

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АЛИДЖАНОВА ДУРДОНА АБДУЛЛАЖОНОВНА**

**БОЛАЛАРДА МИГРЕННИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ВА  
ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

УЎК:616.857-053.2:612.017.1

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по  
медицинским наукам**

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

<b>Алиджанова Дурдона Абдуллажоновна</b> Болаларда мигреннинг клиник-неврологик ва иммунологик хусусиятлари.....	3
<b>Алиджанова Дурдона Абдуллажоновна</b> Клинико-неврологические и иммунологические аспекты мигрени у детей.....	21
<b>Alidjanova Durdona Abdullajonovna</b> Clinical - neurological and immunological aspects of migraine in children.....	39
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works.....	42

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АЛИДЖАНОВА ДУРДОНА АБДУЛЛАЖОНОВА**

**БОЛАЛАРДА МИГРЕННИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ВА  
ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.PhD/Tib568 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Маджидова Якутхон Набиевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Шамансуров Шаанвар Шамуратович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Муратов Фахмиддин Хайридинович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Хожи Ахмад Яссавий номидаги халқаро қозоқ-турк университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44; e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz).)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси, 51-уй.

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.

(2019 йил «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Х.А. Акилов**

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

**Н.Н. Убайдуллаева**

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

**Б.Г.Гафуров**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳонда неврологик касалликлар орасида бош оғриғи болалик ва ўсмирлик даврида энг эътибор талаб этувчи патологиялардан бир бўлиб ҳисобланади. Ушбу касалликдан азият чекувчилар сони кудан кунга ошиб бормокда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра, «мигрень беморларда энг кўп ижтимоий дезадаптацияга сабаб бўлувчи 19 та касаллик рўйхатига киритилган ва бош оғриғи мактаб ёшидаги болалар ўртасида 5,9% дан 82% гача учрайди»<sup>1</sup>. Бу кўрсаткичларнинг асосий фоизини бирламчи бош оғриғи - мигрень ва зўриқишдаги бош оғриғи ташкил қилади. Бирламчи бош оғриқлари учраш частотасининг ёш ўтиши билан ошиши аниқланган, «бирламчи бош оғриғи 3 ёшда 8% ни, 5 ёшда 19,5% ни, 7 ёшда 37 - 51,5% ни, 7 ёшдан 15 ёшгача бўлган болалар ўртасида бу кўрсаткичлар 26 - 82% ни ташкил қилди»<sup>2</sup>. Шу билан бирга болаларда бирламчи бош оғриғи, хусусан, мигреннинг асоратлари ижтимоий аҳамиятга эга муаммо ҳисобланади.

Бугунги кунда жаҳон миқёсида болалик даври муаммоларини аниқлаш, уларни эрта ташхислаш ва даволаш тактикасига ёндашувнинг юқори самарадорлигига эришишга қаратилган илмий тадқиқодларга алоҳида эътибор қаратилмокда. Бу борада болаларда учрайдиган бош оғриғи сабаблари, хавф омиллари мавжудлигини эътиборга олиб касаллик асоратларини олдини олиш, учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш, касаллик замирида нейропсихологик, нейровегетатив дезадаптацияни бартараф этиш, касаллик келиб чиқишида иммунологик бузилишларни аниқлаш, даволашга замонавий ёндашиш ҳамда беморларда ривожланиши мумкун бўлган асоратларнинг олдини олиш чораларини белгилаш долзарб муаммолардан ҳисобланади. Бирламчи бош оғриғининг иммунологик жиҳатларига боғлиқ ҳолда клиник-неврологик жиҳатдан ёндашиш, барвақт ташхислашни оптималлаштиришга қаратилган чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш ва асоратларнинг олдини олишга қаратилган даволаш тизимини яратиш каби муаммоларни ҳал қилишда ўзига хос аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасининг самарали тизимини ривожлантириш юзасидан, жумладан аҳолининг турли қатламлари орасида неврологик касалликларни эрта ташхислаш ва уларнинг асоратларини камайтириш, асоратларини олдини олиш бўйича кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмокда. Бу борада «...касалликларнинг олдини олиш ва диагностика қилиш, замонавий технологияларни кенг жорий этиш, юқори малакали ва сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш»<sup>3</sup> га қаратилган муҳим вазифалар

<sup>1</sup> OWH. World report on ageing and health: World Health Organization 2016

<sup>2</sup> Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н. Болалар ва ўсмирларда бирламчи бош оғриғи ва юрак қон-томир бузилишлари//Педиатрия-2014.-N 5, 101-108 бетлар

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида"ги Фармони.

белгиланган. Болаларда нерв тизими касалликларини эрта аниқлаш ва асоратларининг олдини олишга қаратилган тадбирларни амалга ошириш, кейинчалик аҳолига тиббий - ижтимоий ёрдам тўлақонлигини ошириш, ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, ҳаёт сифати даражасини ошириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сон «Шошилиш тиббий ёрдам тизимини жадал такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017 - 2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармокология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Болаларда бирламчи бош оғриғи тарқалганлиги, клиник жиҳатлари, ташхислаш, даво усуллари аниқлашга қаратилган бир қатор илмий тадқиқодлар ўтказилган, жумладан, бирламчи бош оғриқларининг ҳамма клиник шаклларида авж олиш феномени универсал бўлиши тасдиқланди (Lipton R.B., Bigal M.E., 2007). Прогрессирланувчи кечувнинг асосий белгилари деб ҳисобланган бош оғриғининг сурункали кечуви, хуружлар трансформацияси ва беморларда дезадаптация кучайиши, патологик оғриқларда патофизиологик маркерларнинг пайдо бўлиши (марказий ва периферик сенситизация, антиноцицептив ҳосилаларнинг функционал етишмовчилиги), бош мия ва бош миядан ташқари структуравий ўзгаришларнинг пайдо бўлиши кузатилди (Bendtsén L., Treede R.D., 2005; Schmidt-Wilcke T. et al., 2005; Buchgreitz L. et al., 2006; Kruit M.C. et al., 2006; Meng I.D., Cao L., 2007).

Ҳозирги вақтда иммунология энг жадал ривожланаётган билим соҳаларидан бири бўлиб, уни клиник тиббиётнинг турли соҳаларига жорий этиш орқали ўз чегараларини доимий равишда кенгайтириб бормоқда (Карпова ва бошқ., 2011). Хусусан иммуноцитлар ва уларнинг секретор маҳсулотлари физиологик ва патологик оғриқ механизмларини тартибга солишда фаол иштироки ҳамда цитокин-таъсирланиш реакциялар нейротроп таъсирни амалга оширишда муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланган (Hermann G.E. et al., 2005; Marchand F. et al., 2005; Watkins L.R. et al., 2005). Сўнги йилларда иммун тизими функциясига нейрогуморал ва нерв таъсири

механизмлари ўрганилиб, нерв ҳамда иммун тизимини ўзаро бошқарув механизмлари исботланди. Илмий оламда нерв ва иммун тизими ўртасидаги муносабатлар аслида икки йўналишли деб тан олинган (Watkins L.R. et al., 1999), яъни активлашган иммун ҳужайралар маҳсулоти қайтиб, мияга таъсир қилади ва шу билан нерв фаолиятини бузади. Иммункомпетент ҳужайралар маҳсулоти психо ва нейротроп таъсирга эга, хотиранинг физиологик механизмларида, уйқуни ва уйғоқликни тартибга солишда, гипоталамус-гипофиз, буйрак усти тизимининг фаоллигида ва стресс-реакция чақирилишида қатнашиши кўрсатилди (Pedersen B.K., 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).

Турли хил антигенларга нисбатан иммун тизими жавобининг шаклланишида вегетатив нерв тизимида жараёнларнинг ва хулқ атворнинг ўзгариши билан кечиши кузатилиб, бу ўзгаришлар иммун тизими активациясида адаптацион аҳамиятини кўрсатди (Маркова Е.В. 2010). Охирги ўн йиллик тадқиқот натижаларига кўра, яллиғланиш ва инфекцион жараёнлар ва бош оғриғи шаклланишида боғлиқлик борлиги тез-тез қайд этилади. Мигрень ташхиси қўйилган беморларда субклиник ва клиник инфекцияларнинг юқори даражаси аниқланди. Аммо иммунологик жараёнларнинг патохимизми, мигрень ва бошқа турдаги бош оғриқларнинг организмдаги вирус ва бактериологик таъсирларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлашни талаб қилади.

Шундай қилиб, ҳозирги кунда болаларда бирламчи бош оғриғи учраш частотасининг юқорилигига қарамасдан, патологиянинг иммун тизими ўзгаришлари ўртасидаги боғлиқлик даражасини аниқлашга бағишланган илмий тадқиқотлар долзарб ҳисобланади. Болаларда бирламчи бош оғриғининг диагностик мезонлари ҳақида ягона фикр мавжуд эмас. Ушбу касаллик ташхиси ва давоси, асосан бош оғриғи хуружини бартараф қилишга қаратилган бўлиб, иммунологик бузилишлар коррекцияси ва назорати этибордан четда қолмоқда. Болаларда бирламчи бош оғриғининг клинко-неврологик, иммунологик бузилишлар даражасини аниқлаш, ушбу патология оқибатида келиб чиқувчи асоратларнинг олдини олишга, янги диагностик имкониятларнинг очилишига ёрдам беради ва самарали даво ва профилактик чораларни ишлаб чиқишга сабаб бўлади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг режасига мувофиқ, «Асаб касалликларининг қон - томир, яллиғланиш, дегенератив ва наслий нерв мушак касалликлари клиник-патогенетик хусусиятлари» (2012 - 2020 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** болаларда мигрень шаклланиши ва ривожланишида иммун тизимининг роли, клиник - неврологик жиҳатларни аниқлаш ҳамда даволашни оптималлаштириш усуллари ишлаб чиқишдан иборат.

### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

болаларда мигрень ва зўриқишдаги бош оғриғининг прогрессирланишида соматик статус ва хавф омилларини қиёсий жиҳатдан баҳолаш;

мигрень ва зўриқишдаги бош оғриғида клиник - неврологик, нейрофизиологик ва нейровизуализацион хусусиятларни қиёсий жиҳатдан баҳолаш;

иммун тизимига (адаптив ва туғма иммунитетга хужайра ва гуморал факторлар, цитокинлар) қиёсий тавсиф бериш ва болаларда цефалгия ривожланишида уларнинг боғлиқлигини аниқлаш;

бирламчи бош оғриғи билан оғриган болаларда касаллик кечувига кўра ташхислаш ва даволаш алгоритмининг оптималлаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2017 - 2019 йилларда Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси бўлимларида ва консултатив поликлиникасида ҳамда 3 - шаҳар болалар клиник шифохонасида турли генезли бош оғриғи бўлган 7 ёшдан 18 ёшгача 117 нафар бемор олинди.

