли: слабая боль - 1-балл, умеренная боль 5-7 баллов, сильная боль 8-10 баллов [52; с. 32-37, 54; с. 49-51].

Преимущество визуально-аналоговой шкалы в доступности математического и статистического анализа субъективных ощущений пациента, легкостью использования, отображении динамики боли и эффективности терапии при систематическом использовании.

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОЦЕНКИ БОЛИ

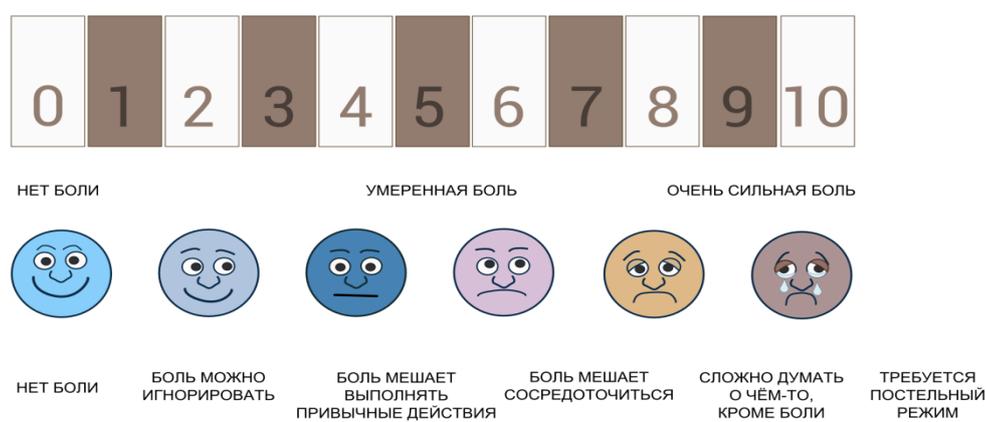


Рис. 2. Визуально-аналоговая шкала —ВАШ боли, VisualAnalogScale, VAS

Скрининговое исследование- ID migraine.

В настоящее время широко используется рекомендованная Международными критериями диагностики ГБ, анкета ID— мигрень. Она имеет диагностическую точность, быстроту, простоту и легко заполняется. Пациент дает ответ на 3 вопроса: сопровождалась ли ГБ за последние 3 месяца тошнотой и (или) рвотой; непереносимостью света и звуков; ограничивала ли ГБ работоспособность, учебу или повседневные дела, как минимум, на 1 день. При ответе «да» хотя бы на 2 вопроса вероятность наличия мигрени достигает 93%. [124; с.1140-1148].

2.2.2. Исследование вегетативной нервной системы

Исследования вегетативной нервной системы проводились клиническими методами. Вегетативный тонус определялся с помощью таблицы Гийома–Вейна. Высчитывали сумму баллов симпатических и парасимпатических симптомов по органам и системам, после проводили подсчет преобладания симпатической или парасимпатической направленности.

Для диагностики наличия синдрома вегетативной дистонии (СВД) использовались: «Вопросник для выявления признаков вегетативных нарушений», состоящий из 11-ти пунктов, заполняемый больным (если общее количество баллов равно или более 15-ти, предполагали наличие СВД); «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений», состоящий из 13-ти пунктов, заполняемый врачом (полученная сумма баллов не должна превышать 25 у здоровых лиц)[12; 286 с.].

Необходимо отметить, что вышеуказанные нормативы являются усредненными и получены по материалам обследования лиц различных возрастов, поэтому являются относительными.

Дневник головной боли. Для получения более объективной картины заболевания явилось ведение дневника головной боли, который позволяет охарактеризовать каждый приступ головной боли и оценить эффективность терапии.

Диагностические дневники нами были выданы на один месяц, анализ полученных данных давал более точную характеристику головной боли пациента и информацию о полученной терапии.

2.2.3. Оценка биоэлектрической активности головного мозга

Рутинная ЭЭГ проводимая в течение 20 минут, отображалась на фоновой записи, в течение которой обследуемый сидел спокойно с закрытыми глазами (исходя от возраста ребенка); проведения проб открытия и закрытия глаз (исходя от возраста ребенка); исследование реакции на фотостимуляцию светодиодной лампой частотами 3, 5, 7, 10, 12, 15 и 20 Гц; гипервентиляцию глубоким дыханием в течение 3 минут (исходя от возраста ребенка) и период

наблюдения после гипервентиляции [61]. Методика ЭЭГ сопоставима с проводимой в обычной клинической практике.

2.2.4. Транскраниальная доплерография

ТКДГ выполнена 53 детям с диагнозом мигрень и ГБН на ультразвуковом аппарате фирмы "Philips". Оценивались количественные характеристики кровотока: систолическая и диастолическая скорость кровотока, систолодиастолическое соотношение, индекс периферического сопротивления, коэффициент асимметрии ЛСК в одноимённых артериях, наличие кровотока в ретробульбарных и паравертебральных венозных сплетениях.

2.2.5. Метод магнитно-резонансной томографии

Исследование проводили на магнитно-резонансном томографе GE SignaExecute II с напряженностью магнитного поля 1,5 Т («General Electric Health care», Milwaukee, США). Выполнялись стандартные последовательности в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях. Исследование включало: стандартное МРТ с использованием T1-взвешенных (TR – 7,9 мс, TE – 3,7 мс, толщина среза – 1,2 мм, матрица – 240×240) и T2-взвешенных (TR – 6700 мс, TE – 110 мс, толщина среза – 4 мм, матрица – 512×512) изображений (ВИ).

§2.3. Иммунологические методы исследования

2.3.1. Методы оценки иммунного статуса

Кровь для иммунологических исследований у больных забиралась утром натощак из локтевой вены в пробирки, содержащие 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия и 2-3 капли гепарина. Лимфоциты

выделяли из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в градиенте плотности фиколл-верографин 1,077 г/мл.

Соответственно определялись CD4+Т-хелперы, CD8+Т-цитотоксические лимфоциты, CD16+, CD20+В-лимфоциты, CD23+ лимфоциты с рецептором к иммуноглобулину Е, CD38+ - предшественники Т- и В-лимфоцитов, CD95+ - лимфоциты с рецептором к физиологическому апоптозу. Идентификация активационных маркеров CD23+, CD38+, CD95+ проводилась с использованием МКАт по методике, разработанной Институтом иммунологии МЗ РФ и Институтом иммунологии АН РУз. Оценку иммунологического статуса проводили согласно рекомендациям Р.М. Хаитова [76; 352 с.] и тестам 1 –уровня для Т-клеточного звена иммунитета по следующим показателям: количество циркулирующих Т-лимфоцитов (CD3) и их, основных иммунорегулирующих субпопуляций Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток (CD4, CD8), В-лимфоцитов(CD20). Фенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществляли методом непрямого розеткообразования по Ф.Ю. Гариб и соавторами [15; 11 с.].

2.3.2. Определение циркулирующих иммунных комплексов

Определение циркулирующих иммунных комплексов различных величин (ЦИК) на анализаторе «Stat-Fax» (США) проводили в лаборатории иммуноцитоккинов Института иммунологии АН РУз. Размеры ЦИК определяют с использованием разных концентраций ПЭГ. Низкие концентрации ПЭГ осаждают крупные, с преобладанием антигена, высокие – мелкие ЦИК с преимущественным содержанием антител. Использованные реактивы: 0,1N боратный буфер, рН=8,4; 1,24г борной кислоты разводят в 100мл дистиллированной воды; 1,9г буры разводят в 100мл дистиллированной воды; 4% раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ) м.м. 6000 в дистиллированной воде и 3% раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ)м.м. 6000 в дистиллированной воде. Размеры ЦИК определяют с использованием разных концентраций ПЭГ. Низкие концентрации ПЭГ осаждают крупные, с преобладанием антигена, высокие – мелкие ЦИК с преимущественным содержанием антител.

2.3.3. Определение, ФНО- α , ИЛ-10

Определение цитокинового спектра в сыворотке периферической крови. Выявление уровня противо- и провоспалительных цитокинов и интерферонов осуществлялось иммуноферментным анализом с применением тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск 2012-2016гг. Тест-системы предназначены для сэндвич – метода твердофазного иммуноферментного анализа, в качестве индикаторного фермента использовали пероксидазы хрена. Для количественной оценки результатов использовали программу на Excel 2004, отражающую зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена с чувствительностью 2-30 пг/мл.

Основой комплекта являются МКАт к изучаемым цитокинам, находящиеся на поверхностях лунок разборного пластикового планшета. Комплекты предназначены для определения количества цитокинов в сыворотке крови и биологических жидкостях. Оптическую плотность в каждой лунке измеряли на автоматическом фотометре для микропланшета, длина волны равнялась 450нм методом ИФА на анализаторе «Stat-Fax» (США) [53; с. 357-360].

2.3.4. Выявление антигенсвязывающих лимфоцитов методом реакции непрямого розеткообразования

Для изучения поражений органов и оценки эффективности проведенной терапии использовали метод количественной регистрации антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов (ТА) различных органов, основой которого является использование реакции непрямого розеткообразования (РНРО) по методу Гариб Ф.Ю.

Сущность метода определения АСЛ к ТА различных органов заключается в следующем.

При поражении какого-либо органа любого генеза в нем нарушаются внутриклеточные процессы и развивается дистрофия. Увеличение степени

дистрофии приводит к деструкции и некрозу клеток. Молекулы или фрагменты структурных и функциональных белков, обладающие органной специфичностью, поступают во внутреннюю среду. Эти останки клеток, «чужеродные» для внутренней среды, становятся тканевыми антигенами (ТА), начинается иммунная реакция, с целью их нейтрализовать и элиминировать.

При появлении во внутренней среде ТА какого-то органа дифференцируются и поступают в кровь антигенсвязывающие лимфоциты (АСЛ), связывающиеся только с ТА данного органа. Уровень АСЛ к ТА отображает интенсивность деструкции и некроза органа: увеличение показателей АСЛ в динамике констатирует усиление, а снижение АСЛ – на спад интенсивности поражения, что дает возможность оценить степень деструкции и некроза органа, также и с точки зрения эффективности терапии. Метод определения АСЛ к ТА ценен своей высокой чувствительностью и специфичностью: содержание АСЛ диагностируется на ранних стадиях задолго до возникновения клинических симптомов поражения органа, что немаловажно для раннего прогноза риска развития органной недостаточности. Постановка реакции АСЛ с ТА нескольких органов соответственно выявляет полиорганные патологии при заболевании [15; 11 с.].

§2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка проведена с применением стандартных статистических методов. Количественные показатели, при нормальном распределении данных, отображались в виде $(M \pm m)$, где M - среднее арифметическое, а m - стандартное отклонение для каждого признака. Применяли сравнительный t тест Стьюдента, линейный коэффициент корреляции Пирсона (r) и для анализа таблиц сопряженности рассчитывался параметр χ^2 . Использовали методы непараметрической статистики при не нормальном распределении результатов. Использовали критерий Вилкоксона (для оценки отличий внутри групп) и тест Манна - Уитни (между группами).

За достоверные принимали различия, ниже критического уровня $p=0,05$. Статистическая обработка исследования проводили на компьютере с помощью программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics версия 22.0(2013).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКОГО, ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ПГБ

§3.1. Анализ анамнестических данных, провоцирующих факторов и вариабельность коморбидных состояний головных болей у детей

Данные по статистике показывают, что распространенность ГБ в детской неврологической практике как отдельной нозологической единицы малы и недостаточно изучены. В основном ГБ рассматривается как один из симптомов различных соматических и неврологических заболеваний. В отечественных и зарубежных публикациях встречаются работы, где даётся оценка клинических, психофизиологических и иммунологических особенностей ГБ у детей. Однако, те обстоятельства что цефалгии относятся к разряду важных медицинских, социально-экономических проблем, изучение данной патологии остается актуальной и по сей день.

Было обследовано 117 детей в возрасте от 7 до 18 лет, находящихся на стационарном лечении в неврологическом отделении клиники ТашПМИ, и 3-городской детской больницы, а также обращавшихся за амбулаторной неврологической помощью в консультативную поликлинику при клинике ТашПМИ.

Исходя из клинических и патогенетических особенностей цефалгий, все пациенты в зависимости от форм ГБ были выделены по группам. Первую группу составляли 62 пациента с диагнозом мигрень, вторую группу - 55 с ГБН.

Ссылаясь на Международную классификацию головной боли МКГБ- III, в первой группе сформированы две подгруппы: мигрень без ауры - 44 пациента и мигрень с аурой -18 пациентов.

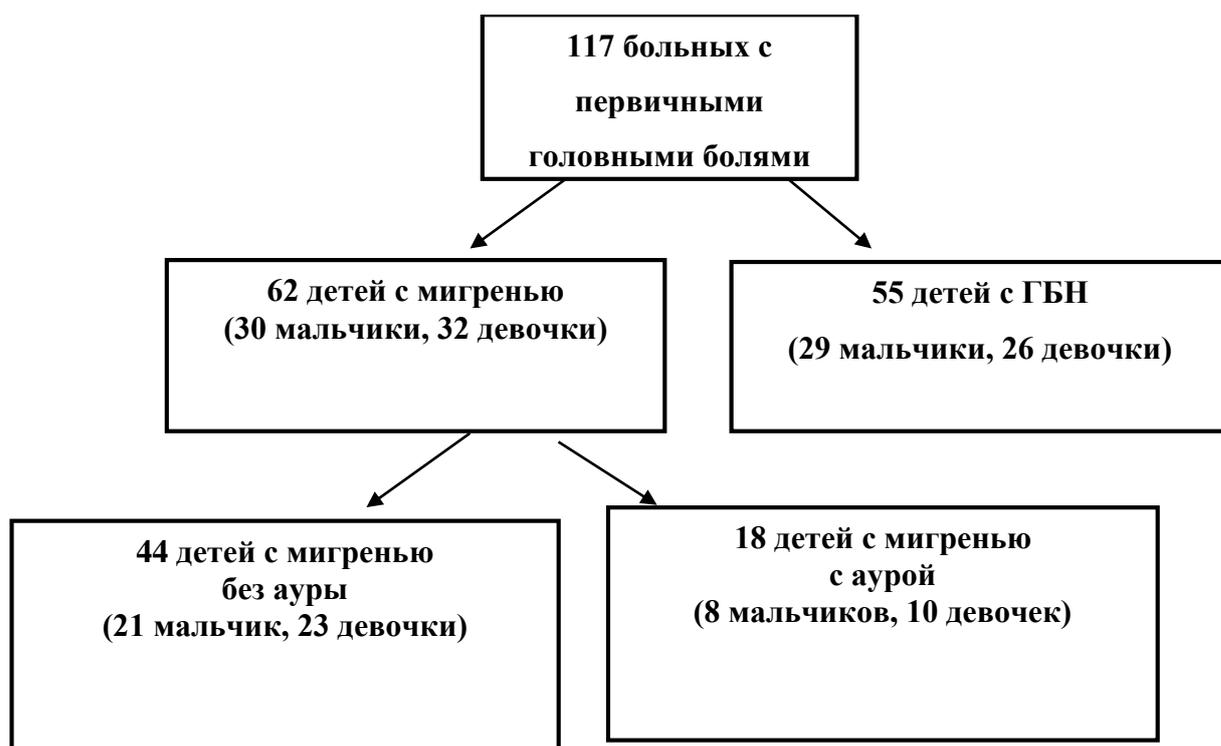


Рис. 3. Распределение больных на группы

Включенные в Рис. 3. данные соответствовали кодам МКГБ III- бета, 2013 года.

В процентном соотношении мигрень диагностировалась у 53% (мигрень без ауры - 71% и мигрень с аурой - 29%), ГБН у 47% обследованных. Изучение структуры ГБ в зависимости от пола и возраста показало, что в возрасте 7-11 лет в обеих группах частота встречаемости, как мигрени, так и ГБН, у мальчиков больше чем у девочек.

В возрастной группе 12-18 лет у детей с мигренью было отмечено увеличения частоты приступов ГБ, с преобладанием у девочек, что было связано с увеличением умственно - физических нагрузок, а у половины девочек ещё и с началом менархе. В группе ГБН у мальчиков частота приступов достоверно снизилась, а у девочек отмечалось достоверное увеличение (табл. 2.).

Гендерные различия встречаемости ГБ показали, что у мальчиков мигрень 30 (48,4%) (мигрень без ауры 21 (70%) и мигрень с аурой 8 (26,7%) и у девочек 32 (51,6%) (мигрень без ауры 23 (71,9%) и мигрень с аурой 10 (31,25%). ГБН у мальчиков 29 (52,73%), у девочек 26 (47,27%).

Таблица 2.

Частота мигрени и головной боли напряжения у детей и подростков, рандомизированных по полу и возрасту (n= 117)

Возраст/пол	Всего n=117 (%)		Мигрень n=62 (%)		ГБН n=55 (%)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
7-11 лет:	52	44,44±0,7	22	35,5±0,8	30	54,55±1,0*
м:	30	54,24±0,5	12	54,6±0,6•	18	60,0±0,8*•
д:	22	37,29±0,4	10	45,5±0,5	12	40,0±0,6*
12-18 лет:	65	53,01±0,7	40	64,5±1,0*	25	45,5±0,9
м:	29	46,0±0,5	18	45,0±0,7*	11	44,0±0,6
д:	36	54,0±0,5	22	55,0±0,8*•	14	56,0±0,6
Всего м:	59	52,14±0,7	30	48,4±0,9	29	52,73±1,0*•
Всего д:	58	47,86±0,6	32	51,6±0,9*•	26	47,27±0,9

Примечение: *- P<0,05 достоверность по возрасту между больными с ГБН и мигренью; (7-11 лет больных ГБН и мигрень; 12-18 лет между больными с ГБН и мигренью); • - P<0,05 достоверность относительно групп по полу и возрасту; ((7-11 (мальчик, девочка) и 12-18 лет (мальчик, девочка))

Таким образом, диагноз мигрень, как без ауры, так и с аурой в младших возрастных группах преобладала у мальчиков (54,6%), а в старших возрастных группах встречаемость данной патологии была выше у девочек (55,0%). Число случаев ГБН младших возрастных группах встречалось у мальчиков (36,4±0,8%) больше, чем у девочек (21,8±0,6%), тогда как в старших возрастных группах отмечалось снижение приступов ГБН у обоих полов.

При изучение наследственного анамнеза было отмечено наличие головных болей у родственников первой линии родства в группе мигрень. Более частые проявления в семейном анамнезе головной боли у пациентов с мигренью также было обнаружено другими исследователями [133; с. 65-72].

Результаты исследований показали, что у детей в группе с диагнозом мигрень передача данной патологии по материнской линии была достоверно выше, что соответствует литературным данным. В группе ГБН встречались дети, в наследственном анамнезе у которых фигурировала идентичная головная боль у матери или отца.

Таблица 3.

Наследственный анамнез у больных головной болью напряжения и мигренью

Показатели	Мигрень n=25		ГБН n=9	
	Абс.	%	Абс.	%
мать	19	76,00±0,70	5	55,55±0,48*
отец	6	24,00±0,39	4	44,44±0,26*

Примечение: *- P<0,05 достоверность относительно групп между больными с ГБН и мигренью

При сборе анамнестических данных учитывались все факторы, предшествующие возникновению ГБ за последние 3 месяца (табл. 3.). О наличии «стрессов» накануне возникновения головной боли сообщали больше половины пациентов, как в группе мигрень, так и ГБН, в соотношении 56,45% на 52,73%. Под «стрессами» подразумевались неблагоприятные события в жизни ребенка (например, конфликтные ситуации в семье, в школе, экзамены, обида, разлука и др.), что являлось причиной эмоционального напряжения. Пациенты с диагнозом мигрень достоверно чаще связывали развитие своего заболевания со стрессом. Умственное или физическое переутомление и изменение погоды являлись ведущими факторами, провоцирующими головную боль в обеих группах, что согласуется с литературными данными [99; с. 401-408, 100; с. 903-908, 203; с. 375-382]. Усиление боли при физической нагрузке у детей, страдающих мигренями, колебалось от 29 до 81%. Также, к триггерам заболевания относили состояния, связанные с гормональной перестройкой организма (менархе) - это было свойственно группе с мигренью.

Помимо перечисленных выше провоцирующих факторов, учитывались такие факторы как голод, шум, продукты, содержащие тирамин, резкие запахи, которые были достоверно выше в 1 группе.

Таблица 4.

Факторы провоцирующие эпизоды головных болей у больных с мигренью и головной болью напряжения

	Мигрень n=62		ГБН n=55	
	Абс.	%	Абс.	%
Резкие запахи	18	32,73±0,77*	5	8,06±0,36
Продукты содержащие тирамин	18	32,73±0,78*	2	3,23±0,23
Шум	16	25,81±0,64	4	7,27±0,36*
Менструальный цикл	20	32,26±0,72	-	-
Голод	10	16,13±0,51	9	16,36±0,55
Метеолабильность	53	85,48±1,17	46	83,64±0,31
Умственное или физическое переутомление	25	39,34±1,12	17	30,91±1,12*
После стресса	35	56,45±0,95	29	52,73±0,98*
Без причин	33	53,23±0,92	2	3,64±0,26

Примечание: *- P<0,05 достоверность относительно групп между больными с ГБН и мигренью; • показатель рассчитан для девочек p<0,05

В ходе исследования было отмечено, что приступы ГБ при мигрени наблюдались в дневные - 53,23% и вечерние - 38,71% часы. У более 20,97% опрошенных боль не зависела от времени суток.

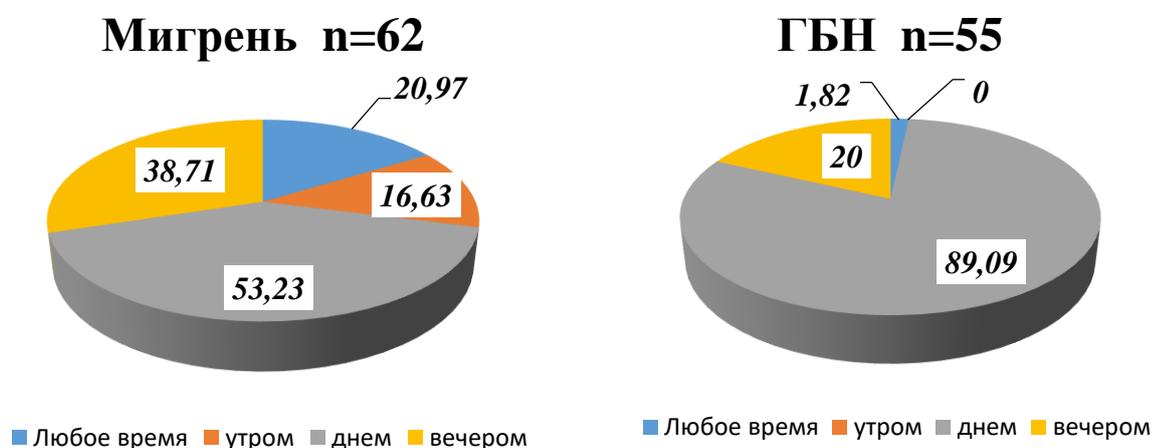


Рис. 4. Время возникновения ГБ у обследованных детей

Тогда как при ГБН, приступы возникали в основном в дневное время - 89,09% после длительной работы за столом, компьютером, после экзаменов или после нескольких напряженных уроков в учебном заведении, а также после перенесенного эмоционального стресса.

Встречаемость коморбидных расстройств при мигрени, таких как соматоформная дисфункция ВНС 98,39% ($P<0,05$), астения 30,65% ($P<0,05$), наличие хронических соматических патологий 46,23% ($P<0,05$), предрасположенность к различным формам аллергических реакций (медикаментозная, пищевая, бытовая, поллиноз) 30,65% ($P<0,05$) были достоверно выше.

Низкая резистентность к инфекциям выявлялись в обеих группах, с достоверным различием у детей с ГБН, где отмечались аллергические проявления и хронические очаги инфекции у 41,6% детей с ГБ, тогда как в контрольной группе только у 25%. В группе детей с ГБН синдром дефицита внимания и гиперактивности отмечался чаще чем в группе с мигренью, что указывается в таблице 5.

Таблица 5.

Частота коморбидных состояний у детей в зависимости от формы головной боли

Коморбид п (%)	Мигрень n=62		ГБН n=55	
	<i>Абс</i>	%	<i>Абс</i>	%
соматоформная дисфункция ВНС	61	98,39±1,25	30	54,55±0,99*
Астенический синдром	19	30,65±0,70	14	25,45±0,68*
СДВГ	9	14,51±0,46	9	16,36±0,55*
Низкая резистентность к инфекциям	29	46,23±0,84	33	53,23±0,92
Хроническая соматическая патология	29	46,23±0,84	13	23,75±0,78
Аллергия	19	30,65±0,70	15	27,07±0,73

Примечание: *- $P<0,05$ достоверность относительно групп между больными с ГБН и мигренью

Таким образом, данные исследований показали более высокую распространенность коморбидных расстройств при мигрени по отношению к

ГБН, что подтверждает данные предыдущих исследований [58; 74 с., 62; с. 43-47], где особенность мигрени детского возраста-несколько иная, чем у взрослых, и в спектре коморбидных нарушений были ведущими астения, синдром гиперактивности, аллергические заболевания.

§3.2. Характеристика головных болей в зависимости от форм заболевания

В возрастном аспекте формы ГБ имели свои клинические особенности. Дети с мигренью, особенно в младшей возрастной группе, реже отмечали одностороннюю локализацию боли, нежели подростки, что коррелируется данным исследований А.М. Вейна с соавт [12; с. 286]. В большинстве случаев среди детей 7-11 лет также, почти половина детей подросткового возраста не могла латерализовать свои ощущения, остальные обследованные отмечали непостоянную одностороннюю боль. Строгую одностороннюю локализацию ГБ отмечали дети после 14 лет (59,68%).

Большинство авторов считают, что гемикрания при мигрени встречается лишь у 25-50% детей [58; с. 27-31, 180; с. 628-632, 149; с. 49-57]. Р. Anttila и L. Metsahonkala отметили одностороннюю ГБ у 64%-67% пациентов школьного возраста [99; с. 401-408].

Дети младшей возрастной группы боль отмечали преимущественно в лобной, лобно-височной или лобно-теменной области, без четкой локализации. В старших возрастных группах боль чаще наблюдалась в лобно-височной области с иррадиацией в глаз (38,7%).

У детей с диагнозом ГБН локализация боли, независимо от возраста, была двусторонняя в редких случаях боль наблюдалась с одной стороны (табл. 6.)

Дети младшего возраста с диагнозом мигрень затруднялись описать характер головной боли, в частности, пульсирующий характер могли описать лишь к 10-11-годам. В подростковом возрасте достоверно описывали этот значимый паттерн мигрени 54,84%. По данным научных публикаций [130; с.

1135-1144, 140; с. 864-872, 181; с. 1309-1316], на пульсирующую ГБ жалуются 48-76% детей, до 30% не способны объяснить качество боли. У 8,06% наших пациентов отмечались сжимающие боли. P. Anttila & L. Metsahonkala [99; с. 401-408] также обратили внимание на наличие у детей при мигрени болевых ощущений, свойственных ГБН (давящих - в 9,68% случаев, сжимающих - в 8,06%).