**Тадқиқотнинг предмети:** сифатида веноз қони ва қон зардоби намуналари, шунингдек, клиник, нейровизуализацион, нейрофизиологик текширувлар ташкил қилди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник-неврологик текширув, визуал аналог шкаласи (ВАШ), ID-migraine сўровномаси, Гийома - Вейн жадвали, бош оғриғи кундалиги, нейровизуализацион, нейрофизиологик ҳамда нейрорадиологик текширувлар, иммунологик (хужайравий ва гуморал иммунитет, цитокинлар ҳолати) ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

### **Тадқиқотнинг илмий янгилиги:**

илк бор бирламчи бош оғриқларида Т- хелпер (CD4) ва супрессорлар (CD8) миқдорининг камайиши ҳамда иммуноглобулинлар (Ig A, M, G) ва ЦИК миқдорининг ортиши, касаллик ривожланиш хавфининг шаклланишига таъсири аниқланган;

илк бор болаларда бирламчи бош оғриғининг шаклланишида цитокин статусида яллиғланиш олди интерлейкинлари (ФНО-альфа) миқдорининг ошиши ноцецептив тизим билан боғлиқлиги ва аксинча яллиғланишга қарши интерлейкинлар (ИЛ10) миқдорининг ортиши антиноцецептив тизимга боғлиқлиги аниқланган;

илк бор мигрень ва ЗБО бор беморларда стандарт давога иммуномодулятор кўшилиши бош оғриғи частотаси ва интенсивлигининг пасайишига таъсир қилиши аниқланган;

болаларда бирламчи бош оғриғини қиёсий ташхислаш ва даволашга ёндашув оптималлаштирилган.

### **Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

болаларда бирламчи бош оғриғи ривожланишида клиник, нейровизуализацион, иммунофермент текширув усуллари кўллаш

патологик жараёни барвақт аниқлаш ва рационал терапия усули таклиф қилинган;

болаларда бирламчи бош оғриғи коморбид касалликлари бўлган ва бўлмаган беморларда мигрень, зўриқишдаги бош оғриғини ташхислаш ва даволаш дастурига қўшимча ёндашувлар ишлаб чиқилган;

бош оғриғи билан оғриган беморлада синтетик иммуномодулятор воситаларни қўллаш даволаш босқичларида неврологик ўзгаришларни тикланиш ва хуружлар сонини, интенсивлигини пасайтириш жараёнини қисқартириш имконини таъминлайди.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги барча рақамли маълумотларга замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болаларда бирламчи бош оғриғини эрта ташхислаш, клиник-неврологик хусусиятлар билан хужайравий, гуморал иммунитет, цитокин қатори орасида боғлиқликни аниқлаш, шунингдек, комплекс даволаш ва диагностика қилиш имконини яхшилаш билан изоҳланади. Бундан ташқари, болаларда бирламчи бош оғриғи ва касаллик кечиши прогнозини аниқлаш тактикасини танлаш имконини беради;

Тадқиқот натижалари ишлаб чиқилган диагностик муолажаларни татбиқ этиш орқали болаларда бирламчи бош оғриғини эрта аниқлаш ва прогнозини оптималлаштириш имконини беради. Олинган тадқиқот натижалари бирламчи бош оғриғи фониди иккиламчи иммунодефицит ривожланган беморларда патофизиологик даволаш усуллари аниқлаш қўллаш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болаларда бирламчи бош оғриғининг клиник ва иммунологик хусусиятлари бўйича олинган натижаларга асосланиб:

«Вариабельность иммунологических изменений при различных формах цефалгий у детей» методик қўлланма сифатида ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 июндаги №8н-д/143-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома мигрень ва зўриқишдаги бош оғриғи билан оғриган болаларда эрта ташхислаш, даволаш самарадорлигини яхшилаш ва ҳаёт сифатини ошириш имконини берган;

болалардаги бирламчи бош оғриғи билан хасталанган беморларни эрта ташхислашни оптимизациялаштириш ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар Ўзбекистон Республикасининг даволаш профилактика муассасаларига, хусусан Тошкент вилояти кўптармоқли болалар тиббий

маркази ва Самарқанд Тиббиёт институти қошидаги 1-сонли клиникаларида амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 27 декабрдаги №8н-з/256-сонли маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши барвақт ташхислаш, болаларда цефалгия терапиясини оптималлаштиришга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш, жумладан, 1 та методик тавсиянома чоп этилган, шулардан 6 мақола, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, 4 та боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотларнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, олинган маълумотларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, чоп этилган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда мигреннинг замонавий концепцияси ва мигрень ривожланишида иммун тизимининг роли**» деб номланган биринчи бобида тадқиқот натижалари, шунингдек, диссертация мавзуси бўйича болаларда бирламчи бош оғриғи патогенези, хавф омиллари ва клиник хусусиятлари, ташхиси ва даволаш масалари бўйича хорижий ва маҳаллий илмий тадқиқотлар шарҳи келтирилган. Бирламчи бош оғриғининг замонавий ташхиси ва даволаш муаммолари, кўплаб ва оғир асоратлари ҳозиргача ўз ечимини топмаган ҳамда амалиётчи шифокорлар ва тадқиқотчилар эътиборини тортмоқда. Болаларда бирламчи бош оғриғи хуружларининг қайталаниш частотасининг ошиши ва касалликнинг ривожланишида иммуногенетик ўзгаришларни баҳолаш ҳозирги вақтда кўшимча тадқиқотлар талаб қиладиган муаммо ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Олинган клиник материал ва асосий тадқиқот усулларининг умумий характеристикаси**» деб номланганиккинчи бобида диссертация тадқиқотининг режаси, белгиланган мақсад ва вазифалар ишлаб чиқилган, тадқиқот материаллари ва усуллари тасвирланган.

Мазкур тадқиқот 2017–2019 йилларда, ТошПТИ «Асаб касалликлари, болалар асаб касалликлари ва тиббий генетика» кафедраси ходимлари, ТошПТИ консультатив поликлиникаси ва Тошкент шаҳар 3-сон болалар клиник шифохонаси невролог мутахассислари кузатувида бўлган 117 нафар турли генезли бирламчи бош оғриғи бўлган болаларни «бир маротабалик» ва «ҳолат-контрол» типдаги проспектив текшируви маълумотларига асосланган.

Диссертацион ишда клиник-неврологик текширувлар, лаборатор (хужайра ва гуморал иммунитет, циркуляцияланадиган иммун комплекслар, цитокин статусни аниқлаш), инструментал (ЭЭГ, ТКДГ, МРТ), статистик методлар (компьютер дастурлар ёрдамида) қўлланилган.

Диссертациянинг **«Бирламчи бош оғриғи билан касалланган болаларда клиник-анамнестик, инструментал текширув натижалари»** деб номланган учинчи боби тадқиқот натижалари муҳокамасини ўз ичига олади.

Биз томондан 117 нафар бола текширувдан ўтказилиб, уларнинг ёши 7 дан 18 гачани ташкил этган. Цефалгиянинг клиник ва патогенетик хусусиятларидан келиб чиқиб, барча беморлар бош оғриғининг шаклларига қараб гуруҳларга бўлинди. Биринчи гуруҳга мигрень ташҳиси қўйилган 62 бемор, иккинчи гуруҳга эса зўриқишдаги бош оғриғи ташҳиси билан 55 бемор киритилди. Бош оғриғининг Халқаро классификациясига МКГБ III га асосланиб, биринчи гуруҳда иккита кичик гуруҳ шаклланди: 44 нафар аура бўлмаган мигрень ва 18 нафар аура бўлган мигрень.

Фоиз нисбати бўйича мигрень касаллиги 53 % (аурасиз мигрень 71%, аурали мигрень 29%), зўриқишдаги бош оғриғи 47% ни ташкил қилди.

Болаларда мигрень ва зўриқишдаги бош оғриғи касалликлари тарқалиши ўрганилаётганда, бу касалликларнинг жинс ва ёшга боғлиқ эканлиги маълум бўлди. Масалан, кичик ёшдаги гуруҳларда (7-11ёш) бош оғриғининг юқоридаги формалари қизларга нисбатан кўпроқ ўғил болаларда кузатилди: мигрень касаллиги ўғил болаларда 19,4%, қизларда 16,1%, зўриқишдаги бош оғриғи эса ўғил болаларда 36,4%, қизларда 21,8% ни ташкил қилган. Катта ёшдаги гуруҳларда қизларда бош оғриғи хуружларининг кўпайиши кузатилган. Мигрень касаллиги ўғил болаларда 24,8%, қизларда 29,1%, зўриқишдаги бош оғриғи ўғил болаларда 20,0%, қизларда 21,8%ни ташкил этиб, бу кўрсаткичлар катта ёшда жисмоний ва ақлий зўриқишлар, қизларда организмдаги гормонал ўзгаришлар билан боғланди.

Мигрень гуруҳидаги 40,32% ва зўриқишдаги бош оғриғи гуруҳидаги 18,18% беморлар анамнездан касалликнинг наслий характерга мойиллиги кузатилган.

Шунингдек, ретроспектив маълумотларни тўплашда сўнгги 3 ой ичида бош оғриғи пайдо бўлишига сабаб бўлиши мумкин омиллар ҳисобга олинган. Мигрень ташҳиси қўйилган беморларда бош оғриғи (56,45%) стресс ҳолатлари билан боғлиқлиги аниқланди, балоғат ёшидаги қизларда эса бош оғриғи (мигрень) ҳайз кўриш цикли 32,26% ( $P < 0,05$ ) билан кўзғатилди.

Бундан ташқари, об-ҳавонинг ўзгариши, жисмоний ёки ақлий чарчоқ каби омиллар мавжуд эди.

Тадқиқотларимиз давомида ВНСнинг соматоформ дисфункцияси, астения, инфекцияларга нисбатан паст резистентлик, сурункали соматик патологиялар, аллергиянинг турли шакллари каби коморбид ҳолатларнинг тарқалиши мигрень гуруҳида сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди.

Ёш жихатидан ушбу бош оғриқ шакллари ўзига хос клиник хусусиятларига эга эди. Кичик ёшдаги болалар бош оғриғини латерализациясини аниқ кўрсата олмадилар, фақатгина 13-14 ёшларда оғриқни аниқ локализациясини кўрсата беришди. Бош оғриғининг характериға келсак, мигрень ташхиси билан бўлган кичик гуруҳдаги болалар бош оғриғи, хуружини аниқ тасвирлай бера олмадилар, фақатгина 10-11 ёшга келиб, мигрень касаллигида асосий паттерн ҳисобланган пульсацияланувчи оғриқ характериғини айтиб бера олдилар (54,84%). Зўриқишдаги бош оғриғи гуруҳидаги 7-11 ёшли болалар кўпгина ҳолатларда оғриқни «фақат оғрияпти» деб тасвирлашган, бу гуруҳдаги катта ёшдаги болалар эса уни «тор қалпоқ» ёки «ҳалқа» босими билан таққослаб умумий тавсиф беришди.

Бош оғриғи интенсивлиги ВАШ шкаласи бўйича баҳоланди. Бизнинг натижаларимизга кўра мигрень касаллигида бош оғриғи интенсивлиги 8-10 баллни, зўриқишдаги бош оғриғида эса ўртача 4-6 баллни ташкил этди. Биринчи ҳолда мигрень ташхиси қўйилган болаларда оғриқ хуружи даврида қоронғи хонада ёлғиз бўлиш, ётоқчилаш, ўйиндан воз кечиш, телевизор кўришдан бош тортиш кузатилган, бу эса ушбу ташхиснинг асосий мезонларидан ҳисобланади.

Шунингдек, текширув натижасида хуружнинг вақти ва давомийлигига эътибор қаратилди. Масалан, 7-11 ёшли болаларда мигрень гуруҳида хуружлар бир неча дақиқадан бир неча соатгача кузатилди, ўсмирлик даврида эса хуружлар узокроқ, частотаси кўпроқ давом этди ва кундузги хуружлар 52,23%ни, кечки хуружлар 38,71% ва куннинг вақтидан қатъий назар 20,97%ни ташкил қилди. Зўриқишдаги бош оғриғи ташхисли беморларда хуружлар куннинг иккинчи ярмида кузатилиб, уларнинг давомийлиги ўртача 30 минутдан 1-3 соатгача давом этган. Ўсмирларда эса 6-7 соатни ташкил қилган.

Биз томондан аурали мигрень ташхиси билан 18 нафар бола текширилди. Мигреннинг бундай шакли 12 ёшдан ошган болаларда кўпроқ учради. Касалликнинг клиник кўринишида таъсирланиш симптомлари (парастезия, фотопсия) зарарланиш симптомларидан (гипостезия, парезлар, скотомалар, гемианопсиялар) устунлиги кузатилди. Аура кўпгина ҳолатларда 12-15 минут давом этди. Текширувдан ўтган болалар орасида ауранинг қуйидаги шакллари кузатилган: офтальмик 44,4%, гемигипестетик 27,8%, сенсор 16,7%, базиляр 11%. Қиёсий таҳлил шуни курсатдики, бош оғриғи характеристикасига кўра мигреннинг аурали ва аурасиз формаларида алоҳида

фарқлар мавжуд эмас, бу бир нозологиянинг икки хил шакли умумий патогенетик механизмга эгаллиги билан изоҳланади.

Болалар неврологиясида асосий ва ҳал қилувчи диагностика стандарти параклиник тадқиқотларни (зарурият асосида) ўтказиш билан неврологик ҳолатни таҳлил қилишдир. Олинган натижаларга кўра аниқ айтиш мумкинки, бирламчи бош оғриғининг кўриб чиқилган шаклларида кўпол неврологик ўзгаришлар кузатилмади, фақатгина ёйилган (диффуз) микросимптоматика кузатилган, масалан, кўз олмалари ҳаракатининг енгил чегараланиши, майда тўлқинли горизонтал нистагм, Валле нуқталарининг оғриқлилиги, пай рефлексларининг жонланиши фониде енгил мушак гипотонияси ва бошқалар, бу мигрень ташхиси бўлган болалар гуруҳида сезиларли устунликка эга эди ( $P < 0,05$ ).

Тадқиқотларимиз давомида ВНС ҳолатига катта эътибор берилди. Маълумки, ВНСнинг дисфункцияси бола шахсининг нотўғри ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. ВНС ҳолатини аниқлаш ва баҳолаш клиник усулда ва Гийома-Вейн жадвалидан фойдаланиб, ВНСнинг соматоформ бузилишларининг мавжудлигини аниқлади. Мигрень ташхиси кўйилган гуруҳида юқори ишончилиликни симпатик йўналиш (74,19%) ва СВД га мойиллик (98,39%) юқори бўлган, аурасиз мигренда аурали мигренга кўра ишонарли юқори кўрсаткичлар аниқланди ( $P < 0,05$ ) ҳамда қизлар барча ёшдаги гуруҳларда ўғил болаларга нисбатан соматоформ ўзгаришларга мойиллиги кузатилди ( $P < 0,05$ ).

Зарурат асосида кўшимча текширув усуллари (ЭЭГ, ТКДГ, МРТ) ўтказилди.

ЭЭГ текширув усулида болаларда мигрень ва зўриқишдаги бош оғриғига хос специфик ўзгаришлар аниқланмади. ЭЭГ текширув усулининг Людерс классификациясига мувофиқ (модифицирланган шакл, 2000 й), мигрень ташхиси билан 42% ва зўриқишдаги бош оғриғи билан 60% болаларда ЭЭГ норма вариантыни ташкил қилди. 33,8% мигрень ташхисидаги ва 23,6% зўриқишдаги бош оғриғи ташхисидаги болаларда ЭЭГда майда тўлқинли активлик индексининг юқори бўлиши фониде майда тўлқинли паттерн регистрация қилинган ва у асосан пешона бўлагиде локализацияланганлиги аниқланди. 21% мигрень гуруҳида ва 13,36% зўриқишдаги бош оғриғи гуруҳида энсе соҳасиде кузатилувчи дельта тўлқинлар кузатилди. 2 нафар мигрень ташхисидаги болаларда болаликнинг яхши сифатли эпилептик разрядлари (паттернлари) (BEDC) кузатилди. Г.Доозе (H. Doose) «бош миянинг туғма етукмаслиги» концепциясига кўра: берилган ЭЭГдаги ўзгариш эпилепсияга тааллуқли бўлмай, бош миянинг функционал етук эмаслигидан далолат беради ва у генетик детерминлашган ҳисобланади.

ТКДГ текширув усули мигрень гуруҳида 29 болада, зўриқишдаги бош оғриғи гуруҳида эсе 24 болада ўтказилди. Текширилган болаларда қон - томир системасиде енгил компенсацияланадиган ўзгаришлар аниқланди, булар ангиодистония, вертебро-базилляр бассейн соҳаси артерияларида

ўзгаришлар, веноз дисфункция. Юқоридаги айтиб ўтилган ўзгаришлар мигрень гуруҳида кўпроқ кузатилди.

МРТ текширув усули мигрень ва зўриқишдаги бош оғриғи гуруҳларидаги болаларнинг барчасида ҳам ўтказилмаган. Мигрень гуруҳидаги болаларда МРТ 35 (56,45%) нафарида, зўриқишдаги бош оғриғи гуруҳида эса 8 (14,55%) нафарида ўтказилди. Текширув натижасида мигрень гуруҳида 18 (51,4%) болада, зўриқишдаги бош оғриғи гуруҳида эса 6 (75,8%) болада бош мияда структуравий ўзгаришлар йўқлиги аниқланди. Бош мия субатрофияси мигрень гуруҳида 1 (1,61%) болада кузатилди. IV қоринчанинг кенгайиши мигрень касаллигида 8 (22,85%)ни, зўриқишдаги бош оғриғида эса 1 (12,52%)ни ташкил қилди.

Диссертациянинг «Беморларда цефалгиянинг турли формаларида иммунологик кўрсаткичлар» деб номланган тўртинчи бобида иммунологик статусни баҳолашни Р.М. Хаитов тавсияларига биноан ўтказилган. Бу баҳолашлар қуйидаги кўрсаткичларга асосан ўтказилди: айланиб юрувчи Т-лимфоцитлар сони (CD3) ва уларга тегишли асосий иммунорегуляциялайдиган субпопуляцияси Т-хелпер ва Т-цитотоксик хужайралар (CD4, CD8), В-лимфоцитлар (CD20). Периферик қон лимфоцитларини фенотиплаш Ф.Ю. Гариб ва ҳаммуаллифларга кўра билвосита розет шаклланиши (непрямого розеткообразования) усули билан амалга оширилди.

#### 1-жадвал

Даволашдан олдин зўриқишдаги бош оғриғи ва мигренли беморларнинг хужайравий иммунитет кўрсаткичларининг аҳамияти (% ,  $M \pm m$ )

Имунологик кўрсаткичлар	Норма	Зўриқишдаги бош оғриғи n=55	Мигрень n=62
Лейкоцитлар, мкл	6900±600,0	5353,8±136,5•	5895,6±122,4
Лимфоцитлар, %	32,9 ± 2,2	39,5 ±0,9*	41,4± 0,7*
Лимфоцитлар, мкл	2288,6 ±260,4	2121,6±74,4•	2439,4±65,9
CD3+ (Т-лимфоцитларнинг умумий), %	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-хелперлар), %	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+ (цитотоксик лимфоцитлар), %	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 (иммунорегуляция индекси CD4/CD8)	1,2 ± 0,1	1,16±0,1	1,17±0,1

**Изох:** \* –  $P < 0,05$  – назоратга нисбатан фарқларнинг ишончлилиги  
• -  $P < 0,05$  – зўриқишдаги бош оғриғи ва мигренли беморлар гуруҳида даволанишдан олдин тегишли кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончлилиги.

Олинган натижалар асосида мигрень билан 62 бемор ва зўриқишдаги бош оғриғи бўлган 55 бемор ўртасида қиёсий таҳлил ўтказилди. Даволашнинг самарадорлигини баҳолаш учун барча гуруҳлар иккита кичик

гурухга бўлинди. I кичик гурухларга стандарт терапия қўлланилди, II кичик гурухдаги болаларга эса стандарт давога иммуномодулятор препаратлари қўшилган. Даволанишдан олдин мигрень билан оғриган беморлар гуруҳидаги хужайра иммунитет кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили шуни кўрсатдики, мигренли беморларда иммун тизимининг аниқ номутаносиблиги мавжуд. Шундай қилиб, мигрень касаллиги кузатилган болаларда лейкоцитларнинг мутлақ қийматларининг аниқ кўрсаткичлари  $5895,6 \pm 122,4$  мкл зўриқишдаги бош оғриғида  $5353,8 \pm 136,5$  мкл;  $P < 0,05$ , лимфоцитлар  $2439,4 \pm 65,9$  ва  $2121,6 \pm 74,4$  мкл, мос равишда,  $P < 0,05$ , Т-лимфоцитлар  $1074,2 \pm 28,3$  и  $975,4 \pm 32,1$  мкл, мос равишда,  $P < 0,05$ .

Шундай қилиб, мигренли беморларда хужайравий иммунитет кўрсаткичларининг яққол дисбалансини инобатга олиб, мигрень касаллиги бор беморларда иммунитетнинг Т-хужайравий тизимининг сезиларли даражада камайишини тахмин қилишимиз мумкин.