При ГБН давящий, сжимающий характер боли описывали дети в младших возрастных группах, и в то же время нередко испытывали затруднения в описании боли, говоря («просто болит»), но число этих детей уменьшалось с возрастом. Дети старшего возраста могли обзорно описать алгические ощущения, сравнивая их с давлением от «тесной шапки».

Интенсивность головной боли при мигрени в большинстве случаев была сильной (в среднем 8-9 баллов по ВАШ), усиливающаяся при физических и эмоциональных нагрузках. Умеренная интенсивность боли отмечалась лишь у четверти пациентов. Дети во время приступа мигрени старались уединиться, лечь в постель, отказывались от игр, просмотров телевизора.

По данным литературы, сведения об интенсивности головной боли при мигрени и ГБН варьируют: тяжелая степень - от 23% до 83%; средняя - от 17% до 61% случаев [163; с. 81-94, 169; с. 1095-1101, 203; с. 375-382].

При ГБН во всех возрастных группах интенсивность боли была обычно средняя (4-6 баллов по ВАШ). Усиление боли до 8-9 баллов отмечалось редко, чаще наблюдалась у подростков ($p < 0,05$). По данным научных публикаций [65; 36 с., 66; с. 9-14, 73; с. 24-27, 100; с. 903-908, 186; с. 215-217], частота легкой степени ГБН достигает - 60%, тяжелой - 18% независимо от возраста.

У всех пациентов с диагнозом "мигрень" отмечались сопровождающиеся симптомы. У детей младшего возраста часто были выражены расстройства дигестивного характера, а у старших детей больше проявлялись гиперестезии в виде фото- и фонофобии. При ГБН те же сопутствующие симптомы наблюдались непостоянно, в основном при усилении приступа.

Таблица 6.

Характеристика мигрени и головной боли напряжения в зависимости от частоты приступов и возраста детей (% , $M \pm m$)

Характеристика боли	Мигрень n=62		ГБН n=55	
	7-11лет n=22	12-18лет n=40	7-11лет n=30	12-18лет n=25
Локализация боли				
односторонняя	35,48±0,76*	59,68±0,98•	1,61±0,16	1,82±0,18
двухсторонняя	19,35±0,56*•	12,90±0,46•	60,0±1,04*	38,18±0,83
с латерализацией	6,45±0,32*	24,19±0,62•	1,82±0,18	3,64±0,26
Характер головных болей				
пульсирующий	30,65±0,70*•	54,84±0,94•	1,82±0,18	3,64±0,26
распирающий		4,84±0,28•	3,64±0,26	3,64±0,26
давящий	8,06±0,36*•	9,68±0,39•	25,45±0,68	10,91±0,45
сжимающий	8,06±0,36•	8,06±0,36•	38,18±0,83	30,91±0,75
Интенсивность: (ВАШ до лечение)				
1-3 балла	4,84±0,28*•	3,23±0,23•	14,55±0,51	12,73±0,48
4-7 баллов	3,23±0,23*	12,90±0,46	45,45±0,91	29,09±0,73
8-10 баллов	27,42±0,66*•	46,77±0,87•	1,82±0,18	3,64±0,26
Топика головных болей				
Лобная область	45,5±0,16	35,1±0,16	10,1	8
Височная область	27,3±0,23	30,3	26,6	24
Теменная область	22,2±0,16	27,3±0,16	33,2	48
Затылочная область	4,5±0,28	5,1±0,28•	30,1	20
Периорбитальная область	4,5±0,28*•	2,5±0,23	0,00	0,00
Сопровождающие симптомы				
тошнота	22,58±0,60*•	51,61±0,91•	5,45±0,31*	3,64±0,26
рвота	11,29±0,43*	14,52±0,48	1,82±0,18	1,82±0,18
облегчение после рвоты	9,68±0,39*	14,52±0,48		
фотофобия	32,26±0,72*•	50,00±0,90*•	14,55±0,51	3,64±0,26
фонофобия	16,74±0,63	44,39±0,98*•	3,73±0,13	8,58±0,49*•
усиление при обычной физической активности	23,48±0,68*•	52,51±0,71•	5,65±0,41*	3,74±0,36
Длительность приступа				
несколько минут		1,61±0,16		
несколько десятков минут	19,35±0,56*•	6,45±0,32*•	50,91±0,96	30,91±0,75
несколько часов	17,74±0,53*•	48,39±0,88	1,82±0,18	
сутки	3,23±0,23	9,68±0,39*•		1,82±0,18

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность относительно возрастных групп (7-11 и 12-18 лет);
 • - $P < 0,05$ по возрасту между больными с ГБН и мигренью (7-11 лет больных ГБН и мигрень; 12-18 лет между больными с ГБН и мигренью)

В ходе исследования было отмечено, что у большинства детей продолжительность приступа мигрени длилась не более суток, в подростковом периоде приступы были дольше и частота их чаще, тогда как у младших детей были короче и реже Eidlitz-Markus T. et. al. [131; с. 125-1263,], также выявлялись статистически значимые возрастные различия по продолжительности мигрени, длительности ауры, частоте атак.

Приступы головной боли при ГБН у детей младшего возраста наблюдались чаще во второй половине дня, к концу школьных занятий, продолжительностью в среднем от 30 минут до 1-3 часов, в подростковом же возрасте ГБ могла длиться целый день. Следует подчеркнуть, что продолжительность ГБН у детей даже в старшем возрасте достоверно короче, чем у взрослых [179; с. 20-23], что указано в МКГБ- III.

Нами было обследовано 18 детей с диагнозом мигрень с аурой, по полученным данным исследований это форма мигрени чаще наблюдалось у детей старше 12 лет - у 15 из 18 пациентов.

В клинической характеристике при мигрени с аурой имело преобладание симптомов раздражения (парестезии, фотопсии) над симптомами выпадения (гипестезии, парезы, скотомы, гемианопсии), продолжительность ауры не превышала 20 минут (чаще 10-15 минут), постепенное нарастание симптомов ауры в течение минимум 4-5 минут, что отображено в научных публикациях [32; с.4-8]. Обычно наблюдалось возникновение ГБ вслед за аурой, реже во время ауры.

Среди обследованных детей имели место следующие варианты мигрени с аурой: офтальмическая - это наиболее частая форма мигрени с аурой. Перед приступом ГБ пациенты отмечали зрительные нарушения в виде - мерцания точек, звездочек, линии, зигзаги перед глазами, пятна, «мушки»; гемигипестетическая - при этом наблюдались чувствительные расстройства с одной стороны тела в виде парестезии, онемение конечностей; сенсорная или же обонятельная - пациенты перед приступам ГБ отмечали обонятельные нарушения в виде запаха краски, неприятные запахи (например, тухлого мяса);

базиллярная - встречалась у мальчиков в пубертатном периоде, проявлялась гиперракузией или гипакузией, головокружением системного характера, дизартрией, закатыванием зрачка и парестезиями в конечностях, наблюдались у 1 пациента случай с развитием синкопальных состояний (рис.5.).

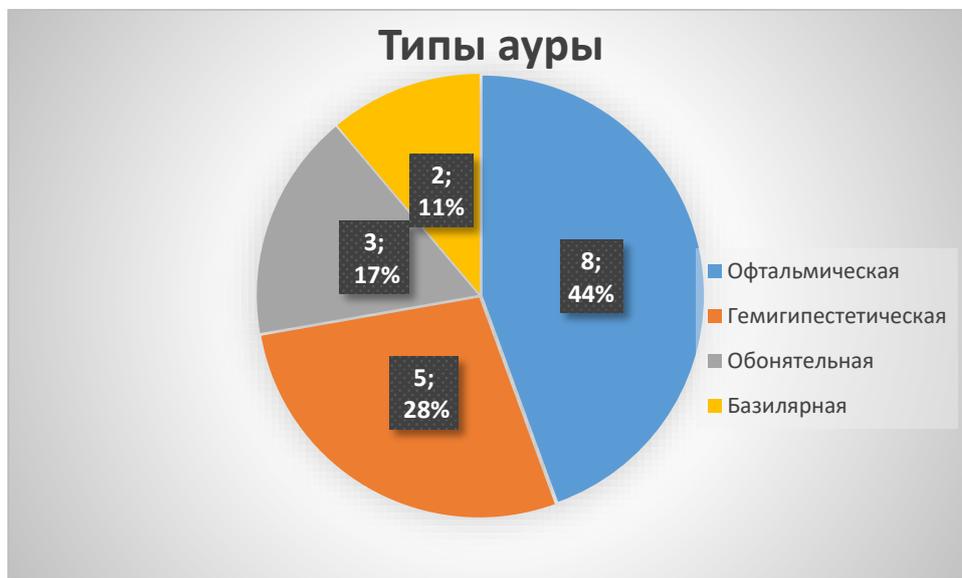


Рис. 5. Частота встречаемости различных форм ауры

У 2-х детей 7 лет приступы ГБ сопровождались пароксизмальными болями, умеренной интенсивности в области живота, иногда наблюдалась тошнота и/или рвота, фонофобией, продолжительностью от нескольких минут до 1,5-2 часов при отсутствии патологии ЖКТ (абдоминальная мигрень).

Сравнительная характеристика мигрени с аурой и без ауры показала, что больше половины обследованных с диагнозом мигрень с аурой жаловались на одностороннюю локализацию боли, но достоверное различие было выше в группе мигрень без ауры. Двухсторонняя локализация боли больше встречалась в группе детей мигрень с аурой (44,4%). Пульсирующий характер и интенсивность боли одинаковы были характерны для обеих групп. Из сопровождающих симптомов тошнота и рвота достоверно чаще наблюдались в группе мигрень с аурой. Фото- и фонофобия больше наблюдались у детей с диагнозом мигрень без ауры. В большинстве случаев в обеих группах частота приступов ГБ была один раз в две недели. Длительность приступов была от

несколько десятков минут до суток, что было характерно для обеих групп (табл. 7.).

Таблица 7.
Сравнительная характеристика больных с мигренью I и II подгруппы

	Мигрень без ауры n=44		Мигрень с аурой n=18	
	Абс.	%	Абс.	%
Жалобы на головную боль				
односторонняя	35	79,55±1,34	10	55,56±1,75*
двухсторонняя	12	27,27±0,79	8	44,44±1,57*
с латерализацией	14	31,82±0,85	5	27,78±1,24*
пульсирующий	37	84,09±1,38	15	83,33±2,14
Интенсивность (ВАШ до лечение)				
1-3 балла	0	0,0%	0	0,0%
4-7 баллов	9	20,5%	7	38,9%
8-10 баллов	35	79,5%	11	61,1%
Сопровождающие симптомы				
Тошнота	31	70,45±1,26	15	83,33±2,14*
Рвота	10	22,73±0,72	7	43,18±0,10*
Облегчение после рвоты	10	22,73±0,73	7	43,18±0,10*
фотофобия	40	90,91±1,43	15	83,33±2,14*
фонофобия	42	95,45±1,47	15	83,33±2,14*
Умственное или физическое переутомление	34	77,27±1,32	15	83,33±2,14*
Частота ГБ				
>1 раза в нед.	9	20,5±0,82	2	11,1±0,96*
<1 раза в нед	0	0,00	0	0,00
1 раз в 2 нед.	19	43,2±1,20	10	55,6±1,92
1 раз в 3-4 нед.	16	36,4±0,85	6	33,3±1,11*
Длительность приступа				
несколько минут	0	0,00	1	5,56±0,56*
несколько десятков минут	11	25,0±0,75	5	27,78±1,24
несколько часов	31	70,45±1,26	10	55,56±1,75*
сутки	6	13,64±0,56	2	11,11±0,79*

Примечание: *- P<0,05 достоверность относительно групп между больными: мигрень без аурой и мигрень с аурой

Мигренозные приступы, независимо с аурой или без ауры, одинаково могли отмечаться как в первой половине (48,2%), так и во второй половине дня (51,8%).

Данные сравнительного анализа показали, что характеристика ГБ при мигрени, как с аурой, так и без ауры, по локализации, характеру, интенсивности, сопровождающим симптомам и продолжительностью особых различий не имела, что подтверждает единый патогенетический механизм обеих вариантов одной нозологии.

Сравнения клинических характеристик мигрени и ГБН у детей показали, что при мигрени локализованная боль преобладала чаще с одной стороны пульсирующего характера, чаще с высокой интенсивностью, и наличие сопутствующих симптомов, а при ГБН была двухсторонняя локализация боли давящего, сжимающего характера средней интенсивности. Несмотря на это, нередко отмечалась боль по характеру и локализации при мигрени, имеющей специфичный для ГБН паттерны, и наоборот, что не обходимо учитывать при постановке диагноза. Наряду с этим важно отмечать динамику данной патологии и анализ дневниковых записей.

§3.3. Анализ клинико-неврологических показателей у детей с ПГБ

В детской неврологической практике основным и решающим стандартом диагностики мигрени и ГБН является проведение и анализ неврологического статуса, а при необходимости - дополнительных параклинических методов обследования (табл. 8.).

Нередко, особенно у подростков, обнаруживали симптом Хвостека I-II степени - признак повышенной нервно-мышечной возбудимости - 19,35 % у детей с мигренью, выявление этого показателя составило в группе ГБН 29,1%.

Также были отмечены напряжения и болезненность прекранияльных мышц, что больше наблюдалось у детей с ГБН.

Таблица 8.

Данные объективного неврологического обследования у больных с мигренью и головной болью напряжения

Неврологические симптомы	Мигрень n=62		ГБН n=55	
	Абс.	%	Абс.	%

Ограничение отведений глазных яблок кнаружи	2	3,23±0,58	-	0,00*
Нистагм (горизонтальный мелкокоразмашестый)	2	3,23±0,58	-	0,00*
Точки Валле болезненны	7	11,3±0,79	2	3,64±0,70*
Гипотония мышц рук и ног	5	8,06±0,74	-	0,00*
Напряжения и болезненность перикраниальных мышц	3	4,84±1,22	16	29,1±0,73*
Гиперрефлексия рук и ног	19	30,64±0,91	15	27,3±0,85*
Изменения брюшных рефлексов	1	1,61±0,32	-	0,00*
Ромберг не устойчив.	3	4,84±1,22	2	3,64±0,70*
Симптом Данциг-Кункова	8	12,9±0,84	4	7,27±0,75*
Симптом Хвостека I-II степени	12	19,35±0,84	16	29,1±0,73*

Примечание: *- P<0,05 достоверность относительно групп

В неврологическом статусе у детей с мигренью и ГБН имело место лишь рассеянная микросимптоматика, которая в основном проявлялась в виде болезненности точек Валле, сухожильной гиперрефлексией, не устойчивостью в позе Ромберга, положительными симптомами Данциг-Кунакова и Хвостека I и II степени, в некоторых случаях также отмечались легкие ограничения движений глазных яблок кнаружи, горизонтальный, мелкокоразмашистый нистагм, диффузная гипотония, болезненность перикраниальных мышц и в одном случае снижение брюшных рефлексов. Следует отметить, что все выше перечисленные изменения, не являются лишь специфичными для данных патологий, что подтверждается литературными данными [20; с. 69-76, 24; с. 20, 58; с.27-31].

§3.4. Особенности функционального состояния ВНС у детей с первичными головными болями

Как известно, одно из частых нарушений при ПГБ является синдром вегетативной дисфункции, характеризующийся полиморфизмом клинических расстройств, проявления могут быть затяжными или с периодически возникающими пароксизмами.

Для определения функционального состояния ВНС проводились исследования при помощи таблицы Гийома-Вейна, которая давала возможность определить признаки вегетативных изменений, что выявляло наличие соматоформного расстройства ВНС. По этим результатам было видно, что симпатическая направленность ВНС отмечалась достоверно выше в группе мигрень в сравнении с ГБН (табл. 9.). При сравнении мигрень без ауры и мигрень с аурой, симпатическая направленность была достоверно выше в подгруппе мигрень без ауры (табл. 10.).

Таблица 9.

Показатели вегетативной направленности в сравнительном аспекте в группах мигрень и ГБН

Таблица Гийома-Вейна	№	Мигрень n=62	№	ГБН n=55
Симпатикотония	46	74,19±1,07*	29	52,73±0,98
Ваготония	26	41,93±0,85	26	47,27±0,92*

Примечание: *- P<0,05 достоверность по между групп больными с ГБН и мигрень.

Таблица 10.

Показатели вегетативной направленности в сравнительном аспекте в группах мигрень без ауры и мигрень с аурой

Таблица Гийома-Вейна	№	Мигрень с аурой n=18	№	Мигрень без ауры n=44
Симпатикотония	10	55,56±1,75	36	81,82±1,36*
Ваготония	8	44,44±1,57*	18	40,91±0,96

Примечание: *- P<0,05 достоверность по между групп больными мигрень без ауры и мигренью с аурой.

Сравнительный анализ вегетативной нервной системы по вопроснику в группах двух нозологий дал относительно одинаковые результаты, достоверное различие было в группе детей в возрасте 12-18 лет обеих групп. Исследование пациентов по схеме показало достоверное различие в группе мигрень, особенно в старшей возрастной группе (табл. 11.).

Таблица 11.

Соматоформные расстройства ВНС в зависимости от пола и возраста в группах мигрень и ГБН

	Мигрень n=62		ГБН n=55	
	7-11лет	12-18лет	7-11лет	12-18лет

Вопросник (балл)				
Мальчики	17,25±2,4*	24,9±2,3	16,5±2,5*	24,4±2,2
Девочки	19,1±3,4*	29,0±2,0	18,8±2,9	24,8±1,6
Схема (балл)				
Мальчики	26,9±3,3*	37,1±2,0•	22,4±3,1	24,4±2,2
Девочки	29,1±4,4	38,0±2,1	25,8±3,7	33,9±4,8

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность относительно возрастных групп между больными с ГБН и мигренью; • - $P < 0,05$ достоверность по полу

Эти же показатели в подгруппах мигрень без ауры и мигрень с аурой были достоверно выше у детей с диагнозом мигрень без ауры.

Отличия зависели и от возраста детей. Достоверное превалирование соматоформного расстройства ВНС зафиксировано у девочек по сравнению с мальчиками ($p < 0,05$).

В структуре соматоформного расстройства ВНС в группе Мигрень, достоверно преобладало покраснение лица – у 70,49%, онемение пальцев рук – у 60,66%, быстрая утомляемость – у 39,34%, сердцебиение – у 24,59% детей. Повышенная потливость, склонность к синкопальным состояниям и метеолабильность не имели достоверных различий между группами мигрень и ГБН (рис.6).

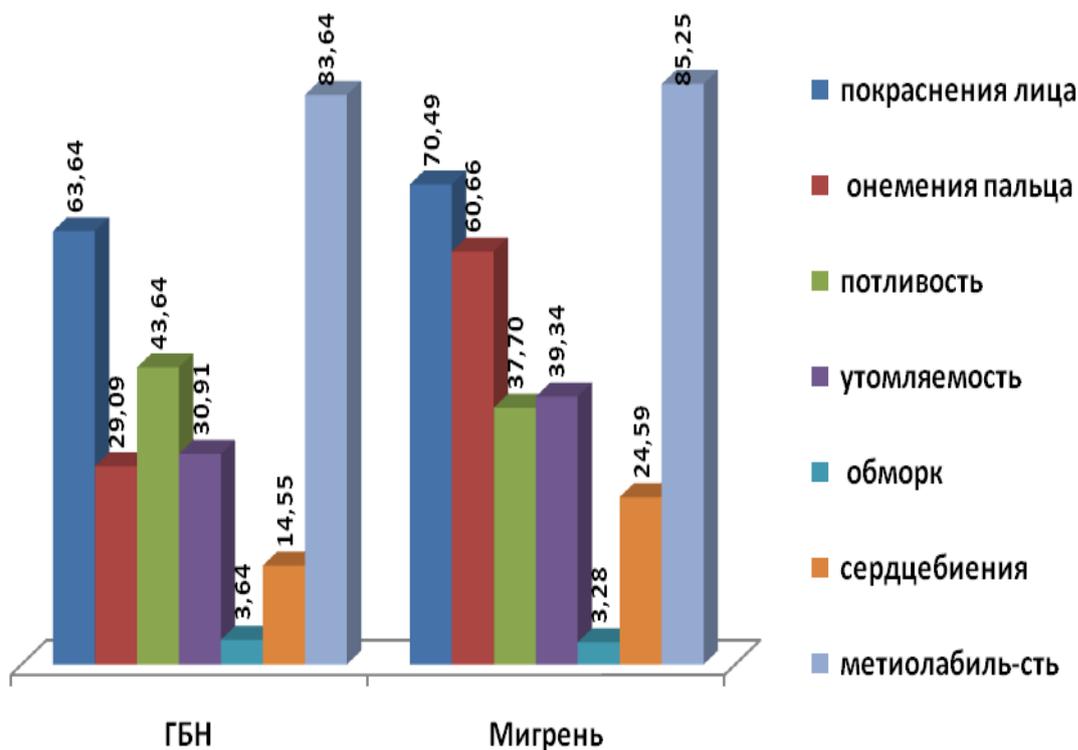


Рис. 6. Основные признаки соматоформного расстройства ВНС при ГБ в сравнительном аспекте

Сравнительный анализ детального изучения дизрегуляции ВНС в подгруппах мигрень без ауры и мигрень с аурой показал, что у детей в подгруппе мигрень с аурой наблюдается достоверное преобладание покраснения лица 76,47% ($P < 0,05$), онемение пальцев кистей 70,59% ($P < 0,05$), повышенная потливость 47,06% ($P < 0,05$), сердцебиение 29,41% ($P < 0,05$), метеолабильность 88,24% ($P < 0,05$). Быстрая утомляемость 40,91% ($P < 0,05$) и склонность к синкопальным состояниям 4,55% ($P < 0,05$) были достоверно выше в группе мигрень без ауры.

Среди детей, страдающих ПГБ, признаки вегетативной дизрегуляции в виде респираторных, кардиоваскулярных, диссомнических расстройств встречались с наибольшей частотой, отмечались также гастроинтестинальные и астенические симптомы. Данные симптомы достоверно чаще регистрировалось в группе подростков с мигренью (рис. 7.). Эти же симптомы достоверно преобладали и в подгруппе мигрень с аурой в сравнении с подгруппой мигрень без ауры.

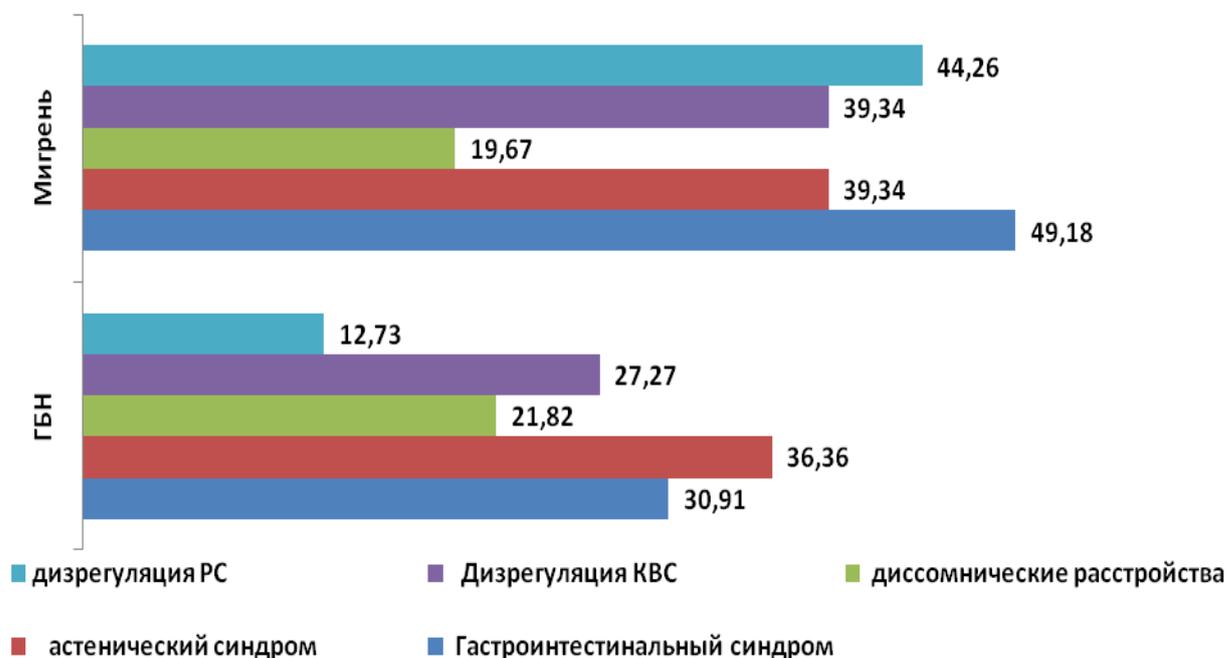


Рис. 7. Синдромальные признаки вегетативной дисрегуляции

Анализ полученных данных показывает, что в сравниваемых группах показал наличие взаимосвязи мигрени и ГБН с синдромом вегетативной дистонии, где преобладали девочки, чем мальчики, как младших, так и в подростковых возрастных группах.

§3.5. Данные параклинических методов исследования

3.5.1. Оценка нейрофизиологических данных

ЭЭГ не выявила специфических изменений, относящихся к мигрени и ГБН у детей. Ссылаясь на классификацию ЭЭГ по Людерсу (модифицированная шкала, 2000г), у большинства детей с диагнозом мигрень - в 42% случаев и 60% случаев с диагнозом ГБН, ЭЭГ исследования показало вариант нормы. У 33,8% детей с диагнозом мигрень и 23,6% детей с диагнозом ГБН регистрировался медленноволновой паттерн, с повышением индекса медленноволновой активности, с локализацией в лобной доле. У 21% случаев в группе мигрень и 13,36% случаев в группе ГБН были зарегистрированы затылочные дельта волны (табл. 12.).

Таблица 12.

**Показатели ЭЭГ исследования в группах мигрень и ГБН
(по классификации Людерса, 2000г)**

Показатели	Мигрень n=62		ГБН n=55	
	Абс.	%	Абс.	%
Вариант нормы	26	42±1,05*	33	60±0,98
Медленноволновой паттерн	21	33,87±0,74*	13	23,6±0,57
Затылочные дельта волны у подростков	13	21±0,80*	9	16,36±0,27
Доброкачественные эпилептические разряды (паттерны) детства (BEDC)	2	3,23±0,23	-	-

Примечание: *Достоверность межгрупповых различий; • Не у всех пациентов проводилась ЭЭГ исследование

У 2 детей с диагнозом мигрень регистрировались доброкачественные эпилептические разряды (паттерны) детства (BEDC). В соответствии с концепцией Г. Доозе (H.Doose) о «врожденной незрелости головного мозга», данный ЭЭГ-феномен является признаком преимущественно функциональной незрелости головного мозга, а не собственно эпилепсии, и является генетически детерминированным.

Таким образом, ЭЭГ у больных с мигренью и ГБН не выявило специфических изменений для данных заболеваний. У большинства детей с диагнозом мигрень выявлена медленноволновой паттерн, с повышением индекса медленноволновой активности, тогда как у детей с ГБН нейрофизиологические данные были в пределах нормы.