Даволаш курсидан сўнг олинган натижаларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, лимфоцитлар абсолют қийматларининг яққол ижобий динамикаси кузатилди ( $2171,7 \pm 42,4$  ва  $2043,1 \pm 42,3$  мкл., назоратда мос равишда  $2288,6 \pm 260,4$  мкл.  $P < 0,05$ ); Т-лимфоцитлар ( $1058,2 \pm 21,7$  ва  $998,2 \pm 23,0$  мкл., назоратда мос равишда  $1207,8 \pm 129,8$  мкл.  $P < 0,05$ ); Т-цитотоксик лимфоцитлар нисбий кўрсаткичларининг ишонарли даражада пасайиши ( $20,9 \pm 0,1$  и  $21,9 \pm 0,2\%$ , назоратда мос равишда  $23,4 \pm 1,0\%$ ,  $P < 0,05$ ); мигрень касаллиги бор беморларда зўриқишдаги бош оғриғи бўлган беморларнинг тегишли кўрсаткичларига нисбатан (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Зўриқишдаги бош оғриғи ва мигрень касаллигида беморларнинг даволашдан кейинги хужайравий иммунитет кўрсаткичларининг аҳамияти (% , $M \pm m$ )

Имунологик кўрсаткичлар	Норма	Зўриқишдаги бош оғриғи n=55	Мигрень n=62
Лейкоцитлар, мкл	$6900 \pm 600,0$	$5900,0 \pm 101,0$	$6084,1 \pm 97,9^*$
Лимфоцитлар, %	$32,9 \pm 2,2$	$34,3 \pm 0,6^*$	$35,8 \pm 0,5^*$
Лимфоцитлар, мкл	$2288,6 \pm 260,4$	$2043,1 \pm 42,3^*$	$2171,7 \pm 42,4$
CD3+ (Т-лимфоцитлар), %	$53,6 \pm 1,5$	$48,7 \pm 0,4^*$	$48,8 \pm 0,3^*$
CD3+, мкл	$1207,8 \pm 129,8$	$998,2 \pm 23,0$	$1058,2 \pm 21,7$
CD4+ (Т-хелперлар), %	$28,2 \pm 1,0$	$26,4 \pm 0,3^*$	$26,2 \pm 0,2^*$
CD4+, мкл	$360,0 \pm 26,6$	$263,9 \pm 7,1^*$	$276,7 \pm 5,7^*$
CD8+ (цитотоксик лимфоцитлар), %	$23,4 \pm 1,0$	$21,9 \pm 0,2^*$	$20,9 \pm 0,1^*$
CD8+, мкл	$342,62 \pm 9,6$	$218,1 \pm 5,6^*$	$221,0 \pm 4,6^*$
ИРИ (иммунорегуляция индекси CD4/CD8)	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$

**Изоҳ:** \* –  $P < 0,05$  – назоратга нисбатан фарқларнинг ишончилиги  
• -  $P < 0,05$  – зўриқишдаги бош оғриғи ва мигренли беморлар гуруҳида даволанишдан олдин тегишли кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончилиги.

T-хелперларнинг бир хилдаги динамикасида ( $26,4 \pm 0,3$  ва  $26,2 \pm 0,2\%$ , назоратда мос равишда  $23,4 \pm 1,0\%$ ,  $P < 0,05$ ); мигрень касаллигида T-цитотоксик лимфоцитларнинг яққол пасайиши ( $20,9 \pm 0,1$  и  $21,9 \pm 0,2\%$ , назоратда мос равишда  $23,4 \pm 1,0\%$ ,  $P < 0,05$ ) ушбу гуруҳдаги беморларда ИРИ (иммунорегуляция индекси)ни юқори кўрсаткичлилиги аҳамиятлидир.

Даволашдан олдин мигрень билан касалланган беморларнинг гуруҳидаги гуморал иммунитет кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, мигрень билан касалланган беморларда иммунитетнинг гуморал бўғини дисбаланси мавжуд.

Шундай қилиб, мигрень касаллиги бор беморларда ( $21,1 \pm 0,2\%$ ) ва зўриқишдаги бош оғриғи ( $21,0 \pm 0,3\%$ ; назорат остида  $18,6 \pm 0,5$ ;  $P < 0,05$ ) бўлган болаларда В-лимфоцитларнинг нисбий қийматлари сезиларли даражада ошганлиги зардобдаги А иммуноглобулинининг ишонарли ошганлиги билан боғлиқ (зўриқишдаги бош оғриғи бор беморларда  $5,7 \pm 0,1$ , мигренда  $6,2 \pm 0,1$  г/л, мос равишда, назорат остида  $1,2 \pm 0,1$  г/л,  $P < 0,05$ ), М (зўриқишдаги бош оғриғи бор беморларда  $2,4 \pm 0,1$ , мигренда  $2,9 \pm 0,1$  г/л, мос равишда, назорат остида  $1,5 \pm 0,1$  г/л,  $P < 0,05$ ) ва G (зўриқишдаги бош оғриғи бор беморларда  $20,5 \pm 0,2$ , мигренда  $21,6 \pm 0,1$  г/л, мос равишда, назорат остида  $11,1 \pm 1,1$  г/л,  $P < 0,05$ ). Мигрень касаллиги кузатилган беморларда яққол намоён бўлиши, ушбу патологияли болаларда организмида чуқур яллиғланиш ўчоқлари билан боғлиқ (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### Даволашдан олдин зўриқишдаги бош оғриғи ва мигрень касаллигида гуморал иммунитет кўрсаткичларининг аҳамияти (% , $M \pm m$ )

Имунологик кўрсаткичлар	Назорат	Зўриқишдаги бош оғриғи n=55	Мигрень n=62
CD20+ (В- лимфоцитлар), %	$18,6 \pm 0,5$	$21,0 \pm 0,3^*$	$21,14 \pm 0,2^*$
CD20+, мкл	$435,7 \pm 57,2$	$446,0 \pm 19,2$	$514,0 \pm 14,1$
CD95+ (апоптоз фактори),%	$23,6 \pm 2,2$	$21,3 \pm 0,3$	$24,1 \pm 0,2$
IgG, г/л	$11,06 \pm 1,1$	$20,5 \pm 0,2^*$	$21,6 \pm 0,1^{\bullet}$
IgA, г/л	$1,15 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,1^*$	$6,2 \pm 0,1^{\bullet}$
IgM, г/л	$1,45 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,1^*$	$2,9 \pm 0,1^{\bullet}$
ЦИК йирик (IgM билан боғланган), у.е	$18 \pm 3,2$	$20,7 \pm 0,4$	$23,4 \pm 0,4$
ЦИК 4% (майда)	$24 \pm 7,1$	$27,7 \pm 0,7$	$32,2 \pm 0,5^{\bullet}$

**Изох:** \* –  $P < 0,05$  – назоратга нисбатан фарқларнинг ишончлилиги  
 $\bullet$  -  $P < 0,05$  – зўриқишдаги бош оғриғи ва мигренли беморлар гуруҳида даволанишдан олдин тегишли кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончлилиги.

Текширилган зўриқишдаги бош оғриғи ва мигренли болаларда апатоз фактори CD 95 кўрсаткичларида сезиларли оғишлар кузатилмаган (зўриқишдаги бош оғриғи беморларида  $21,3 \pm 0,3$ , мигренда  $24,1 \pm 0,2$  %, мос равишда, назорат остида  $23,6 \pm 2,2\%$ ,  $P > 0,5$ ) ва ЦИК – циркуляциялайдиган иммун комплекслар – йирик (IgM билан боғлиқ) (зўриқишдаги бош оғриғи

беморларида  $20,7 \pm 0,4$ , мигренда  $23,4 \pm 0,4$  %, мос равишда, назорат остида  $18,0 \pm 3,2$ %,  $P > 0,5$ ) ва циркуляциялайдиган иммун комплекслар – майда (зўриқишдаги бош оғриғи беморларида  $27,7 \pm 0,7$ , мигренда  $32,2 \pm 0,5$ %, мос равишда, назорат остида  $24,0 \pm 7,1$ %,  $P > 0,5$ ) (3-жадвал). Кўрсаткичларнинг аниқ оғишлари йўқлиги, организмдаги яллиғланиш жараёнларининг ўртача даражаси ва беморларнинг аҳволи оғирлиги билан боғлиқ.

Даволашдан сўнг зўриқишдаги бош оғриғи ва мигрень билан оғриган беморларда гуморал иммунитет кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили, асосан ижобий динамикани кўрсатди, бу кўпроқ зўриқишдаги бош оғриғи билан оғриган беморларда аниқроқ намоён бўлди. Шу билан бирга, мигренда А, М, G зардобдаги иммуноглобулинлар миқдори ишонарли юқори кўрсаткичларга эга бўлди ( $5,1 \pm 0,1$ ;  $2,1 \pm 0,1$ ;  $16,4 \pm 0,1$  г/л, мос равишда) ва IgA ва G зўриқишдаги бош оғриқда ( $4,3 \pm 0,1$ ;  $14,8 \pm 0,1$  г/л, мос равишда), назорат остида  $1,2 \pm 0,1$ ;  $1,5 \pm 0,2$ ;  $11,1 \pm 1,1$  г/л, мос равишда (4-жадвал).

#### 4-жадвал

#### Даволашдан кейин зўриқишдаги бош оғриғи ва мигрень касаллигида гуморал иммунитет кўрсаткичларининг аҳамияти (% , $M \pm m$ )

Имунологик кўрсаткичлар	Назорат	Зўриқишдаги бош оғриғи n=55	Мигрень n=62
CD20+ (B- лимфоцитлар),%	$18,6 \pm 0,5$	$19,4 \pm 0,2$	$18,9 \pm 0,2$
CD20+, мкл	$435,7 \pm 57,2$	$395,9 \pm 9,5$	$411,3 \pm 8,7$
CD95+ (апоптоз фактори),%	$23,6 \pm 2,2$	$22,5 \pm 0,2^*$	$20,9 \pm 0,3$
IgG, г/л	$11,06 \pm 1,1$	$14,8 \pm 0,2^*$	$16,4 \pm 0,2^{*•}$
IgA, г/л	$1,15 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1^*$	$5,1 \pm 0,1^{*•}$
IgM, г/л	$1,45 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1^{*•}$
ЦИК йирик (IgM билан боғланган), у.е	$18 \pm 3,2$	$15,8 \pm 0,4$	$18,7 \pm 0,4$
ЦИК 4% (майда)	$24 \pm 7,1$	$24,8 \pm 0,4$	$25,5 \pm 0,4$

**Изоҳ:** \* –  $P < 0,05$  – назоратга нисбатан фарқларнинг ишончлилиги  
• -  $P < 0,05$  – зўриқишдаги бош оғриғи ва мигренли беморлар гуруҳида даволанишдан олдин тегишли кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончлилиги.

Зўриқишдаги бош оғриғи ва мигрень билан оғриган беморларда яллиғланишга қарши ФНО- $\gamma$  ва IL-10 цитокинлар динамикасининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, ўрганилаётган яллиғланишга қарши цитокинларнинг ўртача қиймати касаллик даврида характерли динамикага эга (5-жадвал). Шундай қилиб олинган натижалар ва жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, зўриқишдаги бош оғриғида даволанишдан олдин ФНО- $\gamma$  миқдори юқори бўлиб, даволанишдан сўнг яллиғланишга қарши цитокинларнинг миқдори ишонарли камайганлиги кузатилди, назорат гуруҳида (даволашдан олдин  $5,13 \pm 0,02$  нг/мл, даволашдан сўнг  $2,6 \pm 0,01$  ( $P < 0,5$ ), назорат остида  $2,3 \pm 0,2$  нг/мл ( $P < 0,5$ )).

**Зўриқишдаги бош оғриғи ва мигрень касаллиги кузатилган беморларнинг қон зардобидаги алоҳида цитокинлар (ФНО- $\gamma$ , IL-10) миқдори**

Цитокинлар (нг/мл)	Назорат гурухи	ЗБО (зўриқишдаги бош оғриғи) n= 55		Мигрень n= 44	
		Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин
ФНО- $\gamma$	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*

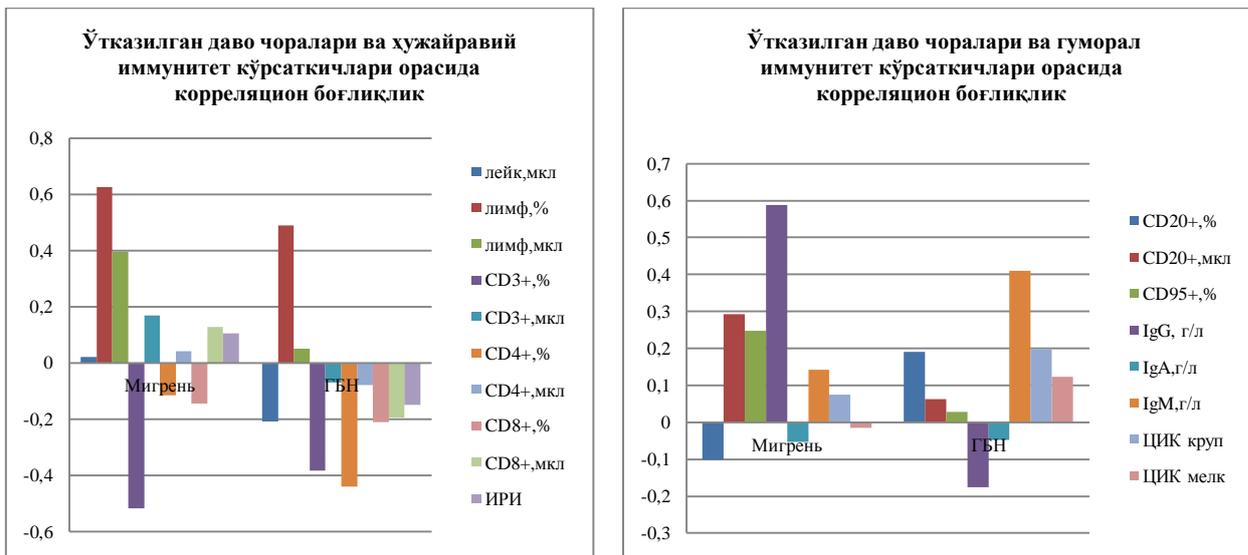
**Изоҳ:** \*–  $p < 0,05$  – кўрсаткичлар ва соғлом шахслар ўртасидаги фарқнинг аҳамияти;  
● –  $p < 0,05$  – касалликлар динамикасидаги фарқлар аҳамияти

Мигрень касаллигидаги беморларда биров сезиларли, аммо йўналишида бир хил бўлган цитокинлар динамикаси қайд этилган. Шундай қилиб, даволанишдан олдин ФНО- $\gamma$  яллиғланиш цитокинининг юқори кўрсаткичда бўлиши ва даволанишдан сўнг ишонарли камайиши кузатилди, назорат гуруҳларида (даволашдан олдин 5,5 $\pm$ 0,4нг/мл, даволашдан сўнг 3,7 $\pm$ 0,3 назорат остида 2,3 $\pm$ 0,2 нг/мл;  $P < 0,5$ ).

Мигрень ва зўриқишдаги бош оғриғида иммунитетнинг хужайравий, гуморал бўғимида ва цитокин статусида бузилишлар мавжуд бўлиб, улар беморларда иккиламчи иммунтанқислик ҳолатларини лаборатор кўрсаткичлар орқали тасдиқлайди.

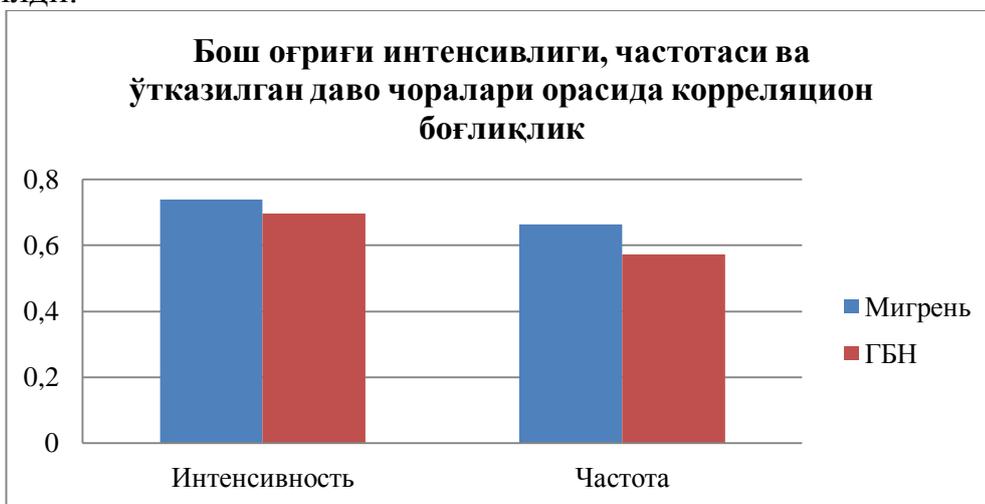
Даволашнинг клинко-неврологик самарадорлигини объектив таҳлил қилиш учун беморларга бир ойлик кундалик тарқатилди. Даволаш натижалари барча кичик гуруҳларда бош оғриғининг интенсивлиги ва хуружлар сонининг пасайганини кўрсатади. I ва II кичик гуруҳлар қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, ижобий натижа II кичик гуруҳда кузатилди. II-кичик гуруҳдаги мигрень касаллигида бош оғриғи интенсивлиги ўрта ҳисобда 4-7 баллга камайган 33,87% ( $P < 0,005$ ) ҳолларда. Зўриқишдаги бош оғриғи касаллигидаги II кичик гуруҳларда даволашдан сўнг бош оғриғи интенсивлиги 1-3 балл 27,27% ( $P < 0,005$ ) ҳолларда ташкил этди. Мигрень касаллигидаги II кичик гуруҳда хуружлар 3-4 ҳафтада 1 маротабагача камайди (40,32%,  $P < 0,005$ ), бу эса I кичик гуруҳдаги хуружлардан (25,81%,  $P < 0,005$ ) кўп камайганлигини кўрсатди. Зўриқишдаги бош оғриғи кичик гуруҳида хуружлар 2 ҳафтада 1 маротабагача (30,91%) камайганлиги маълум бўлди, I-кичик гуруҳда (10,91%). II кичик гуруҳдаги ауралли ва аурасиз мигренда бош оғриғи интенсивлиги даволашдан сўнг 4-7 баллгача камайди, сезиларли фарқ II кичик гуруҳда аурасиз мигренда кузатилди 31,82% ( $P < 0,005$ ). Иккала гуруҳнинг II кичик гуруҳларида 3-4 ҳафта ичида хуружлар частотаси 1 мартагача камайди, сезиларли фарқ II кичик гуруҳда ауралли мигренда 38,89% ( $P < 0,005$ ) ҳолларда кузатилди.

Ўтказилган корреляцион таҳлил натижасида мигрень гуруҳидаги беморларда В-лимфацитлар, IgG ва иммуномодулятор препаратлар билан даволашдан сўнг кўрсаткичларнинг нормаллашувида нисбий боғлиқлик қайд этилди.



**1-расм. Ўтказилган даво чоралари ва ҳужайравий ҳамда гуморал иммунитет кўрсаткичлари орасида корреляцион боғлиқлик**

Ўтказилган корреляцион таҳлил натижаларига кўра мигрень ва ЗБО бор беморларда бош оғриғи интенсивлигининг пасайиши ва иммуномодулятор препаратлар билан ўтказилган даво натижаси ўртасида кучли боғлиқлик аниқланди. Бош оғриғи частотасининг камайиши ва иммуномодулятор препаратлар билан ўтказилган даво натижаси ўртасида нисбий боғлиқлик қайд этилди.



**2 – расм. Бош оғриғи интенсивлиги, частотаси ва ўтказилган даво чоралари орасида корреляцион боғлиқлик**

Шундай қилиб олинган маълумотлар иммунитет тизимининг бош оғриғи ривожланишида иштирок этиш механизми қуйидагича эканлигидан далолат беради. Бош оғриғи иммунитет танқислиги ривожланишининг сабабларидан бири бўлиб, яллиғланишни кўзғатувчи механизмларни кўзғатишга ва яллиғланишга қарши воситачилар синтезининг узок муддатли ўсишига ёрдам беради. Ушбу моддалар оғриқ тизимларини фаоллаштиради, оғриқни узатишни осонлаштиради ва сурункали зўриқишдаги бош оғриғи ва мигренни келтириб чиқаради.

## ХУЛОСАЛАР

1. Бош оғриғи тарқалиш кўрсаткичлари тўғридан-тўғри жинс ва ёшга боғлиқ, яъни гендер детерминирланиши – балоғат ёшдаги қизларда кўп учраши кузатилди. Коморбид ҳолатларнинг вариабеллиги ва яққоллиги (ВНС соматоформ дисфункцияси, астения, инфекцияларга нисбатан паст резистентлик, аллергиянинг турли формалари, сурункали соматик патологиялар мавжудлиги) бош оғриқлар хуружлар частотаси билан боғлиқ бўлиб, бу ўз навбатида ҳаёт сифатига, ўқиш жараёнига ва боланинг социал адаптациясига боғлиқ.

2. Бирламчи бош оғриғи клиникасида тарқоқ микросимптоматик ўзгаришлар кузатилди. Миянинг биоэлектрик фаолияти кўрсаткичлари ЗБО билан таққослаганда мигрен билан оғриган беморларда устунлик қилувчи секин тўлқинли фаолиятнинг мавжудлигини аниқлади. ТКДГ бўйича мия гемодинамикаси натижалари беморларда ангиодистония ва веноз чиқишининг бузилиши белгиларини кўрсатди. Бош оғриғи билан оғриган болаларда нейровизуализацион ўзгаришларнинг аниқланиши, фон ва резидуал ўзгаришлар натижаси эканини кўрсатди.

3. Иммунологик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, зўриқишдаги бош оғриғига нисбатан мигрень касаллиги бўлган болаларда хужайравий, гуморал қатор ва цитокин ҳолати алоқаларида номутаносиблиги мавжудлиги бу иккиламчи иммунитет танқислиги мавжудлигини тасдиқлаши мумкин.