3.5.2. Анализ данных транскраниальной доплерографии

Результаты ТКДГ у большинства детей показали проявления ангиодистонии. Отмечены достоверные различия в показателях экстракраниальных отделах сонных и позвоночных артерий. В группе детей с диагнозом мигрень чаще выявлялись нарушения в артериях вертебробазилярного бассейна: мигрень 43,55% (27), ГБН 36,36% (20). В

группе мигрень скорость кровотока по ОСА, ВСА, НСА с двух сторон показала достоверную асимметрию. И это еще раз подтверждает наличие односторонней боли при мигрени. Асимметрия ЛСК по ПА в группе мигрень в среднем составляла 81,26 (см/сек) и в группе ГБН 68,97 (см/сек). Венозная дисциркуляция по ретробульбарным и паравертебральным сплетениям составила у детей с мигренью 43,55% и в группе ГБН 36,36%, эти данные свидетельствуют о признаках нарушения венозного оттока (табл. 13.).

Таблица 13.

Сравнительный анализ средних показателей линейной скорости кровотока (см/сек) в сосудах головного мозга у обследованных детей с ПГБ

Артерии	Мигрень n=29		ГБН n=24	
	<i>справа</i>	<i>слева</i>	<i>справа</i>	<i>слева</i>
ОСА	141,79	150,93*•	123,35	129,18*
ВСА	146,62	153,07*•	128,18	130,65
НСА	123,72	140,21*•	113,94	112,82
ПА	77,10	85,41*•	67,76	70,18

Примечание: * Достоверность межстороннего различия; • Достоверность межгрупповых различий

Все выше перечисленные изменения были достоверно выше в группе мигрень.

Таким образом, у обследованных детей были выявлены различные, легко компенсируемые изменения сосудистого тонуса, в виде ангиодистонии, изменений в артериях вертебробазиллярного бассейна, венозной дисфункции.

3.5.3. Результаты нейрорадиологических исследований

К. Andrasik et al. [96; с. 43-52, 97; с. 599-600] у детей с ГБН и мигренью не выявил каких-либо значимых патоморфологических изменений в паренхиме мозга и ликворных пространствах. КТ/МРТ при данных формах ГБ должна применяться только при обоснованном подозрении на

симптоматическую причину цефалгии (ЧМТ, внутричерепная опухоль, абсцесс, гематома) [116; с. 222-230].

МРТ-исследования проводились не всем больным с мигренью и ГБН. В группе пациентов с мигренью магнитно-резонансная томографии проведена 35 (56,45 %), в группе ГБН в 8(14,55%) случаях (табл. 14.).

Таблица 14.

Результаты МРТ у обследованных больных с головной болью напряжения и мигренью

Результаты	Мигрень n=35		ГБН n=8	
	<i>Абс.</i>	<i>%</i>	<i>Абс.</i>	<i>%</i>
Без структурных изменений	18	51,4±0,58*	6	75,1±0,45
Субатрофия	1	1,61±0,16	-	-
Умеренное расширение IV желудочка	8	22,85±0,46*	1	12,52±0,18
Гиподенсные очаги	7	20,11±0,44	-	-

Примечание: * Достоверность межгрупповых различий; • Не у всех пациентов проводилась МРТ исследование

Отсутствие структурных изменений головного мозга отмечено у 18 (51,4 %) больных с мигренью, у 6 (75,8 %) пациентов с ГБН. Субатрофия коры головного мозга у 1(1,61%) больного с диагнозом мигрень. Умеренное расширение IV желудочка выявились у 8 (22,85%) больных с мигренью и у 1(12,52%) больного с ГБН. Гиподенсные очаги выявлялись достоверно чаще при мигрени, чем при ГБН. Природа этих очагов изменений остается неизвестной, предполагается их ишемический или метаболический характер [193; с.13668]. В данном случае, эти изменения могут быть объяснены резидуальными фонами изменениями.

Вышеуказанные изменения головного мозга не могли являться специфичными для данных нозологий. По данным литературы [13, 27; 320.с., 116; с. 222-230], использование нейроимиджа у детей, при отсутствии

соответствующих клинических данных о структурном повреждении головного мозга, неинформативно.

Подводя итог данной главы, было выявлено, что распространенность мигрени и ГБН у детей зависит от пола и возраста. Так, например, в младших возрастных группах (7-11 лет) эти формы ГБ встречались у мальчиков чаще чем у девочек. В старших группах отмечалось увеличение частоты приступов с преобладанием у девочек, что было связано с увеличением нагрузок, как умственных, так и физических, а у девочек еще и с гормональной перестройкой организма.

У 40,32% детей в группе мигрень и 18,18% в группе ГБН отмечалась отягощенная наследственность в анамнезе по материнской линии.

Было установлено, что пациенты с диагнозом мигрень достоверно чаще связывали развитие ГБ со стрессом (56,45%), а у девочек подросткового возраста ГБ (мигрень) провоцировалась ещё и с менструальным циклом - 32,26% ($P < 0,05$).

В возрастном аспекте эти формы ГБ имели свои клинические особенности. Дети младших возрастных групп не могли четко латерализовать свои ощущения, и лишь к 13-14 годам указывали четкую локализацию боли.

Что касается характера ГБ, то дети младших групп с диагнозом мигрень испытывали затруднение при описании, только к 10-11 годам они могли охарактеризовать боль как пульсирующую, что является значимым паттерном мигрени (54,84%). В группе ГБН дети 7-11 лет нередко описывали боль, говоря "просто болит", дети старших возрастов давали более обзорное описание, сравнивая с давлением от "тесной шапки" или "обруча".

Интенсивность ГБ при мигрени составляла в среднем 8-10 балла, при ГБН в среднем 4-6 балла.

Продолжительность приступов в группе мигрень у детей 7-11 лет, была от нескольких десятков минут до нескольких часов, к подростковому возрасту они становились дольше, частота их чаще и могли наблюдаться как в дневное 52,23%, так и вечернее 38,71% время, более чем у 20,97% больных независимо

от времени суток. Приступы при ГБН в младших группах отмечались во второй половине дня, длительность их была в среднем от 30 минут до 1-3 часов. У подростков оно достигало 6-7 часов.

Было обследовано 18 детей с диагнозом мигрень с аурой. Эта форма мигрени чаще встречалась у детей старше 12 лет. В клинической картине наблюдалось преобладание симптомов раздражения (например, парестезии, фотопсии) над симптомами выпадения (гипестезия, парезы, скотомы, гемианопсии). Аура чаще была продолжительностью 12-15 минут. Среди обследованных детей наблюдались следующие формы ауры: офтальмическая - 44,4%, гемигипестетическая - 27,8%, сенсорная - 16,7%, базилярная - 11%. Сравнительный анализ показал, что по характеристикам ГБ при мигрени как с аурой, так и без ауры особых различий не имеет, что объясняется единым патогенетическим механизмом обеих вариантов одной нозологии.

Определение и оценка состояния ВНС выявляло наличие соматоформных расстройств. В группе с диагнозом мигрень достоверно выше определялась симпатическая направленность (74,19%) и склонность к соматоформной дисфункции ВНС (98,39%).

ТКДГ исследование проводилось у 29 детей в группе мигрень и у 24 детей с ГБН. У обследованных были выявлены различные легко компенсируемые изменения сосудистой системы - это ангиодистония, изменения в артериях вертебробазилярного бассейна, венозная дисфункция.

Все выше перечисленные изменения были достоверно выше в группе мигрень.

При проведении ЭЭГ и МРТ исследований специфических изменений обнаружено не было.

ГЛАВА IV. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЦЕФАЛГИИ

§4.1. Показатели клеточного иммунитета у больных с головной болью напряжения в динамике заболевания

Следующим этапом исследования было определение у детей и подростков с ПГБ, иммунного статуса.

Проведен сравнительный анализ полученных данных у 62 больных детей с мигренью, разделённых на 2 группы: 30 больных получали традиционное лечение (1 группа) и 32 больных, которым к традиционному лечению был подключен иммуномодулятор (2 группа); 55 больных детей с головной болью напряжения, которые были разделены на 2 группы: 26 больных получали традиционное лечение (1 группа); 29 больных, которым к традиционному лечению был подключен иммуномодулятор (2 группа). Также больные дети мигренью с аурой (n=18) в зависимости от тактики лечения также была разделены на 2 лечебные группы - 8 больных, которые получали традиционное лечение (1 группа) и 10 больных, которым к традиционному лечению был подключен иммуномодулятор (2 группа).

1 и 2 группа больных были сопоставимы между собой как по полу, возрасту, клиническим проявлениям, так и по исходным данным абсолютных и относительных показателей клеточного иммунитета.

Полученные результаты клеточного иммунитета в группе ГБН показывают достоверные различия относительно контроля в абсолютных значениях показателей лейкоцитов как 1 группы, так и 2 группы (5300,0±187,6 и 5407,7±202,4 мкл., соответственно, при контроле 6900,0±600,0 мкл, P<0,05); CD4 (Т-хелперов) (244,4±12,7 и 268,6±19,4 мкл., соответственно, при контроле 360,0± 26,6 мкл., P<0,05); CD8 (Т-цитостатических лимфоцитов (183,1±13,5 и 183,1±12,1мкл., соответственно при контроле 342,62±9,6 мкл., P<0,05) и относительных значений показателей лимфоцитов (39,3±1,3 и 39,8±1,2 мкл.,

соответственно при контроле $32,9 \pm 2,2$ мкл, $P < 0,05$); общего пула CD3 (Т-лимфоцитов) ($46,1 \pm 0,3$ и $45,4 \pm 0,4\%$, соответственно, при контроле $53,6 \pm 1,5\%$, $P < 0,05$); CD4 (Т-хелперов) ($21,8 \pm 0,4$ и $21,4 \pm 0,2\%$, соответственно, при контроле $28,2 \pm 1,0\%$, $P < 0,05$); CD8 (Т-цитостатических лимфоцитов) ($18,9 \pm 0,3$ и $21,1 \pm 0,3\%$, соответственно, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$, $P < 0,05$) (табл. 15).

Таблица 15.

Динамика показателей клеточного иммунитета больных головной болью напряжения в 1 группе (% , $M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	ГБН 1 группа	
		до лечения	после лечения
Лейкоциты, мкл	$6900 \pm 600,0$	$5300,0 \pm 187,6^*$	$5581,5 \pm 106,9$
Лимфоциты, %	$32,9 \pm 2,2$	$39,3 \pm 1,3^*$	$35,2 \pm 1,1^*$
Лимфоциты, мкл	$2288,6 \pm 260,4$	$2095,8 \pm 93,6$	$1996,4 \pm 56,8^*$
CD3+(общий пул Т-лимфоцитов), %	$53,6 \pm 1,5$	$46,1 \pm 0,3^*$	$47,4 \pm 0,4^* \bullet$
CD3+, мкл	$1207,8 \pm 129,8$	$972,8 \pm 42,9$	$955,7 \pm 30,6$
CD4+(Т-хелперы), %	$28,2 \pm 1,0$	$22,0 \pm 0,3^*$	$25,3 \pm 0,4^* \bullet$
CD4+, мкл	$360,0 \pm 26,6$	$244,4 \pm 12,7^*$	$241,2 \pm 8,5^*$
CD8+(цитотоксические лимфоциты), %	$23,4 \pm 1,0$	$18,9 \pm 0,3^*$	$21,1 \pm 0,3^* \bullet$
CD8+, мкл	$342,62 \pm 9,6$	$183,1 \pm 13,49^*$	$201,2 \pm 6,1^*$
ИРИ (индекс иммунорегуляции CD4/CD8)	$1,2 \pm 0,1$	$1,17 \pm 0,01$	$1,2 \pm 0,01$

Примечание: * – $P < 0,05$ – достоверность различий относительно здоровых лиц;
 • - $P < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей до лечения

После проведенной терапии анализ полученных данных в 1 группе больных показал в основном положительную динамику заболевания. Так, отмечалось достоверное повышение относительных показателей CD3 (Т-лимфоцитов) (до $46,1 \pm 0,3$ и после лечения $47,4 \pm 0,4$; $P > 0,05$), средние цифры которого продолжают оставаться достоверно выше показателей в контроле ($53,6 \pm 1,5\%$; $P > 0,05$); выявлено достоверное повышение относительных показателей CD4 (Т-хелперов) (до $22,0 \pm 0,3\%$ и после лечения $25,3 \pm 0,4\%$, $P > 0,05$), также оставаясь достоверно ниже относительно контрольных значений ($28,2 \pm 1,0\%$, $P < 0,05$); CD8 (Т-цитостатических) лимфоцитов (до

18,9±0,3% и после лечения 21,1±0,3%, соответственно, при контроле 23,4±1,0%, P<0,05) (табл.16.).

Таблица 16.

Динамика показателей клеточного иммунитета у больных головной болью напряжения в 2 группе (% , M±m)

Иммунологические показатели	Норма	ГБН 2 группа	
		до лечения	после лечения
Лейкоциты, мкл	6900±600,0	5407,7±202,4*	6230,8±151,7
Лимфоциты,%	32,9 ± 2,2	39,8 ± 1,2*	33,6 ± 0,5*
Лимфоциты,мкл	2288,6 ±260,4	2149,4±119,4	2093,4±62,7*
CD3+(общий пул Т-лимфоцитов),%	53,6 ± 1,5	45,4 ± 0,4*	49,9±0,4
CD3+,мкл	1207,8 ±129,8	978,2 ±49,0	1043,9 ±32,8
CD4+(Т-хелперы),%	28,2 ± 1,0	21,4 ± 0,2*	27,6 ± 0,4
CD4+,мкл	360,0±26,6	268,6±19,4*	288,3±9,8
CD8+(цитотоксические лимфоциты),%	23,4 ± 1,0	18,8 ±0,2*	22,6 ±0,3
CD8+,мкл	342,62 ±9,6	183,1 ±12,1*	236,2±8,3
ИРИ (индекс иммунорегуляции CD4/CD8)	1,2 ± 0,1	1,14 ± 0,02	1,23 ± 0,03

Примечание: * – P<0,05 – достоверность различий относительно здоровых лиц;
• - P<0,05 – достоверность различий относительно показателей до лечения

Анализ динамики показателей во 2 терапевтической группе (ГБН) показывает, что по направленности изменений они не отличаются от показателей 1 группы, но довольно значимо различаются по интенсивности. Так, наблюдается достоверное повышение уровня абсолютных цифр лейкоцитов относительно показателей до лечения, приближаясь к показателям в контроле (5581,5±106,9 мкл, 5300,0±187,6 мкл., P<0,05 соответственно, при контроле 6900,0±600,0 мкл, P>0,05). Такая же тенденция отмечается в динамике относительных показателей CD3 (Т-лимфоцитов) (47,4±0,4 и до лечения 46,1±0,3%, соответственно, P<0,05; при контроле 53,6±1,5%, P<0,05); CD4 (Т-хелперов) (25,3±0,4 и 22,0±0,3%, соответственно P<0,05, при контроле 28,2±1,0%, P>0,05); CD8 (Т-цитостатических лимфоцитов) как абсолютных (201,2±6,1 мкл, 183,1±13,5 мкл., P<0,05 соответственно, при контроле

342,6±9,6 мкл, P<0,05), так и относительных значений (21,1±0,3 и 18,9±0,3%, соответственно P<0,05, при контроле 23,4±1,0%, P>0,05) (табл. 3.3.). Вместе с этим, абсолютные значения CD4 и CD8 лимфоцитов (241,2±8,5 и 201,2±6,1мкл., соответственно) продолжают достоверно отличаться от показателей контроля (360,0±26,6 и 342,6±9,6 мкл, P<0,05) (табл.4.2.).

Таким образом, сравнительный анализ динамики показателей 1 и 2 групп показывает, что включение в схему лечения иммуномодулятора значительно повышает эффективность проводимого лечения, значимо приближая уровень изучаемых показателей к контрольным.

1 и 2 группа больных с диагнозом мигрень были сопоставимы между собой как по полу, возрасту, клиническим проявлениям, так и по исходным данным абсолютных и относительных показателей клеточного иммунитета.

Полученные результаты показывают достоверные различия относительно соответствующих значений в контроле абсолютных показателей как 1 группы, так и 2 группы CD4 (Т-хелперов) (228,2±8,1 и 233,9±8,3 мкл., соответственно, при контроле 360,0± 26,6 мкл.P<0,05); CD8 (Т-цитостатических лимфоцитов (195,3±6,5и 201,4±7,5мкл., соответственно, при контроле 342,62 ±9,6 мкл. P<0,05) и относительных значений показателей лимфоцитов (40,5±1,0 и 42,2±0,8%, соответственно, при контроле 32,9±2,2%, P<0,05); общего пула CD3 (Т-лимфоцитов) (45,2±0,4 и 44,4±0,3%, соответственно при контроле 53,6 ± 1,5%, P<0,05); CD4 (Т-хелперов) (21,7±0,1 и 21,9±0,1%, соответственно, при контроле 28,2±1,0%, P<0,05); CD8 (Т-цитостатических лимфоцитов) (18,6±0,1 и 18,9±0,1%, соответственно, при контроле 23,4±1,0%, P<0,05) (табл. 17.).

После проведенной терапии анализ полученных данных в 1 группе больных с мигренью показал в основном положительную динамику заболевания. Так, отмечается достоверное понижение относительных показателей лимфоцитов (до 40,5±1,0 и после лечения 37,5±0,6;P>0,05), средние цифры которого продолжают оставаться достоверно выше показателей контроля (32,9±2,2%; P>0,05); выявлено достоверное повышение

как относительных, так и абсолютных показателей CD4 (Т-хелперов) (до $21,7 \pm 0,1\%$ и $228,2 \pm 8,1$); после лечения $25,4 \pm 0,1\%$ и $253,6 \pm 4,7$ мкл, соответственно, $P > 0,05$), также оставаясь достоверно низкими относительно контрольных ($28,2 \pm 1,0\%$ и $360,0 \pm 26,6$, $P < 0,05$); CD8 (Т-цитостатических) лимфоцитов (до $18,6 \pm 0,1\%$ и $195,3 \pm 6,5$ мкл.; после лечения $20,5 \pm 0,1\%$ и $204,0 \pm 3,8$ мкл., соответственно, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$ и $342,62 \pm 9,6$, мкл., $P < 0,05$) (табл.17.).

Таблица 17.

Динамика показателей клеточного иммунитета больных мигренью в 1 группе (% , $M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	1 группа	
		до лечения	после лечения
Лейкоциты, мкл	$6900 \pm 600,0$	$5742,5 \pm 129,9$	$5816,7 \pm 83,1$
Лимфоциты, %	$32,9 \pm 2,2$	$40,5 \pm 1,0^*$	$37,5 \pm 0,6^* \bullet$
Лимфоциты, мкл	$2288,6 \pm 260,4$	$2327,0 \pm 75,1$	$2172,0 \pm 42,0$
CD3+(общий пул Т-лимфоцитов), %	$53,6 \pm 1,5$	$45,2 \pm 0,4^*$	$46,0 \pm 0,3^*$
CD3+, мкл	$1207,8 \pm 129,8$	$1050,8 \pm 35,7$	$1000,0 \pm 19,2$
CD4+(Т-хелперы), %	$28,2 \pm 1,0$	$21,7 \pm 0,1^*$	$25,4 \pm 0,1^* \bullet$
CD4+, мкл	$360,0 \pm 26,6$	$228,2 \pm 8,1^*$	$253,6 \pm 4,7^* \bullet$
CD8+(цитотоксические лимфоциты), %	$23,4 \pm 1,0$	$18,6 \pm 0,1^*$	$20,5 \pm 0,1^* \bullet$
CD8+, мкл	$342,62 \pm 9,6$	$195,3 \pm 6,5^*$	$204,5 \pm 3,8^*$
ИРИ (индекс иммунорегуляции CD4/CD8)	$1,2 \pm 0,1$	$1,17 \pm 0,1$	$1,24 \pm 0,1$

Примечание: * – $P < 0,05$ – достоверность различий относительно контроля;
 • - $P < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей до лечения

Анализ динамики показателей во 2 группе больных с мигренью показывает, что если по направленности изменений они не отличаются от показателей 1 группы, то по глубине и выраженности различаются довольно значимо. Так, отмечается достоверное понижение относительных показателей лимфоцитов (до лечения $42,1 \pm 0,7$ и после и $33,2 \pm 0,4$; $P < 0,05$), средние цифры которого незначительно отличаются от показателей контроля ($32,9 \pm 2,2\%$; $P > 0,05$); наблюдается достоверное понижение уровня абсолютных цифр лейкоцитов относительно показателей до лечения, приближаясь к показателям

контроля ($1960,3 \pm 52,0$ мкл, $2417,9 \pm 92,3$ мкл., $P < 0,05$ соответственно, при контроле $2288,6 \pm 260,4$ мкл, $P > 0,05$). Такая же тенденция отмечается в динамике относительных показателей CD3 (Т-лимфоцитов) ($51,1 \pm 0,3$ и $44,4 \pm 0,3\%$, соответственно, $P < 0,05$; при контроле $53,6 \pm 1,5\%$. $P > 0,05$); CD4 (Т-хелперов) ($27,0 \pm 0,1$ и $21,9 \pm 0,1\%$, соответственно $P < 0,05$, при контроле $28,2 \pm 1,0\%$, $P > 0,05$); CD8 (Т-цитостатических лимфоцитов) ($21,3 \pm 0,1$ и $18,9 \pm 0,1\%$, соответственно $P < 0,05$, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$, $P > 0,05$) (табл. 18).

Таблица 18.

Динамика показателей клеточного иммунитета больных мигренью во 2 группе (% , $M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	2 группа	
		до лечения	после лечения
Лейкоциты, мкл	$6900 \pm 600,0$	$5690,0 \pm 172,7$	$5865,0 \pm 109,9$
Лимфоциты, %	$32,9 \pm 2,2$	$42,2 \pm 0,8^*$	$33,2 \pm 0,4^\bullet$
Лимфоциты, мкл	$2288,6 \pm 260,4$	$2417,9 \pm 92,3$	$1960,3 \pm 52,0^\bullet$
CD3+(общий пул Т-лимфоцитов), %	$53,6 \pm 1,5$	$44,4 \pm 0,3^*$	$51,1 \pm 0,3^\bullet$
CD3+, мкл	$1207,8 \pm 129,8$	$1071,5 \pm 39,6$	$999,3 \pm 25,2$
CD4+(Т-хелперы), %	$28,2 \pm 1,0$	$21,9 \pm 0,1^*$	$27,0 \pm 0,2^\bullet$
CD4+, мкл	$360,0 \pm 26,6$	$233,8 \pm 8,3^*$	$268,6 \pm 6,4^* \bullet$
CD8+(цитотоксические лимфоциты), %	$23,4 \pm 1,0$	$18,9 \pm 0,1^*$	$21,3 \pm 0,1^\bullet$
CD8+, мкл	$342,62 \pm 9,6$	$201,4 \pm 7,5^*$	$213,0 \pm 5,6^*$
ИРИ (индекс иммунорегуляции CD4/CD8)	$1,2 \pm 0,1$	$1,16 \pm 0,1$	$1,27 \pm 0,1$

Примечание: * – $P < 0,05$ – достоверность различий относительно контроля;
 • - $P < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей до лечения

Вместе с этим, абсолютные значения CD4 и CD8 лимфоцитов ($268,6 \pm 6,4$ и $213,0 \pm 5,6$ мкл., соответственно) продолжают достоверно отличаться от показателей контроля ($360,0 \pm 26,6$ и $342,6 \pm 9,6$ мкл, $P < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета после проведенного курса терапии в 1 и 2 лечебных группах больных с мигренью показал достоверные различия как относительных, так и абсолютных значений лимфоцитов ($37,5 \pm 0,6$ и $33,2 \pm 0,4\%$ и $2172,0 \pm 42,0$ и $1960,3 \pm 52,0$ мкл,

соответственно $P < 0,05$), значительно приближаясь к значениям в контроле ($32,9 \pm 2,2\%$ и $2288,6 \pm 260,4$ мкл, соответственно).

Также отмечается достоверное более высокие значения во 2 группе после лечения, чем в 1-ой относительных показателей CD3 (Т-лимфоцитов) ($51,1 \pm 0,3$ и $46,0 \pm 0,3\%$, соответственно, $P < 0,05$; при контроле $53,6 \pm 1,5\%$, $P > 0,05$); CD4 (Т-хелперов) ($27,0 \pm 0,2$ и $25,4 \pm 0,1\%$, соответственно $P < 0,05$; при контроле $28,2 \pm 1,0\%$); CD8 (Т-цитостатических лимфоцитов) ($21,3 \pm 0,1$ и $20,5 \pm 0,1\%$, соответственно $P < 0,05$, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$).

Таким образом, сравнительный анализ динамики показателей 1 и 2 группы больных с мигренью также, как и результаты, полученные у больных с головной болью напряжения, показывает, что включение в схему лечения иммуномодулятора значительно повышает эффективность проводимого лечения, значительно приближая уровень изучаемых показателей к контрольным.

Проведен сравнительный анализ полученных данных у 62 больных детей с мигренью и 55 больных с головной болью напряжения. Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета в группе больных с мигренью до лечения относительно значений в контроле и соответствующих показателей в группе больных с головной болью напряжения показал, что у больных с мигренью наблюдаются более выраженный дисбаланс иммунной системы. Так, отмечаются более выраженные значения абсолютных значений лейкоцитов у детей с мигренью ($5895,6 \pm 122,4$ мкл) нежели с ГБН ($5353,8 \pm 136,5$ мкл; $P < 0,05$), лимфоцитов ($2439,4 \pm 65,9$ и $2121,6 \pm 74,4$ мкл, соответственно, $P < 0,05$), Т-лимфоцитов ($1074,2 \pm 28,3$ и $975,4 \pm 32,1$ мкл, соответственно, $P < 0,05$) (табл. 19.).

Вместе с этим, относительные значения исходных показателей клеточного иммунитета больных мигренью и головной болью напряжения отличаются незначительно ($P > 0,05$) (табл. 4.5.).

Таким образом, учитывая более выраженный дисбаланс показателей клеточного иммунитета у больных с мигренью, можно предположить более

значительное угнетение Т-клеточного звена иммунитета у больных с мигренью.

Таблица 19.