4. Корреляцион таҳлил мигрен ва ЗБО билан оғриган беморларда бош оғриғи интенсивлигининг пасайиши ўртасидаги яқин муносабатни аниқлади. Бироқ, мигрен билан оғриган беморларда иммуномодулятор терапия фониде янада аниқ корелляциялар аниқланди. Бош оғриғи частотасини камайтириш ва иммуномодуляторларни қабул қилиш ўртасидаги уюшма иккала гуруҳда ҳам моътадил эди. Иммуномодулятор препаратларни стандарт даволашга киритиш терапия самарадорлигини оширади ва цефалгия ривожланиши ва хронизацияси учун хавф омилларини камайтиради.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АЛИДЖАНОВА ДУРДОНА АБДУЛЛАЖОНОВНА**

**КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ**

**14.00.13 – Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2020**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.1.PhD/Tib568.**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tirpe.uz](http://www.tirpe.uz)) и информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Маджидова Якутхон Набиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Шамансуров Шаанвар Шамуратович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Муратов Фахмиддин Хайриддинович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Международный казахско - турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей. Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: [info@tirpe.uz](mailto:info@tirpe.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

(реестр протокола рассылки №\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года).

**Х.А.Акилов**

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

**Н.Н.Убайдуллаева**

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

**Б.Г.Гафуров**

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** 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%»<sup>1</sup>. 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%»<sup>2</sup>. 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 профилактики осложнений с учетом иммунологических изменений у детей с головной болью, приобретает особый смысл.

В нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам, в частности, по ранней диагностике и для снижения осложнений неврологических заболеваний среди различных слоев населения принимаются обширные меры. Определены важные задачи, направленные на «...профилактику и диагностику заболеваний, внедрение высокотехнологичных методов, оказание высококвалифицированной и качественной медицинской помощи»<sup>3</sup>. В связи с этим важно реализовать меры, направленные на раннее выявление и профилактику осложнений заболеваний нервной системы, а впоследствии повысить уровень медико-социальной помощи населению, снизить показатели дезадаптации и улучшить качество жизни.

---

<sup>1</sup>OWH.World report on ageing and health: World health Organization 2016.

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

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП–3494 «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 25 января 2018 года, №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям научно-исследовательских работ в республике.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Проведен ряд научных исследований, направленных на определение распространенности, клинических аспектов, диагностики, методов лечения первичной головной боли у детей, в том числе подтверждена универсальность феномена обострения при всех клинических формах первичной головной боли (Lipton R.B., Bigal M.E., 2007). Как основные показатели прогрессирования первичных головных болей, наблюдались хроническое течение головной боли, трансформация приступов и дезадаптация у больных, появление патофизиологических маркеров при патологической боли (центральная и периферическая сенсбилизация, функциональная недостаточность антиноцицептивной системы), появление структурных изменений в головном и вне головного мозга (Bendtsén L., Treede R.D., 2005; Schmidt-Wilcke T. et al., 2005; Buchgreitz L. et al., 2006; Kruit M.C. et al., 2006; Meng I.D., Cao L., 2007).

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, научные исследования, посвященные определению степени корреляции изменений иммунной системы при данной патологии являются актуальными. Единого мнения о диагностических критериях первичной головной боли у детей нет. Диагностика и лечение этого заболевания в основном направлены на устранение приступа головной боли, в то время как коррекция и контроль иммунологических нарушений исключены из исследования. Определение степени клиничко-неврологических, иммунологических нарушений первичной головной боли у детей способствует профилактике осложнений, обусловленных данной патологией, открытию новых диагностических возможностей и разработке эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института по теме: «Клиничко-патогенетические особенности сосудистых, воспалительных, дегенеративных и наследственных нервно-мышечных заболеваний нервной системы» (2012-2020 гг.).

**Цель исследования:** определение клиничко-неврологических аспектов с уточнением роли иммунной системы в формировании и прогрессировании мигрени у детей и разработкой путей оптимизации лечения.

**Задачи исследования:**

оценка соматического статуса и факторов риска при прогрессировании мигрени и головной боли напряжения у детей в сравнительном аспекте;

сравнительная оценка клинико-неврологических, нейрофизиологических и нейровизуализационных характеристик при мигрени и головной боли напряжения у детей;

проведение сравнительной характеристики иммунного статуса (клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов) с определением его роли в формировании цефалгии у детей;

оптимизирование алгоритма диагностики и лечения детей с первичными головными болями в зависимости от их формы и течения.

**Объектом исследования** явились 117 пациентов в возрасте от 7 до 18 лет с головными болями различного генеза, которые являлись либо первичными пациентами консультативной поликлиники ТашПМИ, либо находившиеся на стационарном лечении в отделениях клиники ТашПМИ, а также в детской клинической городской больницы №3 в период с 2017 по 2019 год.

**Предмет исследования:** образцы венозной крови и сыворотки крови детей с первичными головными болями для изучения иммунного статуса и результаты клинических, нейровизуализационных, нейрофизиологических исследований.

**Методы исследования.** В исследовании использовались клинико-неврологическое обследование, визуальная аналоговая шкала (ВАШ), опросник ID-мигрень, таблица Гийома-Вейна, дневник головной боли, нейровизуализационные, нейрофизиологические и нейрорадиологические исследования, а также иммунологические (клеточный и гуморальный иммунитет, случай цитокинов) и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования:**

впервые при первичных головных болях выявлено снижение количества Т-хелперов (CD4) и супрессоров (CD8), а также увеличение количества иммуноглобулинов (Ig A, M, G) и ЦИК, влияющих на прогрессирования заболевания;

выявлено, что на фоне первичных головных болей у детей определено увеличение количества провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа), которые имеют связь с ноцицептивной системой и уменьшение количества противовоспалительных цитокинов (ИЛ10), которые действуют на антиноцицептивную систему;

впервые выявлено, что включение иммуномодулирующих средств в стандартную терапию снижает интенсивность и частоту ГБ у пациентов с мигренью и ГБН;

впервые разработана оптимизированная диагностическая последовательность диагностики и лечения первичной головной боли у детей.

**Практические результаты исследования:**

для раннего выявления патологического процесса при первичной головной боли у детей предложено применять клинические,

нейровизуализационные, иммуноферментные методы обследования и оптимизированный вариант терапии;

разработаны дополнительные подходы к комплексной программе диагностики и лечения мигрени и головной боли напряжения у детей с коморбидностью и без таковой;

применение синтетических иммуномодулирующих средств на этапах лечения у больных головной болью позволяет уменьшить количество неврологических изменений, а также частоту и интенсивность приступов.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена использованием современных методов и подходов, соответствием теоретических материалов с полученными результатами, методологической точностью проведенных исследований, достаточным количеством пациентов, все цифровые информации обработаны с помощью современных компьютерных технологий, а также результаты исследования были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, выводы и полученные результаты были обоснованы подтверждением компетентными органами, применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования обусловлена ранней диагностикой первичной головной боли у детей, определением связи клинико-неврологических характеристик с клеточным, гуморальным иммунитетом, цитокиновым рядом, а также улучшением возможности комплексного лечения и диагностики. Это также позволяет выбрать тактику определения прогноза первичной головной боли и течения заболевания у детей.

Практическая значимость работы заключается в том, что результаты исследования дают возможность оптимизировать раннее выявление и прогноз первичной головной боли у детей путем внедрения усовершенствованных диагностических процедур. Результаты проведенного исследования дают возможность использовать выявление патофизиологических методов лечения у больных с прогрессирующим вторичным иммунодефицитом на фоне первичной головной боли.

**Введение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов о клинико-иммунологической характеристике первичной головной боли у детей:

утверждены методические рекомендации на тему «Вариабельность иммунологических изменений при различных формах цефалгии» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/143 от 19 июня 2019 года). Методические рекомендации способствовали ранней диагностике, повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни детей с мигренью и головной болью напряжения;

полученные научные результаты по оптимизации и лечению ранней диагностики больных первичной головной болью у детей были применены в

лечебно-профилактических учреждениях Республики Узбекистан, в частности на практике в Ташкентском областном многопрофильном детском медицинском центре и в клинике Самаркандского медицинского института (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/256 от 27 декабря 2019 года). Внедрение полученных результатов проведенного исследования в клиническую практику позволило провести раннюю диагностику, оптимизацию цефалотерапии у детей.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 1 методическая рекомендация, 6 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводятся научная новизна и научно-практическая значимость результатов, представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная концепция мигрени у детей и роль иммунной системы в её развитии и прогрессировании»** проведено изучение и структурирование источников отечественной и зарубежной литературы по комплексному подходу к проблеме цефалгии, что включало в себя историю развития ПГБ, клинико-функциональную характеристику в возрастном аспекте, современные представления о роли иммунного статуса в патогенезе ПГБ, проанализированы методы дифференциальной диагностики и терапии.

Во второй главе **«Общая характеристика собственного клинического материала и основные методы исследования»** согласно поставленных цели и задач был разработан план диссертационного исследования, подобраны объект исследования и комплекс современных методов.

Объектом исследования были 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, а также неврологов детской клинической городской больницы №3 в период с 2017 по 2019 год.

В работе использованы клинико-неврологическое обследование, лабораторные (определение клеточного и гуморального иммунитета, циркулирующих иммунных комплексов, цитокинового статуса), инструментальные (ЭЭГ, ТКДГ, МРТ), статистические методы (с применением компьютерных программ) исследования.

Третья глава диссертации **«Результаты клинико-анамнестического, инструментального обследования детей с ПГБ»** содержит результаты исследования и их обсуждение.

Нами были обследованы 117 детей в возрасте от 7 до 18 лет. 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.

В процентном соотношении мигрень диагностировалась у 53% (мигрень без ауры 71% и мигрень с аурой 29%), ГБН у 47% обследованных.

При изучении распространенности мигрени и ГБН у детей была отмечена их зависимость от пола и возраста. Так, например, в младших возрастных группах (7-11 лет) эти формы ГБ встречались у мальчиков (М) больше, чем у девочек (Д), соответственно мигрень М – 19,4% и Д – 16,1%, ГБН М – 36,4% и Д – 21,8%. В старших группах отмечалось увеличение частоты приступов с преобладанием у девочек. Мигрень М – 24,8% и Д – 29,1%, ГБН М – 20,0% и Д – 21,8%, 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 с мигренью и 18,18% в группе с ГБН отмечалась отягощенная наследственность в анамнезе по материнской линии.

Также при сборе ретроспективной информации учитывались факторы, предшествующие возникновению ГБ за последние 3 месяца. 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 менструальным циклом 32,26% ( $P < 0,05$ ). Помимо этого, присутствовали такие факторы, как изменение погоды, физическое или умственное переутомление.

В ходе наших исследований было выявлено, что встречаемость коморбидных состояний, таких как соматоформная дисфункция ВНС, астения, низкая резистентность к инфекциям, хронические соматические патологии, различные формы аллергий были достоверно выше в группе с мигренью.

Также 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 могли охарактеризовать боль как пульсирующую, что является значимым паттерном мигрени (54,84%). В группе с ГБН дети 7-11 лет не редко описывали боль, говоря «просто болит», дети старших возрастов давали более обзорное описание, сравнивая с «давлением от тесной шапки» или «обруча».

Интенсивность ГБ оценивалась по шкале ВАШ. Наши результаты показали, что при мигрени интенсивность ГБ составило 8-10 балла, при ГБН в среднем 4-6 балла. В первом случае дети с диагнозом мигрень во время приступа обычно старались уединиться в темном помещении, лечь в постель, отказывались от игр, просмотра ТВ, что также является немаловажным паттерном данного диагноза.

Также уделялось внимание времени и продолжительности приступа. Например, в группе с мигренью у детей 7-11 лет приступы наблюдались от нескольких десятков минут до нескольких часов, к подростковому возрасту они становились дольше, частота их увеличивалась и могли наблюдаться как в дневное (52,23%), так и вечернее (38,71%) время, более чем у 20,97% больных не зависимо 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 достигало до 6-7 часов.

Нами 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 (гипостезия, парезы, скатомы, 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.

В детской неврологии основным и решающим стандартом диагностики является проведение и анализ неврологического статуса, с (по мере необходимости) проведением параклинических исследований. По полученным результатам можно было определенно сказать, что при данных формах ПГБ отсутствовали грубые очаговые нарушения, а выявлялась лишь рассеянная микросимптоматика: такие как легкое ограничение движений глазных яблок, мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм, болезненность точки Валле, легкая мышечная гипотония при оживленных сухожильных рефлексах и др.; что имело достоверное преобладание в группе детей с диагнозом мигрень ( $P < 0,05$ ).

В ходе наших исследований значительное внимание уделялось состоянию ВНС. Известно, что дисфункция ВНС может быть причиной

дисгармоничного развития личности ребенка. Определение и оценка состояния ВНС проводились клиническими методами и с помощью таблицы Гийома–Вейна, что выявляло наличие соматоформных расстройств ВНС. В группе с диагнозом мигрень достоверно выше определялась симпатическая направленность (74,19%) и склонность к СВД (98,39%), при этом при мигрени без ауры достоверно выше, чем при мигрени с аурой ( $P < 0,05$ ), также девочки были более склонны к соматоформным расстройствам, нежели мальчики во всех возрастных группах ( $P < 0,05$ ).

При необходимости проводились дополнительные методы обследования (ЭЭГ, ТКДГ, МРТ).

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 показали вариант нормы. У 33,8% детей с диагнозом мигрень и 23,6% детей с диагнозом ГБН регистрировался медленноволновой паттерн с повышением индекса медленноволновой активности, преимущественной локализацией в лобной доле. У 21% случаев в группе с мигренью и 13,36% случаев в группе с ГБН были зарегистрированы затылочные дельта-волны.

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.

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

Все выше перечисленные изменения были достоверно выше в группе с мигренью.

МРТ-исследования проводились не всем больным с мигренью и ГБН. В группе пациентов с мигренью магнитно-резонансная томография проведена у 35 (56,45 %), в группе ГБН – в 8 (14,55%) случаях. Отсутствие структурных изменений головного мозга отмечено у 18 (51,4 %) больных с мигренью, у 6 (75,8 %) пациентов – с ГБН. Субатрофия коры головного мозга отмечена у 1 (1,61%) больного с диагнозом мигрень. Умеренное расширение IV желудочка выявилось у 8 (22,85%) больных с мигренью и у 1 (12,52%) больного с ГБН.

В четвертой главе диссертации **«Иммунологические показатели у больных с различной формой цефалгии»** содержится оценка иммунологического статуса, который проводили согласно рекомендациям Р.М. Хаитова 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 соавт.

Нами проведен сравнительный анализ полученных данных у 62 больных детей с мигренью и 55 больных с головной болью напряжения. Для оценки эффективности лечения дети всех групп были поделены на две подгруппы. Больные I подгруппы получали стандартную терапию, детям II подгруппы к стандартному лечению были добавлены и иммуномодулирующие препараты. 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,  $P < 0,05$ )

**Таблица 1**

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

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

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

Таким образом, учитывая более выраженный дисбаланс показателей клеточного иммунитета у больных с мигренью, можно предположить более значительное угнетение Т-клеточного звена иммунитета у этих больных.

Анализ полученных результатов после проведенного курса терапии показывает, что отмечается достоверно более выраженная положительная динамика 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 (табл.2). При одинаковой динамике Т-хелперов ( $26,4 \pm 0,3$  и  $26,2 \pm 0,2\%$ , соответственно при контроле  $23,4 \pm 1,0\%$ ,  $P < 0,05$ ); более выраженное снижение Т-цитотоксических лимфоцитов при мигрени ( $20,9 \pm 0,1$  и  $21,9 \pm 0,2\%$ , соответственно при контроле  $23,4 \pm 1,0\%$ ,  $P < 0,05$ ) обуславливает более высокие значение ИРИ у данной группы больных.

**Таблица 2**

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

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

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

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 наблюдаются более выраженный дисбаланс гуморального звена иммунитета (табл. 3).

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 (табл.3).

**Таблица 3**

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

Иммунологические показатели	Контроль	ГБН n=55	Мигрень n=62
CD20+(В-лимфоциты), %	18,6 ± 0,5	21,0 ±0,3*	21,14 ± 0,2*
CD20+, мкл	435,7± 57,2	446,0±19,2	514,0±14,1
CD95+ (фактор апоптоза), %	23,6 ± 2,2	21,3 ±0,3	24,1± 0,2
IgG, г/л	11,06 ±1,1	20,5 ± 0,2*	21,6 ± 0,1*•
IgA, г/л	1,15±0,1	5,7±0,1*	6,2±0,1*•
IgM, г/л	1,45±0,2	2,4± 0,1*	2,9± 0,1*•
ЦИК крупные (связанные с IgM), у.е	18±3,2	20,7±0,4	23,4±0,4
ЦИК 4% (мелкие)	24±7,1	27,7±0,7	32,2±0,5•

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

У обследованных детей с ГБН и мигренью отсутствуют значимые отклонения показателей фактора апоптоза CD95 (у больных с ГБН 21,3±0,3, с мигренью 24,1±0,2 %, соответственно, при контроле 23,6±2,2%, P>0,5) и циркулирующих иммунных комплексов ЦИК крупных (связанных с IgM) (у больных с ГБН 20,7±0,4, с мигренью 23,4±0,4 %, соответственно, при контроле 18,0±3,2%, P>0,5) и ЦИК мелких (у больных с ГБН 27,7±0,7, с мигренью 32,2±0,5%, соответственно, при контроле 24,0±7,1%, P>0,5) (табл. 3). 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 А, М, G при мигрени (5,1±0,1; 2,1±0,1; 16,4±0,1 г/л, соответственно) и IgA и G при ГБН (4,3±0,1; 14,8±0,1 г/л, соответственно), при контроле 1,2±0,1; 1,5±0,2; 11,1±1,1 г/л, соответственно (табл. 4).

Сравнительный анализ динамики про- и противовоспалительных цитокинов ФНО-γ и IL-10 у больных с головной болью напряжения и мигренью показал, что средние значения изученных нами про- и противовоспалительных цитокинов имеют характерную динамику в течении заболевания. Так, согласно полученным данным, отраженным в таблице 5, 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 ( $P < 0,5$ ).

**Таблица 4**

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

Иммунологические показатели	Контроль	ГБН n-55	Мигрень n-62
CD20+ (В- лимфоциты), %	$18,6 \pm 0,5$	$19,4 \pm 0,2$	$18,9 \pm 0,2$
CD20+, мкл	$435,7 \pm 57,2$	$395,9 \pm 9,5$	$411,3 \pm 8,7$
CD95+ (фактор апоптоза), %	$23,6 \pm 2,2$	$22,5 \pm 0,2^*$	$20,9 \pm 0,3$
IgG, г/л	$11,06 \pm 1,1$	$14,8 \pm 0,2^*$	$16,4 \pm 0,2^{*•}$
IgA, г/л	$1,15 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1^*$	$5,1 \pm 0,1^{*•}$
IgM, г/л	$1,45 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1^{*•}$
ЦИК крупные (связанные с IgM), у.е	$18 \pm 3,2$	$15,8 \pm 0,4$	$18,7 \pm 0,4$
ЦИК 4%(мелкие)	$24 \pm 7,1$	$24,8 \pm 0,4$	$25,5 \pm 0,4$

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

У больных с мигренью отмечается несколько более выраженная, но идентичная по направленности динамика цитокинов. Так, отмечается достоверное повышение до лечения ФНО- $\gamma$  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;  $P < 0,5$ ).

**Таблица 5**

**Уровень отдельных цитокинов (ФНО- $\gamma$ , 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- $\gamma$	$2,3 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,02^{\bullet*}$	$2,6 \pm 0,01^*$	$5,5 \pm 0,4^{\bullet}$	$3,7 \pm 0,3^*$
IL-10	$3,9 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,03^{\bullet}$	$8,9 \pm 0,04^*$	$3,8 \pm 0,4^{\bullet}$	$9,4 \pm 0,3^*$

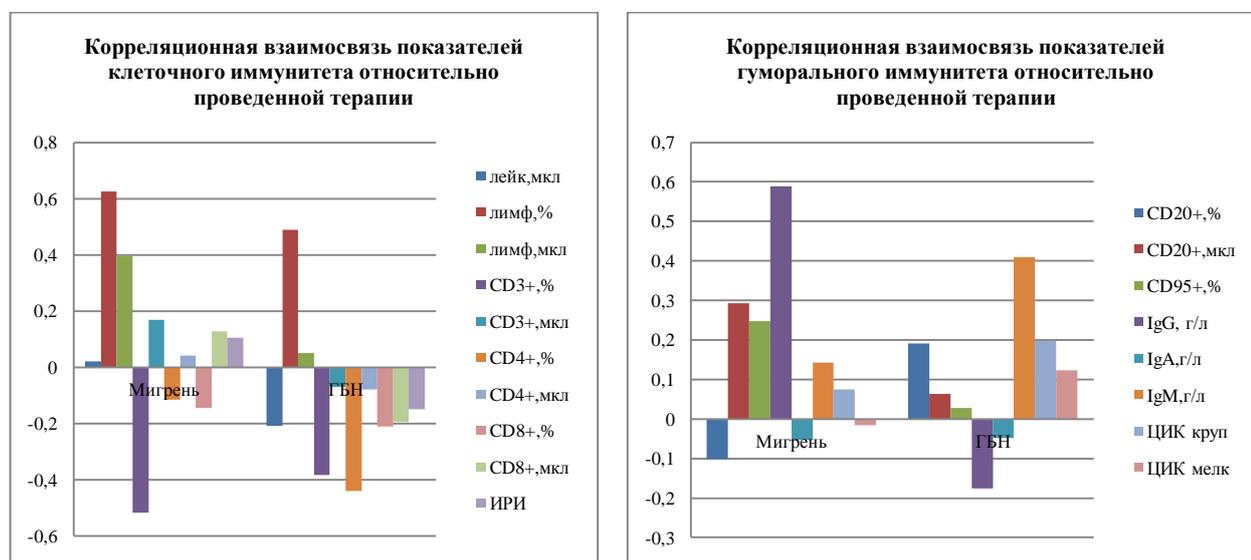
**Примечание:** \* $P < 0,05$  – достоверность различий с показателям и здоровых лиц;  
• $P < 0,05$  – достоверность различий в динамике заболеваний.