Значения показателей клеточного иммунитета больных ГБН и мигренью до лечения (% , M±m)

Иммунологические показатели	Норма	ГБН n-55	Мигрень n-62
Лейкоциты, мкл	6900±600,0	5353,8±136,5•	5895,6±122,4
Лимфоциты,%	32,9 ± 2,2	39,5 ±0,9*	41,4± 0,7*
Лимфоциты,мкл	2288,6 ±260,4	2121,6±74,4•	2439,4±65,9
CD3+(общий пул Т-лимфоцитов),%	53,6 ± 1,5	45,7±0,2*	44,1±0,3*
CD3+,мкл	1207,8 ±129,8	975,4± 32,1•	1074,2±28,3
CD4+(Т-хелперы),%	28,2 ± 1,0	21,7±0,2*	21,7±0,1*
CD4+,мкл	360,0±26,6	256,1±11,4*	237,4±6,8*
CD8+(цитотоксические лимфоциты),%	23,4 ± 1,0	18,8 ±0,2*	18,6±0,1*
CD8+,мкл	342,62 ±9,6	183,1±7,2*	199,7±5,4*
ИРИ (индекс иммунорегуляции CD4/CD8)	1,2 ± 0,1	1,16±0,1	1,17±0,1

Примечание: * – P<0,05 – достоверность различий относительно контроля;
• - P<0,05 – достоверность различий соответствующих показателей до лечения в группе больных с ГБН и мигренью

Анализ полученных результатов после проведенного курса терапии показывает, что отмечается достоверно более выраженная положительная динамика абсолютных значений лимфоцитов (2171,7±42,4 и 2043,1±42,3 мкл., соответственно при контроле 2288,6±260,4мкл., P<0,05); Т-лимфоцитов (1058,2±21,7 и 998,2±23,0мкл., соответственно при контроле 1207,8±129,8 мкл. P<0,05); достоверное снижение относительных показателей Т-цитотоксических лимфоцитов (20,9±0,1 и 21,9±0,2%, соответственно при контроле 23,4±1,0%, P<0,05); у больных с мигренью относительно соответствующих значений больных с ГБН. При одинаковой динамике Т-хелперов (26,4±0,3 и 26,2±0,2%, соответственно при контроле 23,4±1,0%, P<0,05); более выраженное снижение Т-цитотоксических лимфоцитов при мигрени (20,9±0,1 и 21,9±0,2%, соответственно при контроле 23,4±1,0%,

$P < 0,05$) обуславливает более высокие значение ИРИ у данной группы больных (табл. 20.).

Таблица 20.

Значения показателей клеточного иммунитета больных ГБН и мигренью после лечения (%), $M \pm m$

Иммунологические показатели	Норма	ГБН n-55	Мигрень n-62
Лейкоциты, мкл	6900±600,0	5900,0±101,0	6084,1±97,9*
Лимфоциты,%	32,9 ± 2,2	34,3 ± 0,6*	35,8± 0,5*
Лимфоциты,мкл	2288,6 ± 260,4	2043,1±42,3•	2171,7±42,4
CD3+(общий пул Т-лимфоцитов),%	53,6 ± 1,5	48,7±0,4*	48,8±0,3*
CD3+,мкл	1207,8 ± 129,8	998,2±23,0	1058,2±21,7
CD4+(Т-хелперы),%	28,2 ± 1,0	26,4±0,3*	26,2±0,2*
CD4+,мкл	360,0±26,6	263,9±7,1*	276,7±5,7*
CD8+(цитотоксические лимфоциты),%	23,4 ± 1,0	21,9 ± 0,2*•	20,9±0,1*
CD8+,мкл	342,62 ± 9,6	218,1±5,6*	221,0±4,6*
ИРИ (индекс иммунорегуляции CD4/CD8)	1,2 ± 0,1	1,2±0,1	1,3±0,1

Примечание: * – $P < 0,05$ – достоверность различий относительно контроля;
• - $P < 0,05$ – достоверность различий соответствующих показателей до лечения в группе больных с ГБН и мигренью

Показатели клеточного иммунитета у больных мигренью с аурой в динамике заболевания

Полученные результаты показывают достоверные различия относительно соответствующих значений в контроле абсолютных показателей как 1 группы, так и 2 группы CD4 (Т-хелперов) (290,6±16,3 и 259,7±9,7 мкл., соответственно при контроле 360,0± 26,6 мкл, $P < 0,05$); CD8 (Т-цитостатических лимфоцитов - 223,7±6,5 и 212,9±7,8мкл., соответственно при контроле 342,62±9,6 мкл, $P < 0,05$) и относительных значений показателей лимфоцитов (43,5±0,8 и 40,0±1,8%, соответственно при контроле 32,9±2,2 мкл, $P < 0,05$); общего пула CD3 (Т-лимфоцитов) (42,8±0,4 и 42,1±0,5%, соответственно при контроле 53,6 ± 1,5%, $P < 0,05$); CD4 (Т-хелперов) (21,1±0,2 и 21,6±0,4%, соответственно, при контроле 28,2±1,0%, $P < 0,05$); CD8 (Т-

цитостатических лимфоцитов) ($18,8 \pm 0,3$ и $18,1 \pm 0,2\%$, соответственно, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$, $P < 0,05$).

Изучение динамики показателей клеточного иммунитета после проведенной терапии в 1 группе больных мигренью с аурой показал в основном идентичную ранее описанным данным при ГБН и мигрень, то есть в основном положительную динамику заболевания. Так, отмечается достоверное понижение относительных показателей лимфоцитов (до лечения $43,5 \pm 0,8$ и после $38,6 \pm 1,3$; $P > 0,05$), средние цифры которого продолжают оставаться достоверно выше показателей в контроле ($32,9 \pm 2,2\%$; $P > 0,05$); выявлено достоверное повышение относительных показателей CD4 (Т-хелперов) (до $21,1 \pm 0,2\%$ и после лечения $25,5 \pm 0,4\%$, соответственно, $P < 0,05$), также оставаясь достоверно низкими относительно контрольных значений ($28,2 \pm 1,0\%$, $P < 0,05$); достоверное повышение как относительных, так и абсолютных значений CD8 (Т-цитостатических) лимфоцитов ($18,8 \pm 0,3\%$ и $223,7 \pm 6,5$ мкл до и $20,6 \pm 0,4\%$; $257,0 \pm 11,8$ мкл после лечения, соответственно, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$; $342,6 \pm 9,6$ мкл., $P < 0,05$), (табл. 21.).

Таблица 21.

Динамика показателей клеточного иммунитета больных мигренью с аурой в 1 группе (% , $M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	1 группа	
		до лечения	после лечения
Лейкоциты, мкл	$6900 \pm 600,0$	$6475,0 \pm 307,2$	$6637,5 \pm 384,5$
Лимфоциты, %	$32,9 \pm 2,2$	$43,5 \pm 0,8^*$	$38,63 \pm 1,3^* \bullet$
Лимфоциты, мкл	$2288,6 \pm 260,4$	$2792,4 \pm 92,6$	$2527,2 \pm 86,9$
CD3+(общий пул Т-лимфоцитов), %	$53,6 \pm 1,5$	$42,8 \pm 0,4^*$	$49,1 \pm 0,4^* \bullet$
CD3+, мкл	$1207,8 \pm 129,8$	$1192,9 \pm 34,7$	$1244,3 \pm 52,5$
CD4+(Т-хелперы), %	$28,2 \pm 1,0$	$21,13 \pm 0,2^*$	$25,5 \pm 0,4^* \bullet$
CD4+, мкл	$360,0 \pm 26,6$	$290,6 \pm 16,3^*$	$317,5 \pm 14,1$
CD8+(цитотоксические лимфоциты), %	$23,4 \pm 1,0$	$18,8 \pm 0,3^*$	$20,6 \pm 0,4^* \bullet$
CD8+, мкл	$342,62 \pm 9,6$	$223,7 \pm 6,5^*$	$257 \pm 11,8^* \bullet$
ИРИ (индекс иммунорегуляции CD4/CD8)	$1,2 \pm 0,1$	$1,13 \pm 0,1$	$1,24 \pm 0,1$

Примечание: * – $P < 0,05$ – достоверность различий относительно контроля;
 • - $P < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей до лечения

Анализ динамики показателей во 2 группе больных мигренью с аурой, где в схему лечения добавлен иммуномодулятор, показывает аналогичную 1 группе динамику показателей. Так, отмечается достоверное понижение процентного содержания показателей лимфоцитов относительно значений до лечения, незначительно отличаясь от значений в контроле (до лечения $40,4 \pm 1,8$ и после $34,6 \pm 1,8\%$, $P < 0,05$, при контроле $32,9 \pm 2,2\%$; $P > 0,05$). Такая же тенденция отмечается в динамике относительных показателей CD3 (Т-лимфоцитов) ($42,1 \pm 0,5$ и $50,4 \pm 0,5\%$, соответственно, $P < 0,05$; при контроле $53,6 \pm 1,5\%$, $P > 0,05$); CD8 (Т-цитостатических) лимфоцитов ($18,1 \pm 0,2$ и $21,3 \pm 0,3\%$, соответственно $P < 0,05$, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$, $P > 0,05$). Отмечается выраженная положительная динамика как относительных, так и абсолютных показателей CD4 (Т-хелперов) (до лечения $21,6 \pm 0,4\%$; $259,7 \pm 9,7$ и после $27,0 \pm 0,4\%$; $321,3 \pm 15,8$ соответственно $P < 0,05$, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$ ($P < 0,05$) и $360,0 \pm 26,6$, $P > 0,05$); (табл. 22.).

Таблица 22.

Динамика показателей клеточного иммунитета больных мигренью с аурой во 2 группе (% , $M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	2 группа	
		до лечения	после лечения
Лейкоциты, мкл	$6900 \pm 600,0$	$6450,0 \pm 180,3$	$6860,0 \pm 154,3$
Лимфоциты, %	$32,9 \pm 2,2$	$40,0 \pm 1,8^*$	$34,6 \pm 1,8^\bullet$
Лимфоциты, мкл	$2288,6 \pm 260,4$	$2548,7 \pm 88,1$	$2357,5 \pm 117,5$
CD3+(общий пул Т-лимфоцитов), %	$53,6 \pm 1,5$	$42,1 \pm 0,5^*$	$50,4 \pm 0,5^\bullet$
CD3+, мкл	$1207,8 \pm 129,8$	$1125,3 \pm 36,6$	$1187,6 \pm 57,8$
CD4+(Т-хелперы), %	$28,2 \pm 1,0$	$21,6 \pm 0,4^*$	$27,1 \pm 0,4^\bullet$
CD4+, мкл	$360,0 \pm 26,6$	$259,7 \pm 9,7^*$	$321,3 \pm 15,8^\bullet$
CD8+(цитотоксические лимфоциты), %	$23,4 \pm 1,0$	$18,1 \pm 0,2^*$	$21,3 \pm 0,3^\bullet$
CD8+, мкл	$342,62 \pm 9,6$	$212,9 \pm 7,8^* \bullet$	$252,2 \pm 12,0^*$
ИРИ (индекс иммунорегуляции CD4/CD8)	$1,2 \pm 0,1$	$1,20 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$

Примечание: * – $P < 0,05$ – достоверность различий относительно контроля;
 • - $P < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей до лечения

Таким образом, сравнительный анализ динамики показателей 1 и 2 группы больных мигренью с аурой также, как и результаты, полученные у больных с головной болью напряжения и мигренью, показывает, что включение в схему лечения иммуномодулятора значительно повышает эффективность проводимого лечения, приближая уровень изучаемых показателей к контрольным.

§4.2. Показатели гуморального иммунитета у больных с цефалгиями в динамике заболевания

Проведен сравнительный анализ полученных данных у 62 больных детей с мигренью (44 больных с мигренью без ауры и 18 детей мигренью с аурой) и 55 больных с головной болью напряжения.

В зависимости от тактики лечения больные всех нозологических групп были разделены на 2 группы: 1 группа получала традиционное лечение без иммуномодулятора; 2 группа получала к традиционному лечению дополнительно иммуномодулятор.

По своим исходным значениям все группы были сопоставимы между собой. Анализ проведенных исследований представлял интерес в плане полученных результатов после проведенных курсов терапии.

Сравнительный анализ показателей гуморального иммунитета в группе больных с мигренью до лечения относительно значений в контроле и соответствующих показателей в группе больных с головной болью напряжения показал, что у больных с мигренью наблюдается более выраженный дисбаланс гуморального звена иммунитета.

Так, отмечается достоверное повышение относительных значений В-лимфоцитов у детей с мигренью ($21,1 \pm 0,2\%$) и ГБН ($21,0 \pm 0,3\%$; при контроле $18,6 \pm 0,5$; $P < 0,05$), видимо, связанное с достоверным повышением сывороточных иммуноглобулинов А (у больных с ГБН $5,7 \pm 0,1$, с мигренью $6,2 \pm 0,1$ г/л, соответственно, при контроле $1,2 \pm 0,1$ г/л, $P < 0,05$), М (у больных с ГБН $2,4 \pm 0,1$, с мигренью $2,9 \pm 0,1$ г/л, соответственно, при контроле $1,5 \pm 0,1$ г/л,

$P < 0,05$) и G (у больных с ГБН $20,5 \pm 0,2$, с мигренью $21,6 \pm 0,1$ г/л, соответственно, при контроле $11,1 \pm 1,1$ г/л, $P < 0,05$). Причем, достоверно более выраженные у больных с мигренью, что связано с более глубокими воспалительными процессами в организме ребенка с данной патологией.

У обследованных детей с ГБН и мигренью отсутствуют значимые отклонения показателей фактора апоптоза CD95 (у больных с ГБН $21,3 \pm 0,3$, с мигренью $24,1 \pm 0,2$ %, соответственно, при контроле $23,6 \pm 2,2$ %, $P > 0,5$) и циркулирующих иммунных комплексов ЦИК крупных (связанных с IgM) (у больных с ГБН $20,7 \pm 0,4$, с мигренью $23,4 \pm 0,4$ %, соответственно, при контроле $18,0 \pm 3,2$ %, $P > 0,5$) и ЦИК мелких (у больных с ГБН $27,7 \pm 0,7$, с мигренью $32,2 \pm 0,5$ %, соответственно, при контроле $24,0 \pm 7,1$ %, $P > 0,5$). Отсутствие выраженных отклонений данных показателей, видимо, связано с относительно умеренной степенью выраженности воспалительных процессов в организме и тяжестью состояния данных больных.

Сравнительный анализ показателей гуморального иммунитета у больных с ГБН и мигренью после проведенного курса лечения показал в основном положительную динамику, более выраженную у больных с ГБН. Вместе с этим, сохраняются достоверно высокие значения сывороточных иммуноглобулинов A, M, G при мигрени ($5,1 \pm 0,1$; $2,1 \pm 0,1$; $16,4 \pm 0,1$ г/л, соответственно) и IgA и G при ГБН ($4,3 \pm 0,1$; $14,8 \pm 0,1$ г/л, соответственно), при контроле $1,2 \pm 0,1$; $1,5 \pm 0,2$; $11,1 \pm 1,1$ г/л, соответственно).

Все обследуемые дети в зависимости от тактики лечения были разделены на 2 лечебные группы – 1 группа больных, которые получали стандартное традиционное лечение без иммуномодулятора, и 2 группа больных, которым в схему лечения был добавлен иммуномодулятор.

Проведен сравнительный анализ исходных значений изучаемых показателей у больных с ГБН данных групп. Согласно полученным данным средних значений показателей, сравниваемые группы сопоставимы по всем данным. Значимых различий между ними нет.

Сравнительный анализ динамики показателей В-клеточного звена иммунитета в данных группах показал в основном идентичные изменения – одинаковые по направленности и выраженности значения.

Как видно по рисунку 8, достоверно отличается относительно показателей до лечения уровень IgG у больных с ГБН во 2 группе (до лечения $20,8 \pm 0,2$, после лечения $15,2 \pm 0,3\%$, при контроле $11,06 \pm 1,1$ г/л, $P < 0,5$) и IgM (до лечения $2,4 \pm 0,1$, после лечения $1,7 \pm 0,1\%$, при контроле $1,5 \pm 0,2$ г/л, $P < 0,5$) IgA (до лечения $5,8 \pm 0,2$, после лечения $4,5 \pm 0,2\%$, при контроле $1,2 \pm 0,1$ г/л), при этом сохраняя достоверно значимые различия с контрольными значениями.

В 1 группе больных отмечается слабая степень снижения сывороточных иммуноглобулинов G и A, как относительно показателей до лечения, так и контрольных (рис. 8.).

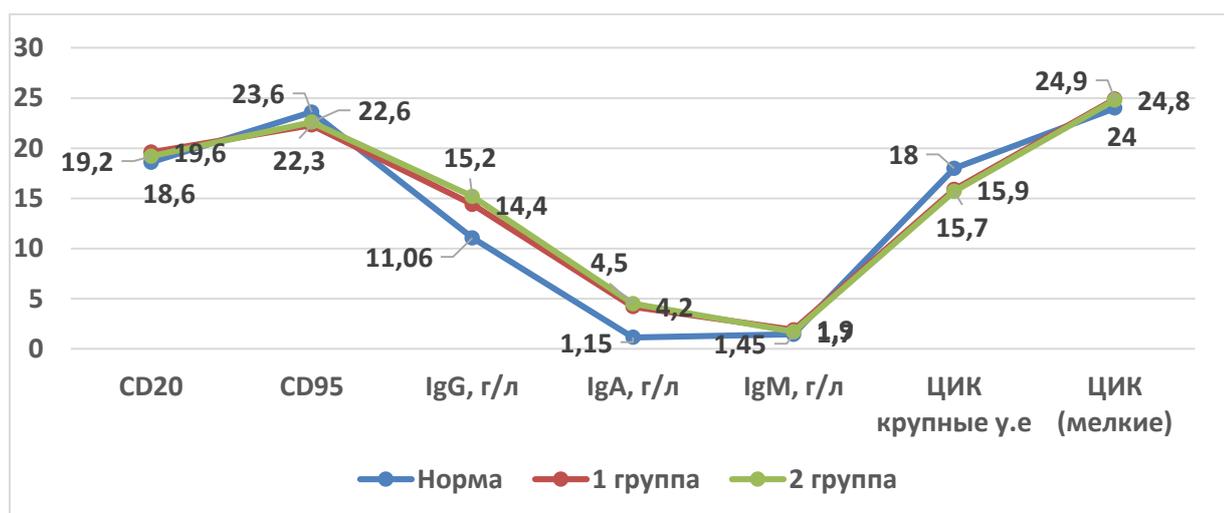


Рис. 8. Динамика значений показателей гуморального иммунитета больных 1 и 2 групп с ГБН после лечения (% , $M \pm m$)

Тщательный анамнестический анализ больных с мигренью явился основанием выделить группу детей с мигренью с аурой. Так, больные дети с мигренью без ауры составили группу из 44, больные мигренью с аурой 18 детей.

Сравнительный анализ исходных значений показателей гуморального иммунитета у больных с мигренью без ауры и детей больных мигренью с

аурой. Исходные значения сравниваемых групп показали, что относительно показателей в контроле выявлено достоверное повышение относительных значений В-лимфоцитов (при мигрени $21,3 \pm 0,2$, при мигрени с аурой $20,9 \pm 0,3\%$, при контроле $18,6 \pm 0,5$ г/л, $P < 0,5$), сопряженное с увеличением апоптоза (CD95+) и повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов в периферической крови. Вместе с этим, отмечаются более высокие значения иммуноглобулинов у больных мигренью с аурой нежели без ауры (при мигрени IgG $21,3 \pm 0,1$; IgM $2,6 \pm 0,1\%$, IgA $5,9 \pm 0,1$ г/л, при мигрени с аурой IgG $22,3 \pm 0,2$; IgM $3,4 \pm 0,1\%$, IgA $6,8 \pm 0,1$ г/л, при контроле IgG $11,1 \pm 1,1$; IgM $1,45 \pm 0,2\%$, IgA $1,2 \pm 0,1$ г/л, $P < 0,5$).

Полученные результаты исследований после проведенного курса терапии показывают в основном положительную динамику, но, как и следовало ожидать, значения иммуноглобулинов продолжают оставаться достоверно высокими относительно контрольных значений (при мигрени до лечения IgG $21,3 \pm 0,1$; IgM $2,6 \pm 0,1\%$, IgA $5,9 \pm 0,1$ г/л, после лечения - IgG $16,0 \pm 0,2$; IgM $1,9 \pm 0,1\%$, IgA $4,8 \pm 0,1$ г/л; при мигрени с аурой до лечения IgG $22,3 \pm 0,2$; IgM $3,4 \pm 0,1\%$, IgA $6,8 \pm 0,1$ г/л, после лечения IgG $17,7 \pm 0,2$; IgM $2,5 \pm 0,1\%$, IgA $5,9 \pm 0,2$ г/л; при контроле IgG $11,1 \pm 1,1$; IgM $1,45 \pm 0,2\%$, IgA $1,2 \pm 0,1$ г/л, $P < 0,5$) (рис.9.).

Как у больных с мигренью, так и у больных с мигренью с аурой отмечается некоторое увеличение и положительная динамика в результате проведенной терапии: фактор апоптоза - CD95-лимфоцитов (при мигрени до лечения $23,8 \pm 0,3\%$ и после лечения $20,2 \pm 0,3$, при мигрени с аурой - до лечения $24,3 \pm 0,3\%$ и после лечения $22,1 \pm 0,2$, при контроле $23,6 \pm 2,2\%$; $P > 0,5$) (рис. 9.), крупных (при мигрени до лечения $22,8 \pm 0,4\%$ и после лечения - $18,0 \pm 0,3$, при мигрени с аурой - до лечения $24,6 \pm 0,9\%$ и после лечения $21,0 \pm 0,8$, при контроле $18,0 \pm 3,2\%$; $P < 0,5$) и мелких циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (при мигрени до лечения $31,3 \pm 0,6\%$ и после лечения - $22,6 \pm 0,4$, при мигрени с аурой - до лечения $34,3 \pm 0,8\%$ и после лечения $25,7 \pm 0,6$, при контроле $24,0 \pm 7,1\%$; $P < 0,5$).

Сравнительный анализ показателей гуморального иммунитета показал одинаковую по выраженности положительную динамику как в 1, так во 2 группе исследований.

Так, уровень В-лимфоцитов после проведенного лечения при мигрени в 1 группе составил $18,8 \pm 0,2\%$, во 2 группе $19,4 \pm 0,2$ ($P < 0,5$), при мигрени с аурой $18,6 \pm 0,4\%$ и $18,5 \pm 0,4$, соответственно, при контроле $18,6 \pm 0,5\%$; ($P > 0,5$); IgG при мигрени в 1 группе составил $16,3 \pm 0,2\%$, во 2 группе $15,4 \pm 0,1$ ($P < 0,5$), при мигрени с аурой $17,5 \pm 0,4\%$ и $17,8 \pm 0,3$, соответственно, при контроле $11,06 \pm 1,1$ г/л; ($P > 0,5$); IgA при мигрени в 1 группе составил $4,8 \pm 0,1\%$, во 2 группе $4,8 \pm 0,1$, при мигрени с аурой $5,9 \pm 0,3\%$ и $5,8 \pm 0,2$, соответственно, при контроле $1,15 \pm 1,1$ г/л; ($P > 0,5$); IgM при мигрени в 1 группе и 2 группе одинаково $1,9 \pm 0,1\%$, при мигрени с аурой $2,4 \pm 0,2\%$ и $2,6 \pm 0,2\%$, соответственно, при контроле $1,45 \pm 0,2$ г/л; ($P > 0,5$).

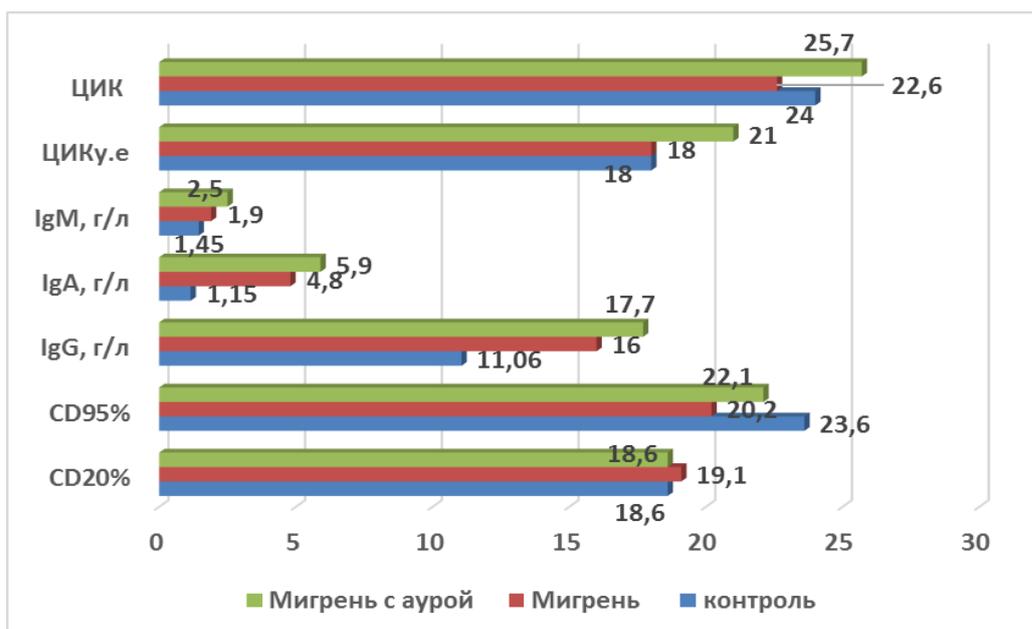


Рис. 9. Значения показателей гуморального иммунитета больных мигренью и мигренью с аурой после лечения

Таблица 23.

Значения показателей гуморального иммунитета больных мигренью до и после лечения (%), $M \pm m$

Иммунологические показатели	Контроль	1 группа n=24	2 группа n=20
CD20+(В- лимфоциты),%	$18,6 \pm 0,5$	$\frac{21,3 \pm 0,2*}{18,8 \pm 0,2}$	$\frac{21,0 \pm 0,2*}{19,4 \pm 0,2}$

CD20+,мкл	435,7± 57,2	$\frac{497,0 \pm 17,1 \bullet}{410,8 \pm 10,2}$	$\frac{499,9 \pm 17,3 \bullet}{378,7 \pm 9,8}$
CD95+(фактор апоптоза),%	23,6 ± 2,2	$\frac{24,3 \pm 0,3 \bullet}{21,0 \pm 0,3}$	$\frac{23,5 \pm 0,3 \bullet}{19,6 \pm 0,3}$
IgG, г/л	11,06 ± 1,1	$\frac{21,3 \pm 0,1 \bullet}{16,3 \pm 0,2 \bullet}$	$\frac{21,4 \pm 0,1 \bullet}{15,4 \pm 0,1 \bullet}$
IgA, г/л	1,15±0,1	$\frac{6,0 \pm 0,1 \bullet}{4,8 \pm 0,1 \bullet}$	$\frac{5,9 \pm 0,1 \bullet}{4,8 \pm 0,1 \bullet}$
IgM, г/л	1,45±0,2	$\frac{2,5 \pm 0,1 \bullet}{1,9 \pm 0,1 \bullet}$	$\frac{2,8 \pm 0,1 \bullet}{1,9 \pm 0,1 \bullet}$
ЦИК крупные (связанные с IgM), у.е.	18,0±3,2	$\frac{23,3 \pm 0,3 \bullet}{18,2 \pm 0,3}$	$\frac{22,2 \pm 0,3 \bullet}{17,5 \pm 0,3}$
ЦИК 4% (мелкие)	24,0±7,1	$\frac{31,8 \pm 0,4 \bullet}{22,3 \pm 0,4}$	$\frac{31,1 \pm 0,7 \bullet}{22,9 \pm 0,4}$

Примечание: * – P<0,05 – достоверность различий относительно контроля; • - P<0,05 – достоверность различий соответствующих показателей до лечения в группе больных с мигренью

В числителе – значения показателей 1 группы больных с мигренью

В знаменателе - значения показателей 2 группы больных с мигренью

Такая же динамика наблюдается и в показателях CD95-лимфоцитов (при мигрени в 1 группе – 16,3±0,2%, во 2 группе -15,4±0,1% (P<0,5), при мигрени с аурой – 22,8±0,3% и 21,6±0,3%, соответственно (P<0,5), при контроле 23,6±2,2%; P>0,5); крупных при мигрени в 1 группе 18,2±0,3%, во 2 группе - 17,5±0,3% (P>0,5), при мигрени с аурой – 21,3±1,2% и 20,8±1,1%, соответственно, при контроле 18,0±3,2%; P>0,5) и мелких циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при мигрени в 1 группе – 22,3±0,4%, во 2 группе – 22,9±0,4% (P>0,5), при мигрени с аурой – 26,9±0,7% и 24,8±1,0%, соответственно, при контроле 24,0±7,1%; P>0,5) (табл. 23. и 24.).

Данные таблиц 4.11. и 4.12. показывают, что статистически достоверно отличаются значения 1 и 2 групп только по показателю В-лимфоцитов, IgG в группе больных с мигренью и CD95-лимфоцитов как у больных с мигренью, так и больных мигренью с аурой.

Таблица 24.

Значения показателей гуморального иммунитета больных мигренью с аурой до и после лечения (% , M±m)

Иммунологические показатели	Контроль	1 группа n=8	2 группа n=10
CD20+(В- лимфоциты),%	18,6 ± 0,5	$\frac{20,9 \pm 0,5 \bullet}{18,6 \pm 0,4 \bullet}$	$\frac{21,0 \pm 0,4 \bullet}{18,5 \pm 0,4 \bullet}$

CD20+, мкл	435,7± 57,2	$\frac{584,4 \pm 22,7 \bullet}{471,1 \pm 17,9}$	$\frac{518,0 \pm 24,6 \bullet}{435,6 \pm 20,4}$
CD95+(фактор апоптоза),%	23,6 ± 2,2	$\frac{24,8 \pm 0,3 \bullet}{22,8 \pm 0,3}$	$\frac{23,9 \pm 0,4 \bullet}{21,6 \pm 0,3}$
IgG, г/л	11,06 ± 1,1	$\frac{22,2 \pm 0,3 \bullet}{17,5 \pm 0,4 \bullet}$	$\frac{22,4 \pm 0,3 \bullet}{17,8 \pm 0,3 \bullet}$
IgA, г/л	1,15±0,1	$\frac{6,8 \pm 0,2 \bullet}{5,9 \pm 0,3 \bullet}$	$\frac{6,8 \pm 0,1 \bullet}{5,8 \pm 0,2 \bullet}$
IgM, г/л	1,45±0,2	$\frac{3,3 \pm 0,1 \bullet}{2,4 \pm 0,2 \bullet}$	$\frac{3,4 \pm 0,2 \bullet}{2,6 \pm 0,2 \bullet}$
ЦИК крупные (связанные с IgM), у.е	18±3,2	$\frac{24,9 \pm 1,4}{21,3 \pm 1,2}$	$\frac{24,4 \pm 1,2 \bullet}{20,8 \pm 1,1}$
ЦИК 4%(мелкие)	24±7,1	$\frac{34,0 \pm 0,8 \bullet}{26,9 \pm 0,7}$	$\frac{34,5 \pm 1,4 \bullet}{24,8 \pm 1,0}$

Примечание: * – P<0,05 – достоверность различий относительно контроля
• - P<0,05 – достоверность различий соответствующих показателей до лечения в группе больных с мигренью

В числителе – значения показателей 1 группы больных мигренью с аурой

В знаменателе - значения показателей 2 группы больных с мигренью с аурой

Применение иммуномодулятора оказывает положительное действие на организм ребенка, тем самым повышает эффективность проводимого традиционного лечения.

Таким образом, проведенные исследования по изучению уровня концентрации различных классов сывороточных иммуноглобулинов у больных различными формами цефалгий показывают определенный дисбаланс в В-клеточном звене иммунитета, сопровождающийся увеличением концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G. Применение иммуномодулирующих препаратов повышает эффективность проводимого лечения, что выражается в нормализации В-лимфоцитов и некоторым снижением неспецифических сывороточных иммуноглобулинов.

§4.3. Динамика показателей цитокинового статуса больных различными формами цефалгии

Следующим этапом исследования было определение роли цитокинов в регуляции иммунного ответа, так как цитокиновый профиль является основой специфических иммунных реакций и влияет на иммунорезистентность при различных патологических состояниях организма.

Было проведено исследование по определению уровня продукции про- и противовоспалительных цитокинов - IL-10, ФНО- α у 55 больных с головной болью напряжения, 44 больных с мигренью и 18 больных с мигренью с аурой.

Сравнительный анализ динамики про- и противовоспалительных цитокинов ФНО- γ и IL-10 у больных с головной болью напряжения, мигренью и мигренью с аурой показал, что средние значения изученных нами про- и противовоспалительных цитокинов имеют характерную динамику в течении заболевания. Так, согласно полученным данным, отраженным в таблице (табл. 25.), при ГБН отмечается достоверное повышение до лечения ФНО- γ и достоверное снижение средних значений данного провоспалительного цитокина после лечения как относительно значений в контрольной группе, так и значений до лечения (до лечения $5,13 \pm 0,02$ нг/мл, после лечения $2,6 \pm 0,01$ ($P < 0,5$), при контроле $2,3 \pm 0,2$ нг/мл ($P < 0,5$).

Как и следовало ожидать, несколько иная направленность отмечается в динамике противовоспалительного цитокина IL-10: низкие значения до лечения с достоверным повышением после лечения в данной группе больных (до лечения $2,97 \pm 0,03$ при контроле $3,9 \pm 0,4$ нг/мл; $P > 0,5$ и после лечения $8,87 \pm 0,04$ нг/мл; $P < 0,5$).

У больных с мигренью отмечается несколько более выраженная, но идентичная по направленности динамика цитокинов.

Таблица 25.

Уровень отдельных цитокинов (ФНО- γ , IL-10) в сыворотке крови у больных с ГБН и мигренью

Цитокины (нг/мл)	Контрольная группа	ГБН n = 55		Мигрень n = 44	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО- γ	$2,3 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,02$ ●*	$2,6 \pm 0,01$ *	$5,5 \pm 0,4$ *●	$3,7 \pm 0,3$ *
IL-10	$3,9 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,03$ ●	$8,9 \pm 0,04$ *	$3,8 \pm 0,4$ ●	$9,4 \pm 0,3$ *

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий с показателям и здоровых лиц;
● – $p < 0,05$ – достоверность различий в динамике заболеваний

Так, отмечается достоверное повышение до лечения ФНО- γ и достоверное снижение средних значений данного провоспалительного цитокина после лечения как относительно значений до лечения, так и контрольных (до лечения $5,5 \pm 0,4$ нг/мл, после лечения $3,7 \pm 0,3$, при контроле $2,3 \pm 0,2$ нг/мл; $P < 0,5$).

Как и при ГБН, так и при мигрени наблюдается закономерная динамика противовоспалительного цитокина IL-10 нг/мл, исходные значения которого не отличаются от показателей в контроле, но отмечается достоверное повышение уровня данного показателя в динамике заболевания как относительно контрольных, так и исходных значений (до лечения $3,83 \pm 0,36$ нг/мл, после лечения $9,43 \pm 0,34$; $P < 0,5$), при контроле $3,9 \pm 0,4$ нг/мл; $P < 0,5$) (табл. 26.).

Проведен сравнительный анализ изменений про- и противовоспалительных цитокинов ФНО- γ и IL-10 у больных с мигренью с аурой, значения которых значительно отличаются от значений в группе больных с ГБН и больных с мигренью, но направленность изменений в динамике заболевания имеет идентичную картину. Так, если исходные значения уровня цитокинов при мигрени и ГБН незначительно ($P > 0,5$) отличаются между собой, при мигрени с аурой отмечается достоверная разница как провоспалительного (при ГБН до лечения $5,1 \pm 0,02$ нг/мл, при мигрени с аурой $6,24 \pm 0,5$; $P < 0,5$), так и противовоспалительного цитокина (при ГБН до лечения $3,0 \pm 0,03$ нг/мл, при мигрени с аурой $5,9 \pm 1,1$; $P < 0,5$). (табл. 26.)

Таблица 26.

Уровень отдельных цитокинов (ФНО- γ , IL-10) в сыворотке крови у больных с мигренью и мигренью с аурой

Цитокины (нг/мл)	Контрольная группа n = 21	Мигрень n = 44		Мигрень с аурой n = 18	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО- γ	$2,3 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,4^{* \bullet}$	$3,7 \pm 0,3^*$	$6,2 \pm 0,5^{* \bullet}$	$4,7 \pm 0,5^*$

IL-10	3,9±0,4	3,8±0,4●	9,4±0,3*	5,9±1,1●	9,8±1,0*
-------	---------	----------	----------	----------	----------

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями и здоровых лиц;
 ● – $p < 0,05$ – достоверность различий в динамике заболеваний

В динамике заболевания показатели цитокинов у больных с мигренью с аурой, как показывают данные таблицы 26., имеют закономерную направленность, то есть наблюдается достоверное снижение ФНО- γ относительно исходных значений (до лечения $6,2 \pm 0,5$ нг/мл, после лечения $4,7 \pm 0,5$; $P < 0,5$), оставаясь достоверно выше контрольных цифр ($2,3 \pm 0,2$ нг/мл; $P < 0,5$) и достоверное повышение уровня IL-10 как относительно исходных значений, так и контрольных (до лечения $5,9 \pm 1,1$ нг/мл, после лечения $9,8 \pm 0,9$; при контроле $3,9 \pm 0,4$ нг/мл; $P < 0,5$).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что механизм участия иммунной системы в прогрессировании головной боли заключается в следующем. Первичные головные боли служат одним из индукторных факторов для развития иммунной недостаточности, способствуют индукции провоспалительных механизмов и длительному повышению синтеза провоспалительных медиаторов. Эти вещества вызывают активацию болевых систем, облегчают трансмиссию боли и провоцируют хронизацию ГБН и мигрени.

При мигрени и головной боли напряжения имеются нарушения в клеточном, гуморальном звеньях иммунитета, цитокиновом статусе, которые служат лабораторным подтверждением наличия у больных вторичного иммунодефицита.

§4.4. Показатели антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам органов у больных с цефалгиями в динамике заболевания

Результаты проведенного анализа показывают, что исходные значения антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам мозга, печени, щитовидной железы и сосудистой оболочки между соответствующими показателями 2 –х групп, практически не

отличаются (табл. 27.). Вместе с этим, сравнительный анализ показателей 1 и 2 группы с соответствующими значениями контрольной группы показывает, что наиболее выраженные изменения отмечаются в ткани головного мозга ($5,38 \pm 0,33\%$; $5,22 \pm 0,21\%$; в контроле $1,79 \pm 0,19\%$, соответственно) и ткани сосудистой оболочки ($5,63 \pm 0,28\%$; $5,94 \pm 0,27\%$ в контроле $1,88 \pm 0,11\%$, соответственно, $P < 0,001$) (табл. 27.).

Так же отмечается достоверное повышение показателей АСЛ, специфически сенсibilизированных к ТАГ щитовидной железы ($5,19 \pm 0,24\%$ в 1 группе; $4,44 \pm 0,18\%$ - во 2 группе и в контроле $2,06 \pm 0,22\%$; $P < 0,001$). Вместе с этим, выявлено, что исходные значения показателей АСЛ к ТАГ печени практически не отличаются от показателей в контроле ($2,00 \pm 0,07\%$ в 1 группе; $2,06 \pm 0,05\%$ - во 2 группе и в контроле $1,94 \pm 0,16\%$; $P > 0,05$).

Таблица 27.

Показатели антигенсвязывающих лимфоцитов у больных головной болью напряжения 1 и 2 групп до лечения (%)

АСЛ к ТАГ	Контроль (здоровые) n = 34	1 группа n = 16	2 группа n = 18
головной мозг	$1,79 \pm 0,19$	$5,38 \pm 0,33^*$	$5,22 \pm 0,21^*$
печень	$1,94 \pm 0,16$	$2,00 \pm 0,07$	$2,06 \pm 0,05$
сосудистая оболочка	$1,88 \pm 0,11$	$5,63 \pm 0,28^*$	$5,94 \pm 0,27^*$
щитовидная железа	$2,06 \pm 0,22$	$5,19 \pm 0,24^*$	$4,78 \pm 0,15^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями здоровых лиц

Сравнительный анализ исходных значений показателей АСЛ к ТАГ внутри группы обследованных показал, что максимальное повышение АСЛ к ТАГ мозга и сосудистой оболочки отмечено до 8%, АСЛ к ТАГ щитовидной железы до 7%.

В динамике заболевания, на 20 день проводимого лечения, анализ полученных результатов групп сравнения относительно контрольных значений показал, что интенсивность снижения значений АСЛ к изучаемым органам имеет существенные различия в 2-х группах.

Таблица 28.

Динамика антигенсвязывающих лимфоцитов у больных

головной болью напряжения (%)

АСЛ к ТАГ	Контроль (n=34)	1 группа n = 36	2 группа n = 18
головной мозг	1,79±0,19	<u>5,38±0,33*</u> 3,06±0,16*•	<u>5,22±0,21*</u> 2,56±0,12*•▪
печени	1,94±0,16	<u>2,00±0,07</u> 1,94±0,07	<u>2,06±0,15</u> 1,94±0,11
сосудистая оболочка	1,88±0,11	<u>5,63±0,28*</u> 3,56±0,24*•	<u>5,94±0,27*</u> 2,83±0,17*▪
щитовидная железа	2,06±0,22	<u>5,19±0,24*</u> 3,06±0,16*•	<u>4,78±0,15*</u> 2,11±0,08*▪

Примечание: * – p<0,05 – достоверность различий с показателями здоровых лиц;
 • – p<0,05 – достоверность различий в динамике заболеваний;
 ▪ - P<0,05 – достоверность различий относительно показателей 1 группы

Отмечается более интенсивное снижение всех показателей в группе больных, где в лечение введен иммуномодулятор. Так, если в 1 группе показатель АСЛ к ТАГ головного мозга в динамике снизился в 1,8 раза, во 2 группе в 2 раза (табл. 28.), такая же динамика наблюдается и с показателями АСЛ к ТАГ сосудистой оболочки (в 1,6 и 2,1 раза, соответственно) и к ТАГ щитовидной железы (в 1,7 и 2,3 раза, соответственно).

Вместе с этим необходимо отметить, что независимо от методов проводимого лечения, значения АСЛ к ТАГ головного мозга (3,06±0,16%; 2,56±0,12%; в контроле 1,79±0,19%, соответственно), сосудистой оболочки (3,56±0,24%; 2,83±0,17% в контроле 1,88±0,11%, соответственно, P<0,001) у больных с ГБН остаются все же достоверно различными со значениями в контроле.

Таблица 29.

Показатели АСЛ к ТАГ органов у больных с головной болью напряжения и мигренью в 1 и 2 группах до лечения (%)

АСЛ к ТАГ	Контроль n=34	1 группа n -16	2 группа n -18
головной мозг	1,79±0,19	<u>5,38±0,33*</u> 7,00±0,18*•	<u>5,22±0,21*</u> 7,33±0,28*•
печень	1,94±0,16	<u>2,00±0,07</u> 2,04±0,09	<u>2,06±0,15</u> 1,90±0,08
сосудистая оболочка	1,88±0,11	<u>5,63±0,20*</u> 7,35±0,19*•	<u>5,94±0,27*</u> 7,67±0,29*•

щитовидная железа	2,06±0,22	$\frac{5,19 \pm 0,24^*}{6,73 \pm 0,20^{*\bullet}}$	$\frac{4,78 \pm 0,15^*}{5,76 \pm 0,25^{*\bullet}}$
-------------------	-----------	--	--

Примечание: * – p<0,05 – достоверность различий с показателями контроля;
 • – p<0,05 – достоверность различий показателей ГБН относительно больных с мигренью;
 В числителе – показатели АСЛ больных с ГБН
 В знаменателе - показатели АСЛ больных с мигренью

Проведен сравнительный анализ показателей АСЛ, специфически сенсibilизированных к ТАГ головного мозга, печени, сосудистой оболочки, щитовидной железы больных детей мигренью. Согласно полученных результатов также отмечаются достоверно высокие исходные значения показателей антигенсвязывающих лимфоцитов как относительно контрольных значений, указывающие на более глубокие нарушения в головном мозге как в 1, так и во 2 группе (7,00±0,18%; 7,33±0,28%; в контроле 1,79±0,19%, соответственно), ткани сосудистой оболочки (7,35±0,19%; 7,67±0,29% и 1,88±0,11% P<0,05, соответственно), щитовидной железы (6,73±0,20%; 5,76±0,25%, соответственно и 2,06±0,22%, в контроле; P<0,05), так и относительно значений больных с головной болью напряжения как в 1 группе (5,38±0,33%; 5,63±0,20% и 5,19±0,24%, соответственно), так и 2 группы (5,22±0,21%; 5,94±0,29% и 4,78±0,18%, соответственно), связанные, видимо, с более длительным и частым воздействием на ткани отрицательных факторов, составляющих механизм развития мигрени (табл. 29.).

В динамике заболевания у больных с мигренью также, как и у больных с головной болью напряжения, выявлены различия в интенсивности снижения показателей АСЛ к ТАГ органов в зависимости от тактики лечения. Более интенсивное снижение наблюдается у больных 2 группы больных с применением иммуномодуляторов.

Таблица 30.

Динамика антигенсвязывающих лимфоцитов у больных с мигренью в 1 и 2 группах

АСЛ к ТАГ	Контроль n=34	1 группа n -16	2 группа n -18
головной мозг	1,79±0,19	$\frac{7,00 \pm 0,18^*}{3,85 \pm 0,14^{*\bullet}}$	$\frac{7,33 \pm 0,28^*}{3,00 \pm 0,11^{*\bullet}}$

печень	1,94±0,16	$\frac{2,04±0,09}{2,00±0,08}$	$\frac{1,90±0,08}{1,95±0,06}$
сосудистая оболочка	1,88±0,11	$\frac{7,35±0,19^*}{4,23±0,15^*•}$	$\frac{7,67±0,29^*}{3,19±0,14^*•}$
щитовидная железа	2,06±0,22	$\frac{6,73±0,20^*}{3,19±0,11^*•}$	$\frac{5,76±0,25^*}{2,71±0,14^*•}$

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями здоровых лиц;
• – $p < 0,05$ – достоверность различий в динамике заболеваний

Так, отмечается снижение в динамике заболевания показателей АСЛ к ТАГ головного мозга во 2 группе больных с мигренью в 2,4 раза, тогда как в 1 группе в 1,8 раз, сосудистой оболочки в 2,4 и 1,7 раз, щитовидной железы в 2,2 и 2,1 раза, соответственно. Вместе с этим, необходимо отметить, что на 20 день обследования после проведенного лечения как в 1 группе, так и во 2 группе значения АСЛ к ТАГ остаются достоверно выше относительно контрольных значений АСЛ к ТАГ головного мозга, сосудистой оболочки и щитовидной железы, более значительно превышая у больных 1 (2,2-2,3 раза), нежели 2 группы (1,3-1,7 раз) (табл. 30.).

Сравнительный анализ интенсивности снижения в динамике заболевания показателей у больных с ГБН и больных с мигренью показал, что при мигрени наблюдается более выраженное снижение нежели при ГБН, но показатели при мигрени остаются значительно выше относительно контрольных значений, чем уровень значений при ГБН (рис. 10.). Так, средние значения показателей АСЛ к ТАГ у больных мигренью в 1 группе после лечения составили к ТАГ головного мозга $3,85±0,14\%$, сосудистой оболочки $4,23±0,15\%$ и щитовидной железы $3,19±0,11$, во 2 группе – $3,00±0,11\%$; $3,19±0,14\%$ и $2,71±0,14$, соответственно, тогда как при ГБН соответствующие показатели в 1 и 2 групп АСЛ к ТАГ головного мозга имели значения – $3,06±0,163$ и $2,56±0,12\%$; сосудистой оболочки $3,00±0,17$ и $2,83±0,17\%$; щитовидной железы $3,06±0,16$ и $2,11±0,08\%$, связанные, видимо, с более глубокими воспалительными процессами в тканях.

При сравнительном анализе показателей АСЛ в группе больных детей с мигренью с аурой зачастую отмечаются более высокие значения, что является свидетельством более глубоких патологических процессов в органах. Так,

средние значения показателей АСЛ к ТАГ у больных мигренью с аурой в 1 группе до лечения составили к ТАГ головного мозга $9,88 \pm 0,49\%$; печени $2,13 \pm 0,12\%$; сосудистой оболочки $8,50 \pm 0,31\%$ и щитовидной железы $8,75 \pm 0,24$; во 2 группе - $9,40 \pm 0,34\%$; $2,10 \pm 0,18\%$; и $8,30 \pm 0,31$, соответственно, тогда как при ГБН и мигрени без ауры соответствующие показатели в 1 группе АСЛ к ТАГ головного мозга имели значения – $5,38 \pm 0,33$ и $7,00 \pm 0,18\%$; печени $2,00 \pm 0,07\%$ и $2,04 \pm 0,09\%$; сосудистой оболочки $4,94 \pm 0,20$ и $7,35 \pm 0,19\%$; щитовидной железы $5,19 \pm 0,24$ и $6,73 \pm 0,20\%$. Во 2 группе $5,22 \pm 0,21$ и $7,33 \pm 0,28\%$; печени $2,06 \pm 0,15$ и $1,90 \pm 0,08\%$; сосудистой оболочки $6,39 \pm 0,29$ и $7,67 \pm 0,29\%$; щитовидной железы $4,44 \pm 0,18$ и $5,76 \pm 0,25\%$.

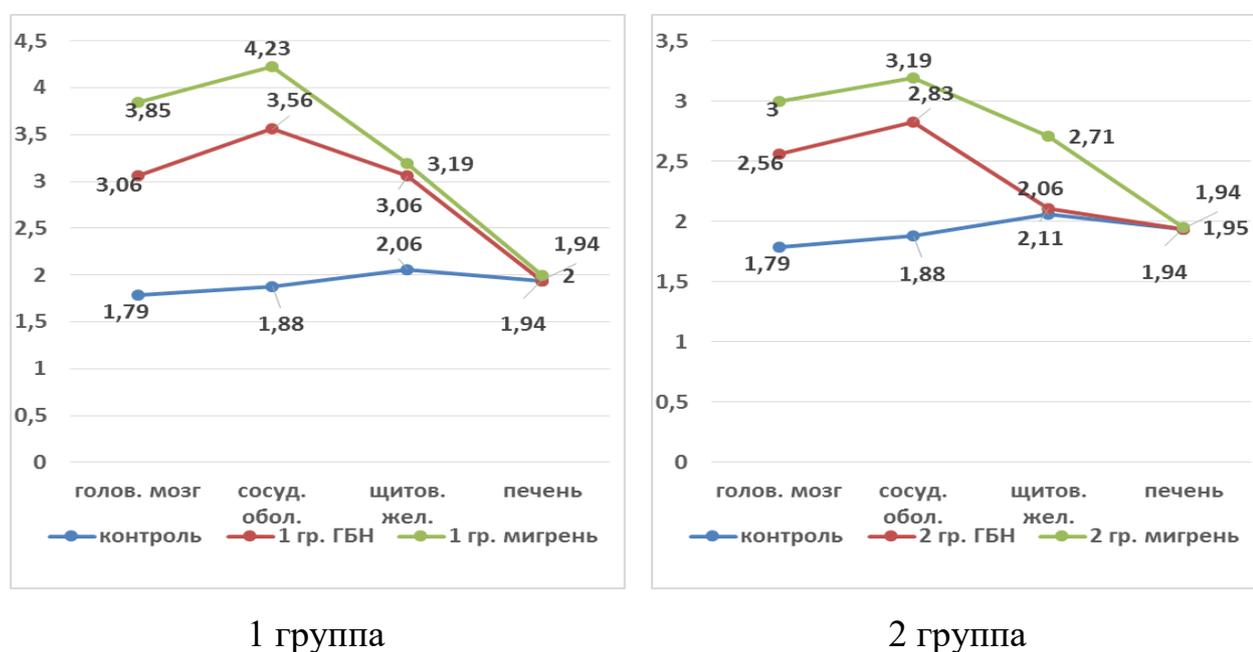
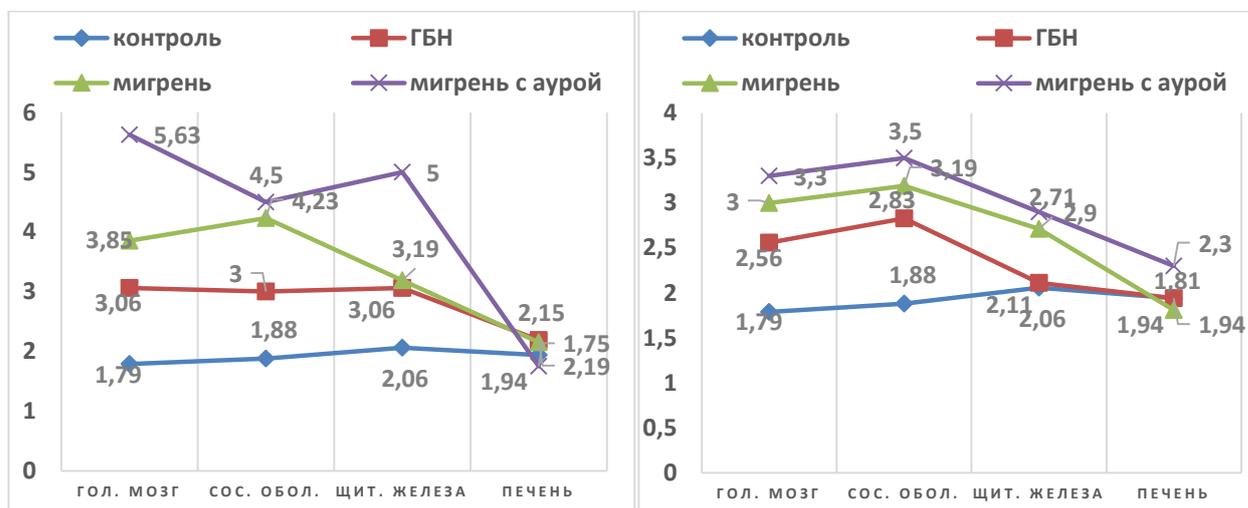


Рис. 10. Значения АСЛ у больных ГБН и мигренью после лечения в 1 и 2 группах (в %)

Сравнительный анализ средних показателей в результате проведенного курса терапии в группе больных с ГБН, мигренью и мигренью с аурой показывает одинаково достоверное снижение всех изученных показателей (рис. 11.).

Таким образом, согласно проведенного сравнительного анализа интенсивности и кратности снижения уровня АСЛ к ТАГ, выявлена определенная эффективность традиционных методов терапии, но включение в

схему лечения иммуномодулятора, по результатам показателей АСЛ, специфические сенсibilизированных к ТАГ головного мозга, сосудистой оболочки и щитовидной железы показало более значительное снижение исходных значений больных цефалгиями как относительно контрольных значений, так и в динамике заболевания.



1 группа

2 группа

Рис. 11. Значения АСЛ у больных детей с ГБН, мигренью и мигренью с аурой (%) после лечения в 1 и 2 группе

Но учитывая сохраняющиеся достоверно высокие средние значения АСЛ к ТАГ головного мозга, сосудистой оболочки, щитовидной железы у детей с головной болью напряжения, мигренью и мигренью с аурой относительно показателей в контрольной группе, можно, видимо, сказать, что в организме некоторых больных продолжается воспалительный процесс различной выраженности, что в свою очередь требует продолжение лечения или внесение определенных коррекций в схемы традиционного лечения.

§4.5. Сравнительные аспекты проведенной терапии

Для оценки эффективности терапии были проанализированы интенсивность и частота ГБ во всех нозологических группах.

В группе мигрень интенсивность ГБ до лечения составила в среднем 8-10 баллов, что было достоверно выше чем в группе ГБН. В группе ГБН эти цифры были между 4-7 баллами. Частота приступов головных болей в группе

мигрень 20,25%-17,74% была в две недели один раз, в то время как в группе с ГБН приступы головных болей были 30,91%-27,27% случаев один раз в неделю, что указано в таблице 31.

Таблица 31.

Сравнительный анализ интенсивности и частоты ГБ в группах мигрень и ГБН до лечения

Показатели	Мигрень до лечения n=62		ГБН до лечения n=55	
	I-группа (n=30)	II-группа (n=32)	I-группа (n=26)	II-группа (n=29)
Интенсивность ГБ по ВАШ				
1-3 балла	0,00	0,00	0,00	0,00
4-7 баллов	3,23±0,23*	1,82±0,18	38,18±0,96	32,72±0,26
8-10 баллов	46,77±0,87	48,38±1,03*	10,90±0,18	9,09±0,26
Частота ГБ				
>1 раза в нед.	11,29	14,51±0,64	16,36	14,56±0,96
<1 раза в нед	0,00	0,00	30,91	27,27
1 раз в 2 нед.	20,25±1,02	17,74	1,82±0,18	1,82±0,18
1 раз в 3-4 нед.	16,13	19,36±0,68*	0,00	0,00

Примечание: * – P<0,05 – достоверность различий относительно показателей до лечения

Таблица 32.

Сравнительный анализ интенсивности и частоты ГБ в группах мигрень без ауры и мигрень с аурой до лечения

Показатели	Мигрень без ауры до лечения n=44		Мигрень с аурой до лечения n=18	
	I-группа (n=21)	II-группа (n=23)	I-группа (n=8)	II-группа (n=10)
Интенсивность ГБ по ВАШ				
1-3 балла	0,00	0,00	0,00	0,00
4-7 баллов	9,11	11,36	16,7	22,2
8-10 баллов	38,64	40,91	27,8	33,3±0,30*
Частота ГБ				
>1 раза в нед.	9,1	11,36	5,55	5,55
<1 раза в нед	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
1 раз в 2 нед.	22,72	20,45	27,78	27,78
1 раз в 3-4 нед.	15,91	20,45*	16,67	16,67

Примечание: * P<0,05 – достоверность различий относительно показателей до лечения

Сравнительный анализ между подгруппами мигрень без ауры и мигрень с аурой дали почти одинаковые результаты. Интенсивность ГБ в обеих

подгруппах составила в среднем 8-10 баллов. Частота приступов ГБ отмечалась в 2 недели один раз (табл. 32.)

Пациенты I подгруппы получали стандартную терапию, во II-й подгруппе к стандартной терапии был добавлен препарат иммуномодулирующего действия. Иммуномодуляторы представляют собой наиболее многочисленную группу лекарственных препаратов различного происхождения и химической природы [59; 74 с.]. В настоящее время существуют синтетические иммуномодуляторы с дополнительным противовоспалительным действием. Механизм действия данных препаратов основан на нормализации антителообразования, на опосредованной стимуляции выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α и ИФН- γ). При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухолей- α (ТНФ- α), интерлейкинов (ИЛ-1,6), активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, уровень оксидантного стресса и выраженность интоксикации. Также повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

Лечение назначено на 1 месяц по индивидуальной схеме, в зависимости от диагноза, тяжести заболевания и возраста ребёнка.

С целью более объективного анализа проведенной терапии пациентам с участием родителей было предложено ведение дневника ГБ (1 месяц), с помощью которого мы могли более достоверно судить о частоте, продолжительности и интенсивности ГБ, контролировать динамику лечебного процесса, оценивать эффективность терапии.

Результаты проведенной терапии показали уменьшение интенсивности и снижение частоты приступов ГБ во всех подгруппах. Сравнительный анализ I- и II-х подгрупп показал наличие более лучших результатов во II-х подгруппах. Во II-подгруппе мигрень интенсивность ГБ снизилась в среднем до 4-7 баллов 33,87% ($r=0,73$; $\chi^2=5,2$; $P<0,005$). В II-подгруппе ГБН интенсивность ГБ после лечения составила в среднем 1-3 балла 27,27%

($r=0,70$; $P<0,005$). Во II-подгруппе мигрень число приступов уменьшилась до 1 раза в 3-4 недели (40,32%, $r=0,72$; $\chi^2=5,3$; $P<0,005$) и было достоверно выше, чем в I-подгруппе (25,81%, $r=0,64$; $P<0,005$). В подгруппе ГБН частота приступов уменьшилась до 1 раза в 2 недели (30,91% $r=0,63$; $P<0,005$) случаев достоверных различий в I-подгруппе (10,91%) (табл. 33.).

Таблица 33.

Сравнительный анализ интенсивности и частоты ГБ в группах мигрень и ГБН после лечения

Показатели	Мигрень после лечения n=62		ГБН после лечения n=55	
	I-группа (n=30)	II-группа (n=32)	I-группа (n=26)	II-группа (n=29)
Интенсивность ГБ по ВАШ				
1-3 балла	1,61	8,06±0,36*	12,73	27,27±0,70*
4-7 баллов	14,52	33,87±1,15*	34,55	25,46*
8-10 баллов	32,25	9,68±0,51*	0,00	0,00
Частота ГБ				
>1 раза в нед.	4,83	1,61*	18,18	10,90±0,55*
<1 раза в нед	0,00	0,00	16,36	5,45*
1 раз в 2 нед.	17,74	9,68*	10,91	30,91±0,70*
1 раз в 3-4 нед.	25,81	40,32±1,09*	1,82	5,45±0,87*

Примечание: * – $P<0,05$ – достоверность различий относительно показателей после лечения

Интенсивность ГБ после лечения во II-х подгруппах мигрень без ауры и мигрень с аурой снизилась до 4-7 балла, достоверное различие было во II-подгруппе мигрень без ауры 31,82% ($r=0,64$; $P<0,005$). Частота приступов уменьшилась до 1 раза в 3-4 недели во II-х подгруппах обеих групп, достоверное различие было в II-подгруппе мигрень с аурой 38,89% ($r=0,72$; $P<0,005$) (табл. 34.).

По результатам статобработки интенсивность и частота ГБ значительно уменьшились в группе детей, получавших традиционную терапию с добавлением иммуномодулирующего препарата.

Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную связь между нормализацией показателей В-лимфоцитов, IgG и проведенной терапией иммуномодулирующими средствами у пациентов в группе мигрень (рис. 12 и 13.).

Таблица 34.

Сравнительный анализ интенсивности и частоты ГБ в группах мигрень без ауры и мигрень с аурой после лечения

Показатели	Мигрень без ауры после лечения n=44		Мигрень с аурой после лечения n=18	
	I-группа (n=21)	II-группа (n=23)	I-группа (n=8)	II-группа (n=10)
Интенсивность ГБ по ВАШ				
1-3 балла	2,27	9,10±0,51*	5,56	11,11*
4-7 баллов	20,45	31,82±1,38*	16,67	27,78±2,07*
8-10 баллов	25,01	11,36±0,56*	22,22	16,67±1,11*
Частота ГБ				
>1 раза в нед.	4,46	2,27	5,56	0,00
1 раз в 2 нед.	22,73	18,18±0,45	22,22	16,67±0,79*
1 раз в 3-4 нед.	20,46	31,82±1,28*	16,67	38,89±2,07*

Примечание: * – P<0,05 – достоверность различий относительно показателей после лечения

Проведенный корреляционный анализ выявил сильную связь между снижением интенсивности головной боли у пациентов в группе мигрень и ГБН и проведенной терапией иммуномодулирующими средствами у пациентов в группе мигрень. Связь между снижением частоты головных болей и приемом иммуномодуляторов была умеренной в обеих группах (рис. 14.).

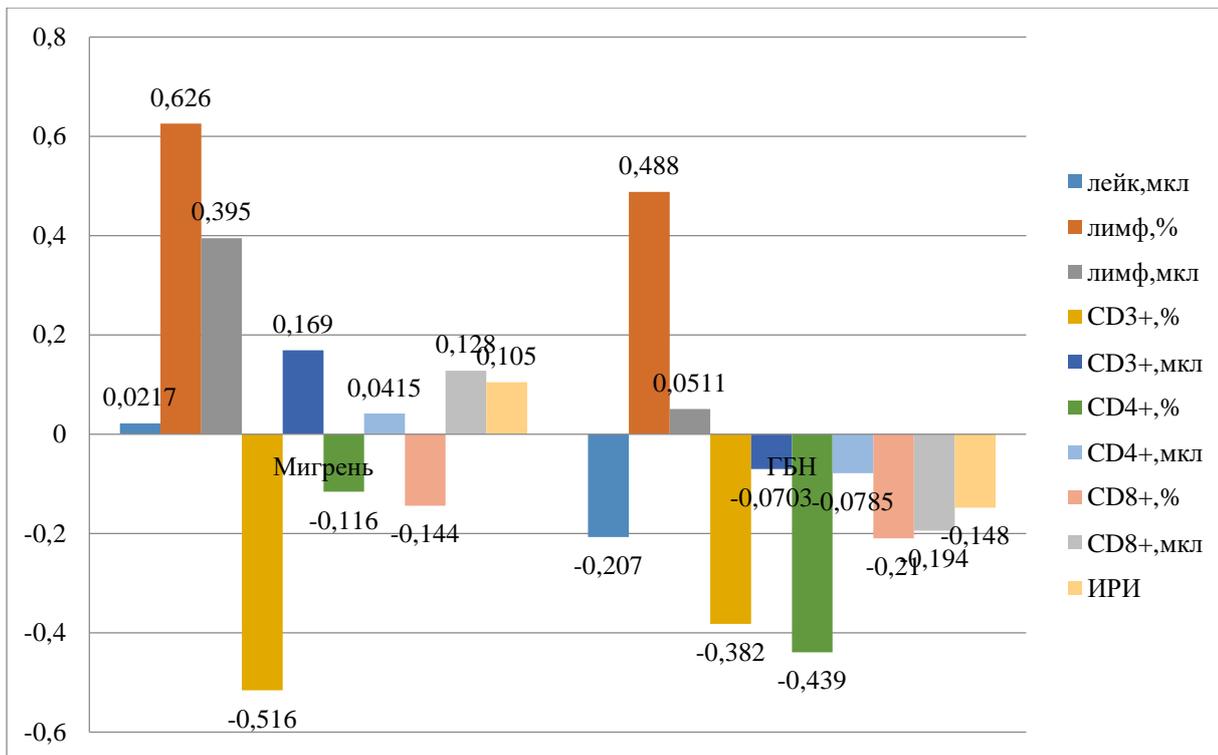


Рис. 12. Корреляционная взаимосвязь показателей клеточного иммунитета относительно проведенной терапии

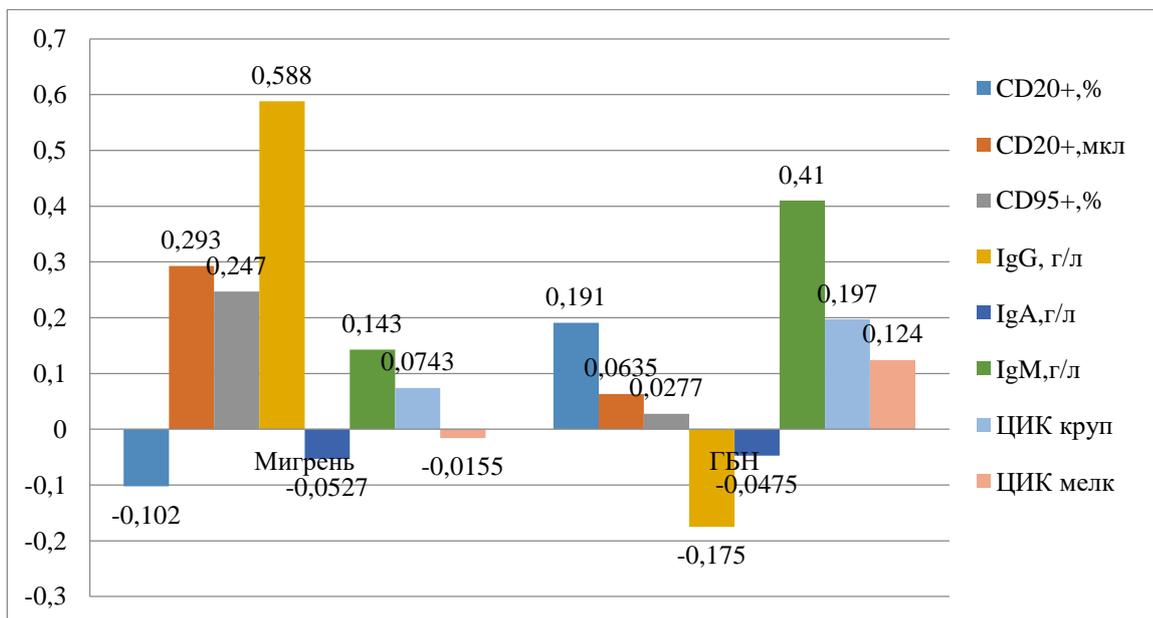


Рис. 13. Корреляционная взаимосвязь показателей гуморального иммунитета относительно проведенной терапии

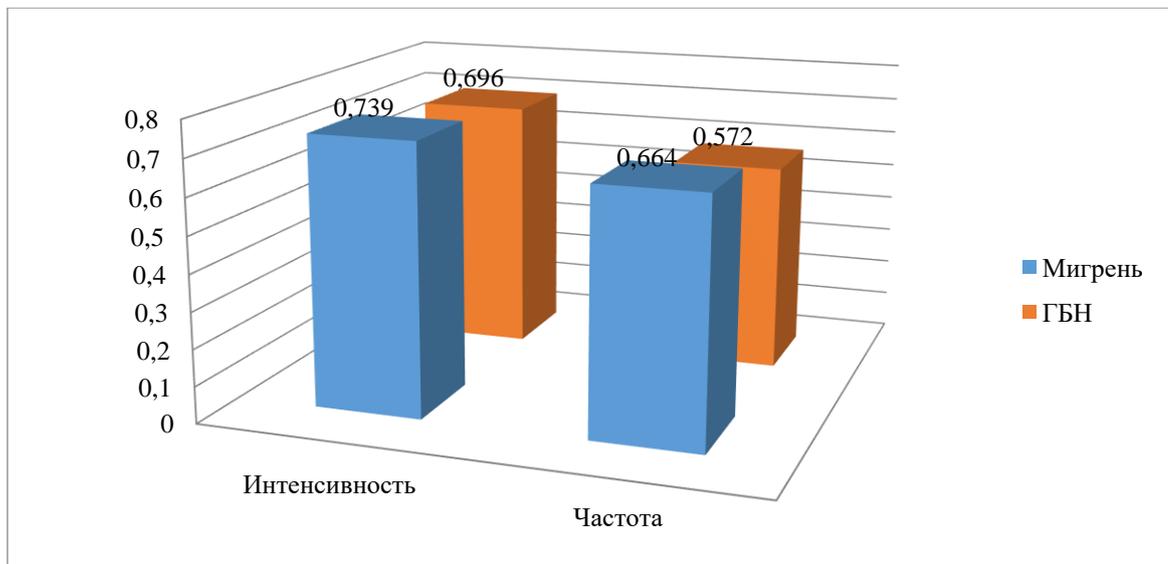


Рис. 14. Корреляционная взаимосвязь интенсивности и частоты ГБ относительно опроверженной терапии

Таким образом, мы отметили непосредственную связь иммунной системы с частотой и интенсивностью ПГБ. В частности, имеются указания на то, что у больных мигренью повышена восприимчивость к инфекциям, а успешное лечение воспалительных заболеваний облегчает течение цефалгии [56; 368 с.].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Головная боль в детском возрасте входит в число часто встречаемых жалоб в педиатрической и неврологической практике, что является одной из причин нарушения гармоничного развития личности ребенка, негативно отражается на общем настроении, на его поведении, учебе, во взаимоотношениях со сверстниками. Несмотря на множество проведенных исследований, посвященных проблеме головной боли детского возраста, изучение данной патологии актуально и по сей день.

В рамках исследований данной монографии было обследовано 117 детей с ГБ. Все пациенты были диагностированы и разделены по группам в соответствии с классификацией МКГБ III-бета, 2013 года. Из них мигрень диагностировалась у 53% (мигрень без ауры 71% и мигрень с аурой 29%), ГБН у 47% обследованных.

Распространенность по возрасту составила: младшая возрастная группа (7-11 лет) 44,44%, старшая возрастная группа (12-18 лет) 53,01%. Гендерные различия встречаемости ГБ показали: у мальчиков мигрень 30 (48,4%) мигрень без ауры 21(70%) и мигрень с аурой 8 (26,7%); у девочек 32 (51,6%), мигрень без ауры 23 (71,9%) и мигрень с аурой 10 (31,25%). ГБН у мальчиков 29 (52,73%), у девочек 26 (47,27%).

Было выявлено, что показатели распространенности с возрастом нарастают, причиной чего в основном являлись увеличение умственных и физических нагрузок, возможные стрессовые ситуации. У девочек пубертатного возраста этот показатель был связан еще и с гормональной перестройкой организма. Таким образом, распространенность ГБ на прямую зависит от пола и возраста - в младших возрастных группах с преобладанием мальчиков, в старших группах с преобладанием девочек. Пик заболеваемости приходился на возраст 12-13 лет, что подтверждается литературными данными [30; 199с.].

Особенностью клинических проявлений ГБ в детском возрасте является их вариабельность, интенсивность, продолжительность, характер боли,

сопровожающие симптомы. Лишь к пубертатному периоду формируется патогномоничные паттерны боли.

В дифференциальной диагностике мигрени и ГБН в младших возрастных группах, важно уделять внимание оценке выраженности боли, сопровождающим симптомам (особенно дигестивным), влиянию обычной физической активности. В старших возрастных группах основными паттернами ГБ являются односторонняя локализация, характер боли, выраженность интенсивности, усиление боли после умственной и физической нагрузки [123; с. 1-96]. Положительный наследственный анализ также может влиять на диагноз. Помимо этого, дифференциальная диагностика ГБ должна основываться на анализе проспективных показателей.

Результаты исследования показали наличие ряда коморбидных состояний. Наиболее значимые из них является соматоформная дисфункция ВНС, астения, низкая резистентность к инфекциям, наличие хронических соматических патологий, различные формы аллергии. К сожалению работ, направленных на изучение влияния коморбидных состояний на течение и прогрессирование ГБ именно в детском возрасте, практически не проводилось. Возможно проведение таких исследований даст более обзорное представление об этиологических и патогенетических механизмах данной патологии, и будут способствовать выбору наиболее оптимальной терапии больных.

В детской неврологической практике основой и стандартом диагностики мигрени и ГБН является проведение и анализ клинического интервью в присутствии родителей, общего клинического неврологического статуса, при необходимости дополнительных параклинических методов обследования. К этому перечню следует добавить авторскую разработку критериев исследования иммунологического статуса.

У детей с ПГБ имело место отсутствие грубой очаговой симптоматики. Только выявлялась лишь рассеянная микросимптоматика. В ходе наших исследований значительное внимание уделялось состоянию ВНС.

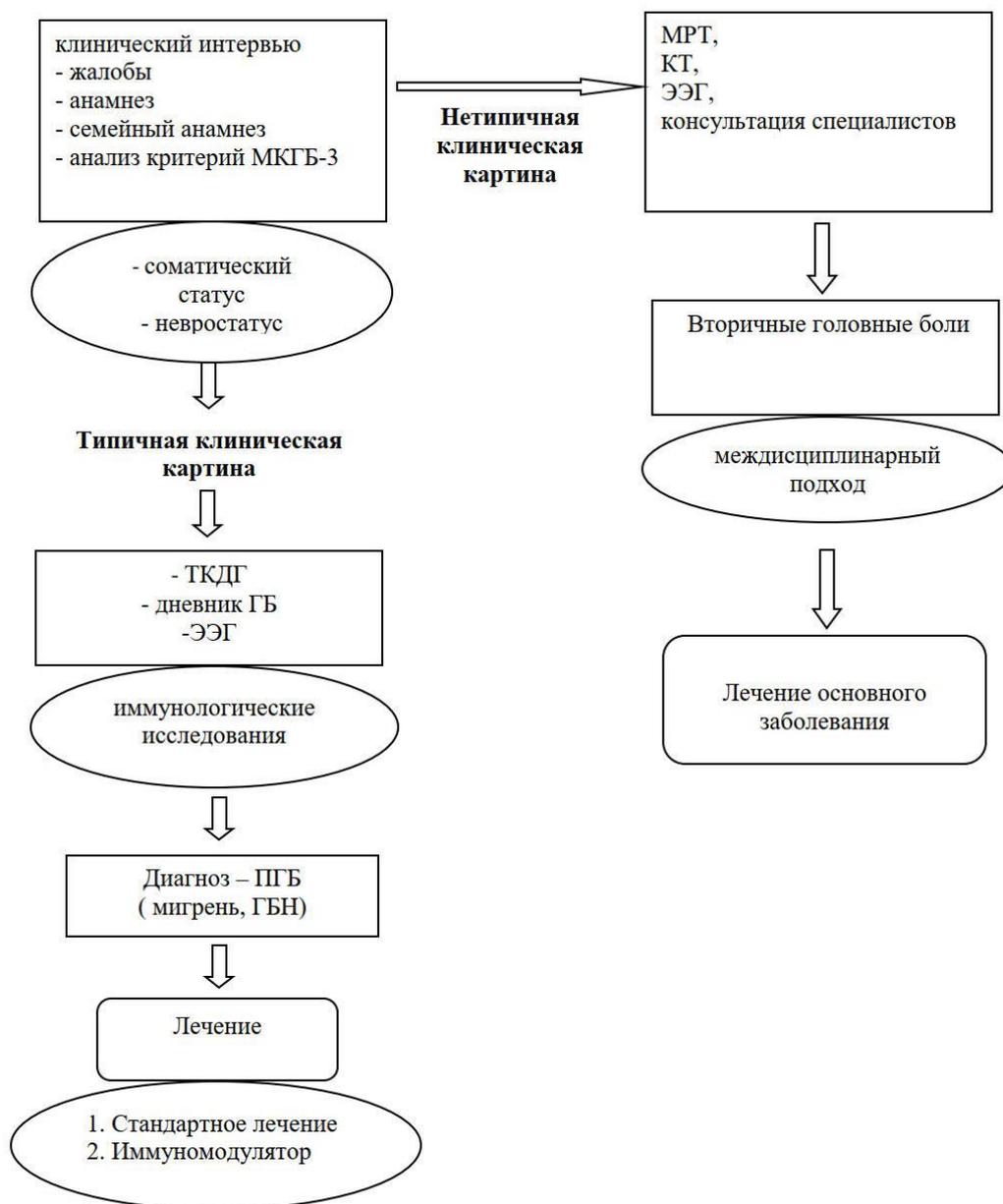


Рисунок. Алгоритм тактики ведения больных с мигренью и ГБН

Известно, что дисфункция ВНС может быть причиной дисгармоничного развития личности ребенка. Были определены признаки вегетативных изменений, также наличие соматоформных расстройств ВНС. У детей с диагнозом мигрень определялась симпатическая направленность ВНС и более высокая склонность к СВД, особенно у девочек во всех возрастных группах.

ЭЭГ исследования у большинства детей с диагнозом мигрень - в 42% случаев и 60% случаев с диагнозом ГБН, показало вариант нормы. Были выявлены медленноволновой паттерн, с повышением индекса медленноволновой активности, зарегистрированы затылочные дельта волны,

также регистрировались доброкачественные эпилептические разряды (паттерны) детства (BEDC), что было достоверно выше в группе мигрень.

ТКДГ исследование выявила различные легко компенсируемые изменения сосудистой системы - это ангиодистония, изменения в артериях вертебробазилярного бассейна, венозная дисфункция.

Все выше перечисленные изменения были достоверно выше в группе мигрень.

Следующим этапам исследования была оценка иммунологического статуса, которая включала в себя изучения клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса и АСЛ к ТАГ.

Исходные показатели клеточного иммунитета у детей во всех нозологических группах были достоверно снижены относительно контроля. Необходимо отметить более выраженная угнетения клеточного иммунитета было достоверно выше в группе детей с диагнозом мигрень с аурой.

Показатели состояния гуморального иммунитета представлены на основании изучений и динамики уровня В-лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов в крови и концентрации малых и средних циркулирующих иммунных комплексов у больных с мигренью, ГБН и мигрень с аурой. Полученные результаты показали более выраженный дисбаланс гуморального иммунитета в группе с мигренью относительно показателей группы с ГБН и контроля.

В ходе проведенного анализа результатов было видно, что исходные значения АСЛ к ТАГ головного мозга, сосудистых оболочек щитовидной железы показали более выраженные изменения в группе мигрень.

На основании исходных иммунологических показателей проведен сравнительный анализ полученной терапии у 55 больных детей с ГБН и 62 больных детей с мигренью, которые были разделены на 2 лечебные группы – 1 группа получала традиционное лечение и 2 группа, где к традиционной терапии был подключен иммуномодулятор.

Больные 1 и 2 группы были сопоставимы между собой как по полу, возрасту, клиническим проявлениям, так и по исходным данным абсолютных и относительных показателей клеточного иммунитета.

После полученной терапии анализ данных клеточного иммунитета 1- группы с диагнозом ГБН показал положительную динамику CD3 (Т-лимфоцитов), CD4 (Т-хелперов), CD8 (Т-цитостатических). Анализ динамики 2 группы показал довольно значимые изменения по интенсивности. Отмечается достоверное повышение уровня абсолютных цифр лейкоцитов, приближающихся к контролю, такая же тенденция отмечается в динамике показателей CD3 (Т- лимфоцитов), CD4 (Т-хелперов), CD8 (Т-цитостатических). Но вместе с этим абсолютные значения CD4 и CD8 лимфоцитов продолжают достоверно отличаться от контроля.

После проведенной терапии анализ динамики у 62 больных с диагнозом мигрень показал в 1 группе достоверное понижение относительных показателей лимфоцитов, достоверное повышение как относительных, так и абсолютных показателей CD4, CD8 (Т-цитостатических) лимфоцитов, но все же оставаясь достоверно низкими по отношению к контролю. При анализе результатов 2- группы с мигренью было отмечено, что если в направленности изменений они не отличались от 1- группы, то по глубине и выраженности различаются довольно значимо. Так достоверно было понижение лимфоцитов, средние цифры которых незначительно отличались от контроля. Также было отмечено понижение абсолютных цифр лейкоцитов с приближением их к контрольным показателям. Констатирована положительная динамика в показателях CD3 (Т- лимфоцитов), CD4 (Т-хелперов), CD8 (Т-цитостатических) относительно 1- группы. Но все же результаты CD4 и CD8 продолжали достоверно отличаться по отношению к контролю.

В целом по полученным данным в обеих лечебных группах как с мигренью, так и с ГБН отмечалось положительная динамика, но большим дисбалансом клеточного иммунитета, с угнетением Т-клеточного звена при мигрени. Так, отмечаются более выраженные значения абсолютных

показателей лейкоцитов у детей с мигренью ($5895,6 \pm 122,4$ мкл) нежели с ГБН ($5353,8 \pm 136,5$ мкл; $P < 0,05$), лимфоцитов ($2439,4 \pm 65,9$ и $2121,6 \pm 74,4$ мкл, соответственно, $P < 0,05$), Т-лимфоцитов ($1074,2 \pm 28,3$ и $975,4 \pm 32,1$ мкл, соответственно, $P < 0,05$).

Анализ полученных результатов после проведенного курса терапии показывает, достоверно более выраженную положительную динамику абсолютных значений лимфоцитов ($2171,7 \pm 42,4$ и $2043,1 \pm 42,3$ мкл., соответственно, при контроле $2288,6 \pm 260,4$ мкл. $P < 0,05$); Т-лимфоцитов ($1058,2 \pm 21,7$ и $998,2 \pm 23,0$ мкл., соответственно, при контроле $1207,8 \pm 129,8$ мкл. $P < 0,05$); достоверное снижение относительных показателей Т-цитотоксических лимфоцитов ($20,9 \pm 0,1$ и $21,9 \pm 0,2\%$, соответственно, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$, $P < 0,05$); у больных с мигренью относительно соответствующих значений больных с ГБН.

Анализ объективных и субъективных проявлений у больных при мигрени позволил выделить в данной группе 18 больных с диагнозом мигрень с аурой. В данной группе выявлено значительное повышение абсолютных ($2609,3 \pm 72,0$ мкл) и относительных ($41,6 \pm 11\%$) значений лимфоцитов, как относительно группы мигрень без ауры, так и контроля. Наблюдалось значительное угнетение Т-клеточного звена иммунитета относительно группы мигрень без ауры. При изучении динамики после проведенной терапии отмечено, что в 1 группе показатели были идентичны ранее описанным данным при ГБН и мигрени. Анализ 2 группы выявил положительную динамику как абсолютных, так и относительных цифр CD4 (Т-хелперов) (до $21,1 \pm 0,2\%$ и после лечения $25,5 \pm 0,4\%$, соответственно, $P < 0,05$); достоверное повышение как относительных, так и абсолютных значений CD8 (Т-цитостатических) лимфоцитов ($18,8 \pm 0,3\%$ и $223,7 \pm 6,5$ мкл до и $20,6 \pm 0,4\%$; $257,0 \pm 11,8$ мкл после лечения, соответственно, при контроле $23,4 \pm 1,0\%$; $342,6 \pm 9,6$ мкл., $P < 0,05$).

При сравнительном анализе гуморального иммунитета динамики в группе ГБН получены идентичные показатели в обеих лечебных группах.

Достоверное отличие во 2 группе были относительно показателей иммуноглобулинов А, М, G, как до и после лечения IgG (до лечения $20,8 \pm 0,2$, после лечения $15,2 \pm 0,3\%$), IgM (до лечения $2,4 \pm 0,1$, после лечения $1,7 \pm 0,1\%$), IgA (до лечения $5,8 \pm 0,2$, после лечения $4,5 \pm 0,2\%$).

В 1 группе отмечалась лишь слабая степень снижения сывороточных иммуноглобулинов G и A.

Сравнительный анализ результатов гуморального иммунитета после проведенной терапии группы мигрень без ауры и мигрень с аурой показал, что статистически достоверно отличаются только значения В-лимфоцитов в группе мигрень без ауры, в 1 группе составил $18,8 \pm 0,2\%$, во 2 группе - $19,4 \pm 0,2$ ($P < 0,5$), IgG при мигрени в 1 группе составил $16,3 \pm 0,2\%$, во 2 группе - $15,4 \pm 0,1$ ($P < 0,5$) и В-лимфоцитов как у больных с мигренью, так и больных мигренью с аурой.

Результаты анализа показателей гуморального иммунитета у больных во всех нозологических группах после проведенного лечения показал в основном положительную динамику.

Данные исследования позволяют предположить, что первичные головные боли являются одним из индукторных факторов развития иммунной недостаточности и увеличению синтеза провоспалительных медиаторов, что активирует болевые системы, облегчая трансмиссию боли и провоцируя хронизацию ГБН и мигрени.

Согласно проведенного сравнительного анализа интенсивности и кратности снижения уровня АСЛ к ТАГ, выявлена определенная эффективность традиционных методов терапии, но включение в схему лечения иммуномодулятора, по результатам показателей АСЛ, специфические сенсibilизированных к ТАГ головного мозга, сосудистой оболочки и щитовидной железы, показало более значительное снижение исходных значений больных цефалгиями как относительно контрольных значений, так и в динамике заболевания.

Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную связь между нормализацией показателей В-лимфоцитов, IgG и проведенной терапией иммуномодулирующими средствами у пациентов в группе мигрень.

Проведенный корреляционный анализ выявил сильную связь между снижением интенсивности головной боли у пациентов в группе мигрень и ГБН и проведенной терапией иммуномодулирующими средствами у пациентов в группе мигрень. Связь между урежением частоты головных болей и приемом иммуномодуляторов была умеренной в обеих группах.

Учитывая данные сравнительного анализа до и после лечения во всех нозологических группах, а также полученные при этом результаты, мы предполагаем, что включение в стандартную схему лечения иммуномодулирующих препаратов повысит эффективность проводимой терапии и снизит факторы риска прогрессирования и хронизации цефалгии.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность первичных головных болей напрямую зависят от пола и возраста, т.е. имеют возрастно - гендерную детерминированность, преобладая у девочек пубертатного возраста. Вариабельность и выраженность коморбидных состояний (соматоформная дисфункция ВНС, астения, низкая резистентность к инфекциям, различные формы аллергии, наличие хронических соматических патологий) имеет тесную связь с частотой приступов головной боли.

2. В клинической картине ПГБ характерна рассеянная очаговая микросимптоматика функционального характера, преобладающая у больных с мигренью. Показатели биоэлектрической активности мозга выявили наличие невыраженной медленно-волновой активности, преобладающие у больных с мигренью, по сравнению с ГБН. Результаты церебральной гемодинамики по данным ТКДГ показал у больных ангиодистонию и признаки нарушения венозного оттока. Обнаруженные нейровизуализационные изменения у больных с мигренью указывали на фоновые и резидуальные изменения у детей страдающих цефалгиями.

3. Иммунологические исследования показали наличие дисбаланса в звеньях клеточного и гуморального ряда, а также в цитокиновом статусе, более выраженном у детей с мигренью по сравнению с ГБН, что является подтверждением наличия вторичного иммунодефицита.

4. Проведенный корреляционный анализ выявил тесную связь между снижением интенсивности головной боли у пациентов в группе с мигренью и ГБН. Однако, более выраженные корреляции на фоне проведенной терапией иммуномодулирующими средствами выявлены у пациентов с мигренью. Связь между урежением частоты головных болей и приемом иммуномодуляторов была умеренной в обеих группах. Включение в стандартную схему лечения иммуномодулирующих препаратов повысит эффективность проводимой терапии и снизит факторы риска прогрессирования и хронизации цефалгии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более точного и эффективного диагностирования форм первичных ГБ рекомендуется руководствоваться Международной классификацией МКГБ- III.

2. Для клинической верификации диагноза цефалгий рекомендуется придерживаться стандартов диагностики головной боли.

3. Необходимо учитывать коморбидные патологии и индивидуальные факторы риска в детском возрасте, которые влияют на течение первичных головных болей.

4. Значение патогенетических механизмов различных видов цефалгий поможет практическому врачу правильно подходить к лечению цефалгий в детском возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Н.Н. Влияние бестима и беталейкина на эффективность вакцинации против вирусного гепатита В: дис. ... канд. мед.наук / Н.Н. Абрамова. - Челябинск, 2005. - 147 с.
2. Азимова Ю.Э. Эффективность и безопасность терапии антидепрессантами мигрени и депрессии//Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – М., 2016.-Том116 №11.-С.35-40.
3. Амелин А.В. Мигрень (патогенез, клиника и лечение)/Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. -СПб.:СПб мед. Изд-во, 2001.- 200 с.
4. Аникина О.И. Варианты коморбидности мигрени у детей/О.И. Аникина, А.Ф. Долинина, Л.Л. Громова // Педиатрический вестник Южного Урала №1, 2015- С. 24-26.
5. Аптикеева Н.В. Центральное и периферическое головокружение в практике невролога //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-М.,2015.-Том 115 № 5.-С.110-114.
6. Артамонов Р., Мигрень у детей – малоизученная проблема // Медицинская газета.-М.,2017.-№ 17 (15 марта).-С.13.
7. Артеменко А.Р. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных/А.Р.Артеменко, А.Л.Куренков, К.В. Беломестова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- М.,2013.- Том 113 № 11.-С.91-96.
8. Артеменко А.Р., Принципы опроса в постановке диагноза хронической мигрени/А.Р.Артеменко,А.Л.Куренков, К.В.Беломестова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-М.,2014.-Том 114 № 9.- С.81-87.
9. Баранов. А.А. Новые возможности профилактической медицины в решении проблем здоровья детей и подростков. Комплексная программа научных исследований: руководство для врачей /А.А.Баранов, В.Р.Кучма и др.. -М. :ГЭОТАР, 2008. 176с.

10. Бастрон А.С. Особенности формирования патологии иммунной системы и оптимизация иммунологической помощи населению Челябинской и Тюменской областей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Бастрот - Челябинск, 2006. - 46 с.
11. Вейн А.М. Клинико-психологический анализ большой популяции больных мигренью/А.М.Вейн, О.А.Колосова, В.В.Осипова и др. //Журн. неврологии и психиатрии.-2002.- № 10.-С.7-12.
12. Вейн А.М. Головная боль (классификация, клиника, диагностика, лечение) / А.М. Вейн, О.А. Колосова, Н.А. Яковлев и др. - М., 1994. - 286 с.
13. Верещагин Н.В. Компьютерная томография / Н.В. Верещагин, Л.К. Брагина, С.Б. Вавилов и др. - М.: «Медицина», 1986.
14. Гайнетдинова Д., Церебральная гемодинамика при головной боли ассоциированной с АФС/Д.Гайнетдинова, С. Тухватулина // Врач.- М.,2016.-№ 9.-С.60-63.
15. Гариб Ф.Ю. Клиническая ценность определения антигенсвязывающих лимфоцитов у больных брюшным тифом и других заболеваниях/Ф.Ю.Гариб, Н.И.Гурарий, Ю.И. Афанасьев и др. //Метод.рекоменд. 1983.-11 С.
16. Гафуров Б.Г. Умумий амалииёт ваҷри фаолиятида бош огриги // организация и управление здравоохранением.-Ташкент, 2018.-№ 1.-С.13-23.
17. Гафуров Б.Г. Нозологическая структура неврологической патологии в сельских врачебных пунктах по данным первичной обращаемости/Б.Г. Гафуров, З.Х.Бабаджанова //Неврология.-Ташкент, 2010.- № 4. - С.7-9.
18. Гафуров Б.Г. Основные принципы и диагностики и терапии головной боли в общей врачебной практике/Б.Г.Гафуров, А.В. Мазгутов //Неврология .-Ташкент,2003.- № 2.-С.8-11.

19. Глембоцкая Г.Т., Козуб В. Фармацевтическая помощь больным мигренью и головной болью напряжения: управление потребительской ценностью/ Г.Т.Глембоцкая, В.Козуб //Фармация.-М.,2015.- № 7.-С.27-30.
20. Горюнова А.В. Первичная головная боль у детей / А.В. Горюнова, О.И. Маслова, А.Г. Дыбунов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2004. - №5 - С.69-76.
21. Гузева В. Диагностика и лечение мигрени у детей. Федеральные клинические рекомендации (протоколы): конспект врача ..Медицинская газета.-М.,2017.-№96 (20 декабря).- С.8-9.
22. Гузева В. Диагностика и лечение мигрени у детей. Федеральные клинические рекомендации (протоколы): конспект врача ..Медицинская газета.-М.,2017.-№97 (22 декабря).- С.8-9.
23. Гузева В.И., Куренков А.Л. Федеральное руководство по детской неврологии. Гл.20. Мигрень у детей
24. Деев А.С. Головная боль у детей и подростков: Методические рекомендации / А.С. Деев, А.В. Карликов, Т.В. Крыгина и др. - Рязань: РГМУ, 1999. - 20 с.
25. Стайнер Т.Дж. и соавт. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике: практическое руководство для врачей / пер. с англ., под ред. В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. — М.: ОГГИ. РП, 2010. — 56 с.
26. Жукова Е.Н. Роль 5-НТ1А серотониновых, D1 и D2 дофаминовых рецепторов в нейроиммуномодуляции у мышей с оппозиционными формами поведения: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. 2003.
27. Зартор К. Лучевая диагностика: Головной мозг/ К. Зартор, С. Хэннэль, Б. Кресс; пер. с англ. - М.: МЕДпрес-информ, 2009. - 320 с.
28. Зенкевич А.С. Мигрень и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава: механизмы коморбидности/ А.С.Зенкевич, Е.Г.Филатова,

- Н.В.Латышева //Журн.неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – М.,2015.-Том 115 № 10.-33-38.
29. Зыков В.П. Состояние вегетативной сердечно-сосудистой регуляции у больных тиками и синдромом Туретта / В.П. Зыков, И.Б. Комарова, Е.К. Назарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. - № 9. - С. 18-22.
 30. Измайлова И.Г. Головная боль напряжения и мигрень в детском возрасте. Астрахань, 2011.199 с.
 31. Измайлова И.Г. Оценка чувствительности и специфичности международных диагностических критериев (2003) для мигрени и головной боли напряжения в детском возрасте/ И.Г.Измайлова, В.В. Белопасов // Вопросы диагностики в педиатрии.-Мослка,2011.-№ 3.-С.47-51.
 32. Измайлова И.Г. Клиническая и психофизиологическая характеристика головной боли в детском возрасте / И.Г. Измайлова, В.В. Белопасов, О.А. Колосова и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2002. - №4 - С. 4-8.
 33. Казмирчук В.Е. Исследование иммунного статуса у больных с тяжелой мигренью без ауры: иммунозависимая форма мигрени/ В.Е.Казмирчук,Д.В. Мальцев //Аллергология и иммунология.-2009.-Том 10,№3.-С.333-339.
 34. Камаев, И. А. Общественное здоровье и здравоохранение. Избранные лекции / И.А. Камаев. Н.Новгород, 2010. - 272 с.
 35. Карлов В.А. Клинические проявления дисфункции затылочной коры у детей/В.А.Карлов, И.О. Щедеркина //Журн. Неврологии и счихиатрии.- Москва,2011.-№ 5.-С.4-8.
 36. Карпова М.И. Роль иммунной системы в прогрессировании головной боли напряжения и мигрени: Автореф. дис.... докт. мед.наук. Челябинск, 2011.

37. Карпова М.И. Роль иммунной системы в прогрессировании мигрени/М.И.Карпова, Ю.С.Шамуров,А.А.Порываева, О.В. Сероусова //Иммунология.-М.,2011.-№ 5.-С.264-266.
38. Корешкина М.И. Новая классификация и стандарты лечения мигрени //Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-М., 2014. - Том 115.
39. Корешкина М.И. Новые возможности диагностики мигрени // Врачу.- М.,2013.- № 9.- С.80-82.
40. Корешкина М.И. Современные методы нейровизуализации и профилактическое лечение мигрени //Журнал неврологии и психиатрии.- Москва,2011.- № 9 Вып.2.В помощь практикующему врачу.-С.25-31.
41. Крыжановский, Г.Н. Нейроиммунопатология: руководство Г Г.Н. Крыжановский; С.В. Магаева, СЛЗ. Макаров и др. - М.: Изд-во; НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003 . - 43 8 .с.
42. Куцемелов, И.Б. Клинико-эпидемиологический анализ; первичных, головных болей взрослого городского населения: дис. ... канд. мед. наук / И Б. Куцемелов. - М., 2005. - 25 с.
43. Кучма В.Р. Физическое развитие младших школьников и факторы, его определяющие/В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина // Российский педиатрический журнал. — 2009. № 2. - С. 14-19.
44. Кучма В.Р. Физическое развитие младших школьников и факторы, его определяющие / В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина // Российский педиатрический журнал. — 2009. № 2. - С. 14-19.
45. Кушнир С.М. Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония / С.М. Кушнир, Л.К. Антонова. Тверь, 2007. - 216 с.
46. Маджидова Ё.Н. Головная боль в неврологической практике. Вопросы оптимизации терапии: лекция //Неврология.-Ташкент 2012.-№ 1.-С.83-86.
47. Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней/ А.В. Мазурин, И.М. Воронцов -М: Медицина, 1985 - 20с.

48. Максудова Х.Н., Нарушение серотонинового обмена при мигрени/Х.Н.Максудова, Д.К.Расулова, Л.Ж.Аманкулов //Неврология. – Ташкент,2012.- №3-4.- С. 189.
49. Маркова Е.В. Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации ориентировочно-исследовательского поведения: Автореф. дис. ... докт. мед.наук. Новосибирск, 2010.
50. Мищенко Т.С. Современные подходы к фармакотерапии мигрени/ Т.С. Мищенко, В.Н. Мищенко // Международный неврологический журнал - 2015.- 1 (71)-с.90-98
51. Морозова О.Г. Мигрень: вопросы коморбидности и дифференциальной диагностики // Здоров'я України. — 2010. — № 12. — С. 19-20.
52. Новик А.А.Характеристика боли и её влияния на качество жизни больных гемобластозами / Т.И. Ионова, С.А. Калядина// Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2007. — Т. 2. — № 1. — с. 32—37.
53. Орадова А.Ш. Лабораторная диагностика цитокинов / З.К. Канжигалина, Р.К. Касенова // Вестник КазНМУ, №1-2015.с-357-360
54. Петрова Л.Г. Возможности количественной оценки переносимости боли / А.В. Марочков, Д.А. Якимов // Вестник оториноларингологии. — 2009. — № 5. — с. 49—51.
55. Потапов А.И. Проблемы охраны здоровья детского населения России/А.И. Потапов,В.Н.Ракитский, Н.П.Новичкова, Е.А Романова. // Здравоохранение Российской Федерации. 2008. - № 3. - С. 3-5.
56. Пузин М.Н. Нейростоматологические заболевания / М.Н. Пузин. - М.: Медицина, 1997. - 368 с.
57. Рахматуллаева Г.К. Молекулярно-генетические особенности аномалии сосудов головного мозга при мигрени //Журнал теоретической и клинической медицины .-Ташкент, 2016.- № 2.-С.35-37

58. Роговина Е.Г. Особенности мигрени в детском и подростковом возрасте / Е.Г. Роговина // Неврологический журн. - 1999. - №4. - С. 27-31.
59. Романцова М.Г. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью (учебное пособие). //Под ред. Романцова М.Г. – М., 2005. – 74 с.
60. Гузева В.И.Руководство по детской неврологии: руководство /МЗ и соц. Развития РФ, СПб педиатрич.мед.академия; под ред. В.И.Гузовой.- СПб:ФОЛИАНТ, 2004.-496 с.
61. Самадов Ф.Н. Клинические и иммуногенетические аспекты эпилептических приступов постинсультного генеза у детей //Диссертация на соискание ученой степени доктора философии (phd) по медицинским наукам. Ташкент – 2018
62. Саноева М.Ж., Саидвалиев Ф.С.. Неврология.-Ташкент,2016.-Том 67 № 3.-С.43-47.
63. СкоромецА.А., Неврологический статус и его интерпретация/А.А.Скоромец, А.П.Скоромец, Т.А. Скоромец - М. : МЕДпресс-информ, 2009. - 240 с.
64. Сотников С.В. Влияние стрессорной нагрузки на содержание ФНО-альфа и ИЛ-4 в крови крыс, активных и пассивных по поведению в тесте «Открытое поле»/С.В. Сотников, В.Л.Степанюк,А.Е. Умрюхин // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2009. Т. 59. № 6. С. 736–742
65. Страчунская Е.Я. Головная боль напряжения (Клинико-психофизиологический анализ и терапия): автореф. дис... канд. мед. наук / Е.Я. Страчунская - М., 1996. - 36 с.
66. Страчунская Е.Я. Головная боль напряжения / Е.Я. Страчунская, О.А. Колосова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1995. - №4. - С.9-14.
67. Студеникин В.М. Диета при мигрени и других видах головной боли у детей //Лечащий врач.-М.,2002. - № 9.-С.40-44.

68. Студеникин В.М., Диета при мигрени и других видах головной боли у детей/Л.А.Пак, В.И.Турсунхужаева, В.И. Шелковский //Лечащий врач.- М.,2013.- № 1.-С.30-34.
69. Табеева Г.Р. Головная боль Руководство для врачей.-М.:ГЭОТАР-Медиа. 2014.-С.211-227.
70. Табеева Г.Р., Возможности профилактической терапии мигрени агонистом МТ1- и МТЕ2- рецепторов и агонистом 5-НТ2с-рецепторов-агомедатином (вальдоксан)/Г.Р.Табеева, А.В.Сергеев,С.А. Громова // Журнал неврологии и психиатрии.-Москва, 2011.-№9.-С.32-36.
71. Табеева Г.Р, Новые аспекты нейробиологии мигрени: роль гипоталамо-пинеальной системы/Г.Р.Табеева, А.В.Сергеев,С.А. Громова //Журн. Неврологии и психиатрии.-Москва,2011.-№ 8.-С.79-85.
72. Табеева, Г.Р. Эстрогены и мигрень / Г.Р. Табеева, С.А. Громова // Неврол. Журн. - 2009. - № 5. - С. 45-52.
73. Филатова Е.Г. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение головной боли напряжения / Е.Г. Филатова, А.Д. Соловьева // Боль и ее лечение. - 1997.-№6.-С. 24-27.
74. Фролов Б.А. Физиология и патология нейроэндокринной регуляции.- М.,2000.
75. Хаджаева А.У. Особенности профилактического лечения мигрени/А.У.Хаджаева,Х.Н. Максудова, С.О. Наджимитдинова //Неврология.-Ташкент, 2010.-№ 4.-С.134.
76. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы:руководство для врачей/Р.М. Хаитов, Б.В.Пинегин, А.А. Ярилин -М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009.-352 с.
77. Халимова Х.М. Сравнительная характеристика мигрени с и без патологии сосудов головного мозга, а также дисциркуляторной энцефалопатии в зависимости от молекулярно-генетических характеристик С634 G гена VTGF//Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана.-Ташкент,2016.-Том 84 №3Б2016.-С.37-40.

78. Халимова Х.М. Клинико-неврологические и молекулярно-генетические особенностей мигрени с и без аномалий сосудов головного мозга/ Г.К. Рахматуллаева, А.Т.Бабаев, Х.Я. Каримов //Медицинские новости. – 2016. – №6. – С. 82–84.
79. Халимова Х.М. Первичные головные боли: этиология, патогенез и диагностика (современное состояние вопроса):обзор/Х.М.Халимова, М.М.Якубова, Г.К.Рахматуллаева, Н.С.Рашидова //Медицинский журнал Узбекистана.-Ташкент, 2012.-№5.-С.62-65.
80. Хамидова Н.А. Особенности течения мигрени у детей подросткового возраста/Н.А. Хамидова, Н.М. Азимова //Неврология.-Ташкент,2012.- №3-4.-С.197-198.
81. Черняк З.В. ЭЭГ у детей с мигренью и головной болью напряжения/З.В.Черняк,Л.Р.Зенков, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал.-М.,2002.-№ 2.-С.11-14.
82. Чучин М. Мигренозный инсульт в детском возрасте/М.Чучин, Е. Бондаренко //Врач.-2000.-№ 11.-С.28-29.
83. Шварков, С.Б. Современная концепция о вегетативных расстройствах и их классификация // Педиатрия. -2003. -№2. -С. 108-109.
84. Шмырев В. Препарат Галидор в неврологической практике /В.Шмырев, А.Васильев //Врач.-М.,Издательский дом «Русский врач».- М.,2009.-№9.- С.46-48.
85. Щедеркина И.О., Пароксизмальные состояния у детей: связь циклической рвоты (детские периодические синдромы – предшественники мигрени) и идиопатической эпилепсии/И.О.Щедеркина, В.А.Карлов, И.Е.Колтунов //Педиатрия. Журнал им.Г.Н.Сперанского.-М.,2013.-Том 92 №4.-С.107-111.
86. Югай Л.А., Использование импульсных токов в комплексной терапии больных мигренью/Л.А.Югай, М.М.Исмаилов, Д.Д.Вахидова, Ш.А.Абдужалилова //Современные аспекты медицинской реабилитации

и физиотерапии: Тез. Респ. науч.-практ. конф. (6 июня 2006 г.). - Т., 2006. - С. 165-166.

87. Юдельсон Я. Головная боль / Я. Юдельсон, А. Рачин // Медицинский вестн.-М., 2002. - № 23 (август). - С. 10.
88. Ярилин А.А. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 / А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова // Иммунология. - 2006. - № 37. - С. 176-188.
89. Abu-Arafeh I. Primary headaches in children under the age of 7 years / I. Abu-Arafeh, R. Howells // Curr Pain Headache Rep. 2014 Mar; 18(3):401.
90. Abu-Arafeh I. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies / I. Abu-Arafeh, S. Razak, B. Sivaraman, C. Graham // Dev Med Child Neurol. 2010; 15:1088-1097.
91. Aegidius K.L. Increased headache prevalence in female adolescents and adult women with early menarche. The Head-HUNT Studies / K.L. Aegidius, J.A. Zwart, K. Hagen, G. Dyb, T.L. Holmen, L.J. Stovner // Eur J Neurol. 2011; 15:321-328.
92. Ahmed M. Site locked headaches in paediatric patients do not require routine brain imaging and rarely have a serious aetiology / M. Ahmed, S. Grossman, B. Rafique, A. Momoh Ojewuyi // Acta Paediatr. 2017 May; 106(5):791-795.
93. Ahmed M.A.S. Yield of brain imaging among neurologically normal children with headache on waking or headache waking the patient from sleep / M.A.S. Ahmed, E. Ramseyer-Bache, K. Taylor // Eur J Paediatr Neurol. 2018 Jun 18. pii: S1090-3798(18)30060-6.
94. AlBashtawy M. Assessment of Headache Among High School Students in Jordan / M. Albashtawy, M. Al Qadire, S. Aloush, L. Tawalbeh, M. AlAzzam, M. Suliman, A.M. Batiha, F. Alhalaiqa, H. Alshakh, A. Abd Al-Rahman // J Sch Nurs. 2017 Jan 1:1059840517734613.
95. Albers L. Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany - burden of disease and health care utilization / L. Albers, A. Straube, M.N. Landgraf, F. Filippopoulos, F. Heinen, R. von Kries // J Headache Pain. 2015; 16:534.

96. Andrasik F. Psychological functioning of children who have recurrent migraine / F. Andrasik, E. Kabela, S. Quinn et al. // *Pain*. - 1998. - V. 34. - P. 43-52.
97. Andrasik F. Psychological mechanisms of tension-type headache / F. Andrasik, J. Passchier - In: Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch K.M.A., eds.// *The headaches*, 2nd edn. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000. - P. 599-600.
98. Angriman M. Somatic and neuropsychiatric comorbidities in pediatric restless legs syndrome: A systematic review of the literature/ M. Angriman, S. Cortese, O. Bruni // *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:34-45.
99. Anttila P. Determinants of tension-type headache in children / P. Anttila, L. Metsahonkala, M. Aromaa et al. // *Cephalalgia*. - 2002. - V. 22. - P. 401-408.
100. Arruda M.A. Frequent headaches in the preadolescent pediatric population: a population-based study/ M.A. Arruda, V. Guidetti, F. Galli et al. // *Neurology*. - 2017; Vol.16, N11. - P.903-908.
101. Arruda M.A. Cluster headache in children and adolescents: ten years of follow-up in three pediatric cases/ M.A. Arruda, L. Bonamico, C Stella, C.A. Bordini, M.E. Bigal // *Cephalalgia*. 2011;15:1409–1414.
102. Arruda M.A. Recent advances in the management of chronic migraine in children/ MA. Arruda, C.F. Chevis, M.E. Bigal // *Expert Rev Neurother*. 2018 Mar;18(3):231-239.
103. Arruda M.A. Frequent headaches in the preadolescent pediatric population: a population-based study / M.A. Arruda, V. Guidetti, F. Galli et al. // *Neurology*. - 2010. - V. 16. - №74 (11). - P. 903-908.
104. Bakken I.J. Comorbidities treated in primary care in children with chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis: A nationwide registry linkage study from Norway/ .IJ. Bakken, K. Tveito, K.M. Aaberg, S. Ghaderi, N. Gunnes, L. Trogstad, P. Magnus, C. Stoltenberg, S.E. Håberg // *BMC Fam Pract*. 2016 Sep 2;17(1):128.
105. Baumann R.J. Behavioral treatment of migraine in children and adolescents. // *Paediatr. Drugs*. — 2002. — № 4(9). — P. 555–561.

106. Bellini B. Headache and comorbidity in children and adolescents/ B. Bellini, M. Arruda, A. Cescut, C. Saulle, A. Persico, M. Carotenuto, M. Gatta, R. Nacinovich, F.P. Piazza, C. Termine, E. Tozzi, F. Lucchese, V. Guidetti // *J Headache Pain*. 2013 Sep 24;14:79.
107. Bendtsen, L. Sensitization of myofascial pain pathways in tension type headache / L. Bendtsen, R.D. Treede // *The headaches* / ed. by J. Olesen, P.J. Goadsby, N. Ramadan. - Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005. - P. 635-639.
108. Bidabadi E. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients/ E. Bidabadi, M. Mashouf // *Paediatr. Drugs*. — 2010. — № 12(4). — P. 269–75.
109. Bigal M.E. The chronization of headache/ Concepts and mechanisms of migraine chronification/ M.E. Bigal, R.B. Lipton // *Headache*. -2008.-Vol.48.-P.7-15.
110. Bigal M.E. Migraine in the pediatric population—evolving concepts/ M.E. Bigal, M.A. Arruda // *Headache*. 2010;15:1130–1143.
111. Bille, W. A 40-year follow-up of school children with migraine/ W. Bille // *Cephalalgia*. - 1997. - Vol. 17. - P. 488-491,
112. Blume H.K. Childhood Headache: A Brief Review. *Pediatr Ann*. 2017 Apr 1;46(4):e155-e165.
113. Boćkowski L. Anti-inflammatory plasma cytokines in children and adolescents with migraine headaches/ L. Boćkowski, J. Smigielska-Kuzia, W. Sobaniec, B. Zelazowska-Rutkowska, W. Kułak, K. Sendrowski // *Pharmacol Rep*. 2010 Mar-Apr;62(2):287-91.
114. Bockowski L. Proinflammatory plasma cytokines in children: with migraine / L. Bockowski, W. Sobaniec, B. Zelazowska-Rutkowska // *Pediatr Neurol*. - 2009. - Vol. 41. - P. 17-21.
115. Brna P. The prognosis of childhood headache: a 20-year follow-up/ P. Brna, J. Dooley, K. Gordon, T. Dewan // *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;15:1157–1160.

116. Brna P.M. Headaches in the pediatric population / P.M. Brna, J.M. Dooley // *Semin Pediatr Neurol.* - 2006. - V.13. - №4. - P. 222-230.
117. Brodsky JR. Evaluation and management of vestibular migraine in children: Experience from a pediatric vestibular clinic/ J.R. Brodsky, B.A. Cusick, G.Zhou // *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Jan;20(1):85-92.
118. Bruno P.P. An overview on immune system and migraine/ P.P. Bruno et al. // *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.*-2007. -Vol.11.-P.245-248.
119. Buchgreitz L. Frequency of headache is related to sensitization: A population study / L. Buchgreitz, A.C. Lyngberg, L. Bendtsen et al. // *Pain.* -2006.-Vol. 123.-P. 19-27.
120. Burstein R. Managing migraine associated with sensitization/ R.Burstein,M. Jakubowski // *Handb.Clin.Neurol.* -2010.-Vol.97.-P.207-215.
121. Carson L. Abdominal migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children/ L. Carson, D. Lewis, M. Tsou, E. McGuire,B. Surran, C. Miller, T.A. Vu // *Headache.* 2011 May;51(5):707-12.
122. Caruso J.M. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. - *Headache*, 2000, Vol.40:P.672-676.
123. Classification and Diagnosis Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgia and Facial Pain: Headache Classification Committee of the International Headache Society. Second edition. // *Cefalalgia.* - 2004. - V. 24, S.1. - P. 1-96.
124. Cousins G. Diagnostic Accuracy of the ID Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Hijazze, F.A. Van de Laar, T. Fahey// *Headache: JHeadandFacePain* 2011;51(7):1140–8
125. Cseh A. Lymphocyte subsets in pediatric migraine/ A. Cseh, K.M. Farkas, L. Derzbach, K. Muller, B. Vasarhelyi, B. Szalay, A. Treszl,V. Farkas. // *Neurol Sci.* 2013 Jul;34(7):1151-5.
126. Dao J.M. Headache Diagnosis in Children and Adolescents/ J.M.Dao, W.Qubty // *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Feb 23;22(3):17.

127. Dodick D. Central sensitization theory of migraine/ D.Dodick, Silberstein // Headache, 2006,Vol.46,Suppl.4:182-191.
128. Dubrovsky AS. Nerve Blocks in Pediatric and Adolescent Headache Disorders.Curr Pain Headache Rep. 2017 Nov 9;21(12):50.
129. Eidlitz-Markus T. Vomiting and migraine-related clinical parameters in pediatric migraine/ T. Eidlitz-Markus, Y. Haimi-Cohen, A.Zeharia // Headache. 2017 Jun;57(6):899-907.
130. Eidlitz-Markus T. Comparison of comorbidities of migraine and tension headache in a pediatric headache clinic/ T. Eidlitz-Markus, S. Zolden,Y. Haimi-Cohen, A.Zeharia // Cephalalgia. 2017 Oct;37(12):1135-1144.
131. Eidlitz-Markus T. Symptoms of migraine in the paediatric population by age group / T. Eidlitz-Markus, O. Goralı, Y. Haimi-Cohen et al. // Cephalalgia. - 2008. - V.28. - №12. - P. 1259-1263.
132. Empl; Mi Decreased sTNF-RI in migraine: patients? / Mi, Empl P., Sostak, M. Ricdel et al. // Cephalalgia. -2003: - Vol. 23; - P. 55-58L .
133. Ferrari, A. Similarities and Differences Between Chronic Migraine and Episodic Migraine / A. Ferrari, S. Leone, A.V. Vergoni et al. // Headache. - 2007.- Vol. 47. - P. 65-72.
134. Fidan I. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine/ I.Fidan, S.Yuksel, T.Ymir, C.Irke, F.N. Aksakal //I.Neuroimmunol.-2006.-Vol.171, N1-2.P.184-188.
135. Gelfand AA. Migraine and childhood periodic syndromes in children and adolescents. Curr Opin Neurol. 2013 Jun;26(3):262-8.
136. Genizi J. Primary Headaches and School Performance-Is There a Connection/ J. Genizi, V. Guidetti, M.A.Arruda // Curr Pain Headache Rep. 2017 Jul;21(7):31.
137. Gergont A. Results of autonomic testing in children with migraine with aura, including visual and sensory/ A. Gergont, B. Gajda, E.Wesołowska //Przegl Lek.2016;73(3):143-7.

138. Goadsby, P.J: Is medication-overuse headache a distinct biological entity? / P.J. Goadsby // *Nat Clin Pract Neurol.* - 2006. - Vol. 2. - P. 401.
139. Guidetti V. Migraine in childhood: biobehavioural or psychosomatic disorder/ V. Guidetti, N. Faedda, M. Siniatchkin // *J Headache Pain.* 2016 Dec;17(1):82.
140. Heinrich M. Self-report of headache in children and adolescents in Germany: possibilities and confines of questionnaire data for headache classification / M. Heinrich, L. Morris, B. Kröner-Herwig // *Cephalalgia.* - 2009. - V.29. - №8. - P. 864-872.
141. Hermann G.E. TNF(alpha) modulation of visceral and spinal sensory processing / G.E. Hermann, G.M. Holmes, R.S. Rogers // *Curr Pharm Des.* - 2005.-Vol. 11, № 11.-P. 1391-1409.
142. Hershey A.D. Pediatric Headaches in Clinical Practice/ A.D.Hershey, S.W.Powers, P. Winner, M.A. Kabbouche // London: Wiley-Blackwell, 2009. 223 p.
143. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol.* 2010;15:190–204.
144. Hikita T. Prevalence of abdominal migraine and recurrent abdominal pain in a Japanese clinic. *Pediatr Int.* 2016 Jul;58(7):669-71.
145. Islam MA. Comorbid association of antiphospholipid antibodies and migraine: A systematic review and meta-analysis. / M.A. Islam, F. Alam, K.K. Wong // *Autoimmun Rev.* 2017 May;16(5):512-522.
146. Iwańczak B. Functional gastrointestinal disorders in children and adolescents / B. Iwańczak, F. Iwańczak // *The Rome IV criteria.* *Pol Merkur Lekarski.* 2017 Aug 21;43(254):75-82.
147. Kacperski J. New Developments in the Prophylactic Drug Treatment of Pediatric Migraine: What Is New in 2017 and Where Does It Leave Us/ J. Kacperski, A. Bazarsky // *Curr Pain Headache Rep.* 2017 Aug;21(8):38.
148. Karsan N. Characterizing the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service/ N. Karsan, P. Prabhakar, P.J. Goadsby // *J Headache Pain.* 2016 Dec;17(1):94.

149. Kemper, R.H. Migraine and function of immune system: a meta- analysis of clinical literature published between 1966 and 1999 / R.H. Kemper, W.J. Meijler, J. Korf et al. // *Cephalgia*. - 2001. - Vol! 21, № 5. - P. 49-57.
150. Kim SK. Relationship between sleep quality and dizziness/ S.K. Kim, J.H. Kim, S.S. Jeon, S.M.Hong // *PLoS One*. 2018 Mar 7;13(3):e0192705.
151. Kowa H, Yasui K, Takeshima et al. // *Am. J. Med. Genetics*. - 2000. - Vol. 96. - P. 762-764.
152. Kroner-Herwig B. Agreement of parents and children on characteristics of pediatric headache, other pains, somatic symptoms, and depressive symptoms in an epidemiologic study/ B. Kroner-Herwig, L. Morris,M. Heinrich, J. Gassmann, N. Vath // *Clin J Pain*. 2009;15:58–64.
153. Kroon Van Diest A.M. Similarities and Differences Between Migraine in Children and Adults: Presentation, Disability, and Response to Treatment/ A.M. Kroon Van Diest, M.M. Ernst, S.Slater // *Curr Pain Headache Rep* 2017 Oct 25;21(12):48. Epub 2017 Oct 25.
154. Kruit, M.C. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study / M.C. Kruit, L.J. Launer, M.D. Ferrari et al. // *Brain*. - 2005. - Vol. 128. - P. 2068-2077.
155. Kurt ANC. Headache in children and dynamic thioldisulfide balance evaluation with a new method/ A.N.C. Kurt, A. Aydın, H. Demir, Ö.Erel // *Neurol Sci*. 2017Aug;38(8):1495-1499.
156. Kutuk M.O. Migraine and associated comorbidities are three times more frequent in children with ADHD and their mothers/ M.O. Kutuk, A.E. Tufan, G. Guler,O.O. Yalin, E. Altintas, H.G. Bag, D. Uluduz, F. Toros, N. Aytan,O. Kutuk,A. Ozge // *Brain Dev*. 2018 Jun 16.pii: S0387-7604(18)30253-5.
157. Lakshmikantha K.M. Child with headache/ K.M. Lakshmikantha,K. Nallasamy // *Indian J Pediatr* 2018 Jan 30;85(1):66-70. Epub 2017 Aug 30.
158. Landgraf MN. Children with migraine: Provocationof headache via pressure to myofascial trigger points in the trapezius muscle - A prospective controlled observational study/ M.N. Landgraf,J.T. Biebl, T. Langhagen, I. Hannibal, T.

- Eggert, K. Vill, L. Gerstl, L. Albers, R. von Kries, A. Straube, F. Heinen // *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):385-392.
159. Laurell K. A 3-year follow-up of headache diagnoses and symptoms in Swedish schoolchildren / K. Laurell, B. Larsson, P. Mattsson et al. // *Cephalalgia*. - 2006. - V.26. - №7. - P. 809-815.
160. Lewis K.S. Chronic daily headaches in children and adolescents / K.S. Lewis // *Semin Pediatr Neurol*. - 2009. - V. 16. - №1. - P. 31-33.
161. Lewis, D.W. Prophylactic treatment of pediatric migraine / D.W. Lewis, S. Diamond; D. Scott et al: // *Headache*: - 2004. - Vol 44: - P. 230-237.
162. Lipton, R.B: Ten lessons of the epidemiology of migraine / R.B. Lipton, M. Bigal // *Headache*. - 2007. - Vol. 47. - S2-S9. - Suppl. 1.
163. Lord S.M. The cervical synovial joints as sources of posttraumatic headache / S.M. Lord, N. Bogduk // *J. Musculoskel. Pain*. - 1996. - № 4. - P. 81-94.
164. Low N.C. The comorbidity of migraine / N.C. Low, K.R. Merikangas // *CNS Spectr*. - 2003. - Vol. 8, №6. - P. 437-444.
165. Mani J. Pediatric abdominal migraine: current perspectives on a lesser known entity / J. Mani, S. Madani // *Pediatric Health Med Ther*. 2018 Apr 24;9:47-58. doi:10.2147/PHMT.S127210.
166. Marchand F. Role of the immune system in chronic pain / F. Marchand, M. Perrelli // *Nature Rev. Neurosci*. - 2005. - Vol. 6. - P. 521-532.
167. Margari L. Non-Verbal Cognitive Abilities in Children and Adolescents Affected by Migraine and Tension-Type Headache: An Observational Study Using the Leiter-3 / L. Margari, R. Palumbi, P.A. Lecce, F. Craig, M. Simone, M. Margari, S.M.C. Seccia, M. Buttiglione // *Front Neurol*. 2018 Mar 5;9:78. doi: 10.3389/fneur.2018.00078.
168. Meng, I.D. From migraine to chronic daily headache: the biological basis of headache transformation / I.D. Meng, L. Cao // *Headache*. - 2007. - Vol. 47, № 8. - P. 1251-1258.

169. Mortimer M.J. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using AdHoc, Vahlgvist and HIS criteria / M.J. Mortimer, A. Kay // *Develop. Med. Child. Neurol.* - 1992. - V. 34. - P. 1095-1101.
170. Mueller, L. Deficiency of tumor necrosis factor α in a subclass of menstrual migraineurs / L. Mueller, A.K. Gupta, T.P. Stein // *Headache.* - 2001.- Vol. 41.- P. 129-137.
171. Munno, I. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack / I. Munno, M. Marinaro, A. Bassi et al. // *Headache.* -2001. - Vol. 41, № 8. - P. 764-767.
172. Nesterovsky YE. Comorbidity of migraine and epilepsy in childhood/ Y.E. Nesterovsky, N.N.Zavadenko // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2018;118(4):100-106.
173. Ozen AO. Relationship between migraine-type headache in childhood with cow's milk allergy and egg-whiteallergy/ A.O. Ozen, H. Ercan Sariçoban, N. Mutlu, M.R.Cengizlier // *Agri.* 2011 Oct;23(4):174-8.
174. Özge A. Co-occurrence of migraine and atopy in children and adolescents: myth or a casual relationship/ A. Özge, D. Uluduz, H.Bolay // *Curr Opin Neurol.* 2017Jun;30(3):287-291.
175. Piazza F. Medication overuse headache in school-aged children: more common than expected/ F. Piazza, M. Chiappedi, E. Maffioletti, F. Galli, U. Balottin // *Headache.* 2012;15:1506–1510.
176. Powers S.W. CHAMP Investigators. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine / S.W. Powers, C.S. Coffey, L.A. Chamberlin, D.J. Ecklund, E.A. Klingner, J.W. Yankey, L.L. Korbee, L.L. Porter, A.D. Hershey // *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2):115-124.
177. Przekop P. Multimodal compared to pharmacologic treatments for chronic tension-type headache in adolescents. / P. Przekop, A. Przekop, M.G. Haviland // *J Bodyw Mov Ther.* 2016 Oct;20(4):715-721.

178. Rabner J. Autonomic dysfunction in pediatric patients with headache: migraine versus tension-type headache/ J. Rabner, A. Caruso, D. Zurakowski, L. Lazdowsky, A. LeBel // Clin Auton Res. 2016 Dec;26(6):455-459.
179. Rasmussen B. Epidemiology and socio-economic impact of headache / B. Rasmussen // Cephalalgia. - 1999. - V. 19, S. 25. - P. 20-23.
180. Rocca M. A migraine, chronic daily headache, and primary headache: Clinical characteristics, epidemiology, and comorbidity / M. Rocca, B. Colombo et al. // Headache. - 2004. - V. 44. - №6. - P. 628-632. .
181. Ruangsuwan S. 375 childhood primary headache: clinical features, the agreement between clinical diagnosis and diagnoses using the international classification of headache disorders in Thai children / S. Ruangsuwan, S. Sriudomkajorn // J Med Assoc Thai. - 2007. - V.90. - №7. - P. 1309-1316.
182. Saito Y. Reconsideration of the diagnosis and treatment of childhood migraine: A practical review of clinical experiences. / Y. Saito, G. Yamanaka, H. Shimomura, K. Shiraishi, T. Nakazawa, F. Kato, Y. Shimizu-Motohashi, M. Sasaki, Y. Maegaki // Brain Dev. 2017 May;39(5):386-394.
183. Schmidt-Wilckc, T. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache / T. Schmidt-Wilcke, E. Leinisch, A. Straube et al. // Neurology. - 2005. - Vol. 65, № 9. - P: 1483-1486.
184. Shipilova E.M. Possibilities of preventive treatment of tension-type headache in children and adolescents / E.M. Shipilova, N.N. Zavadenko, Y.E.Nesterovskiy // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2016;116(4 Pt 2):31-36.
185. Shypilova E.M. Preventive treatment of tension headache in children and adolescents/ E.M. Shypilova, N.N. Zavadenko, Y.E.Nesterovskiy // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017;117(7):36-42.
186. Siddiqui S.J. Prevalence and patterns of headache in school children in Karachi / S.J. Siddiqui, S.M. Shamim, A.M. Hashmi // J Pak Med Assoc. - 2006. - V.56. - №5.-P. 215-217.

187. Slater S. Effects of gender and age on paediatric headache/ S. Slater, M.J. Crawford, M.A. Kabbouche, S.L. LeCates, S. Cherney, P. Vaughan, A. Segers, P. Manning, D. Burdine, S.S. Powers, A.D. Hershey // *Cephalalgia*. 2009;15:969–973.
188. Soe A.B. Headache in children: effectiveness of multidisciplinary treatment in a tertiary paediatric headache clinic/ A.B. Soe, L. Skov, L.T. Skovgaard, L.L. Thomsen // *Cephalalgia*. 2013 Nov;33(15):1218-28.
189. Sorkin, L.S. Tumour necrosis?, factor- α induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres / L.S. Sorkin, W.H. Xiao, R. Wagner et al. // *Neuroscience*. - 1997. - Vol. 81. - P. 255-262.
190. Spiri D. Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine/ D. Spiri, V.E. Rinaldi, L. Titomanlio // *Ital J Pediatr*. 2014 Nov 19;40:92.
191. Stolarska-Weryńska U. The influence of cognitive-behavioral therapy on the P300 potential in children with psychogenic nonepileptic seizures and tension headache / U. Stolarska-Weryńska, M. Steczkowska, M. Kaciński // *Przegl Lek*. 2016;73(3):139-42.
192. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition, beta // *Cephalalgia*. 2013. Vol. 33(9). P. 629–808.
193. Swartz R.H. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis / R.H. Swartz, R.Z. Kern // *Arch. Neurol*. — 2004. — 61. — 13668.
194. Toldo I. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study/ I. Toldo, M. Rattin, E. Perissinotto, D. De Carlo, B. Bolzonella, M. Nosadini, L.N. Rossi, A. Vecchio, A. Simonati, M. Carotenuto, C. Scalas, V. Sciruicchio, V. Raieli, G. Mazzotta, E. Tozzi, M. Valeriani, C. Cianchetti, U. Balottin, V. Guidetti, S. Sartori, P.A. Battistella // *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 May;21(3):507-521.
195. Tunca, A. Migraine, Helicobacter pylori, and Oxidative Stress / A. Tunca, Y. Ardglu, A. Kargili et al. // *Helicobacter*. - 2007. - Vol: 121 - P. 59-62.

196. Verrotti A. Ketogenic diet and childhood neurological disorders other than epilepsy: an overview. / A.Verrotti, G.Lapadre, S. Pisano, G.Coppola //Expert Rev Neurother.2017 May;17(5):461-473.
197. Victorio M.C. Uncommon Pediatric Primary Headache Disorders // *Pediatr Ann.* 2018 Feb 1;47(2):e69-e73.
198. Watkins, L.R. The pain of being sick: implications of immune-to- brain communication for understanding pain / L.R. Watkins, S.F. Maier // *Annu. Rev. Psychol.* - 2000. - Vol. 51. - P. 29-57.
199. Watkins L.R. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain / L.R. Watkins, S.F. Maier // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1999 Jul 6. P. 7710–7713.
200. Wei C.C. Children with allergic diseases have an increased subsequent risk of migraine upon reaching school age. / C.C. Wei, C.L. Lin, T.C. Shen, A.C.Chen // *J Investig Med.*2018 Jun 14. pii: jim-2018-000715.
201. Welch, K.M. Chronic daily headache: Nosology and pathophysiology / K.M. Welch, P.J. Goadsby // *Curr Opin Neurol.* - 2002. - Vol: 15. -P. 287-295.
202. Whitehouse W.P. Management of children and young people with headache/ W.P. Whitehouse, S.Agrawal // *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017 Apr;102(2):58-65.
203. Winner P. Epidemiology and diagnosis of migraine in children /P. Winner, A.D. Hershey // *Curr Pain Headache Rep.* - 2007. - V.1 1. - №5. - P. 375-382.
204. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents // *Curr Pain Headache Rep.* 2013 Jun;17(6):341.
205. Wober-Bingol Q. Diagnosis of headache in childhood and adolescents: a study in 437 patients / Q. Wober-Bingol, C. Wober, A. Karwautz et al. // *Cephalalgia.* - 1995.-V. 15.-P. 13-21.
206. World Health Organization. Headache disorders and public health. Education and management implications. WHO. Geneva, 2004. 11 p.
207. Xiang J. Neuromagnetic abnormality of motor cortical activation and phases of headache attacks in childhood migraine/ J. Xiang, X. Degrauw,A.M. Korman,

J.R. Allen, H.L. O'Brien, M.A. Kabbouche, S.W. Powers, AD.Hershey // PLoS One. 2013 Dec 27;8(12):e83669.

208. Yoshida S. Autonomic nervous system function in adolescent migraineurs/ S. Yoshida, H. Tanaka, M. Mizutani, R. Nakao, N. Okamoto, M. Kajiura, Y. Kanbara, H. Tamai // *PediatrInt*. 2017 Sep;59(9): 991-995.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ И РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ЕЁ РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ.....	14
§1.1. Современные характеристики эпидемиологии, клинических проявлений, течения и особенности диагностики мигрени у детей.....	14
§1.2. Клинико-функциональная характеристика мигрени и ГБ напряжения у детей в возрастном аспекте.....	19
§1.3. Современные представления о роли иммунного статуса в патогенезе первичных головных болей.....	24
§1.4. Критерии дифференциальной диагностики и терапии мигрени у детей.....	27
ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
§2.1. Общая характеристика клинического материала.....	33
§2.2. Методы исследования.....	36
2.2.1. Клинико-неврологическое обследование.....	36
2.2.2. Исследование вегетативной нервной системы.....	38
2.2.3. Оценка биоэлектрической активности головного мозга.....	39
2.2.4. Транскраниальная доплерография.....	39
2.2.5. Метод магнитно-резонансной томографии.....	39
§2.3. Иммунологические методы исследования.....	41
2.3.1. Методы оценки иммунного статуса.....	41
2.3.2. Определение циркулирующих иммунных комплексов.....	41
2.3.3. Определение, ФНО- α , ИЛ-10.....	42
2.3.4. Выявление антигенсвязывающих лимфоцитов методом реакции непрямого розеткообразования.....	42

§2.4. Статистическая обработка результатов исследования.....	44
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКОГО, ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ПГБ.....	46
§3.1. Анализ анамнестических данных, провоцирующих факторов и вариабельность коморбидных состояний головных болей у детей.....	46
§3.2. Характеристика головных болей в зависимости от форм заболевания.....	52
§3.3. Анализ клиничко-неврологических показателей у детей с ПГБ.....	58
§3.4. Особенности функционального состояния ВНС у детей с первичными головными болями.....	59
§3.5. Данные параклинических методов исследования.....	63
3.5.1 Оценка нейрофизиологических данных.....	63
3.5.2 Анализ данных транскраниальной доплерографии.....	64
3.5.3. Результаты нейрорадиологических исследований.....	65
ГЛАВА IV. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЦЕФАЛГИИ.....	70
§4.1. Показатели клеточного иммунитета у больных с головной болью напряжения в динамике заболевания.....	70
§4.2. Показатели гуморального иммунитета у больных с цефалгиями в динамике заболевания.....	81
§4.3. Динамика показателей цитокинового статуса больных различными формами цефалгии.....	88
§4.4. Показатели антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам органов у больных с цефалгиями в динамике заболевания.	91
§4.5. Сравнительные аспекты проведенной терапии.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