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

Для объективного анализа эффективности лечения пациентам был роздан дневник на один месяц. Результаты проведенной терапии показали уменьшение интенсивности и урежение частоты приступов ГБ во всех подгруппах. Сравнительный анализ I и II подгрупп показал, более лучшие результаты во II подгруппе. Во II подгруппе с мигренью интенсивность ГБ снизилась в среднем до 4-7 балловв 33,87% ( $P < 0,005$ ) случаев. Во II

подгруппе с ГБН интенсивность ГБ после лечения составила в среднем 1-3 балла в 27,27% ( $P < 0,005$ ) случаев. Во II подгруппе с мигренью число приступов уменьшилось до 1 раза в 3-4 недели (40,32%,  $P < 0,005$ ), что было достоверно выше, чем в I подгруппе (25,81%,  $P < 0,005$ ). В подгруппе с ГБН частота приступов уменьшилась до 1 раза в 2 недели – 30,91%, случаев достоверных различий в I подгруппе – 10,91%. Интенсивность ГБ после лечение во II подгруппе с мигренью без ауры и мигренью с аурой снизилась до 4-7 баллов, достоверное различие было во II подгруппе с мигренью без ауры – 31,82% ( $P < 0,005$ ) случаев. Частота приступов уменьшились до 1 раза в 3-4 недели во II подгруппе обеих групп, достоверные различия были во II подгруппе с мигренью с аурой – 38,89% ( $P < 0,005$ ) случаев.

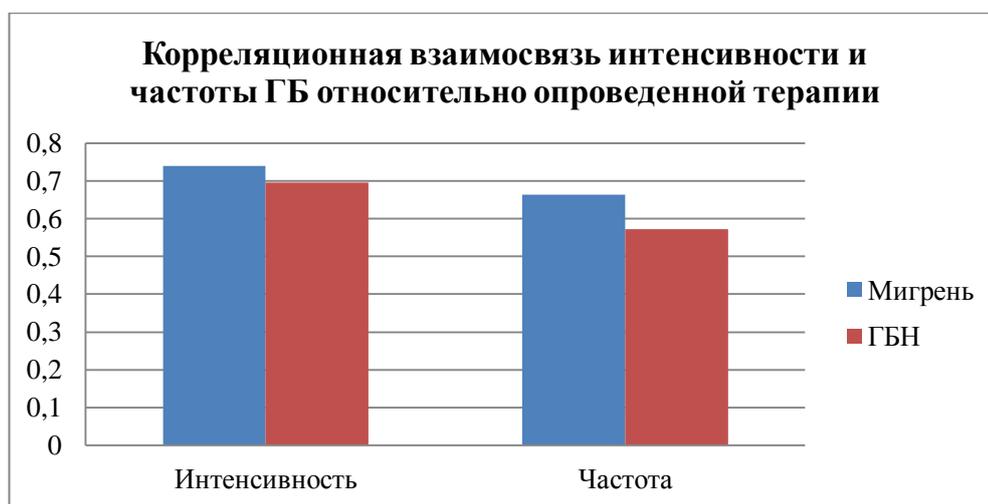
Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную связь между нормализацией показателей В-лимфоцитов, IgG и проведенной терапией иммуномодулирующими средствами у пациентов в группе с мигренью.



**Рисунок 1. Корреляционная взаимосвязь показателей клеточного и гуморального иммунитета относительно проведенной терапии**

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

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.



**Рисунок 2. Корреляционная взаимосвязь интенсивности и частоты ГБ относительно опроверденной терапии**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF  
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**ALIDJANOVA DURDONA ABDULLAJONOVNA**

**CLINICAL - NEUROLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF  
MIGRAINE IN CHILDREN**

**14.00.13 – Neurology**

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON  
MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2020**

**The subject of the doctoral (PhD) dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2018.1.PhD/Tib568.**

The doctoral dissertation was carried out at Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Madjidova Yakutkhan Nabiyeвна</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Shamansurov Shaanvar Shamuratovich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor <b>Muratov Fakhmiddin Khayriddinovich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Leading organization:</b>	<b>International kazakh-turkish university named after Khoja Ahmed Yasawi.</b>

The defence of the doctoral dissertation will be held on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020, at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./Fax: (+99871) 268-17-44), e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered under No.\_\_\_\_). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./Fax: (+99871) 268-17-44.

The abstract of dissertation was distributed on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020.

(Registry record №. \_\_\_\_ dated «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020.)

**Kh.A.Akilov**

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**N.N. Ubaydullaeva**

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, associate professor

**B.G.Gafurov**

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD thesis)

**The aim of the research** identification of clinical and neurological aspects with clarification of the role of the immune system in the formation and progression of migraine in children and the development of ways to optimize treatment.

**The object of the research** 117 patients from 7 to 18 years old with various headaches appeared who were either primary patients of the TashPMI consultative clinic, or who were hospitalized in the departments of the TashPMI clinic, also in the Children's Clinical City Hospital № 3, from 2017 to 2019.

### **Scientific novelty of the research:**

for the first time in primary headaches, a decrease in the number of T-helpers (CD4) and suppressors (CD8) was detected, as well as an increase in the number of immunoglobulins (Ig A, M, G) and CEC, which affect the progression of the disease;

It was revealed that against the background of primary headaches in children, an increase in the number of pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha) that are associated with the nociceptive system and a decrease in the number of anti-inflammatory cytokines (IL10) that act on the antinociceptive system was determined;

for the first time, the inclusion of immunomodulatory agents in standard therapy was detected, it reduces the intensity and frequency of headache in patients with migraine and tension headache.

For the first time, an optimized diagnostic sequence for the diagnosis and treatment of primary headache in children has been developed.

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results obtained on the clinical and immunological characteristics of primary headache in children:

methodological recommendations on the topic "Variability of immunological changes in various forms of cephalgia" were approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 143 of June 19, 2019). Methodological recommendations contributed to early diagnosis, increase treatment efficiency and improve the quality of life of children with migraine and tension headache;

The obtained scientific results on the optimization and treatment of early diagnosis of patients with primary headache in children were applied in medical institutions of the Republic of Uzbekistan, in particular, in practice in the Tashkent region multidisciplinary children's medical center and in the clinic of the Samarkand Medical Institute (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 256 of December 27, 2019). The introduction of the results of the study into clinical practice allowed for early diagnosis and optimization of cephalotherapy in children.

**The structure and the volume of dissertation** The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the dissertation is 112 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (Часть I; Part I)**

1. Алиджанова Д.А., Маджидова Я.Н. Патогенетические подходы диагностики и лечения головной боли напряжения у детей и подростков// Неврология. Научно-практический журнал – 1(69)/2017, стр (14.00.00, №4)
2. Алиджанова Д.А., Маджидова Я.Н. Клинико-неврологические особенности и иммунологические аспекты мигрени у детей // Журнал теоретической и клинической медицины №3,2018, стр. 77-82 (14.00.00, №3).
3. Алиджанова Д.А., Исмаилова А.А., Я.Н. Маджидова. Клинико-иммунологическая характеристика детей с первичными головными болями // Журнал теоретической и клинической медицины №4,2018, стр. 66-68 (14.00.00, №3).
4. Alidjanova D.A., Madjidova Y.N. Condition of the immune system in patients with various variants of cephalgia in an interictal period// American Journal of Medicine and Medical Sciences 2019, 9(3): 104-107 (14.00.00, №2).
5. Алиджанова Д.А., Маджидова Я.Н. Клинические и иммунологические параллели течения первичных головных болей у детей // Неврология. Научно-практический журнал – №1 (77)/2019, стр.22-23 (14.00.00-№4).
6. Alidjanova D.A., Madjidova Y.N., Azimova N.M. Spectrum of immune alternations associated with primary headaches in children// Journal of International Pharmaceutical Research 2019, ISSN: 1674-0440: P 437-446 (ISSN) Impact Factor 0.12. (Scopus Preview).

**II бўлим (Часть II; Part II)**

7. Алиджанова Д.А., Маджидова Я.Н., Турсунхужаева С.Ш. Характерные проявления венозной дисциркуляции у детей и подростков с артериальной гипертонией// Национальный журнал неврологии (научно-практический журнал) №2(8)(2015) Азербайджан, Баку, стр. 45-48.
8. Алиджанова Д.А., Турсунхужаева С.Ш. Клинико-неврологические проявления венозной дисциркуляции у детей и подростков с артериальной гипертонией // Неврология. Научно-практический журнал – 2/2014. Материалы V съезда неврологов Узбекистана 22-23 мая 2014г. – С. 107.
9. Алиджанова Д.А., Йулдошев М.М. Гипертензионно-гидроцефальный синдром у детей раннего возраста: дифференциально-диагностические особенности // Сборник трудов XVII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», 13-15 апреля 2016 г., Киров. С.171-172.

10. Алиджанова Д.А. Оптимизация терапии синдрома вегетативных дисфункций у детей и подростков // Неврология. Научно-практический журнал – №3/2016. Материалы конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний» 18 ноября 2016г. г.Ташкент.С. 94.

11. Алиджанова Д.А., Усманов С.А. Аминофенилмасляная кислота в комплексном лечении вегетативных дисфункций у детей и подростков // Школа В.М.Бехтерева: от истоков до современности. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения В.М.Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского института им.В.М.Бехтерева. Санкт-Петербург, 2017. 152 стр.

12. Алиджанова Д.А., Ширматов Ш.А., Маджидова Я.Н. Оценка клинических особенностей мигрени у детей с признаками иммунной недостаточности // Вестник ТМА, специальный выпуск, посвящённый Дню молодых учёных, 2019г. г. Ташкент. С. 65-66.

13. Алиджанова Д.А., Маджидова Я.Н. Дифференциальная диагностика клинических форм первичных головных болей у детей и подростков // Сборник тезисов международного форума «Актуальные проблемы науки и практики в медицинском образовании». 7 июня 2019года, стр.16-17.

14. Алиджанова Д.А., Маджидова Я.Н. Вариабельность иммунологических изменений при различных формах цефалгий у детей: методические рекомендации, г. Ташкент, 2019. – 20 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 15 января 2020 года  
Объем – 2,27 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»  
Заказ № 0540-2020. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru