

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

МИРЗАЕВА ДИЛНОЗА ФАРХАДОВНА

**БОЛАЛАРДАГИ ГЕМОБЛАСТОЗЛАРНИНГ НЕВРОЛОГИК
АСОРАТЛАР РИВОЖЛАНИШИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК
МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ТАШХИСОТИ**

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract the doctoral (DSc)

Мирзаева Дилноза Фархадовна Болалардаги гемобластозларнинг неврологик асоратлар ривожланишининг патогенетик механизмлари ва таъхисоти.....	3
Мирзаева Дилноза Фархадовна Диагностика и патогенетические механизмы неврологических осложнений у детей с гемобластозами	31
Mirzaeva Dilnoza Farkhadovna Diagnostics and pathogenetic mechanisms of development of neurological complications in children with hemoblastoses.....	63
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	70

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

МИРЗАЕВА ДИЛНОЗА ФАРХАДОВНА

**БОЛАЛАРДАГИ ГЕМОБЛАСТОЗЛАРНИНГ НЕВРОЛОГИК
АСОРАТЛАР РИВОЖЛАНИШИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК
МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ТАШХИСОТИ**

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.2. DSc/Tib854 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази тайёрланди.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.medsport.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Шамансуров Шаанвар Шамуратович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Рахимбаева Гульнора Саттаровна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Зыков Валерий Петрович
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия Федерацияси)

Исхаков Элдор Жасурович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот: **Самарканд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz)

Диссертация билан Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44)

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2025 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 (DSc), доцент

Н.А.Аликулова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Гемобластозлар болалар ёшидаги онкологик касалликлар орасида кенг тарқалган бўлиб ёш авлоднинг эрта ногиронлиги ва ўлим кўрсаткичларини ўсишига сабаб бўлмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, 2017 йилда Бирлашган миллатлар ташкилотининг Ассамблеясида болалардаги онкологик касалликлар «саратон профилактикаси ва интеграциялашган ёндашув контекстида унга қарши курашиш»¹ резолюцияси қабул қилинган. Ҳозирги кунда Бирлашган қон саратони ва Америка саратон жамияти маълумотларига кўра, ўткир лейкоз болалар ва ўсмирлар орасида энг кўп учрайдиган саратон тури бўлиб, ҳамма саратон касалликлари ичида 33% ни ташкил қилади ва 31% 0-14 ёшгача бўлган болаларда ўлим сабабчиси хисобланади. Ўткир лейкози бўлган болаларда неврологик асоратларни ривожланишини патогенетик механизмларини, эрта диагностикасини ва қиёсий ташхисотига ёндашувларни такомиллаштириш долзарб муаммолардан бири бўлиб хисобланади.

Жаҳон миқёсида ўткир лейкозли болаларда касаллик сабаб ёки химиотерапия асорати туфайли ривожланган неврологик асоратларнинг этиологияси, патогенези, диагностикаси ва клиник манзарасини ўрганишга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада ўткир лейкозларда неврологик асоратларни эрта аниқлаш, уларни қиёсий ташхислаш, неврологик асоратлар ривожланишининг патогенетик механизмларини, патоморфологик ўзгаришларни ва нейротоксик асоратларни цитогенетик, молекуляр-генетик таҳлиллар асосида ташхислашга замонавий ёндашиш ҳамда беморларда ривожланиши мумкин бўлган асоратларни эрта олдини олиш чораларини ишлаб чиқиш долзарб масалалардан ҳисобланади. Ўткир лейкозларда неврологик асоратларни клиник, неврологик ва патогенетик жиҳатларини аниқлаш асосида эрта ташхислаш, қиёсий ташхислаш ва такомиллаштириш кабилар ўзига хос аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини тубдан яхшилаш ва кўламини сезиларли даражада кенгайтириш бўйича соғлиқни сақлаш тизимида кенг қўламли ва мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...онкологик, гематологик, иммунологик ва орфан касалликларга чалинган болаларга малакали, ихтисослаштирилган, жумладан, юқори технологияли тиббий ёрдам ва тиббий реабилитацияни ташкил этиш ва такомиллаштириш...» каби вазифалар белгиланган². Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратлар шаклланишининг клиник-патогенетик жиҳатларини аниқлаш, эрта

¹ Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 21 майдаги ПП-183-сон «Онкологик, гематологик ва иммунологик касалликларга чалинган болаларга тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисидаги қарори.

диагностикаси ва дифференциал диагностикаси эрта ногиронлик ва ўлим ҳолатларини камайтириш доирасида самарали ташхислашни ташкил қилишга ёрдам беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 30 августдаги ПҚ-3925-сон «Аҳолига неврологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сон «Шошинич тиббий ёрдам тизимини жадал такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 28 майдаги ПҚ-5130-сон «Аҳолига гематология ва онкология соҳасида ёрдам кўрсатиш тизимини ривожлантириш тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи³.

Ўткир лейкозларда неврологик асоратларни эрта ташхислаш, патогенез механизмлари, кийсӣ ташхиси ва даволаш масалаларини муқобиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: St. Jude Children’s Research Hospital (АҚШ); Dana-Farber Cancer Institute (АҚШ); Medical College of Wisconsin (АҚШ); Blood Center of Wisconsin (АҚШ); University of Florida (АҚШ); Harvard Medical School (АҚШ); University of Vermont, Burlington (АҚШ), Charité University Hospital - Berlin (Германия), Institute of Child Health (Буюк Британия); Rigshospitalet (Германия); Дмитрий Рогачев номли Болалар гематологияси, онкологияси ва иммунологияси миллий тиббиёт тадқиқот марказида (Россия); Болалар онкологияси, гематологияси ва клиник иммунологияси илмий амалий марказида (Ўзбекистон); Болалар Миллий Марказида (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Болаларда ўткир лейкозлардаги неврологик асоратларни эрта ташхислаш, патогенетик механизмлари, клиник ва диагностик жиҳатлари бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар: Мехико Университети тиббиёт марказининг олимлари, далилларга асосланиб, ўткир лейкозли болаларда неврологик манифестация турлари, ёшга ва жинсга боғлиқлиги исботланган (Centro Médico Nacional, Мексика); ўткир лимфобласт лейкозли болаларни

³ Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи: www.stjude.org; www.dana-farber.org; www.mcw.edu; www.ufl.edu; www.harvard.edu; www.uvm.edu; www.charite.de; www.ucl.ac.uk/child-health; www.rigshospitalet.dk; www.fnkc.ru; www.bmtm.uz; www.bgokim.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

даволаш жараёнида марказий асаб тизими билан боғлиқ ўткир симптомлар кўп учраган ва улар даволашнинг илк икки ойида намоён бўлган, ҳамда ташхис қўйилган вақтда марказий асаб тизими зарарланган беморларда нейротоксик реакциялар кўп учраши исботланган (University of Helsinki, Финляндия); ўткир лейкозли беморларда 2 хил протокол бўйича даволаганда нейротоксик эффекти статистик бир хил даражада кузатилган, бу эса кимёвий дориларни юқори нейротоксик даражасини исботлаган (Santobono-Pausilipon Hospital, Италия); лейкознинг турли шакллари билан касалланган болаларда энг кўп учрайдиган асорат деб интракраниал қон қуйилишлар ва касалликнинг қайталаниши, менингит/менингоэнцефалитлар, марказий асаб тизимининг бирламчи шикастланиши, церебрал атрофиялар ва нейропатиялар аниқланган (King George Medical University, Хиндистон); яна бир тадқиқот эрта интенсивлаштиришнинг самарадорлиги исботланган, бунда неврологик асоратлар ривожланиш даражаси камайганлиги ва беморларда нурланишни четлаб ўтиш эҳтимоли исботланган (St. Jude Children's Research Hospital, АҚШ); узоқ муддатли L-аспарагиназа терапиясининг қўшилиши Т-ЎЛЛ билан оғриган беморларда касаллик оқибатини яхшиланишига олиб келиши исботланган (Charité University Hospital, Германия); ўткир лейкозли беморларда нейролейкозни профилактика қилишда метотресатни юқори дозада интратекал қўллашни исботланган (Institute of Child Health, Буюк Британия); ўткир лейкозли болаларда ЎМЛ ва ЎЛЛ турларида даволашни оптималлаштириш, янги протоколларни қўллаш, нейролейкоз ҳолатларини олдини олиш ва трансплантацияни мукамаллаштириш бўйича натижалар исботланган (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Россия); ўткир лейкозли болаларда даволашни оптималлаштириш ёрдамида ўлим ҳолатларини камайтириш, инфекцион асоратларни олдини олиш ва инвалидизация даражасини камайтириши аниқланган (Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида ўткир лейкозларда неврологик асоратларни диагностикаси, дифференциал диагностика ва патогенетик механизмларини илмий асослаш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: ўткир лейкоз билан оғриган болалар ва ўсмирларда асаб тизими касалликлари шаклланишининг патогенетик механизмларини аниқлаш, эрта ташхислаш ва қиёсий ташхислашни такомиллаштиришни илмий асослаш бўйича қатор, жумладан: эрта диагностика схемаларини ишлаб чиқиш ва мия асоратларини адекват қиёсий ташхислаш усулларини танлаш бўйича устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилиши шулар жумласидандир.

Муаммонининг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратлар ва оқибатлар ҳамда ўлим ҳолати ва ногиронликнинг юқорилиги онкогематология амалиётида долзарб тадқиқот йўналишларидан бири ҳисобланади. Ўткир лейкозли беморларда неврологик асоратларни ривожланиши касаллик кечишини оғирлашувига ва ўлим ҳолатларига олиб келиши неврологик асоратларни эрта аниқлашда муҳим аҳамиятга эга. Замонавий башорат усуллари кўп омилли маълумотларга асосланади: клиник-лаборатор характеристикалар (ёш, жинс, ўсма иммунофенотипи, цитогенетика, молекуляр-генетика), неврологик асоратларнинг локализацияси, инструментал таҳлиллар (МРТ, ЭНМГ). Ушбу

маълумотлар комплекс таҳлили неврологик асоратларни клиник динамикасини башорат қилишда муҳим ўрин тутди (Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. 2017). 5 йиллик омон қолиш даражаси 80% дан ортиқ ва МНТ рецидивларини камайтиришга эришган дунёнинг етакчи илмий марказларининг тадқиқотлари неврологик асоратлар диагностикаси ва патогенезини илмий излашга бағишланган. Бундай натижаларга замонавий полихимиотерапия (ПХТ) дастурларини жорий этиш орқали эришилган (Румянцев А.Г., 2015; Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., 2021). Неврологик асоратлари бўлган болалар ўрганилганда ва энг кўп учрайдиган аломатлар марказий асаб тизимидаги махсус инфльтрация, тутқаноқлар, бирламчи бош оғриғи ва нейропатиялар деб исботланган. Шунингдек, неврологик манифестацияли беморларда ўлим даражаси юқори бўлган (Круз-Чавез, Д.А.; Лопес-Перез, БЖ, 2022). Болалик давридаги ўткир лимфобласт лейкоз ҳолатларида гипердиплоидиянинг паст учраш частотасини (5%) ва BCR–ABL ген бирикувининг юқори частотасини (20%) аниқланган. BCR–ABL ген бирикувидан ташқари, бошқа ҳеч қайси ген ёмон прогноз билан боғлиқ эмаслиги исботланган. Диагноз қўйиш вақтида генетик ўзгаришларни аниқлаш ЎЛЛ ни тўғри тушуниш ва самарали даволаш учун жуда муҳим экани исботланган (Aakash Pandita, Rekha Narish va b. 2015).

Ўткир лимфобласт лейкозли беморларда химер BCR/ABL p190 онкогени текширилган ва бу генни сақлаган беморларда даволаш протоколига Гливек препарати қўшилганида 8 баровар холларда клиник ва гематологик ремиссияга чиқиши кузатилганлиги аниқланган (Хўжахмедов Ж.Д., 2019). Ўткир лимфобласт лейкозли беморларда стандарт кимёвий терапия протоколларида юқори булган хавф гуруҳда эрта рецидивларни стандарт хавф гуруҳидаги беморларга нисбатан 2 баровар кўп учраши исботланган (Каримов Х.Я., 2018). Краниал нурланишдан фойдаланмасдан, даволашда 3 та цитостатик дори билан қўшимча люмбал пункциядан фойдаланганда ЎЛЛ-МБ-2008 протоколини олган беморларда нейролейкемиянинг самарали профилактикаси исботланган (Иброҳимова С.З., 2022).

Жаҳонда ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратларни эрта ташхислаш, патогенезини ўрганиш, клиник-неврологик кўринишларини қиёсий ташхислаш, неврологик асоратлар зўрайишини олдини олишга қаратилган қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: ўткир лейкозли беморларда неврологик асоратлар ривожланишининг клиник ҳолати, кечуви, қиёсий ташхисоти, химиоиндуцирланган периферик нейропатиялар хусусиятлари, патоморфологик текширувлар, цитогенетик ва молекуляр-генетик каби омилларни таҳлил қилган ҳолда, уларни эрта ташхислашни баҳолаш; неврологик асоратларни патогенетик механизмларини ўрганган ҳолда ва асосида алгоритмларни ишлаб чиқиш шулар жумласидандир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассаси илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Гемобластозларда неврологик асоратларни ташхислаш» илмий йўналиш доирасида бажарилган (2023-2026 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратларнинг ривожланишини клиник-неврологик ва патогенетик механизмларини аниқлаш ёрдамида эрта ва қиёсий ташхислаш масалалари бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

асосий касаллик томонидан ва химиопрепаратларнинг токсик таъсири оқибатида юзага келган неврологик асоратларнинг семиотикаси ва клиник синдромларини таққослаб баҳолаш ҳамда уларнинг ўткир лейкозли болаларда учраш частотасини аниқлаш;

ўткир лимфобласт лейкоз (ЎЛЛ) билан касалланган ва химиотерапия олаётган болаларда кимёвий таъсир билан боғлиқ периферик полинейропатияларни (ХИПН) аниқлаш ва уларнинг оғирлик даражасини баҳолаш мақсадида модификация қилинган педиатрик тотал нейропатия шкаласи (ped-mTNS) таҳлилинини ўтказиш;

нейролейкемия ривожланиш хавфини бошланғич параметрлар ва цитогенетик профилга боғлиқ ҳолда баҳолаш;

ўткир лейкозли болаларда бошланғич ва иккиламчи неврологик асоратлар ҳолатида магнит-резонанс томографияси (МРТ) натижаларини таҳлил қилиш ва уларнинг ўзаро корреляциясини ўрганиш;

полихимиотерапиягача ва ундан сўнг ўтказилган патоморфологик (гистологик) тадқиқотлар асосида ўткир лейкозли болаларнинг бош миясидаги ўзгаришларни аниқлаш ва уларни фарқлаш (дифференциация) орқали таҳлил қилиш;

клиник-неврологик, нейрорадиологик, цитогенетик, генетик ва патоморфологик маълумотлар ўртасидаги боғланишни таҳлил қилиш асосида болаларда ўткир лейкоз вақтидаги неврологик асоратларни эрта аниқлаш учун мезонларни таклиф қилиш ҳамда неврологик асоратли болаларда дифференциал ташхис тадбирларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган, «Ўткир лейкоз» ташхиси тасдиқланган стационар даволаш учун Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт марказига мурожаат қилган 238 та бемор болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида болалик даври ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратларнинг шаклланишининг диагностикаси ва патогенетик механизмларини аниқлашда - болаларнинг периферик ва веноз қони, суяк илиги намуналари, шунингдек нейрофизиологик, нейрорадиологик ва патоморфологик тадқиқотлар намунаси ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари: анамнестик, клиник ва неврологик, нейрофизиологик, цитогенетик, бош миянинг магнит-резонанс томографияси патоморфологик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор, полихимиотерапия оқибатида келиб чиқадиган асоратлар (химиоиндуцирланган полинейропатия, миопатик синдром, метотрексат лейкоэнцефалопатия, химик менингизм) аниқланиб, специфик инфильтрация сабабли периферик нервларни ўчоқли зарарланиши билан намоён бўлиши аниқланган;

илк бор, ўткир лейкозли болаларда марказий нерв тизими рецидивларини эрта ва комбинирланган шакллари устун келганлиги сабабли, ўткир

миелобласт лейкоз ва Т-иммунофенотипли ўткир лимфобласт лейкозлар билан транслокацияси, молекуляр-генетик анализи билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги аниқланган;

илк бор, полихимиотерапия олмаган болаларнинг бош миёсида ўчоқли инфилтрация, миё қон томирларида микротромбозлар, полихимиотерапия олган болаларда бош миёнинг оқ моддасида диффуз симметрик дистрофик ўзгаришлар, бош миёнинг пўстлоқ ости тугунлари ва гиппокампи зарарланиши аниқланган;

илк бор, 10 ёшдан катта болаларда t (9;22) транслокацияси, BCR/ABL онкогени ва бошланғич гиперлейкоцитоз мавжуд бўлган ҳолларда, бош миёнинг чуқур тузилмаларига таъсир қилувчи нейрорлейкоз ҳолатлари корреляцияси учраши ва бу ҳолатлар салбий прогноз ва юқори ўлим кўрсаткичлари билан боғлиқ эканлиги исботланган;

ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратларни патогенетик механизмларига биноан эрта ташхислаш ва прогнозлашга ёндашув лейкозни тури, иммунофенотиби, транслокацияси, молекуляр-генетик анализи, минимал қолдиқ касаллик (MRD) асосида мезонлари такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Стандарт тадқиқот усуллари билан бир қаторда, ўткир лейкоз билан оғриган болаларда ХИПНни клиник олди ташхислаш учун диагностик чоратадбирлар мажмуасига тотал нейропатиянинг модификацияланган педиатрик шкаласини (red m-TNS) киритиш таклиф этилган;

полихимиотерапия олаётган болаларда нейротоксик реакцияларнинг асимптоматик кечишини истисно қилиш учун ўткир лейкоз билан оғриган болаларда терапиянинг ҳар бир босқичидан олдин бош миёнинг МРТ текширувини ўтказиш мақсадга мувофиқлиги таклиф қилинган;

ўткир лейкоз билан касалланган болаларда неврологик асоратларни эрта ташхислаш, қиёсий ташхислаш мезонлари такомиллаштирилган бўлиб, бу асосида махсус жараённи ҳам, полихимиотерапия оқибатларини ҳам қамраб олган алгоритм ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги беморларда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-неврологик, нейровизуализацион, нейрофизиологик, патоморфологик ва статистик усуллар асосида неврологик асоратлар ривожланган ўткир лейкоз билан касалланган болаларда асаб тизими зарарланишининг клиникаси ва дифференциал ташхисотининг ўзига хос хусусиятларни баҳолашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, ўтказилган тахлиллар неврологик асоратлар ривожланган ўткир лейкозли болаларда асаб тизими зарарланиши эрта ташхисоти ва қиёсий ташхисотига самарадор ёндашувлар ишлаб чиқишга имкон берган ва олинган маълумотлар болаларда ўткир лейкозларда нерв тизими зарарланиши эрта ташхисоти ва қиёсий ташхисотини яхшилашга олиб келганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий ахамияти неврологик асоратлар ривожланган ўткир лейкозли болаларда неврологик бузилишлар эрта аниқлаш учун ишлаб чиқилган алгоритм ҳамда неврологик асоратлар бирламчи ёки иккиламчилигини, марказий ва периферик асаб тизими зарарланиши қиёсий-ташхисот жадвали ушбу муаммоларга замонавий ёндашувларни ишлаб чиқишда хизмат қилади, бу эса ўз навбатида уларнинг ҳаёт сифати ва ижтимоий мослашувининг яхшиланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўткир гемобластозли болаларда неврологик асоратларни ташхислаш ва патогенез механизмлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: илк бор, полихимиотерапия оқибатида келиб чиқадиган асоратлар (химиоиндуцирланган полинейропатия, миопатик синдром, метотрексат лейкоэнцефалопатия, химик менингизм) аниқланиб, специфик инфилтрация сабабли периферик нервларни ўчоқли зарарланиши билан намоён бўлиши аниқланган бўйича таклифлар ТХКМРМ Олимлар кенгаши томонидан 26.03.2025 йилдаги 49-сон билан тасдиқланган “Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах” ва “Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах” номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази 2025 йил 9 май санасидаги 75-сонли ҳамда Бухоро вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази 2025 йил 10 май 127-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июлдаги 21/33 хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ўткир лейкоз ва кимётерапия сабабли болаларда келиб чиқган неврологик асоратларни эрта аниқлаш ва дифференциал ташхис жадвали қўлланилиши марказий ва периферик нерв тизими зарарланишини аниқлаш имконини беради, ўз вақтида даволашни амалга оширишга ёрдам беради ва комплекс тиббий-ижтимоий реабилитация самарадорлигини сезиларли даражада оширади ҳамда беморнинг ногиронликка чалинишини олдини олади. Иқтисодий самарадорлиги: ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратларни эрта аниқлаш, уларни тўғри баҳолаш ҳар бир ҳолати учун 1 нафар бемор ҳисобига 4 551 700 сўм иқтисод қилинди. *Хулоса:* ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратларни эрта аниқлаш, уларни қиёсий ташхислаш учун ишлатиладиган дифференциал диагностика мезонлари самарали ва илмий асосланган тавсия сифатида хизмат қилади.

иккинчи илмий янгилик: илк бор, ўткир лейкозли болаларда марказий нерв тизими рецидивларини эрта ва комбинирланган шакллари устун келганлиги сабабли, ўткир миелобласт лейкоз ва Т-иммунофенотипли ўткир лимфобласт лейкозлар билан транслокацияси, молекуляр-генетик анализи билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги аниқланган бўйича таклифлар ТХКМРМ Олимлар кенгаши томонидан 26.03.2025 йилдаги 49-сон билан тасдиқланган “Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах” ва “Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах” номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур

таклиф Наманган вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази ва 2025 йил 9 май санасидаги 75-сонли ҳамда Бухоро вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази 2025 йил 10 май 127-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июлдаги 21/33 хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ушбу шкала ёрдамида ўткир лейкоз билан оғриган болаларда эрта кимёвий-индутсирланган периферик полинейропатияларни аниқлаш мумкин бўлади, бу эса ўз навбатида ногиронликнинг олдини олади ва гемобластоз билан оғриган болаларнинг меҳнат қобилияти ва ижтимоийлашувини сақлаб қолади. Бундан ташқари, ўткир лейкоз билан оғриган болаларда асаб тизимининг шикастланиш даражаси ва чуқурлигини аниқлаш орқали ушбу ўзгаришларнинг олдини олиш ва даволашни етарли даражада амалга ошириш мумкин. Иқтисодий самарадорлиги: I гуруҳ ногиронлиги бўлган беморларга давлатимиз томонидан 1027 000 сўм, II гуруҳ ногиронлиги бўлган беморларга эса 920 000 сўм тўланади. Агар асаб тизими шикастланишларини эрта аниқлаш алгоритми ёрдамида шифокор доминант неврологик танқисликни аниқласа ва шунга мувофиқ адекват мақсадли терапия (кимёвий дори воситаларини бекор қилиш ёки дозасини камайтириш, мотор танқислигида нейропротектив терапия - реабилитолог билан ишлаш курси ва бошқалар) тайинланса, бу ўткир лейкозларда асаб тизимининг шикастланишини эрта аниқлаш билан боғлиқ иқтисодий йўқотишларни 2 баравар камайтиради. Хулоса: педиатрик модификацияланган тотал нейропатия шкаласини қўллаш химиоиндуцирланган периферик нейропатияси бўлган беморларда асоратларни вақтида аниқлашга ва улрга эрта ёрдам бериш имконини бериб, клиник амалиётда қўллаш учун тавсия этилади.

учинчи илмий янгилик: илк бор, полихимиотерапия олмаган болаларнинг бош миёсида ўчоқли инфильтрация, миё қон томирларида микротромбозлар, полихимиотерапия олган болаларда бош миёнинг оқ моддасида диффуз симметрик дистрофик ўзгаришлар, бош миёнинг пўстлоқ ости тугунлари ва гиппокампи зарарланиши аниқланган бўйича таклифлар ТХКМРМ Олимлар кенгаши томонидан 26.03.2025 йилдаги 49-сон билан тасдиқланган “Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах” ва “Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах” номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази ва 2025 йил 9 май санасидаги 75-сонли ҳамда Бухоро вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази 2025 йил 10 май 127-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июлдаги 21/33 хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ўткир лейкозлар ва ПХТ туфайли болаларда неврологик асоратларни эрта ташхислаш ва дифференциал-диагностик жадвалини қўллаш марказий ва периферик асаб тизимининг шикастланишига ўз вақтида шубҳа қилиш, комплекс тиббий-ижтимоий реабилитация самарадорлигини сезиларли даражада оширган ҳолда ўз вақтида даволаш ва шу билан бирга беморнинг ногиронлигини олдини олиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: неврологик асоратларни олдини олиш ва уларни эрта аниқлашнинг ҳар бир

ҳолати учун 1 нафар бемор ҳисобига 6 993 570 сумгача тежашга имкон берди (1 бемор бўйича). Хулоса: ўткир лейкоз билан оғриган болаларни бош миясини текшириш, уларда ПХТ олмаган ҳам ҳолатларда бош мияда ўчоқли белгилар бўлиши ва бу ҳолатлар ҳар бир беморга эътибор билан ёндашиш кераклиги тавсия этилди.

тўртинчи илмий янгилик: илк бор, 10 ёшдан катта болаларда t (9;22) транслокацияси, BCR/ABL онкогени ва бошланғич гиперлейкоцитоз мавжуд бўлган ҳолларда, бош миянинг чуқур тузилмаларига таъсир қилувчи нейролейкоз ҳолатлари корреляцияси учраши ва бу ҳолатлар салбий прогноз ва юқори ўлим ҳолатлари билан боғлиқ эканлиги исботланган бўйича таклифлар ТХКМРМ Олимлар кенгаши томонидан 26.03.2025 йилдаги 49-сон билан тасдиқланган “Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах” ва “Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах” номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази ва 2025 йил 9 май санасидаги 75-сонли ҳамда Бухоро вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази 2025 йил 10 май 127-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июлдаги 21/33 хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ўткир лейкозли беморларда неврологик асоратлар ва МНТ рецидивларини ташхислашда мойиллик қилувчи хавф омилларини баҳолаш, ўз вақтида тўғри ташхис қўйиш, неврологик асоратлар ва МНТ рецидивлари ривожланишини олдини олиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: болаларда ўткир лейкозларда неврологик асоратларни аниқлаш учун дифференциал-диагностик мезонларни амалиётда қўллаш ишлаб чиқилган даволаш схемасининг таркибий қисми бўлиб, ҳар бир беморга 4 551 700 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. Хулоса: ўткир лейкозли беморларда МНТ рецидивларини эрта аниқлаш, уларни олдини олиш, қиёси й ташхислаш учун ишлаб чиқилган алгоритм клиник амалиётда қўллаш учун тавсия этилади.

бешинчи илмий янгилик: ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратларни патогенетик механизмларига биноан эрта ташхислаш ва прогнозлашга ёндашув лейкозни тури, иммунофенотипи, транслокацияси, молекуляр-генетик анализи, минимал қолдиқ касаллик (MRD) асосида мезонлари такомиллаштирилган бўйича таклифлар ТХКМРМ Олимлар кенгаши томонидан 26.03.2025 йилдаги 49-сон билан тасдиқланган “Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах” ва “Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах” номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази ва 2025 йил 9 май санасидаги 75-сонли ҳамда Бухоро вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази 2025 йил 10 май 127-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июлдаги 21/33 хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ўткир лейкозли беморларда ўсмани транслокацияси, иммунофенотипи, молекуляр-генетик анализларги

асосланган холда неврологик асоратлар ва МНТ рецидивларини ташхислашда мойиллик қилувчи хавф омилларини баҳолаш, ўз вақтида тўғри ташхис қўйиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: неврологик белгилар билан кечувчи ўткир лейкозларни эрта ташхислашнинг дифференциал-диагностик мезонлари ҳамда алгоритмининг амалиётга тадбиқ этилиши ётоқ кунлари ва қўшимча текширувлар сонини камайтириш ҳисобига 1 нафар бемор ҳисобига 2 654 000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. Хулоса: жадвал ва алгоритмни қўллаш орқали неврологик асоратларни эрта ташхислаш ва қиёсий ташхислаш 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 2 654 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларини апробация қилиш. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий конференцияда, шу жумладан, 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан 2 та методик тавсиянома ва Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертация ҳажми 203 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти баён қилинган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертация ишининг – **«Адабиётлар шарҳи. Ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратлар муаммосига замонавий қараш»** – адабиётлар таҳлили келтирилган бўлиб, унда ўткир лейкозли болаларда кимёвий терапия фонидаги патогенез, диагностика ва эҳтимолий неврологик асоратлар тўғрисидаги замонавий қарашлар ўз аксини топган. Шунингдек, лаборатор ўзгаришлар ва ўткир лейкозли болаларда кузатилган неврологик асоратлар тўғрисида илмий жиҳатдан асосланган маълумотлар келтирилган.

Диссертация ишининг – **«Хусусий клиник материалнинг умумий тавсифи ва асосий тадқиқот усуллари»** – номли иккинчи бобида клиник материалларининг умумий тавсифи, замонавий инструментал диагностика, нейровизуализация ва лаборатор текширув усуллари билан биргаликда баён

этилган. Ушбу ишнинг асосини 238 нафар ўткир лейкозли беморлар иштирокида олиб борилган проспектив тадқиқот ташкил қилади. Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигига қарашли Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (директори Пўлатова Ж.Ш.) базасида олиб борилган.

Ушбу тадқиқотга ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратлар билан кечган ҳолатлар: касаллик бошида, кимётерапия олаётган жараёнида ва касаллик рецидиви даврида бўлган 238 нафар ўткир лейкозли болалар қамраб олинган. Улар 2022 йил ноябридан 2024 йил ноябр ойигача “Болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси” кундузги ва стационар бўлимларида даволанишган.

238 нафар беморлар орасида: ўткир лимфобласт лейкоз (ЎЛЛ) – 200 нафар (84%); ўткир миелобласт лейкоз (ЎМЛ) – 29 нафар (12,2%); ўткир промиелоцитар лейкоз (ЎПЛ) – 9 нафар (3,8%) ни ташкил этган.

1-жадвалдан кўриниб турибдики, ўткир лейкозни барча шаклларида болалар орасида ўғил болалар сони қизларга нисбатан устун бўлган, ва бу фарқ ишончли даражада ($p < 0,065$) кузатилган. Болалар онкогематологиясида дастурли кимётерапия беморларнинг ушбу ёш тоифасига қараб ўтказилишини ҳисобга олган ҳолда, биз ҳам касаллик билан боғлиқ ва кимёвий терапия сабаб келиб чиққан неврологик асоратларни, 10 ёшгача ва 10 ёшдан катта ёшга бўлиб ўрганишга қарор қилдик.

1-жадвал

Гуруҳларда текширилган болаларнинг демографик кўрсаткичлари

Лейкоз турлари	Жинс бўйича (%)		р-Value	Ёши		р-Value
	сони			<=10 ёшдан кичик (%)	>10 ёшдан катта (%)	
	Уғил болалар	Қиз болалар				
ЎЛЛ	124 (52,1 %)	76 (31,9 %)	0,065*	140 (82,9 %)	58 (24,6 %)	0,008*
ЎМЛ	24 (10,1 %)	5 (2,1 %)		13 (5,5 %)	16 (6,8 %)	
ЎПЛ	7 (2,9 %)	2 (0,8 %)		4 (1,7 %)	5 (2,1 %)	
Жами	155 (65,1 %)	83 (34,9 %)		157 (66,5 %)	79 (33,5 %)	

* – статистик аҳамиятли кўрсаткичларнинг фарқи ($p < 0,05$).

ЎМЛ ва ЎПЛ беморларни ёш тоифасини баҳолашда статистик жиҳатдан ишончли фарқ аниқланмади, аммо ЎЛЛ бўлган беморлар орасида 10 ёшгача бўлганлар 140 нафарни (82,9%) ташкил этди, 10 ёшдан катталар эса 58 нафар (24,6%) бўлиб, бу фарқ ишончли даражада аҳамиятли ($p < 0,008$) ҳисобланди. Барча таҳлил қилинган 238 нафар боладан 158 нафар (66,4%) 10 ёшгача, 80 нафар (33,6%) эса 10 ёшдан катта ёшдаги беморлар эди.

ЎЛЛ бўлган барча беморлар ЎЛЛ-МБ-2015 протоколи бўйича, ЎМЛ беморлари эса ОМЛ-БФМ (2004 ва 2019 йиллар) миллий протоколи бўйича, ЎПЛ беморлари эса АТРА-АТО-ИДА протоколи асосида даволанди.

Неврологик манифестациянинг келиб чиқиш сабабларига қараб барча беморлар 3 та гуруҳга ажратилди:

1. **Биринчи гуруҳ** – 51 нафар (21,4%) бемор – асосий касаллик (ўткир лейкоз) ёки рецидив вақтида кузатилган неврологик аломатлар билан. Неврологик симптомлар намоён бўлган вақтдаги ўртача ёш – 8 ± 11 (5; 13,5) ёш (Me – медиана, Q1; Q3 – кватиллар оралиғи).
2. **Иккинчи гуруҳ** – 151 нафар (63,4%) бемор – химиотерапия туфайли келиб чиққан (ўткир ёки ўткир ости нейротоксик реакциялар) неврологик аломатлар билан. Ўртача ёш – 7 ± 6 (3; 10) ни ташкил қилди.
3. **Учинчи гуруҳ** – 36 нафар (15,1%) бемор – неврологик симптомларсиз, фақат функционал бузилишлар билан. Ўртача ёш – 9 (4; 11,25) ни ташкил қилди.

Статистик таҳлил учун Microsoft Excel 2013 ва SPSS 19 (IBM, USA) дастурларидан фойдаланилди. Описательная ва вариацион статистика усуллари ишлатилди. Иккита мустақил гуруҳни солиштириш учун Вилкоксона–Манна–Уитнинг параметрсиз тестидан, уч гуруҳ учун эса Краскелл–Уоллис тестидан фойдаланилди. Сифат кўрсаткичларни солиштиришда Пирсоннинг χ^2 тестидан фойдаланилди, зарурат бўлса Йетс тузатмаси ҳисобга олинди. Агар кўп параметрлар бўйича таҳлил ўтказилса, тўрт поёнали тузилмаларда таҳлил бажарилди. Натижалар таҳлил қилинганда, $p < 0,05$ бўлган қийматлар статистик жиҳатдан аҳамиятли деб қабул қилинди. Бир неча жуфт гуруҳларни таққослашда Бонферрони тузатмаси қўлланилди.

Диссертациянинг III-бобида «**Текширилган беморларнинг клиник-неврологик характеристикаси. МНТ рецидивлари структурасида нейрорлейкемия тахлили**» бемор оналарининг анамнези, ҳомиладорлик ва туғруқ асоратлари, янги туғилган чақалоқларнинг туғилиш вақтидаги ҳолати ҳамда ўткир лейкозли болаларда неврологик асоратларнинг клиник-неврологик хусусиятлари таҳлил қилинган.

Ҳомиладорлик патологиялари (анемия, токсикоз, ОРВИ ва бошқалар) барча гуруҳларда кузатилган бўлса-да, статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади ($\chi^2=1,50$; $p=0,471$). COVID-19 инфекцияси ҳомиладорлик давомида фақат 2-гуруҳ беморларининг оналарида 5 та ҳолатда (2,1%) қайд этилган, лекин бу ҳам статистик аҳамиятга эга эмаслиги тасдиқланган ($\chi^2=2,943$; $p=0,23$). Ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи ҳам гуруҳлар орасида аҳамиятли фарқ кўрсатмади ($\chi^2=1,584$; $p = 0,453$). Ирсий анамнез ва яқин қариндошлик никоҳлари бўйича ҳам статистик аҳамиятга эга фарқ кузатилмади ($\chi^2=1,676$; $p = 0,849$). Қариндошлик никоҳлари 1 ва 3-гуруҳларда 1,3%, 2-гуруҳда 7,6% ни ташкил этган ($\chi^2=1,676$; $p = 0,432$).

Ҳаёт анамнези ва боғлиқ касалликлар энг кўп касал бўлувчи болалар сони 1-гуруҳда 39,2%, 2-гуруҳда 36,4% ва 3-гуруҳда 25% бўлиб, бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли ($\chi^2= 2,132$; $p = 0,033$).

Неврологик ҳолатни ўрганиш асаб тизими шикастланишини эрта аниқлашда муҳим аҳамиятга эга. Бу неврологик асоратлар ҳам лейкознинг ўзи, ҳамда полихимиотерапия оқибатида ривожланиши мумкин.

2-жадвалга кўра, 3-гурухдаги болаларда 83,35% ҳолатда бош мия жуфт нервлари (БМЖН) шикастланмагани кузатилган ($p < 0,001$), 2-гурухда бу кўрсаткич 61,6%, 1-гурухда эса 39,2% ни ташкил этган. Демак, 1-гурухдаги беморлар БМЖН шикастланишига нисбатан кўпроқ мойил бўлган ($p < 0,001$). Бу ўзгаришлар лейкемик бласт ҳужайраларнинг асаб тизимига инфилтрацияси ва/ёки касаллик рецидиви билан боғлиқ бўлиши мумкинлигидан далолат беради.

2-жадвал

Ўткир лейкозли болаларда бош мия нервларининг зарарланиши

Симптомлар	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ	Жами	χ^2	p value
Яқинлаштирувчи ғилайлик	2 (3,9 %)	5 (3,3 %)	0	7 (2,9 %)	1,335	0,513
Узоқлаштирувчи ғилайлик	2 (3,9 %)	0	0	2 (0,8 %)	7,395	0,025*
Диплопия	3 (5,9 %)	0	0	3 (1,3 %)	11,14	0,004*
Кўришни пасайиши/Амавроз анизокория	3 (5,9 %)	6 (4 %)	0	9 (3,8 %)	2,049	0,359
V-жуфт нервни зарар-ши	0	2 (1,3 %)	0	2 (0,8 %)	1,162	0,559
VII ва XII жуфт нервлар марказий парези	11 (21,6 %)	31 (20,5 %)	3 (8,3 %)	45 (18,9%)	3,12	0,21
VII-жуфт нервни периферик парези	8 (15,7 %)	2 (1,3 %)	0	10 (4,2 %)	21,396	<0,0001*
VIII-жуфт нервни зарар-ши	1 (2 %)	0	0	1 (0,4 %)	3,682	0,159
Псевдобулбар синдром	4 (7,8 %)	4 (2,6 %)	0	8 (3,4 %)	4,642	0,098
Булбар синдром	2 (3,9 %)	3 (2 %)	0	5 (2,1 %)	1,604	0,448
Ўзгаришсиз	20 (39,2 %)	93 (61,6 %)	30 (83,3 %)	143 (60,1 %)	17,517	<0,0001*

* – статистик аҳамиятли кўрсаткичларнинг фарқи ($p < 0,05$).

Кўз ҳаракатлари билан боғлиқ бузилишлар, жумладан ғилайлик, кўришнинг пасайиши/амавроз, диплопия 1-гурух болаларида статистик жиҳатдан ишончли равишда кўпроқ кузатилган ($\chi^2=11,14$, $p=0,004$), бу эса болалардаги ўткир лейкозларда мия краниал нервлари шикастланишининг ўзига хослигини кўрсатди.

V жуфт бош мия нервининг сезувчи қисмидаги шикастланиш 2-гурух беморларида қайд этилган бўлиб, бунга сабаб – винкристин қўлланилганидан кейин икки болада ўткир ривожланган полинейропатия бўлиб, у кучли оғриқлар ва юқори ҳамда пастки жағдаги парестезиялар билан намоён бўлган ҳамда аналгетикларга жавоб бермаган. VIII жуфт бош мия нервининг шикастланиши 1-гурух беморларидан бири (2%) да МНТ ни рецидиви фонидан кузатилган бўлиб, бу ҳам периферик нервнинг пери ва эндоневрал

шикастланишни тасдиқлайди. Тадқиқотларимизга кўра, 1-гуруҳ беморларда VII БМЖ нервнинг периферик шикастланиши статистик жиҳатдан кўпроқ учраган ($\chi^2=21,396$, $p<0,001$) бўлиб, бу ҳам лейкомик бластлар томонидан мазкур мия соҳаларининг махсус инфильтрацияси билан боғлиқ. Булбар синдром, касалликнинг оғирлигини кўрсатувчи ҳолат сифатида, 1 ва 2-гуруҳда бир хил (3,9% ва 2%) ҳолатда қайд этилган бўлиб, 1-гуруҳда – геморрагик турдаги ўткир мия қон айланиши бузилишида, 2-гуруҳ беморларида эса – ўткир юқорилаб борувчи демиелинизацияловчи полинейропатиясида аниқланган. 3-гуруҳда булбар синдром кузатилмаган, бу эса мазкур гуруҳда ўткир ўчоқли неврологик бузилишлар йўқлигини тасдиқлаган ($\chi^2=11,14$, $p=0,004$). Псевдобулбар синдром – иккала томондаги қўшимча марказий йўлларнинг шикастланиши билан боғлиқ ҳолат сифатида 1-чи ва 3-гуруҳ беморларида қайд этилган, лекин статистик аҳамиятга эга фарқ аниқланмаган ($\chi^2=4,642$, $p=0,098$).

Патогенетик механизмларни аниқлаш мақсадида ҳаракат, сезувчанлик ва экстрапирамида тизимларини бузилишларни таҳлил қилдик. Энг кўп қайд этилган ўзгаришлар – ҳаракат соҳасидаги ўзгаришлар бўлди. Ота-оналар томонидан асосан шундай шикоятлар билдирилган: бола аста-секин юришни тўхтатган, оёқларда оғриқлардан шикоят қилган. Бу ҳолатлар 1-гуруҳдаги болаларнинг 53,1%, 2-гуруҳда – 19,9% да кузатилган, 3-гуруҳда эса бу белгилари умуман қайд этилмаган ($p>0,001$).

Ҳаракат тизимининг шикастланишини таҳлил қилиш жараёнида 1-гуруҳ (25,5%) болаларида марказий асаб тизимининг шикастланиши 2-гуруҳга нисбатан (7,3%) статистик жиҳатдан сезиларли фарқ ($p>0,001$) аниқланди. 1-гуруҳдаги марказий парезлар таркибида гемипарез устунлик қилди - 17,6%, бу ушбу гуруҳдаги болаларда бош миянинг ўчоқли шикастланишлари тўғрисидаги бош мия МРТ маълумотлари билан исботланган ва корреляцияланган.

Болаларда ўткир лейкозларда ҳаракат, сезги ва экстрапирамидал тизимнинг зарарланиш частотаси

<i>Юриш:</i>	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ	Жами	p-value
Ўзгаришсиз	16 (32,7 %)	86 (57,0%)	35 (97,2%)	137 (58,1%)	<0,001*
Юрмайди	2 (4,1%)	13 (8,6%)	0	15 (6,4%)	
Юрмай кўйган	26 (53,1%)	30 (19,9%)	0	56 (23,7%)	
Юришни сустиги	3 (6,1%)	19 (12,6%)	1 (2,8%)	23 (9,7%)	
Юганда оёқни судраш	2 (4,1%)	2 (1,3%)	0	4 (1,7%)	
<i>Парез</i>	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ	Жами	p-value
<i>Марказий фалажлик:</i>	13 (25,5%)	11 (7,3%)	0	24 (10,1%)	<0,001*
Тетрапарез	3 (5,9%)	4 (2,7%)	0	7 (3,0%)	
Гемипарез	9 (17,6%)	6 (4,0%)	0	15 (6,4%)	
Парапарез	1 (2,0 %)				
<i>Периферик фалажлик:</i>	20 (39,2%)	43 (28,5%)	0	63 (26,5%)	
Бўш тетрапарез	3 (5,9%)	3 (2,0%)	0	6 (2,5%)	
Бўш парапарез	11 (21,6%)	35 (23,5%)	1 (2,8%)	47 (19,9%)	
Монопарез	0	1 (0,7%)	0	1 (0,4%)	
<i>Сезги бузилишлар:</i>	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ	Жами	p-value
Кўллардаги гипестезия	0	1 (0,7%)	0	1 (0,4%)	0,173
Оёқлардаги гипестезия	3 (5,9%)	7 (4,6%)	2 (5,6%)	12 (5,0%)	
Гиперестезия	3 (5,9%)	7 (4,6%)	0	10 (4,2%)	
Текшириб бўлмади	13 (25,5%)	57 (37,7%)	8 (22,2%)	78 (32,8%)	
<i>Мияча бузилишлари:</i> интенция	7 (13,7%)	31 (20,5%)	4 (11,4%)	42 (17,7%)	0,27
Атаксия	5 (9,8%)	9 (6,0%)	2 (5,7%)	16 (6,8%)	
<i>Пўстлоқ ости тугунларидаги бузилишлар:</i> тремор	6 (12,2%)	20 (14,0%)	5 (13,9%)	31 (13,6%)	0,177
Гиперкинезлар	0	1 (0,7%)	0	1 (0,4%)	
<i>ВНТ бузилишлари:</i> терини мармарсимонлиги	3 (7,1%)	13 (9,6%)	0	16 (7,5%)	0,19
Кўп терлаш	3 (7,1%)	12 (8,8%)	1 (2,9%)	16 (7,5%)	

* – статистик аҳамиятли кўрсаткичларнинг фарқи (p < 0,001).

Периферик парезнинг барча ҳолатларидан 1-гурухда - 39,2%, асосий қисми - 21,6% бўш пастки парапарез ва 5,9% ҳолларда бўшашган тетрапарез аниқланди. 2-гурух болаларида эса полихимиотерапияни қўллаш натижасида периферик парезлар структурасида фақат бўш парапарезнинг устунлигини кўришимиз мумкин. Сезувчанлик соҳаси текшируви барча беморларда ўтказилмаган, бу уларнинг ёши ва умумий аҳволининг оғирлиги билан боғлиқ. Шу сабабли, сезувчанлик бўйича ҳам 1, ҳам 2-группа беморларида статистик аҳамиятга эга фарқ аниқланмади. Мияча фаолиятидаги бузилишлар алоҳида аҳамиятга эга. Улар камроқ фарқ билан, лекин кўпроқ ҳолларда поликимётерапия қабул қилган болаларда учраган. Жадвалдан кўриниб турибдики, мияча бузилишлари — интенцион тремор ва атаксия ҳатто 3-гурух болаларида ҳам кузатилган. Бу ҳолат кўплаб илмий манбаларда таърифланган кимёвий препаратларнинг кумулятив таъсири билан изоҳланади. Пўстлоқ ости тугунларини зараланишларини таҳлил қилиш натижалари қуйидагича бўлди: тремор каби клиник кўринишларда статистик жиҳатдан ишончли фарқ аниқланмади, аммо гиперкинез ҳолати иккинчи гуруҳдаги битта беморда полихимиотерапия натижасида кузатилди. Бу ҳолатда терапиянинг кейинги босқичигача гиперкинезда регресс кузатилди.

Диссертациянинг тўртинчи бобида «**Химиотерапия олаётган ўткир лейкозли болаларда ўткир ва ўткир ости нейротоксик реакциялар**» мавзуси ўрганилган. Унда химиотерапия оқибатида юзага келадиган неврологик бузилишларнинг хусусиятлари, нозологик ҳолатларнинг учраш жиҳати ҳамда метотрексатли лейкоэнцефалопатия, кимёвий индуцирланган полинейропатия, стероид миопатияси ва орқага қайтадиган лейкоэнцефалопатия синдромининг асосий клиник кўринишлари таҳлил қилинган.

4-жадвал

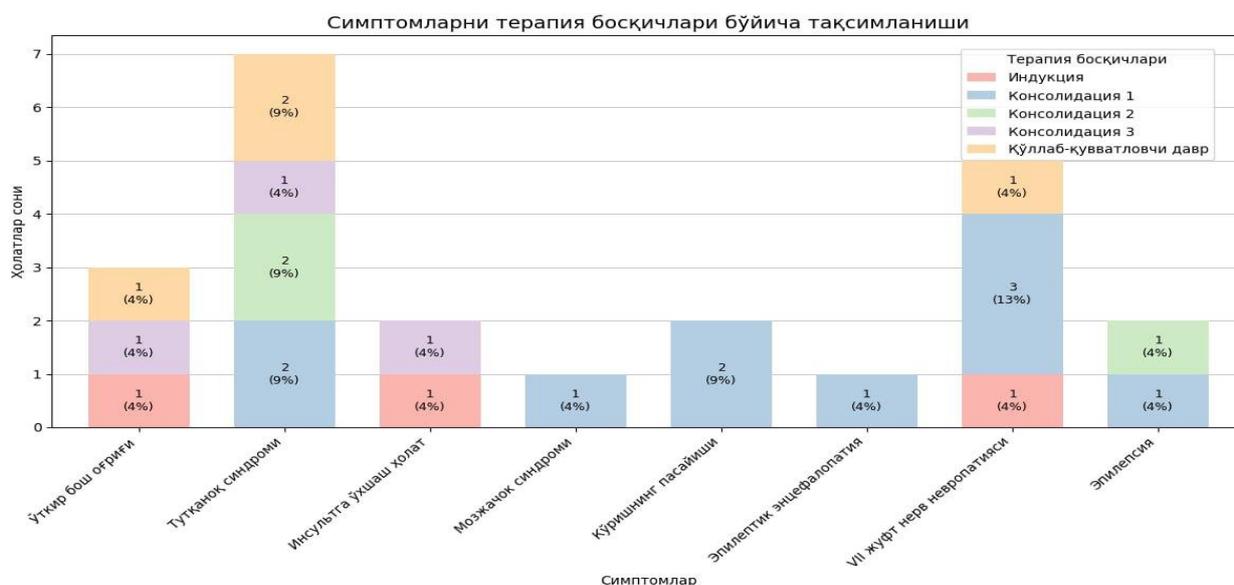
2-гурух болаларда ёшга қараб аниқланган клиник синдромлар

Ташхис	10 ёшдан катта	10 ёшдан кичик	Жами
Геморрагик ОНМК	0 (0,0%)	3 (2,0%)	3 (2,0%)
Ишемик ОНМК	0 (0,0%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)
Полинейропатия (винкрестин)	19 (12,6%)	37 (24,5%)	56 (37,1%)
COVID кейинги энцефалопатия	2 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (2,0%)
Бош оғриқ	9 (6,0%)	22 (14,6%)	31 (20,5%)
МТХ Лейкоэнцефалопатия	1 (0,7%)	22 (14,6%)	23 (15,2%)
PRES-синдром	4 (2,6%)	0 (0,0%)	4 (2,6%)
Гийена-Барре синдроми	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Миелит	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Талваса синдроми	4 (2,6%)	10 (6,6%)	14 (9,3%)
Токсоплазмоз энцефалити	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Марказий асаб тизимининг замбуруғли шикастланиши	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
Менингит	0 (0,0%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)
Мияча синдроми	0 (0,0%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)
Эпилептик энцефалопатия	0 (0,0%)	5 (3,3%)	5 (3,3%)
Иккиламчи ўсма	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Жами	42 (27,8%)	109 (72,2%)	151 (100,0%)

Хи-квадрат - 34,35, р-қиймати – 0,005.

Химиявий индуцирланган полинейропатия 10 ёшдан кичик болаларда сезиларли кўпроқ (24,5%) кузатилган ва ахиллов ҳамда кейин пателляр рефлекси йўқолиши ҳамда сезги бузилиши билан ифодаланган.

Метотрексатли лейкоэнцефалопатия ҳам 10 ёшдан кичик болаларда кўпроқ учраган бўлиб, бу асосан нерв тизимининг етарли даражада ривожланмаганлиги (миелинизация етишмовчилиги) билан боғлиқ. Бошқа нозологияларга нисбатан, PRES-синдром фақат 10 ёшдан катта болаларда учраган ва у кўрув билан боғлиқ бузилишлар билан ифодаланган, бу аломатлар 3-4 кун ичида тезда орқага қайтиши кузатилган. Шайтонлаш синдроми ва эпилепсия ҳам статистик жиҳатдан ($p>0,001$) 10 ёшдан кичик болаларда кўпроқ кузатилган.



Расм-1. МТХ нейротоксикликни клиник намоёишлари

Метотрексатли лейкоэнцефалопатия турли клиник-неврологик симптомлар билан намоён бўладиган кўп учрайдиган асоратлардан бири бўлиб, ҳар бир ҳолатда нейровизуализация ёрдамида тасдиқланган. Қизиқарли жиҳати шундаки, клиник тасвир транзитор ишемик хуружни эслатади, аммо кечиши узокроқ бўлиб, 1 кундан 5 кунгача давом этади. Талваса хуружлари МТХ-лейкоэнцефалопатиянинг энг кўп учрайдиган белгиларидан бири бўлиб, статистик жиҳатдан кўпроқ мураккаб фокал хуружлар билан ифодаланган.

Тўрт нафар беморда МТХ нейротоксиклигининг аломатлари кимёвий терапиянинг ҳар бир босқичида кузатилган ва метотрексат юборилган биринчи ёки иккинчи кунларида, антиэпилептик дори воситаларидан фойдаланилганига қарамай, фокал кўринишдаги талвасалар содир бўлган.

Бу болаларнинг бош мия МРТ сида ҳар бир даволаш босқичида оқ моддадаги ўчоқларнинг ҳажми ошгани қайд этилган. МТХ лейкоэнцефалопатиясининг 5% ҳолатида беморлар фақат режали бош мия МРТ си вақтида аниқланган, бунда уларда шикоятлар ва ўчоқли неврологик бузилишлар кузатилмаган.

Бизнинг тадқиқотда умумий нейротоксикликни даволаш босқичларига қараб ўрганилганда, статистик жиҳатдан муҳим ҳолда индукция босқичида неврологик асоратлар 46,4% ҳолатларда кўпроқ қайд этилган. Сўнги, 74 ҳафталик қўллаб-қувватловчи босқичда неврологик асоратлар 11,9% ҳолатларда қайд этилган. Бу босқичда кўпинча талваса синдроми ва МТХ лейкоэнцефалопатияси кузатилган.

Диссертациянинг бешинчи бобида «**Кимёвий индуцирланган полинейропатиялар - ХИПН**» мавзуси ўрганилиб, у ерда ўткир лимфобластли лейкозли болалардаги кимёвий индуцирланган полинейропатияларнинг учраш жиҳати ва оғирлик даражаси таҳлил қилинган.

Қўйилган вазифани бажариш мақсадида умумий 238 нафар болалар орасида 5 ёшдан 18 ёшгача бўлган ЎЛЛ билан оғриган 40 нафар бола танлаб олинди, улардан 2- ва 3-гуруҳдан ҳар бири 20 нафарни ташкил қилди. Таҳлил учун болалар клиник аломатлари асосида 2 гуруҳга ажратилди. Контрол гуруҳ ёш, жинс, қўлланилган дори ва асосий ташхис бўйича мувофиқ келди. Ҳеч бир бемор краниал нурланиш олмаган.

Натижалар таҳлилида ХИПН (химиоиндуцирланган полинейропатия) клиник аломатлари ёрқин бўлган гуруҳда *red-mTNS* ўртача балл 31 ни ташкил этган, клиник аломатлари ёрқин бўлмаган гуруҳда эса 21 балл бўлган.

5-жадвал.

Беморлар гуруҳлари ва контрол гуруҳдаги *red-mTNS* баллларини умумий таққосланиши

Субъектив белгилар	ХИПН клиник аломатлари ёрқин (n=20)	ХИПН клиник аломатлари ёрқин эмас (n=20), % дефицит билан
Сенсор белгилар	14 (70%)	11 (55%)
Функционал симптомлар	15 (75%)*	11 (55%)
Вегетатив симптомлар	14 (70%)*	10 (50%)
Тактил сезги	12 (60%)	6 (30%)

Клиник текширув:

Белги	ХИПН клиник аломатлари ёрқин (n= 20)	ХИПН клиник аломатлари ёрқин эмас (n=20), % дефицит билан
Ўткир/қаттиқ жисм билан шиддатли уқалаш	11 (55%)	7 (35%)
Вибрацион сезги	9 (55%)	7 (35%)
Мушак кучи	13 (65%)**	5 (25%)
Чуқур периостал рефлекслар	15 (75%)**	8 (40%)

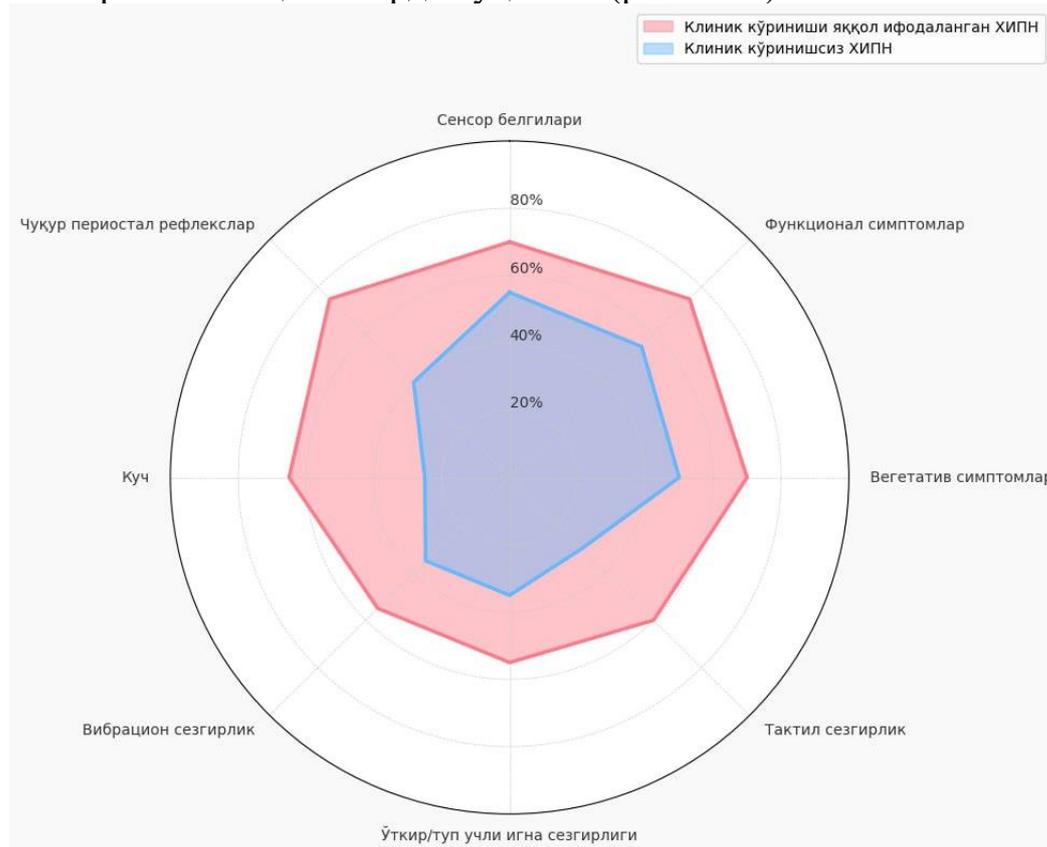
* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

Жадвалдан кўриниб турибдики, 1-гуруҳда (ХИПН клиник аломатлари ёрқин) полинейропатиянинг субъектив ҳамда клиник белгиларининг барчаси статистик жиҳатдан аниқ кўпроқ қайд этилган. Текширув мобайнида биз ўткир лейкозли болаларда субъектив симптомлар бир неча саволлар орқали баҳоланиб, жавоблар балл тизимига кўра белгиланган: осон - 0 балл, енгил қийинчилик - 1 балл, анча қийин - 2 балл, ёрдамга муҳтож - 3 балл, ҳеч нарса қила олмайман - 4 балл. 1-гурҳ болаларида функционал симптомлар статистик жиҳатдан кўпроқ қайд этилган. 2-гурҳда эса 9 нафар болаларда “тугмаларни

тақиш” каби кундалик ҳаракатларда қийинчиликлар кузатилмаган ва ёрдамга муҳтожлар бўлмаган.

Клиник-неврологик текширувда мушкалар кучи, пай рефлекслари, сезги ўзгаришлари гуруҳлар орасида тахлили ўтказилди.

2-расмда гуруҳлар ўртасидаги фоизларнинг солиштирилиши келтирилган. ХИПН клиник аломатлари яққол болаларда функционал (75%), вегетатив (70%) ва сенсор (70%) белгилари аниқ юқори бўлган. Шунингдек, клиник текширувда тактил сезувчанлик 60%, ўткир/қаттиқ жисм билан уқалаш 55%, вибрацион сезувчанлик 55%, мушак кучи 65%, чуқур периостал рефлекслар эса 75% ҳолатларда йўқолган ($p < 0.001$).



Расм - 2. Гуруҳлар ўртасидаги солиштира тавсиф фоизларда.

Ишончлилик: $red-mTNS$ тестининг ички мувофиқлиги Кронбах альфа коэффиценти 0.76 бўлиб, у ишончли деб ҳисобланади.

Диссертациянинг олтинчи боби «Ўткир лейкомия билан оғриган болаларда нейрорадиология, патоморфологик ва клиник-лаборатория текширувларининг аҳамиятини баҳолаш» да қуйидаги масалалар ўрганилган.

Диагноз қўйиш мақсадида барча болаларга бош ва орқа мианинг контрастли МРТ текшируви ўтказилган, заруратга кўра бир неча маротаба динамикада ҳамда ҳар бир терапия босқичидан олдин қўлланилган. Ўткир лейкозли болаларда бош мианинг МРТ маълумотлари ўрганилганда уч гуруҳ орасида сезиларли фарқлар аниқланди, бу маълумотлар 6-жадвалда акс эттирилган.

Хусусан, 3-гурух беморларининг катта қисмида (69,4%) кўрсаткичлар норма доирасида бўлган, бу 1 ва 2-гурухлар (муҳокама қилинган натижалар фақат 23,5% ва 23,8%) билан статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ қилади ($p < 0,001$).

6-жадвал

Бош миянинг контрастли МРТ натижаларини таҳлил қилиш

МРТ натижалари	1-группа	2-группа	3-группа	Жами	Р қиймати
Нормада	12 (23,5%)	36 (23,8%)	25 (69,4%)	73 (30,7%)	<0,001*
Оқ моддада ўчоқли зарарланиш	2 (3,9%)	11 (7,3%)	1 (2,8%)	14 (5,9%)	0,468
Диффуз ўчоқ зарарланиш/ токсик лейкоэнцефалопатия	1 (2%)	21 (13,9%)	1 (2,8%)	23 (9,7%)	0,055*
Ўртача атрофия	6 (11,8%)	5 (3,3%)	1 (2,8%)	12 (5%)	0,046*
Ярқин атрофия	0	3 (2%)	0	3 (1,3%)	0,417
Глиоз	2 (3,9%)	8 (5,3%)	0	10 (4,2%)	0,361
Ишемия	8 (15,7%)	2 (1,3%)	0	10 (4,2%)	0,029*
Геморрагия	3 (5,9%)	0	0	3 (1,3%)	0,004*
Энцефалит	2 (3,9%)	2 (1,3%)	0	4 (1,7%)	0,32
PRES/СЗОЭ	0	4 (2,6%)	0	4 (1,7%)	0,31
Гиппокамп инфаркти	0	1 (0,7%)	0	1 (0,4%)	0,749
Кальцификатлар	0	2 (1,3%)	0	2 (0,8%)	0,559
Текширув ўтказилмаган	8 (15,7%)	21 (13,9%)	2 (5,6%)	31 (12%)	0,334

* – статистик аҳамиятли кўрсаткичларнинг фарқи ($p < 0,05$).

3-гурух беморларида бош мияда химиотерапия ва инфекция таъсирига боғлиқ яққол тузилма ўзгаришлари кузатилмаган, бу уларнинг клиник симптоматикасига тўғри келади. 1 ва 2-гурухларда марказий нерв тизимида ўчоқли ўзгаришлар кўпроқ учраган ва бу беморларда ўткир ҳамда ўткир ости неврологик асоратлар билан боғлиқ бўлган. Энг яққол оқ модда ўзгаришлари, жумладан ўчоқли ва диффуз зарарланишлар 2-гурухда аниқланган. Диффуз оқ модда зарарланиши 2-гурухда 21 нафар беморда (13,9%) қайд этилган, 1 ва 3-гурухларда бу кўрсаткичлар мос равишда 2% ва 2,8% ($p=0,065$). Радиологлар буни токсик лейкоэнцефалопатия ёки лейкодистрофия деб баҳолашган.

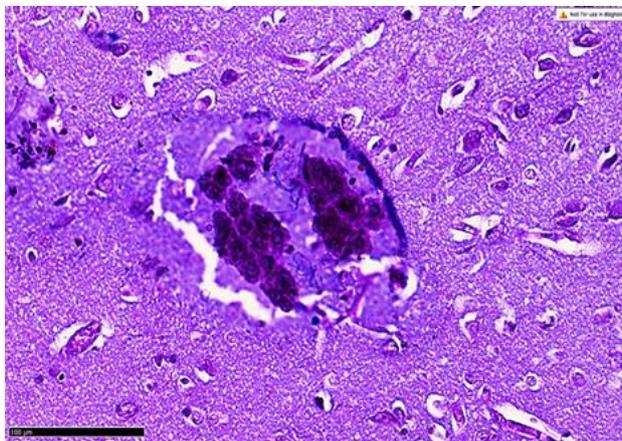
Ўчоқли зарарланишлар ҳам 2-гурухда кўпроқ учраган (7,3%), аммо статистик жиҳатдан фарқсиз ($p=0,468$). 3-гурухдаги болаларда ўчоқли оқ модда ўзгаришлари неврологик ёки нейропсихологик бузилишлар билан боғлиқ бўлмаган, гарчи уларга қўлланилган терапия бошқалардан фарқ қилмаган. Бу маълумотлар 2-гурухда терапиянинг кучли таъсири ёки касалликнинг узоқ давом этганлигига далолат қилиши мумкин.

Токсик лейкоэнцефалопатия, кимётерапия асорати сифатида, фақат 2-гурухда, яъни неврологик асоратлар келтириб чиқарувчи беморларда статистик жиҳатдан кўпроқ қайд этилган, бу метотрексатнинг оқ моддага зарарли таъсирини кўрсатади. Шунингдек, глиоз ўзгаришлари ҳам 2-гурухда

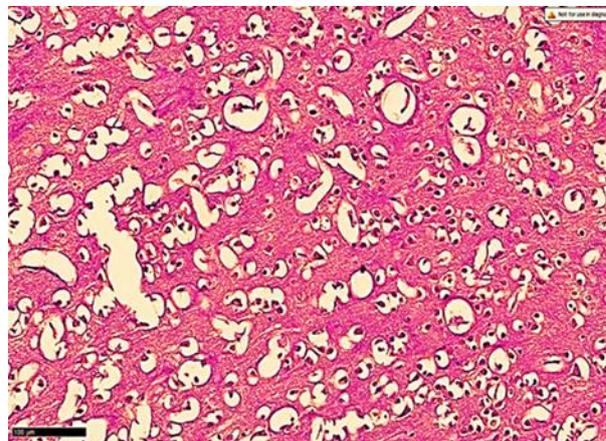
кўпроқ учраган (8,5%), аммо 1-гурухда ҳам 3,9% ҳолатда қайд этилган, бу патогенетик механизмларнинг ўхшашлигини кўрсатади ($p=0,361$).

Ишемик ўзгаришлар 1-гурухда (15,7%) аниқ статистик жиҳатдан кўпроқ бўлган, 3-гурухда эса бундай ўзгаришлар кузатилмаган ($p=0,029$). Бу ишемик ўзгаришлар асосий касаллик билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатди, чунки бласт хужайралар томирларни тўсиши натижасида бош миёда ишемия пайдо бўлади.

ЎМЛ дан нобуд бўлган болаларни бош миёсини гистоморфологик текширув ўтказилганда марказий нерв тизимидаги морфологик ўзгаришларнинг асосий сусбтрати бу майда калибрли томирларни бластли микротромбози, тўқимада ўткир гемодинамик бузилишлар сабабли юзага келган интерстициал шишлар: периваскуляр, перицеллюляр кўринишда, пўстлоқ ости марказида пирмидал хужайраларда дегенератив ва некробиотик ўзгаришлар ва бош миёнинг барча сохаларида ўчоқли ва мултифокал қон қуйилишларнинг юзага келганлиги аниқланди.



3-расм. Бош миё: ЎМЛ. 1 - гурух. Бош миё чакка бўлаги қон томирлари бўшлиғида бласт хужайраларидан иборат тромб (1), периваскуляр шишлар ва некробиоз (2) аниқланди. Оқ моддада интерстициал шишлар (3) аниқланди. Бўёк Г.Э. Ўлчами 40x10.



4-расм. Бош миё: ЎМЛ, 2-гурух, полихимиотерапиянинг 3 курсидан сўнг. Бош миё тепа-чакка соҳасида массив перицеллюляр шиш, бош миё оқ моддасида эозинофил пушти-қизил ўчоқлар, улар оқ модданинг дегенерациясига хос бўлиб, глиал чандикли зоналар ҳисобланади. Бўёк Г.Э. Ўлчами 4x10.

ЎМЛ оқибатида вафот этган болаларда ПХТ курси ўтказилгандан сўнг морфологик жиҳатдан бош миё тўқималарида массив апоптоз ва бласт хужайраларининг некрози содир бўлади, барча қон томирларида флогоген омиллар ва ситокинлар секрецияси ошади, бу эса қон томирларининг тизимли реакциясига, яъни майда калибрли томирларнинг массив кенгайишига олиб келади, бу эса қон босимининг пасайишига олиб келади, буни бош миёда гемодинамик бузилишларнинг пайдо бўлиши сифатида талқин қилиш керак.

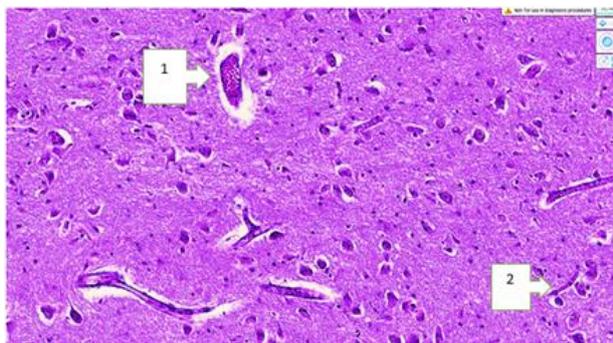
Кўп аъзолар етишмовчилиги фонида бош миёни гистологик текширишда индукцион терапия ва консолидация курсларини олган беморларда морфологик субстрат сифатида резистент сепсис фонида перицеллюляр

шишларнинг тез ривожланиши кузатилди, бу химиотерапиянинг токсик таъсирини кўрсатади.

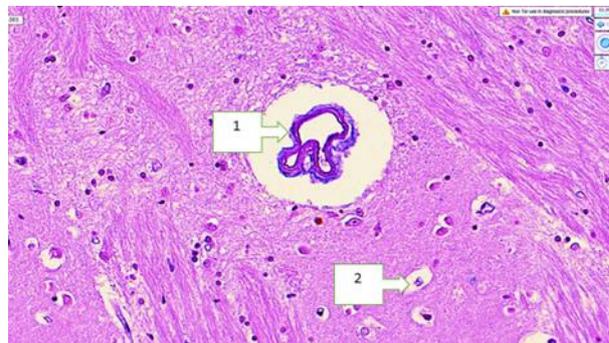
Ўткир лимфобласт лейкозларда кимётерапия қабул қилмаган болаларда морфологик текширувда асосий/қуйидаги ўзгаришлар кузатилди: тўр парда билан қопланган мия тўқимасида майда калибрли томирларда ва капиллярларда тўлақонлик, бласт тромблар, томир ичи гемолизи, баъзан эса периваскуляр гемолиз ўчоқлари ва энцефаломалаяция белгилари (оқ модданинг юмшаши) кузатилди.

Шундай қилиб, ўткир лимфобласт лейкозни полихимиотерапия билан даволашдан кейинги даврда бласт хужайраларининг массив апоптози ва некрози барча қон томирларида коллапсни келтириб чиқарганлиги аниқланди, 3 та ҳолатда цитокин бўрони пайдо бўлди, натижада қон томирларининг тизимли жавоби ривожланди.

Бироқ, тўқима тузилиши ва қон томир бўшлиғида бласт хужайралари деярли аниқланмаганлиги ва морфологик белгиларнинг ривожланиши билан тўқима перфузияси индексининг пасайиши давом этганлиги аниқланди.



Расм-5. Бемор Б., 8 ёш. ЎЛЛ. Бош мия тўқимаси. Томирлар қонга тўлиб туради, бош мия пўстлоғи шишади, мия моддасида дистрофик ўзгаришлар пайдо бўлади. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 40x10.



Расм-6. Бемор 7 ёш, ЎЛЛ билан оғриган бемор полихимиотерапия олган. Бош миянинг қулранг моддасида майда калибрли томирлар коллапси кузатилади (1). Хужайралар атрофида интерстициал шишлар ва глиал хужайраларда дистрофик ўзгаришлар аниқланади (2). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 10x10.

Бизнинг тадқиқ этиладиган гуруҳларда асосий қисмини ЎЛЛ билан касалланган болалар (84%) ташкил этди ва химиотерапия оқибатида неврологик симптоматикаси бўлган болалар — 63,4%. Статистик жиҳатдан ишончли фарқ ($\chi^2 = 23,352$; $p = 0,001$) билан рецидив хавфи ўрта гуруҳга кирувчи беморлар устунлик қилди — 58,9%, кейин юқори хавф гуруҳи — 27,7%, ва стандарт хавф гуруҳи — 12,1% ҳадда ташкил этди. Тадқиқ этилган гуруҳларда рецидив хавфи юқори бўлиш ҳолати химиотерапия оқибатларига дучор бўлган болалар гуруҳида устун бўлди. Касаллик хавфи категорияси билан статистик жиҳатдан аҳамиятли боғланиш аниқланди: иккинчи гуруҳда ($p > 0,001$) рецидив ривожланишининг юқори хавф гуруҳига кирадиган болалар кўпроқ учраган.

Асосий касалликка қараб гуруҳларда киёсий тавсиф

<i>Тилы:</i>	1- гуруҳ	2- гуруҳ	3 гуруҳ	Жами	X и- квадр ат	р - value
лейкоз турлари:	38	135	27	200	0,027	0,4
ЎЛЛ	(16%)	(56.7%)	(11.3%)	(84.0%)		
ЎМЛ	11	11	7	29		
	(4.6%)	(4.6%)	(2.9%)	(12.2%)		
ЎПЛ	2	5	2	9		
	(0.8%)	(2.1%)	(0.8%)	(3.8%)		
ЎЛЛ: хавф категорияси юқори хавф	21	33	8	62		
оралиқ хавф	18	99	15	132		
	(8.0%)	(44.2%)	(6.7%)	(58.9%)		
стандарт хавф	7	11	9	27		
	(3.1%)	(4.9%)	(4.0%)	(12.1%)		
F-оралиқ	1	1	1	3		
	(0.4%)	(0.4%)	(0.4%)	(1.3%)		
Цитогенети ка:	9	11	1	21	6,719	0,0
t(9,22)	(18,0%)	(4,9%)	(0,4%)	(24%)		
t(11,14)_t(4, 14)_t(14,20)	0	1	0	1		
	(0,0%)	(0,4%)	(0,0%)	(0,4%)		
t(8;21)	4	4	3	11		
	(1,7%)	(1,7%)	(1,3%)	(4,6%)		
t(12,21)	2	8	1	11		
	(0,8%)	(3,4%)	(0,4%)	(4,6%)		
t(4,11)	2	2	0	4		
	(0,8%)	(0,8%)	(0,0%)	(1,7%)		
t(3,8)	0	1	0	1		
p(13.11)	(0,0%)	(0,4%)	(0,0%)	(0,4%)		
Стратеф транслокац топилмаган	15	58	14	86		
	(6,3%)	(24,3%)	(5,9%)	(36,1%)		
t(15,17)PM L_RARA, q24/q21	2	5	2	9		
	(0,8%)	(2,1%)	(0,8%)	(3,8%)		
t(1,19)	0	1	1	2		
	(0,0%)	(0,4%)	(0,4%)	(0,8%)		
t(12,22)	1	0	0	1		
	(0,4%)	(0,0%)	(0,0%)	(0,4%)		
t(11,14)_t(4, 14)_t(14,20)	0	1	0	1		
	(0,0%)	(0,4%)	(0,0%)	(0,4%)		
Иммунофен отипиров: В лимфобл	32	124	22	178	0,458	0,2
	(14,4%)	(55,9%)	(9,9%)	(80,2%)		
T лимфобл	6	11	4	21		
	(2,7%)	(5,0%)	(1,8%)	(9,5%)		
M4	3	4	2	9		
	(1,4%)	(1,8%)	(0,9%)	(4,1%)		
M2	3	3	4	10		
	(1,4%)	(1,4%)	(1,8%)	(4,5%)		

M7	0 (0,0%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)		
M5	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)		

Бизнинг ишда энг кўп учраган ўткир лейкоз — ЎЛЛ, у 10 ёшгача бўлган болаларда статистик жиҳатдан кўпроқ учраган. Хавф гуруҳларини солиштириш натижалари бўйича барча гуруҳларда рецидивнинг ўрта хавф гуруҳига кирувчи болалар устунлик қилди — 58,9 %, бу хорижий адабиётлар билан мувофиқ. Кейин, юқори хавф — 27,7 %, ва стандарт хавф — 12,1 %. Неврологик асоратлар билан иммунофенотипга корреляция қилганда, Т-ОЛЛ ва М4 вариантыдаги ОМЛ бўлган болаларда асаб тизими асоратлари статистик жиҳатдан кўпроқ учраган.

87 та беморда (36,5 %) t(12;21), (9;22), (4;11) каби стратификацияланувчи транслокациялар аниқланмаган. t(9;22) транслокацияси — BCR/ABL химер ген 21 та пациентда (24 %) учраган, бу хорижий ва миллий адабиётлар билан мувофиқ. ($\chi^2 = 16,719$; $p = 0,05$). Биринчи гуруҳда бу транслокация 18 % ни ташкил этган, иккинчи гуруҳда 4,9 % ва учинчи гуруҳда 0,4 %. Бизнинг тадқиқотда t(12;21) транслокацияси 4,6 % да учраган, асосий қисм — 3,4 % иккинчи гуруҳга тўғри келади. ОМЛ учун характерли t(8;21) транслокацияси 4,6 % да учраган, бу ҳам миллий адабиётлар билан мос ва молиявий жиҳатдан яхши прогнозга эга. PML_RARA химер ген, t(15;17) транслокацияси 3,8 % да кузатилган, бу фақат ўткир промиелоцитар лейкозда учрайди ва барча гуруҳларда статистик жиҳатдан ишончли фарқсиз ($\chi^2 = 20,458$; $p = 0,25$).

8-жадвал

Гуруҳларда инициал гиперлейкоцитоз, бластлар ва минимал қолдиқ касаллик таҳлиллари

	1- группа	2- группа	3 группа	Всего	X ² и- квдр ат	- valu e
Инициал гиперлейкоцитоз <10	21 (42,0%)	64 (43,8%)	12 (34,3%)	97 (42,0%)	0,01	
>=10 <30	5 (10,0%)	26 (17,8%)	11 (31,4%)	42 (18,2%)		
>=30 <100	9 (18,0%)	39 (26,7%)	6 (17,1%)	54 (23,4%)		
>=100	15 (30,0%)	17 (11,6%)	6 (17,1%)	38 (16,5%)		
Суюк илигида бластлар миклори бласты <5	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)		
>=5 <30	3 (42,9%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)		

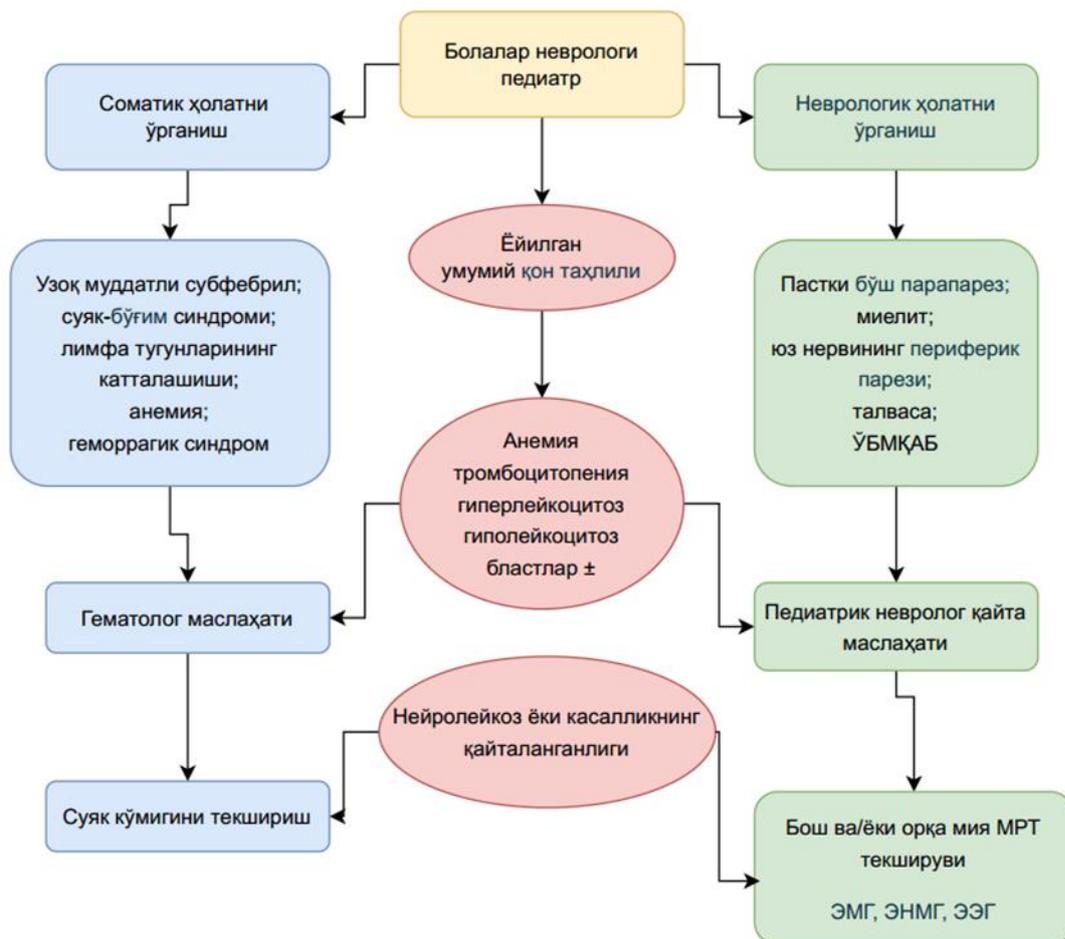
>=30 <50	3 (27,3%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	11 (100,0%)
<50<80	12 (25,0%)	30 (62,5%)	6 (12,5%)	48 (100,0%)
>80=100	31 (19,7%)	103 (65,6%)	23 (14,6%)	157 (100,0%)
МҚК				
мусбат	69,2 %	35,7%	21,1%	
манфий	30,8 %	60,7%	78,9%	

Биз бемор касалхонага келгандаги инициал лейкоцитозни тадқиқ қилганда, гуруҳларда лейкоцитлар < 10 миқдорида бўлиш ҳолати барча ҳолатларнинг 42 % да учраган. Инициал лейкоцитоз $\geq 30 < 100$ ҳолатлар статистик жиҳатдан ишончли фарқ билан ($\chi^2 = 15,379$; $p = 0,018$) иккинчи гуруҳда 16,9 % ни ташкил этиб, бу химиотерапия оқибатида неврологик симптоматикага эга бўлган беморларда бошланғич оғир ҳолатни кўрсатади. 16,5 % болаларда инициал лейкоцитоз ≥ 100 миңдан юқори бўлган ва бу ҳолат ўткир лейкозларда салбий оқибат билан боғлиқлиги аниқланган.

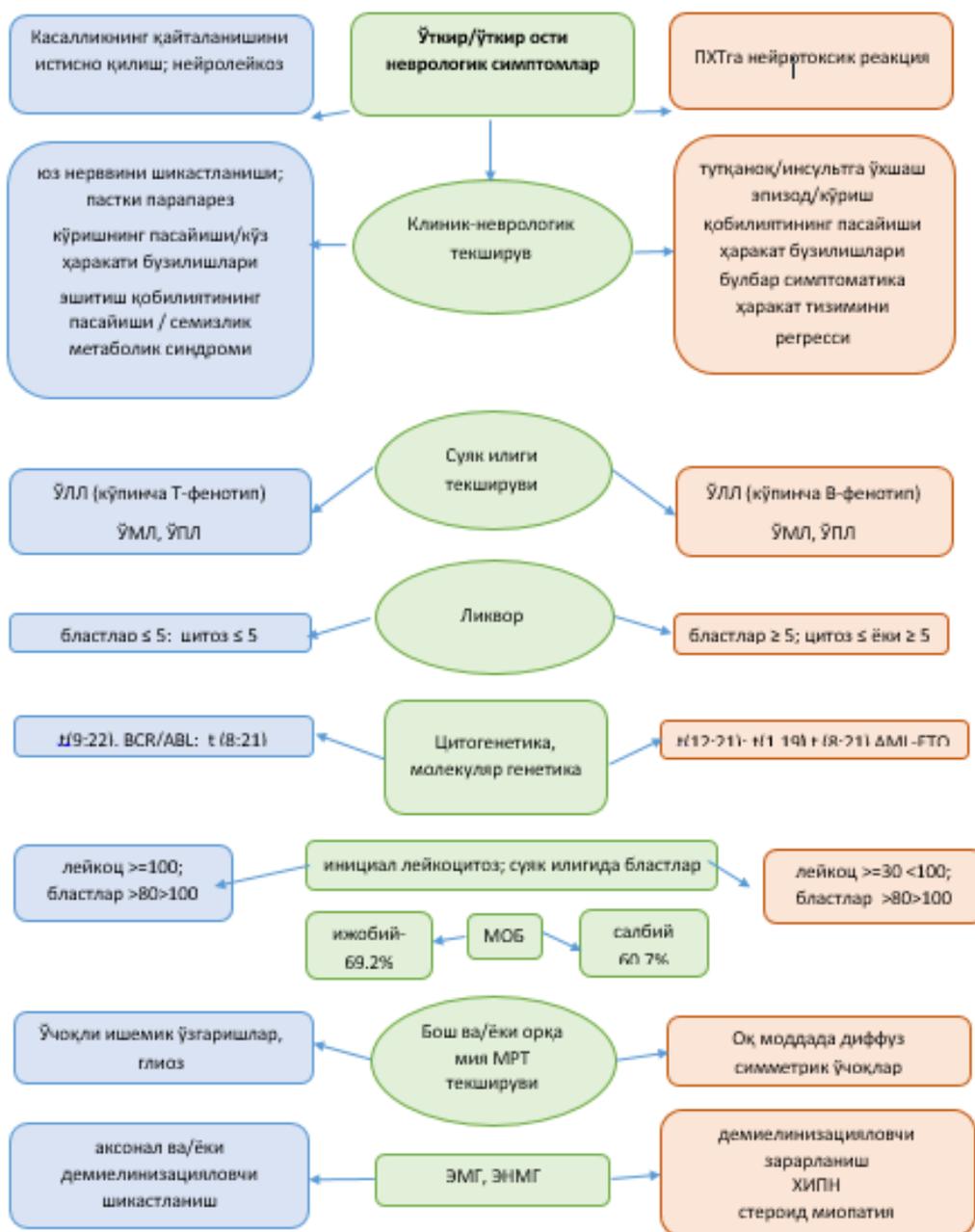
Касалхонага ётқизилганда суяк кўмигидаги бластлар сонини таҳлил қилиш гуруҳларда сезиларли фарқни кўрсатмади. 157 ҳолатда $>80=100$ ҳолатда суяк кўмигида бластларнинг юқори фоизи кузатилди.

МҚК - минимал қолдиқ касаллик бу бемор организмида ўсма ҳужайраларининг стандарт ситологик усуллар билан аниқланмайдиган миқдорда сақланиб қолиши. МҚК индукцион терапия охирида фловситрометрия билан баҳоланди. Клиник-гематологик ремиссиянинг асосий белгиларидан бири сифатида минимал қолдиқ касаллик бизнинг тадқиқотимизда статистик жиҳатдан сезиларли фарқни кўрсатди ($p > 0,001$). Шундай қилиб, ўзига хос шикастланиш ва касалликнинг қайталаниши бўлган 1-гуруҳда 69,2% ҳолларда мусбат МОБ кузатилган ва неврологик асоратларсиз 3-гуруҳда 21,1% ҳолларда кузатилган, бу асаб тизимининг бирламчи шикастланиши бўлган болаларнинг энг катта заифлигини кўрсатади.

БИРЛАМЧИ БЎҒИН ДАРАЖАСИДА АСАБ ТИЗИМИНИНГ ШИКАСТЛАНИШИ БИЛАН КЕЧУВЧИ ЎТКИР ЛЕЙКОЗЛАРНИ ТАШХИСЛАШ АЛГОРИТМИ



ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ ҲТКАЗИШДА НЕВРОЛОГИК АСОРАТЛАРНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ АЛГОРИТМИ



ХУЛОСАЛАР

Фан доктори (DSc) «Болалардаги гемобластозларнинг неврологик асоратлар ривожланишининг патогенетик механизмлари ва ташхисоти» мавзусидаги диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот асосида қуйидаги хулосалар чиқарилди.

1. Комплекс клиник-неврологик текширувлар ва нейрорадиологик тадқиқотлардан фойдаланиш асосида, ўткир лейкозлар структурасида неврологик асоратлар умумий ҳолатларда 27% болаларда кузатилгани аниқланди. Нейротоксик асоратлар статистик жиҳатдан ишончли равишда кўпроқ — 63,4% ҳолатларда ($p < 0,001$), специфик асаб тизими шикастланишлари — 21,4% ҳолатларда учраган. Специфик асаб тизими шикастланишлари ичида МНТ рецидивлари 9,7% ни ташкил қилганлиги аниқланди.

2. Нейротоксик асоратлар таркибида ХИПН (химиоиндуцирланган периферик нейропатия) 38,4% ($p < 0,05$), ўткир цефалгиялар — 20,5% ($p < 0,05$), метотрексатга боғлиқ лейкоэнцефалопатия — 15,2%, стероид миопатия — 15%, тутқаноқлар — 8,6% ҳолатларда кузатилди. Бу асоратлар статистик жиҳатдан ишончли равишда даволашнинг биринчи икки ойида, яъни индукция босқичида кўпроқ кузатилганлиги исботланди ($p < 0,001$).

3. Модификацияланган тотал нейропатия шкаласи (ped-mTNS) ва электронейромиография (ЭНМГ) орқали аниқланган периферик нерв тизими шикастланишлари: специфик шикастланишда аксонал, ХИПН да эса демиелинизацияланувчи шикастланишлар кузатилиши ўткир лейкозли болаларда периферик нерв тизими шикастланишининг патогенетик аҳамиятини тасдиқлайди ($p < 0,001$).

4. Бош мияни МРТ текшируви шундан далолат бердики, асосий касаллик сабабли неврологик асоратларга эга бўлган беморлар гуруҳида ишемия ва глиоз каби ўчоқли ўзгаришлар устунлик қилган ($p < 0,05$), химиотерапия сабабли неврологик асоратлар ривожланган беморларда оқ модданинг диффуз ва симметрик зарарланиши, шунингдек, пўстлоқ ости тугунлар ва гиппокампадаги шикастланишлар аниқланган. ($p < 0,001$).

5. Патоморфологик таҳлилда химиотерапия олмаган болаларда бластларни лейкомик инфильтрацияси аниқланди; химиотерапия олган беморларда ҳар бир даволаш босқичида бластлар сонини камайиши фонида миянинг оқ моддасида кўпол, симметрик ва дистрофик ўзгаришлар кузатилган ($p < 0,001$).

6. Юқори рецидив хавфига, шунингдек, инициал гиперлейкоцитоз, BCR/ABL онкогени ва t(9;22) транслокациясига эга болаларда салбий прогноз ва юқори ўлим ҳолатлари статистик жиҳатдан ишончли равишда кўпроқ ($p < 0,001$) кузатилган. Бу ҳолат ўрта ва стандарт хавф гуруҳларига нисбатан сезиларли фарқ билан намоён бўлганлиги аниқланди.

7. Болаларда ўткир лейкозда неврологик асоратларни ташхислаш ва патогенетик механизмлари асосида ушбу асоратларни эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди. Алгоритм амалиётда синовдан ўтказилди ва юқори клиник самарадорликни кўрсатиб, неврологик асоратларни эрта босқичда аниқлаш, қиёсий ташхислаш ва беморлар ногиронлигини олдини олиш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ПРИ ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ
РАБОТНИКОВ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

МИРЗАЕВА ДИЛНОЗА ФАРХАДОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С
ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2023.2. DSc/Tib854

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

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

Научный консультант: **Шамансуров Шаанвар Шамуратович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Рахимбаева Гульнара Саттаровна**
доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович
доктор медицинских наук, профессор (Российская Федерация)

Исхаков Элдор Джасурович
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: **Самаркандский Государственный Медицинский Университет**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (зарегистрирована за №___). Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул.Паркентская, 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2025 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, кандидат медицинских наук, доцент

Н.А.Аликулова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Гемобластозы составляют значительную часть онкологических заболеваний детского возраста, что приводит к увеличению показателей ранней инвалидизации и смертности молодого поколения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2017 году на Ассамблее Организации Объединенных Наций была принята резолюция "Профилактика онкологических заболеваний у детей и борьба с ним в контексте комплексного подхода"⁴. В настоящее время, по данным Объединенного общества рака крови и Американского онкологического общества, острый лейкоз является наиболее распространенным видом рака среди детей и подростков, составляя 33% всех онкологических заболеваний и являясь причиной смерти 31% детей в возрасте 0-14 лет. Совершенствование патогенетических механизмов развития неврологических осложнений у детей с острым лейкозом, подходов к ранней диагностике и дифференциальной диагностике является актуальной проблемой.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение этиологии, патогенеза и клинической картины неврологических осложнений у детей с гемобластозами. В связи с этим раннее выявление неврологических осложнений при острых гемобластозах, их дифференциальная диагностика, патогенетические механизмы развития неврологических осложнений, современный подход к диагностике патоморфологических изменений и нейротоксических осложнений, а также разработка мер ранней профилактики возможных осложнений у пациентов являются актуальными вопросами. Ранняя диагностика, дифференциальная диагностика и совершенствование на основе выявления клинических, неврологических и патогенетических аспектов неврологических осложнений при гемобластозах имеет особое значение.

В нашей стране в системе здравоохранения проводятся масштабные и целенаправленные мероприятия, которые направлены на кардинальное улучшение качества медицинских услуг, диагностики, профилактики и лечения заболеваний нервной системы среди детей определены задачи «...организация и совершенствование оказания квалифицированной специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, а также медицинской реабилитации детей, страдающих онкологическими, гематологическими, иммунологическими и орфанными (в части детской онкологии, гематологии и иммунологии) заболеваниями ...»⁵. Данные задачи способствуют сократить частоту инвалидности и показателей

⁴ Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.

⁵ Постановление Президента РУз от 21 мая 2024 года №ПП-183 «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания медицинской помощи детям, страдающим онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями»

смертности среди детей за счет совершенствования и использования современных технологий при разработке профилактических мер, направленных на оптимизацию диагностики и изучения патогенетических механизмов среди детей с поражением нервной системы, ее клинико-диагностических аспектов и течения среди детей с онко-гематологическими заболеваниями.

Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №ПП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», указ от 7 февраля 2017 года №ПП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», указ от 7 декабря 2018 года №ПП-5590 «О комплексных мерах по кардинальному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан», постановление от 30 августа 2018 года №УП-3925 «О мерах по совершенствованию оказания неврологической помощи населению», постановление от 25 января 2018 года №УП-3494 «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи», постановление от 25 мая 2021 года №УП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения», постановление от 28 мая 2021 года №ПП-5130 «О дальнейшем совершенствовании системы оказания населению гематологических и онкологических услуг», а также другие нормативно-правовые документы, связанные с данной деятельностью, ставят перед собой задачи, выполнение которых в определенной степени будет способствовать данной диссертационной работе.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁶
Ряд научных исследований, направленных на оптимизацию вопросов диагностики, механизмов патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения неврологических осложнений при острых лейкозах, проводится в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: медицинские исследовательские центры и госпитали США и Европы St. Jude Children Research Hospital (США); Dana-Farber Cancer Institute (США); Медицинский колледж Висконсина (США); Blood Center of Wisconsin (США); University of Florida (США); Harvard Medical School (США); University of Vermont, Burlington, Charité University Hospital - Berlin (Германия), Institute of Child Health (Великобритания); Ригшпиталет (Германия); Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (Россия); Научно-практический центр детской онкологии, гематологии и

⁶ Обзор международных исследований по теме диссертации оформлен на основании следующих сайтов <https://www.stjude.org/>, https://www.dana-farber.org/?utm_source=google&utm_medium=organic&utm_content=mainprofile&utm_campaign=googlemybusiness, <https://www.mcw.edu/>, <https://www.ufl.edu/>, <https://hms.harvard.edu/>, <https://www.uvm.edu/>, <https://www.charite.de/>, <https://www.ucl.ac.uk/child-health/>, <https://www.rigshospitalet.dk/>, <https://fnkc.ru/>

клинической иммунологии (Узбекистан); Национальный детский центр (Узбекистан).

На основе проведенных научных исследований по ранней диагностике, патогенетическим механизмам, клинико-диагностическим аспектам неврологических осложнений при острых лейкозах у детей получен ряд научных результатов, в том числе: ученые медицинского центра Университета Мехико определили типы неврологических проявлений у детей с острым лейкозом в зависимости от возраста и пола при ретроспективном обследовании (Centro Médico Nacional, Мексика); при терапии детей с острым лимфобластным лейкозом выявили острое поражение центральной нервной системы которые встречались в первые месяцы жизни, а также доказано, что нейротоксические реакции чаще встречались у пациентов с поражением центральной нервной системы на момент постановки диагноза (University of Helsinki, Финляндия); у больных с острым лейкозом при лечении по 2 разным протоколам нейротоксический эффект наблюдался в статистически одинаковой степени, что доказывает высокую нейротоксичность химических препаратов (Santobono-Pausilipon Hospital, Италия); наиболее частыми осложнениями у детей с различными формами лейкемии являются интракраниальные кровоизлияния и рецидивы заболевания, менингиты/менингоэнцефалиты, первичное поражение центральной нервной системы, церебральные атрофии и нейропатии. (King George Medical University, Индия); в другом исследовании доказана эффективность ранней интенсификации, при которой снижается частота развития неврологических осложнений и вероятность обхода облучения у пациентов (St. Jude Children's Research Hospital, США); показано, что добавление длительной L-аспарагиназной терапии приводит к улучшению исхода заболевания у пациентов с Т-ОЛЛ (Charité University Hospital, Голландия); доказано интратекальное применение метотрексата в высоких дозах для профилактики нейролейкоза у больных острым лейкозом (Institute of Child Health, Великобритания); доказаны результаты по оптимизации лечения ОМЛ и ОЛЛ у детей с острым лейкозом, применению новых протоколов, профилактике случаев нейролейкоза и совершенствованию трансплантации (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Россия); доказано снижение смертности, профилактика инфекционных осложнений и снижение степени инвалидизации путем оптимизации лечения у детей с острым лейкозом (Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Узбекистан).

На сегодняшний день во всем мире проводится ряд научных исследований по диагностике, дифференциальной диагностике и научному обоснованию патогенетических механизмов неврологических осложнений при острых лейкозах, в том числе по следующим приоритетным направлениям: определение патогенетических механизмов формирования заболеваний головного мозга у детей и подростков с острым лейкозом, научное обоснование совершенствования ранней диагностики и дифференциальной диагностики, в том числе: разработка схем ранней диагностики и выбор адекватных методов дифференциальной диагностики церебральных осложнений.

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день одной из проблем является высокая частота неврологических осложнений и последствий, а также смертности и инвалидности. Проведен ряд научных исследований, направленных на изучение распространенности, клинических аспектов, ранней диагностики неврологических осложнений у детей с острым лейкозом, в том числе проведено несколько исследований, связанных с дополнительным применением интратекального метотрексата и внедрением лучевой терапии головного мозга. По данным учёных исследователей из США (Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. 2017), а также исследования ведущих научных центров мира, которым удалось снизить 5-летнюю выживаемость более 80% и рецидивы ЦНС, посвящены научному поиску диагностики и патогенеза неврологических осложнений. Такие результаты были достигнуты за счет внедрения современных программ полихимиотерапии (ПХТ) (Румянцев А.Г., 2015; Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., 2021). При изучении детей с неврологическими осложнениями было доказано, что наиболее частыми симптомами являются специфическая инфильтрация центральной нервной системы, судороги, первичная головная боль и нейропатии. Также у пациентов с неврологическими проявлениями был высокий уровень смертности (Kruz-Chávez, D.A.; Lopes-Perez, VJ, 2022). Выявлена низкая частота встречаемости гипердиплоидии (5%) и высокая частота сцепления гена BCR-ABL (20%) при остром лимфобластном лейкозе в детском возрасте. Доказано, что ни один другой ген, кроме ассоциации гена BCR-ABL, не связан с неблагоприятным прогнозом. Доказано, что выявление генетических изменений при постановке диагноза очень важно для правильного понимания и эффективного лечения ОЛЛ (Aakash Pandita, Rekha Narish и др. 2015).

В Республике Узбекистан в исследовании у больных острым лимфобластным лейкозом был исследован химерный онкоген BCR/ABL p190 и было обнаружено, что у пациентов, содержащих этот ген, при добавлении препарата Гливек в протокол лечения наблюдалась клиническая и гематологическая ремиссия в 8 раз чаще (Ж.Д. Худжахмедова, 2019). У пациентов с острым лимфобластным лейкозом в группе высокого риска в стандартных протоколах химиотерапии ранние рецидивы встречаются в 2 раза чаще, чем у пациентов со стандартной группой риска (Х.Я. Каримов, 2018). Доказана возможность эффективной профилактики нейролейкоза без применения краниального облучения с помощью дополнительных люмбальных пункций 3-мя цитостатическими препаратами (всего 13,8% ЦНС рецидивов) без увеличения количества неврологических осложнений (Ибрагимов С.З., 2022).

Несмотря на огромные усилия мирового сообщества, направленные на борьбу с детской онкогематологией и его последствиями, а также имеющиеся существенные достижения в данной области, целый ряд вопросов до сих пор остается спорным и неясным, требуя дальнейшего изучения. В связи с этим совершенствование подходов к ранней диагностике, изучению

патогенетических механизмов развития неврологических осложнений у детей при острых лейкозах актуально и практически значимо.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план НИР Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников «Неврологические осложнения у детей при острых гемобластозах», и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в республике (2023-2026гг.).

Целью исследования на основе анализа клинико-неврологических проявлений и изучения патогенетических механизмов неврологических осложнений у детей с острым лейкозом усовершенствовать критерии ранней диагностики и ведения пациентов.

Задачи исследования:

Провести сравнительную оценку семиотики, клинических синдромов неврологических осложнений между индуцированными основным заболеванием и последствиями токсического воздействия химиопрепаратов и выявить их частоту у детей с острым лейкозом.

Провести анализ педиатрической модифицированной тотальной шкалы нейропатии red-m TNS для выявления химиоиндуцированных периферических полинейропатий (ХИПН) у детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию с определением степени тяжести.

Оценить факторы риска нейрорлейкемии в зависимости от исходных параметров и цитогенетического профиля.

Анализ и корреляция результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ), как при первичных, так и при вторичных неврологических осложнениях у детей с острыми лейкозами.

Изучить и провести дифференциацию патоморфологического (гистологического) исследования головного мозга у детей с острым лейкозом, до и после полихимиотерапии, с проведением дифференциации между ними.

На основе анализа взаимосвязи клинико-неврологических, нейрорадиологических, цитогенетических, генетических и патоморфологических данных предложить критерии раннего выявления неврологических нарушений при острых лейкозах и усовершенствовать дифференциально-диагностические мероприятия при острых лейкозах у детей с неврологическими осложнениями.

Объектом исследования явились 238 пациентов с установленным диагнозом «Острый лейкоз» от 1 года до 18 лет, которые находились на стационарном лечении в Научно-практическом медицинском центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Предметом исследования явились диагностика и определение патогенетических механизмов формирования неврологических осложнений при остром лейкозе у детей - образцы периферической и венозной крови, костного мозга детей, а также нейрофизиологические, нейрорадиологические

и гистоморфологические исследования.

Методы исследования. Для решения задач и достижения целей исследования в работе были использованы в работе использованы клиничко-неврологические данные, сбор анамнеза, нейровизуализационные исследования (магнитно-резонансная томография), нейрофизиологические исследования (ЭНМГ), лабораторные исследования крови, а также гистоморфологическое исследование головного мозга.

Научная новизна исследования:

впервые установлены осложнения вследствие полихимиотерапии (химиоиндуцированная полинейропатия, миопатический синдром, метотрексатная лейкоэнцефалопатия, химический менингизм), а вследствие специфической инфильтрации наблюдали очаговые поражения как краниальных, так и периферических нервов;

впервые установлена корреляционная взаимосвязь между транслокацией и молекулярно-генетическим анализом острых миелобластных лейкозов и острых лимфобластных лейкозов с T-иммунофенотипом, в связи с преобладанием ранних и комбинированных форм рецидивов ЦНС у детей с острым лейкозом;

впервые установлено, что при патоморфологическом исследовании головного мозга у детей до полихимиотерапии наблюдаются очаги специфической инфильтрации, микротромбоза сосудов головного мозга, а у детей, вследствие химиотерапии - грубые симметричные дистрофические изменения с поражением белого вещества головного мозга, базальных ганглиев и гиппокампа;

впервые выявлено, что у детей старше 10 лет с наличием транслокации t(9;22), онкогеном BCR/ABL, инициальным гиперлейкоцитозом достоверно часто встречался нейролейкоз с поражением глубоких структур головного мозга, ассоциируясь с прогностически неблагоприятным течением и высокой летальностью;

усовершенствован подход к ранней диагностике и прогнозированию неврологических осложнений у детей с острым лейкозом в соответствии с патогенетическими механизмами на основе типа лейкоза, иммунофенотипа опухоли, транслокации, молекулярно-генетического анализа, минимального остаточной болезни (МОБ).

Практические результаты исследования состоят в следующем:

наряду со стандартными методами исследования в комплекс диагностических мероприятий для доклинической диагностики химиоиндуцированных полинейропатий, детям с ОЛ целесообразно применение модифицированной педиатрической шкалы тотальной нейропатии (red m-TNS);

доклиническое проведение МРТ головного мозга перед каждым этапом терапии позволяет раннему выявлению асимптоматического течения нейротоксических реакций у детей с ОЛ на фоне полихимиотерапии;

у детей, больных острым лейкозом, усовершенствованы критерии ранней и дифференциальной диагностики неврологических осложнений, на основе которых разработан алгоритм, охватывающий как особенности основного патологического процесса, так и последствий полихимиотерапии.

Достоверность результатов исследований обеспечена обоснованностью методологии и дизайна исследования; проведением исследования на практическом уровне; методами, адекватными предмету, цели и задачам исследования; использованием современных апробированных, корректных методов медицинской статистики; качественной и количественной оценки результатов; эффективным внедрением разработанной таблицы и использование модифицированной тотальной шкалы полинейропатии (pre-m TNS) алгоритма в практику для раннего выявления и дифференциальной диагностики неврологических осложнений у детей с острыми лейкозами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научное значение результатов исследования заключается в том, что проведенные анализы позволили разработать эффективные подходы к диагностике и изучения патогенеза неврологических осложнений у детей с гемобластозами вследствие специфической инфильтрации или последствия химиотерапии. Впервые получены данные о распространенности и систематизированы клинические характеристики неврологических осложнений у детей и подростков с острым лейкозом, включая острый миелобластный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз. Впервые будет проведена оценка поражений как ЦНС, так и периферической нервной системы на различных этапах терапии.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработанные дифференциально-диагностические критерии, а также алгоритм для раннего выявления острых лейкозов с неврологическими осложнениями на уровне первичного звена и алгоритм ранней диагностики неврологических осложнений во время проведения ПХТ у детей с гемобластомами. Разработанные дифференциально-диагностические критерии, алгоритм ранней диагностики позволят вовремя диагностировать неврологические нарушения, что, в свою очередь, приведёт к улучшению их качества жизни и социальной адаптации.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по диагностике и патогенетических механизмов неврологических осложнений у детей при острых лейкозах:

первая научная новизна: впервые установлены осложнения вследствие полихимиотерапии (химиоиндуцированная полинейропатия, миопатический синдром, метотрексатная лейкоэнцефалопатия, химический менингизм), а очаговые осложнения как краниальных, так и периферических нервов были связаны со специфической инфильтрацией. Соответствующие предложения включены в содержание методических рекомендаций «Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах» и

«Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах», утверждённые Учёным советом ЦРПКМР 26.03.2025 г. (протокол №49) и внедрены в практику приказами многопрофильного детского медицинского центра Наманганской области от 9.05.2025 года №75 и многопрофильного детского медицинского центра Бухарской области от 10.05.2025 года №127 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан №21/33 от 7.07.2025 г.). *Социальная эффективность:* ранняя диагностика и применение дифференциально - диагностической таблицы неврологических осложнений у детей вследствие острых лейкозов и ПХТ, даёт возможность своевременно заподозрить поражения как центральной, так и периферической нервной системы, вовремя провести лечение с существенным повышением эффективности комплексной медико-социальной реабилитации и при этом предотвратить инвалидизации пациента. *Экономическая эффективность:* предотвращает заражение. Экономическая эффективность научной новизны: На каждый случай профилактики и раннего выявления неврологических осложнений сэкономлено 4 551 700 сумов на одного пациента. *Вывод:* раннее выявление неврологических осложнений и проведение дифференциальной диагностики с использованием таблицы позволило сэкономить бюджетные средства до 4 551 700 сумов и внебюджетные средства (на 1 пациента).

вторая научная новизна: Впервые установлена корреляционная взаимосвязь между транслокацией и молекулярно-генетическим анализом острых миелобластных лейкозов и острых лимфобластных лейкозов с Т-иммунофенотипом, в связи с преобладанием ранних и комбинированных форм рецидивов ЦНС у детей с острым лейкозом. Соответствующие предложения включены в содержание методических рекомендаций «Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах» и «Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах», утверждённые Учёным советом ЦРПКМР 26.03.2025 г. (протокол №49) и внедрены в практику приказами многопрофильного детского медицинского центра Наманганской области от 9.05.2025 года №75 и многопрофильного детского медицинского центра Бухарской области от 10.05.2025 года №127 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан №21/33 от 7.07.2025 г.). *Социальная эффективность:* раннее обнаружение диагностика и применение дифференциально - диагностической таблицы неврологических осложнений у детей вследствие острых лейкозов и ПХТ, даёт возможность своевременно поставить клинический диагноз, провести адекватную терапию и при этом предотвратить инвалидизацию пациента. *Экономическая эффективность:* например, пациентам с I группой инвалидности государство выплачивает 1027 000 сумов, а пациентам с II группой инвалидности - 920 000 сумов. Если с помощью алгоритма раннего выявления поражений нервной

системы врач выявляет доминантный неврологический дефицит и назначает адекватную целенаправленную терапию (отмена или снижение дозы химических препаратов, нейропротективная терапия при моторном дефиците - курс работы с реабилитологом и др.), это снижает в 2 раза экономические потери, связанные с ранним выявлением поражений нервной системы при острых лейкозах в Узбекистане.

третья научная новизна: впервые установлено, что при патоморфологическом исследовании головного мозга у детей до полихимиотерапии наблюдаются очаги специфической инфильтрации, микротромбоза сосудов головного мозга, а у детей, после химиотерапии - грубые симметричные дистрофические изменения с поражением белого вещества головного мозга, базальных ганглиев и гиппокампа. Соответствующие предложения включены в содержание методических рекомендаций «Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах» и «Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах», утверждённые Учёным советом ЦРПКМР 26.03.2025 г. (протокол №49) и внедрены в практику приказами многопрофильного детского медицинского центра Наманганской области от 9.05.2025 года №75 и многопрофильного детского медицинского центра Бухарской области от 10.05.2025 года №127 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан №21/33 от 7.07.2025 г.). *Социальная эффективность:* ранняя диагностика и применение дифференциально - диагностической таблицы неврологических осложнений у детей вследствие острых лейкозов и ПХТ, даёт возможность своевременно заподозрить поражения как центральной, так и периферической нервной системы, вовремя провести лечение с существенным повышением эффективности комплексной медико-социальной реабилитации и при этом предотвратить инвалидизации пациента. *Экономическая эффективность:* практическое применение дифференциально-диагностических критериев для уточнения неврологических осложнений у детей при острых лейкозах является составной частью разработанной схемы ведения на внедрение которой позволило сэкономить на 6 993 570 сум пациентов за счёт уменьшения койка дней и дополнительных обследований. *Заключение:* ранняя диагностика и дифференциальная диагностика неврологических осложнений с применением критериев позволили сэкономить бюджетные средства и внебюджетные средства на 6 993 570 сум за счёт 1 пациента.

четвертая научная новизна впервые выявлено, что у детей старше 10 лет с наличием транслокации t (9;22), онкогеном BCR/ABL, инициальным гиперлейкоцитозом достоверно часто встречался нейролейкоз с поражением глубинных структур головного мозга, ассоциируясь с прогностически неблагоприятным течением и высокой летальностью. Соответствующие предложения включены в содержание методических рекомендаций «Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при

острых лейкозах» и «Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах», утверждённые Учёным советом ЦРПКМР 26.03.2025 г. (протокол №49) и внедрены в практику приказами многопрофильного детского медицинского центра Наманганской области от 9.05.2025 года №75 и многопрофильного детского медицинского центра Бухарской области от 10.05.2025 года №127 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан №21/33 от 7.07.2025 г.). *Социальная эффективность:* оценка предрасполагающих факторов риска в диагностике неврологических осложнений и рецидива ЦНС, даёт возможность своевременно поставить правильный диагноз, предотвратить развитие неврологических осложнений и рецидива ЦНС. *Экономическая эффективность:* практическое применение дифференциально-диагностических критериев для уточнения неврологических осложнений у детей при острых лейкозах является составной частью разработанной схемы ведения, внедрение которой позволило сэкономить сум на 4 551 700 пациентов за счёт уменьшения койка дней и дополнительных обследований. *Заключение:* ранняя диагностика и дифференциальная диагностика неврологических осложнений с применением таблицы позволили сэкономить бюджетные средства и внебюджетные средства на 4 551 700 сум за счёт 1 пациента.

пятая научная новизна: усовершенствован подход к ранней диагностике и прогнозированию неврологических осложнений у детей с острым лейкозом в соответствии с патогенетическими механизмами на основе типа лейкоза, иммунофенотипа опухоли, транслокации, молекулярно-генетического анализа, минимального остаточной болезни (МОБ). Соответствующие предложения включены в содержание методических рекомендаций «Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах» и «Педиатрическая модифицированная тотальная шкала нейропатий (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лейкозах», утверждённые Учёным советом ЦРПКМР 26.03.2025 г. (протокол №49) и внедрены в практику приказами многопрофильного детского медицинского центра Наманганской области от 9.05.2025 года №75 и многопрофильного детского медицинского центра Бухарской области от 10.05.2025 года №127 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан №21/33 от 7.07.2025 г.). *Социальная эффективность:* оценка предрасполагающих факторов риска в диагностике неврологических осложнений и рецидива ЦНС, даёт возможность своевременно поставить правильный диагноз, предотвратить развитие неврологических осложнений и рецидива ЦНС. *Экономическая эффективность:* практическое применение дифференциально-диагностических критериев, а также алгоритма ранней диагностики острых лейкозов с неврологическими проявлениями, внедрение которой позволило

сэкономить 2 654 000 сум на одного пациента за счёт уменьшения койка дней и дополнительных обследований. *Заключение:* ранняя диагностика и дифференциальная диагностика неврологических осложнений с применением таблицы и алгоритма позволила сэкономить бюджетные средства на 2 654 000 сум за счёт 1 пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 7 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 9 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, восьми глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 203 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы исследования, рассмотрена степень разработанности проблемы, сформулированы цель и научная задача исследования. Определены объект, предмет, методологические основания и теоретическая база, методы исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Отражены достоверность и обоснованность полученных в исследовании результатов, сфера их апробации и внедрения, сведения по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор литературы. Современный взгляд на проблему неврологических осложнений у детей с гемобластозами»** приводится большой объёмный обзор литературы, в котором отражены современные представления о патогенезе, диагностике и возможных неврологических осложнениях при химиотерапии у детей с острыми лейкозами. Приведены научно обоснованные данные лабораторных анализов, а также неврологических осложнений у детей с острыми лейкозами. Представлены результаты ЭНМГ и МРТ у детей с острыми лейкозами.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика собственного клинического материала и основные методы исследования»** представлены общая характеристика клинического материала с использованием современных методов инструментальной диагностики, нейровизуализационных, лабораторных исследований. В основу настоящей работы положено проспективное исследование 238 пациентов с острым лейкозом. Исследование выполнено на базе Научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (директор Пулатова Ж.Ш.). В

настоящее исследование было включено 238 пациентов с острыми лейкозами с неврологической манифестацией в начале заболевания, на фоне химиотерапии, а также во время рецидива острого лейкоза, находившиеся на стационарном лечении в отделении детской гематологии и дневного стационара в периоды с ноября 2022 года по ноябрь 2024 годы.

Из 238 пациентов с острым лейкозом пациенты с ОЛЛ составили - 200 (84%), дети с ОМЛ - 29 (12,2%), и наименьшую часть составили дети с ОПЛ - 9 (3,8%).

В таблице 2. можно увидеть, что при всех формах острых лейкозов количество мальчиков преобладало над количеством девочек с достоверностью ($p < 0,065$). Мы решили оценить неврологические осложнения по возрасту на момент заболевания и неврологической манифестации, до 10 лет и старше 10 лет, учитывая, что в детской онко-гематологии программная химиотерапия проводится в зависимости от данной возрастной категории пациентов.

Таблица 1.

Демографические данные пациентов

Формы лейкоза	Кол-во (%) по полу		p-Value	Возраст		p-Value
	мальчики	девочки		≤ 10 лет (%)	> 10 лет (%)	
ОЛЛ	124 (52,1 %)	76 (31,9 %)	0,065	140 (82,9 %)	58 (24,6 %)	0,008*
ОМЛ	24 (10,1 %)	5 (2,1 %)		13 (5,5 %)	16 (6,8 %)	
ОПЛ	7 (2,9 %)	2 (0,8 %)		4 (1,7 %)	5 (2,1 %)	
Общее кол-во	155 (65,1 %)	83 (34,9 %)		157 (66,5 %)	79 (33,5 %)	

* – различия статистически значимых показателей ($p < 0,05$).

При оценке возрастной категории у пациентов с ОМЛ и с ОПЛ достоверной разницы не наблюдали, тогда как при ОЛЛ дети до 10 лет составили 140 (82,9%), а дети старше 10 лет - 58 (24,6%) с достоверной разницей ($p < 0,008$). Из всех обследованных детей - 158 детей (66,4%), составили пациенты до 10 лет и 80 (33,6%) дети старше 10 лет.

Все пациенты с ОЛЛ получали лечение по протоколу ОЛЛ-МБ-2015, дети с ОМЛ по национальному протоколу ОМЛ-БФМ (2004 и 2019 года), а пациенты с ОПЛ - АТРА-АТО-ИДА протоколу.

В зависимости от этиологии неврологической манифестации все пациенты были разделены на 3 группы:

Первую группу составили 51 пациентов (21,4%) - дети с неврологической манифестацией заболевания, связанной с острым лейкозом и/или во время рецидива со средним возрастом на момент манифестации неврологических проявлений - 8 ± 11 (5; 13,5) лет. (Me-медиана, Q1; Q3-межквартильный размах).

Вторую группу составили 151 пациентов (63,4%) - дети с неврологической манифестацией (острая, подострая нейротоксичность) связанной с проведением химиотерапии, средний возраст которых составил - 7 ± 6 (3; 10) лет (Me; (Q1; Q3)).

Третью группу составили 36 пациентов (15,1%) - дети без видимой очаговой (функциональные нарушения) неврологической симптоматики. Средний возраст составил - 9 (4; 11,25) лет (Me; (Q₁; Q₃)).

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel 2013 и SPSS 19 (IBM, USA). В работе использовались методы описательной и вариационной статистики. Сравнение двух независимых групп для количественных показателей осуществлялось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Мана-Уитни, трех независимых групп с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису.

Для сравнения качественных значений использовался критерий χ^2 Пирсона, при необходимости учитывалась поправка Йетса на непрерывность. В случае анализа нескольких параметров при выявлении статистической значимости различий проводился анализ четырехпольных подтаблиц, полученных путем объединения столбцов (строк). При проведении анализа результатов статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$, при процедуре множественных парных сравнений групп учитывалась поправка Бонферони.

В третьей главе диссертации **«Клинико-неврологическая характеристика обследованных пациентов. Анализ нейролейкоза в структуре рецидивов ЦНС»** изучены анамнез матерей, осложнения беременности и родов у женщин, состояние новорожденного при рождении, особенности клинико-неврологических осложнений у детей с острым лейкозом вследствие специфической инфильтрации (1-группа), вследствие химиотерапии (2-группа) и группа сравнения (3-группа) - дети без острой и подострой неврологической симптоматики к концу терапии.

Течение беременности: анемия, токсикоз, ОРВИ и др. без значительной достоверной разницы наблюдали во всех группах ($\chi^2=1,50$, $p=0,471$). Перенесенный ковид во время беременности в 5 (2,1%) случаях наблюдали только во 2 группе пациентов с неврологическими осложнениями вследствие химиотерапии ($\chi^2=2,943$, $p=0,23$). Угроза прерывания беременности, как один из основных показателей тяжести течения беременности, также не показал достоверных результатов среди групп ($\chi^2=1,584$, $p=0,453$). Необходимо отметить значение отягощённого наследственного анамнеза и родственных браков которые в нашем исследовании показали статистически недостоверную разницу в группах ($\chi^2=1,676$, $p=0,849$). Близкородственные браки составили в 1 группе 1,3%, во второй группе 7,6%, а в 3 группе 1,3% из всех случаев ($\chi^2=1,676$, $p=0,432$).

Изучение неврологического статуса даёт нам огромный потенциал для выявления структур повреждающихся как при острых лейкозах, так и при последствиях применения полихимиотерапии.

В таблице 2 показано, что статистически достоверно выше у детей 3 группы в 83,35% ($p < 0,001$) случаев мы не наблюдали поражения со стороны черепно-мозговых нервов, тогда как во 2 группе данный показатель составил - 61,6%, а, следовательно, в 1 группе - 39,2%, что показывает наибольшую уязвимость данных структур у пациентов 1 группы. Данные изменения со стороны черепно-мозговых нервов указывали на тот факт, что вследствие специфической инфильтрации бластными клетками черепно-мозговых нервов

и/или вследствие рецидива заболевания вышеуказанные изменения были специфичны только для пациентов 1 группы.

Таблица 2.

Анализ поражения ЧМН при острых лейкозах у детей

<i>Симптомы</i>	1 группа	2 группа	3 группа	Всего	χ^2 - квадрат	p value
Сходящееся косоглазие	2 (3,9 %)	5 (3,3 %)	0	7 (2,9 %)	1,335	0,513
Расходящееся косоглазие	2 (3,9 %)	0	0	2 (0,8 %)	7,395	0,025
Диплопия	3 (5,9 %)	0	0	3 (1,3 %)	11,14	0,004
Снижение зрения/Амавроз анизокория	3 (5,9 %)	6 (4 %)	0	9 (3,8 %)	2,049	0,359
Поражение V пары	0	2 (1,3 %)	0	2 (0,8 %)	1,162	0,559
Центральный парез VII и XII пар ЧМН	11 (21,6 %)	31 (20,5 %)	3 (8,3 %)	45 (18,9 %)	3,12	0,21
Периферический парез VII пары	8 (15,7 %)	2 (1,3 %)	0	10 (4,2 %)	21,396	<0,0001
Поражение VIII пары ЧМН	1 (2 %)	0	0	1 (0,4 %)	3,682	0,159
Псевдобульбарный синдром	4 (7,8 %)	4 (2,6 %)	0	8 (3,4 %)	4,642	0,098
Бульбарный синдром	2 (3,9 %)	3 (2 %)	0	5 (2,1 %)	1,604	0,448
Без изменений	20 (39,2 %)	93 (61,6 %)	30 (83,3 %)	143 (60,1 %)	17,517	<0,0001

* – различия статистически значимых показателей ($p < 0,05$).

Так, глазодвигательные нарушения в виде косоглазий, снижения зрения/амавроза, диплопии ($\chi^2=11,14$, $p=0,004$) достоверно чаще наблюдали у детей 1 группы, что показывает специфичность поражения данных черепно-мозговых нервов головного мозга при острых лейкозах у детей. Поражение чувствительной порции 5 пары ЧМН наблюдали во 2 группе, где у двух детей вследствие применения винкристина наблюдали остро возникшую полинейропатию, которая характеризовалась острыми болями, а также парестезиями в нижней и верхней челюстях и не купировались анальгетиками.

Поражение VIII пары черепно-мозговых нервов наблюдали у 1 (2%) ребёнка с рецидивом заболевания в 1 группе, что подтверждает факт повреждения пери- и эндоневрии корешков нерва. В результате наших исследований, у детей 1 группы достоверно чаще отмечали периферическое поражение 7 пары ($\chi^2=21,396$, $p<0,001$), вследствие специфической инфильтрации бластными клетками эпи и периневрия лицевого нерва.

Бульбарный синдром характеризующий тяжесть протекающего процесса наблюдался как в 1, так и во 2 группах с одинаковой частотой по 3,9% и 2%, который наблюдался при ОНМК по геморрагическому типу, а также во 2 группе пациентов при острой восходящей демиелинизирующей полиневропатии, а в 3 группе детей бульбарный синдром мы не наблюдали, что также доказывает отсутствие острых очаговых неврологических нарушений у детей в данной группе ($\chi^2=11,14$, $p=0,004$). Указывающий на 2-х стороннее

поражение корково-ядерных путей псевдобульбарный синдром встречался в 1 и 3 группе пациентов без статистически достоверной разницы ($\chi^2=4,642$, $p=0,098$).

Для уточнения патогенетических механизмов у обследованных пациентов в группах мы решили исследовать также двигательные, чувствительные и экстрапирамидные нарушения. Одним из самых часто встречающихся изменений явились двигательные нарушения. Родители в основном предъявляли жалобы на то, что дети постепенно переставали ходить, боли в ногах которое в 1 группе детей наблюдались в 53,1%, а во второй группе в 19,9% случаев, тогда как в 3 группе вышеуказанных изменений мы соответственно не наблюдали ($p>0,001$).

Таблица 3.

Поражение двигательной, чувствительной и экстрапирамидной системы при острых лейкозах у детей.

<i>Походка:</i>	1 группа	2 группа	3 группа	Всего	p value
Норма	16 (32,7 %)	86 (57,0%)	35 (97,2%)	137 (58,1%)	<0,001
Не ходит	2 (4,1%)	13 (8,6%)	0	15 (6,4%)	
Перестал ходить	26 (53,1%)	30 (19,9%)	0	56 (23,7%)	
Вялая походка	3 (6,1%)	19 (12,6%)	1 (2,8%)	23 (9,7%)	
Подтягивает ногу	2 (4,1%)	2 (1,3%)	0	4 (1,7%)	
Парез	1 группа	2 группа	3 группа	Всего	p value
<i>Центральный парез:</i>	13 (25,5%)	11 (7,3%)	0	24 (10,1%)	<0,001
Тетрапарез	3 (5,9%)	4 (2,7%)	0	7 (3,0%)	
Гемипарез	9 (17,6%)	6 (4,0%)	0	15 (6,4%)	
Парапарез	1 (2,0 %)				
<i>Периферический парез:</i>	20 (39,2%)	43 (28,5%)	0	63 (26,5%)	
Вялый тетрапарез	3 (5,9%)	3 (2,0%)	0	6 (2,5%)	
Вялый парапарез	11 (21,6%)	35 (23,5%)	1 (2,8%)	47 (19,9%)	
Монопарез	0	1 (0,7%)	0	1 (0,4%)	
<i>Чувствительные нарушения:</i>	1 группа	2 группа	3 группа	Всего	p value
Гипестезия на руках	0	1 (0,7%)	0	1 (0,4%)	0,173
Гипестезия на ногах	3 (5,9%)	7 (4,6%)	2 (5,6%)	12 (5,0%)	
Гиперестезия	3 (5,9%)	7 (4,6%)	0	10 (4,2%)	
Не удалось проверить	13 (25,5%)	57 (37,7%)	8 (22,2%)	78 (32,8%)	
<i>Мозжечковые нарушения:</i>					0,27
Интенция	7 (13,7%)	31 (20,5%)	4 (11,4%)	42 (17,7%)	
Атаксия	5 (9,8%)	9 (6,0%)	2 (5,7%)	16 (6,8%)	0,177
<i>Подкорковые нарушения:</i>					
Тремор	6 (12,2%)	20 (14,0%)	5 (13,9%)	31 (13,6%)	
Гиперкинезы	0	1 (0,7%)	0	1 (0,4%)	0,19
<i>Поражение ВНС:</i>					
Мраморность	3 (7,1%)	13 (9,6%)	0	16 (7,5%)	
Потливость	3 (7,1%)	12 (8,8%)	1 (2,9%)	16 (7,5%)	

* – различия статистически значимых показателей ($p < 0,05$).

В ходе анализа поражений двигательной системы была выявлена статистически достоверная разница ($p > 0,001$) поражения центральной нервной системы у детей 1 группы (25,5%), нежели во 2 группе, что составило (7,3%). В структуре центральных парезов в 1 группе преобладал гемипарез - 17,6%, что доказывает и коррелирует с данными МРТ головного мозга об очаговых поражениях головного мозга у детей данной группы.

Из всех случаев периферического пареза в 1 группе - 39,2%, основную часть - 21,6% был вялый нижний парапарез, а в 5,9% случаев выделили вялый тетрапарез. У детей же 2 группы видим только преобладание вялого парапареза в структуре периферических парезов, вследствие применения полихимиотерапии. Исследование чувствительной сферы не удалось проверить у всех пациентов в связи с возрастными особенностями и тяжестью состояния пациентов, но как в 1, так и во 2 группах достоверной разницы мы не наблюдали. Необходимо отметить значение мозжечковых нарушений, которые незначительно чаще встречались у детей, получающих полихимиотерапию. Как видно из таблицы мозжечковые нарушения в виде интенционного тремора и атаксии проявлялись у детей даже 3 группы, что объясняется кумулятивным действием препаратов химиотерапии, что приведено во многих литературных источниках. Анализ результатов подкорковых нарушений показал следующие изменения: мы не увидели статистической достоверной разницы в клинических проявлениях как тремор, но случай гиперкинеза наблюдался нами у одного пациента во второй группе вследствие применения полихимиотерапии, в динамике отмечался регресс гиперкинеза до следующего этапа терапии.

В четвёртой главе диссертации **«Острая и подострая нейротоксичность у детей, получающих химиотерапию»** изучены особенности неврологических нарушений вследствие химиотерапии, встречаемость нозологических единиц, а также основные клинические проявления метотрексатной лейкоэнцефалопатии, химиоиндуцированной полинейропатии, стероидной миопатии, синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии.

Химиоиндуцированная полинейропатия встречалась достоверно чаще у детей в группе младше 10 лет в 24,5% случаев и чаще характеризовалась исчезновением ахиллового, далее пателлярного рефлексов, а также наличием нарушения чувствительности.

Таблица 4.

Клинические синдромы у детей во 2 группе в зависимости от возраста

Диагноз	Старше 10 лет	Младше 10 лет	Всего
Геморрагический ОНМК	0 (0,0%)	3 (2,0%)	3 (2,0%)
Ишемический ОНМК	0 (0,0%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)
Полинейропатия (винкрестин)	19 (12,6%)	37 (24,5%)	56 (37,1%)
Энцефалопатия после COVID	2 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (2,0%)
Невроз (ГБН)	9 (6,0%)	22 (14,6%)	31 (20,5%)
Лейкоэнцефалопатия (МТХ)	1 (0,7%)	22 (14,6%)	23 (15,2%)
СЗОЭ	4 (2,6%)	0 (0,0%)	4 (2,6%)
Синдром Гийена-Барре	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Острый миелит	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Судорожный синдром	4 (2,6%)	10 (6,6%)	14 (9,3%)
Токсоплазмозный энцефалит	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Грибковое поражение ЦНС	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
Менингит	0 (0,0%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)
Мозжечковый синдром	0 (0,0%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)
Эпилептическая энцефалопатия	0 (0,0%)	5 (3,3%)	5 (3,3%)
Вторичная опухоль	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Всего	42 (27,8%)	109 (72,2%)	151 (100,0%)

χ^2 -34,35, p-value – 0,005

Метотрексатная лейкоэнцефалопатия встречалась у детей младше 10 лет, что скорее всего характеризуется незрелостью нервной системы (недостаточностью миелинизации) у детей данного возраста. В отличие от других нозологий СЗОЭ встречался только у детей старше 10 лет и характеризовался зрительными нарушениями, которые быстро восстанавливались в течение 3-4 дней. Судорожный синдром и эпилепсия достоверно чаще наблюдались у детей младше 10 лет. Судороги были одним из основных проявлений нейротоксичности и встречались у 13 пациентов (8,6%) случаев из всех случаев во 2 группе. Фокальные судороги встречались в 80% случаев, что действительно подтверждает факт специфической инфильтрации ЦНС. Судороги достоверно выше (30,8%) наблюдались у детей на стадии индукции и поддерживающей терапии. В некоторых случаях судороги (7%) были проявлением транзиторной ишемической атаки, которая

также являлась проявлением нейротоксичности.

Также необходимо отметить, что в 35% случаев судороги были первым признаком проявления метотрексатной лейкоэнцефалопатии. В 75% случаев нейротоксичность проявлялась на ранней стадии (индукции ремиссии).

Метотрексатная лейкоэнцефалопатия выявилась в 23 случаях, что составило 16,6%. Данные изменения достоверно больше наблюдались на стадиях консолидация 1 и консолидация 3. Неврологические симптомы и признаки проявлялись между 2-9 (средняя 7,5 дней) днями после приёма метотрексата и исчезали после 2-6 дня (средняя 4,5 дней). Симптомы проявления МТХ-лейкоэнцефалопатии были разнообразными и могли усиливаться или уменьшаться. Основными признаками токсической лейкоэнцефалопатии были судороги в 30,4%, нейропатия лицевого нерва в 4,3% случаев, которая характеризовалась стойким поражением. Преходящий инсультоподобный синдром в 21,7%, снижение зрения - 4,3% и головные боли в 13% случаев.

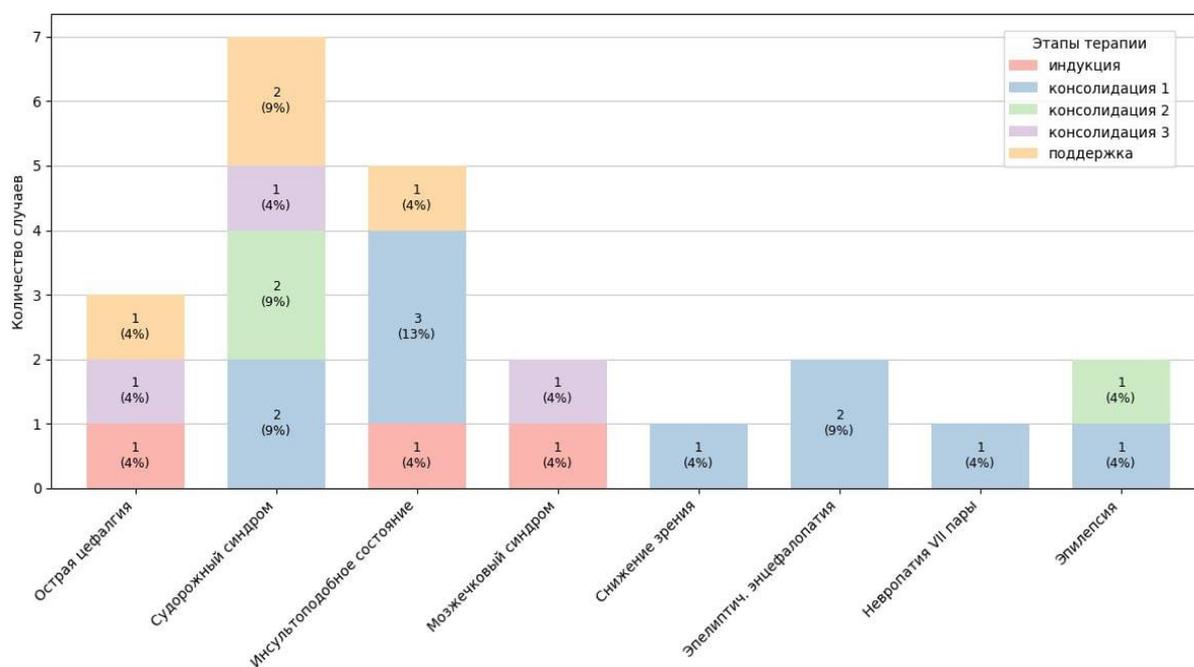


Рис. 1. Клинические проявления МТХ нейротоксичности

Одним из часто встречающихся осложнений, с разнообразной клинико-неврологической симптоматикой была метотрексатная лейкоэнцефалопатия, которая в каждом случае подтверждалась нейровизуализацией. Интересным фактом было, то, что клиническая картина напоминала транзиторную ишемическую атаку, но отличалась более длительным течением (от 1 суток до 5). Судороги являлись одним из самых частых проявлений МТХ лейкоэнцефалопатии и достоверно чаще характеризовались сложными фокальными приступами. Так, у 4 - х пациентов проявления МТХ

нейротоксичности наблюдались на каждом этапе химиотерапии и на 1 или 2 дни введения МТХ наблюдались фокальные приступы, вне зависимости от применения антиэпилептических препаратов. На МРТ головного мозга у данных детей отмечалось увеличение объема очагов в белом веществе головного мозга с каждым этапом терапии. У 5% детей проявления МТХ лейкоэнцефалопатии выявляли только при плановой МРТ головного мозга, данные пациенты не предъявляли жалоб и при осмотре очаговые неврологические в неврологическом статусе не выявлялись.

При изучении нами общей нейротоксичности по стадиям терапии, то можно увидеть, что статистически достоверно чаще неврологические осложнения наблюдались на стадии индукции в 46,4% случаев. На последнем поддерживающем этапе, который длится 74 недели - неврологические осложнения составили 11,9% случаев. На этапе поддерживающей терапии зачастую наблюдали судорожные состояния и МТХ-лейкоэнцефалопатию.

В пятой главе диссертации **«Анализ химиоиндуцированных полинейропатий (ХИПН)»** изучены встречаемость и степень тяжести химиоиндуцированных полинейропатий у детей с острым лимфобластным лейкозом. Для определения степени тяжести ХИПН у наших пациентов мы использовали педиатрическую модифицированную шкалу тотальной оценки нейропатий (ped-m TNS).

Для выполнения задачи поставленной перед нами, мы из общего количества детей -238 отобрали 40 детей с ОЛЛ в возрасте от 5 до 18 лет, по 20 детей из 2 и 3 групп для сравнения результатов и надёжности данного метода. В нашем исследовании ХИПН была оценена, а валидность и надёжность ped-mTNS шкалы были проверены на выборке узбекских педиатрических пациентов с ОЛЛ в возрасте от 5 до 18 лет, которых для сравнения мы разделили на 2 группы в зависимости от выраженности клинической картины. То есть контрольная группа соответствовала по возрасту, по полу, по применяемому препарату и по основному диагнозу. Ни один из пациентов не получал краниального облучения. При анализе результатов средний ped-m TNS балл пациентов в группе ХИПН с выраженной клинической картиной составил 31 балл, а в группе без выраженной клинической картины 21 балл.

Таблица 5.

Сравнение суммарных баллов red-m TNS в группах пациентов и контрольной группе.

<i>Субъективные признаки:</i>				
Симптомы	ХИПН с выраженной клинической картиной (n= 20)		ХИПН без выраженной клинической картины (n=20), % с дефицитом	
	количество	%	количество	%
Сенсорные признаки	14	(70%)	11	(55%)
Функциональные симптомы	15	(75%)*	11	(55%)
Вегетативные симптомы	14	(70%)*	10	(50%)
Тактильная чувствительность	12	(60%)	6	(30%)
<i>Клинический осмотр:</i>				
Симптомы	ХИПН с выраженной клинической картиной (n=20)		ХИПН без выраженной клинической картины (n=20), % с дефицитом	
	количество	%	количество	%
Укалывание острым/тупым предметом	11	(55%)	7	(35%)
Вибрационная чувствительность	9	(55%)	7	(35%)
Сила	13	(65%)**	5	(25%)
Глубокие периостальные рефлексы	15	(75%)**	8	(40%)

*p<0.05 **p<0.001

Как видно из таблицы, в 1 группе с ХИПН с достоверностью преобладали все признаки, как субъективные, так и клинические признаки полинейропатии. В разрезе функциональных симптомов можем посмотреть разделение по бальной системе в рисунке 1.

В ходе исследования мы оценили функциональные симптомы у пациентов, которые оценивались по нескольким вопросам. Ответ считали по бальной системе: не сложно - 0 баллов, слегка сложно -1 балл, достаточно сложно - 2 балла, я нуждаюсь в помощи - 3 балла и ничего не могу делать - 4 балла. У детей 1 группы достоверно выше наблюдали более выраженные функциональные симптомы. Во 2 группе у 9 детей не наблюдали сложности в застегивании пуговиц и т.д., также в данной группе не встречались дети, «нуждающиеся в помощи».

При клиническом осмотре глубоко исследовали мышечную силу, оценивали сухожильные рефлексы, виды чувствительности

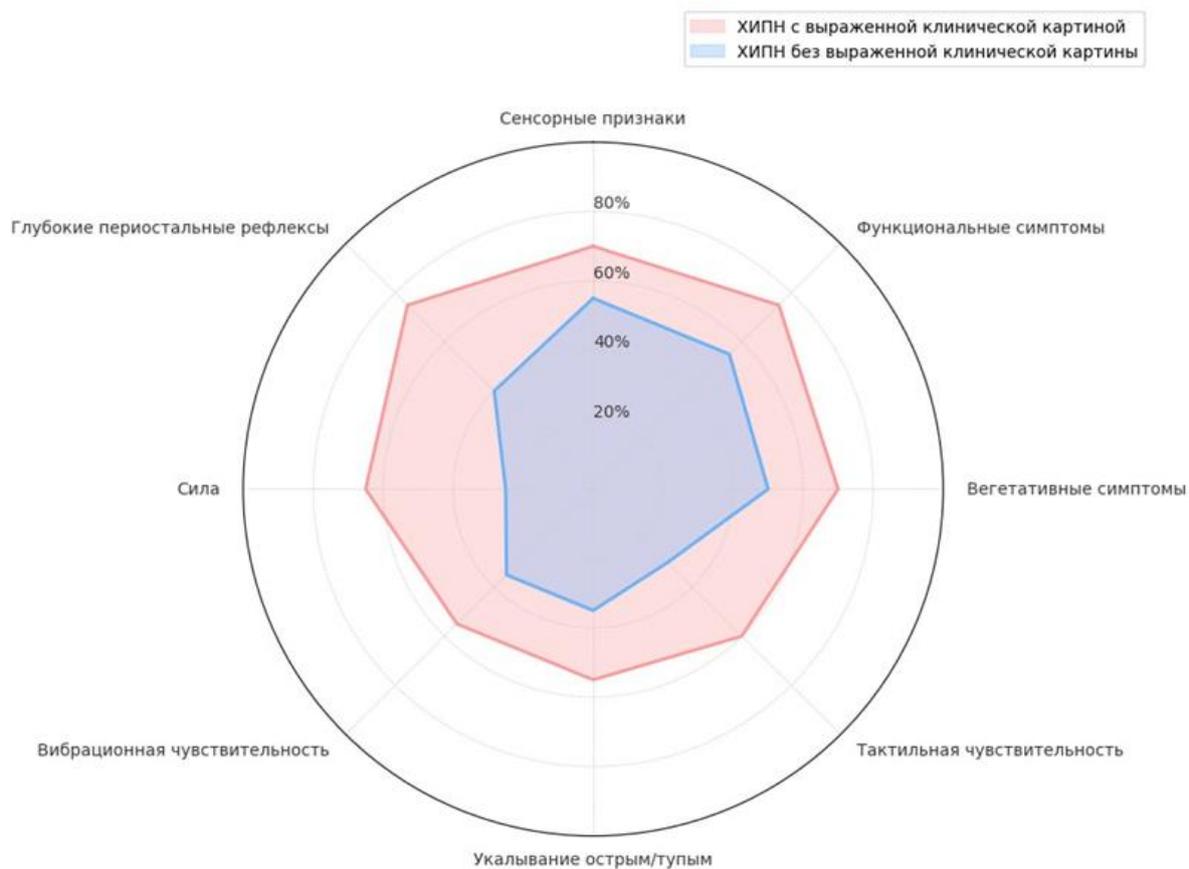


Рис. 2. Сравнительная характеристика между группами в процентах.

У детей с ХИПН с выраженной клинической картиной наблюдали достоверно выше процент поражения функциональных 75%, вегетативных 70%, сенсорных 70% признаков. В клинической картине же также отмечались более высокие показатели: тактильная чувствительность 60%, укалывание острым/тупым предметом в 55%, вибрационная чувствительность в 55%, силы мышц 65%, а исчезновение глубоких периостальных рефлексов в 75% случаев ($p < 0.001$). Тест red-mTNS продемонстрировал приемлемую внутреннюю согласованность: Коэффициент альфа Хронбаха для шкалы red-mTNS составил 0,76 в нашем исследовании и его надёжность считалась достоверной.

Результаты полученные в ходе исследования будут служить основной оценкой пациентов с ХИПН, которые находятся в онко-гематологических отделениях нашей Республики. С помощью данной шкалы можно будет контролировать симптомы нейропатии, уменьшая дозу химиопрепаратов или в крайних случаях отменяя её.

В шестой главе диссертации «**Оценка значимости нейрорадиологии, патоморфологических и клиничко-лабораторных исследований в исходе детей с острой лейкемией**» для установления диагноза всем детям проводили МРТ головного мозга и спинного мозга с контрастом, а при необходимости несколько раз в динамике, а также перед каждым этапом терапии. При изучении МРТ-данных головного мозга у детей с острыми лейкозами были

выявлены значительные различия между 3-мя группами, отражённые в таблице 6.

В частности, в пределах нормы находились показатели у большинства пациентов 3 группы — в 69,4% случаев, что статистически достоверно отличается от 1 и 2 групп, где подобные данные отмечены лишь у 23,5% и 23,8% соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 6.

Анализ результатов МРТ головного мозга с контрастированием

МРТ находки	1 группа	2 группа	3 группа	Всего	P value
В пределах нормы	12 (23,5 %)	36 (23,8 %)	25 (69,4 %)	73 (30,7 %)	<0,001
Очаговое поражение белого вещества	2 (3,9 %)	11 (7,3 %)	1 (2,8 %)	14 (5,9 %)	0,468
Диффузное поражение белого вещества/ Лейкоэнцефалопатия токсическая	1 (2 %)	21 (13,9 %)	1 (2,8 %)	23 (9,7 %)	0,065
Умеренная атрофия	6 (11,8 %)	5 (3,3 %)	1 (2,8 %)	12 (5 %)	0,046
Выраженная атрофия	0	3 (2 %)	0	3 (1,3 %)	0,417
Глиоз	2 (3,9 %)	8 (5,3 %)	0	10 (4,2 %)	0,361
Ишемия	8 (15,7 %)	2 (1,3 %)	0	10 (4,2 %)	0,029
Геморрагия	3 (5,9 %)	0	0	3 (1,3 %)	0,004
энцефалит	2 (3,9 %)	2 (1,3 %)	0	4 (1,7 %)	0,32
PRES/СЗОЭ	0	4 (2,6 %)	0	4 (1,7 %)	0,31
Инфаркт гиппокампа	0	1 (0,7 %)	0	1 (0,4 %)	0,749
кальцификаты	0	2 (1,3 %)	0	2 (0,8 %)	0,559
Не проводилось	8 (15,7 %)	21 (13,9 %)	2 (5,6 %)	31 (12 %)	0,334

Примечание: * – различия статистически значимых показателей ($p < 0,05$).

Это указывает на то, что у пациентов 3 группы, действительно не наблюдались выраженные структурные изменения головного мозга на химиотерапию и инфекционные поражения что коррелировало с клинической симптоматикой данных пациентов. Статистически достоверно выше очаговые изменения в центральной нервной системе наблюдали в 1 и 2 группах пациентов, что также коррелировало с клинической симптоматикой данных пациентов, у которых наблюдались острые и подострые неврологические нарушения.

Наиболее выраженные изменения белого вещества, включая очаговые и диффузные поражения, были характерны для 2 группы. Так, диффузное

поражение белого вещества зарегистрировано у 21 пациента 13,9% детей 2 группы, тогда как в 1 и 3 группах этот показатель составил лишь 2% и 2,8% соответственно ($p=0,065$). Диффузное симметричное поражение белого вещества головного мозга часто расценивалось радиологами как токсическая лейкоэнцефалопатия/лейкодистрофия.

Очаговые поражения также чаще встречались у пациентов 2 группы (7,3%), однако без статистически значимой разницы ($p=0,468$). Выявленные изменения белого вещества очагового характера при нейрорадиологическом исследовании в 3 группе детей не характеризовались неврологическими и нейропсихологическими нарушениями у данных детей, хотя протокол терапии не отличался от пациентов другой группы. Эти данные могут свидетельствовать о более агрессивном воздействии терапии или более длительном течении заболевания во 2 группе.

Особого внимания заслуживает тот факт, что токсическая лейкоэнцефалопатия, как потенциальное осложнение химиотерапии, статистически достоверно чаще встречалась только у пациентов с неврологическими осложнениями вследствие химиотерапии - 2 группы, что характеризует побочные действия метотрексата, как основного повреждающего белого вещества головного мозга препарата при проведении химиотерапии. Кроме того, изменения типа глиоза также чаще регистрировались у пациентов 2 группы (8,5%), однако и у пациентов 1 группы подобные изменения отмечались в 3,9% случаев, что может говорить о схожих патогенетических механизмах повреждения ($p=0,361$).

Интересным представляется выявление ишемических изменений, которые регистрировались достоверно выше в группе детей с неврологическими осложнениями связанными с основным заболеванием 11,8% случаев, в то время как у детей 3 группы такие изменения полностью отсутствовали ($p=0,029$), что позволяет предположить возможную связь ишемических изменений с самим заболеванием, так как вследствие специфической инфильтрации бластными клетками происходит закупорка сосудов, что приводит к ишемическим изменениям в головном мозге на начальных этапах заболевания.

При анализе патологических изменений у детей 1 - группы с ОМЛ морфологическим субстратом явились специфическая инфильтрация головного мозга бластными клетками, усиление гемодинамических нарушений: отёки по всему периметру сосудов во всех отделах головного мозга, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, а также присутствие многочисленных очагов кровоизлияний.

У детей, погибших вследствие ОМЛ после проведения курса ПХТ морфологически в тканях головного мозга происходит массивный апоптоз и некроз бластных клеток, увеличивается секреция флогогенных факторов и цитокинов во всех кровеносных сосудах, что приводит к системной реакции сосудов, т.е. массивному расширению сосудов мелкого калибра, приводящее к снижению артериального давления, которое необходимо трактовать как возникновение гемодинамических нарушений в головном мозге.

У пациентов же, получивших курсы индукционной терапии и консолидации при гистологическом исследовании головного мозга на фоне полиорганной недостаточности, на фоне резистентного сепсиса как морфологический субстрат наблюдали быстрое развитие перичеллюлярных отёков, указывающих на токсический эффект медикаментозной терапии.

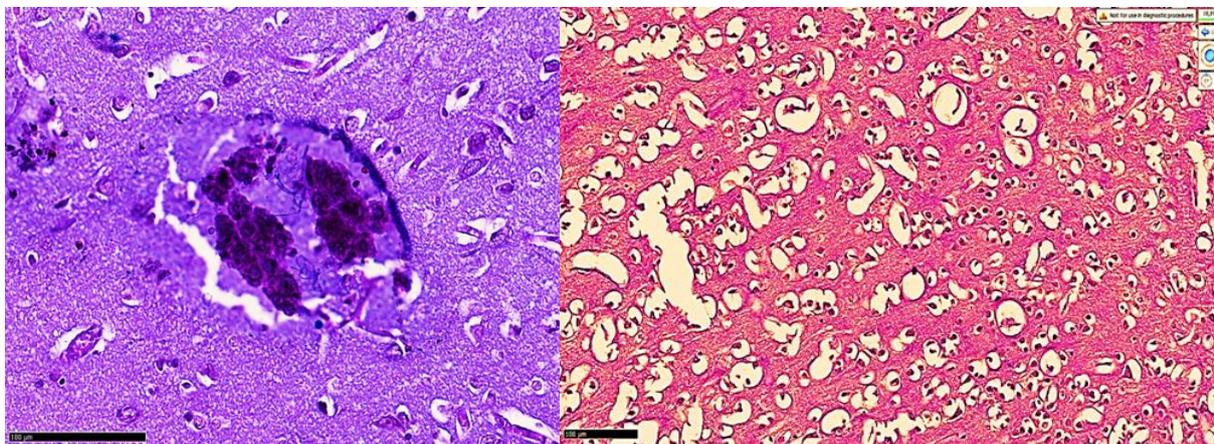


Рис. 3. Головной мозг: ОМЛ, 1 - группа. В пространстве сосудов височной доли головного мозга обнаружен тромб (1), состоящий из бластных клеток, периваскулярные опухоли и некробиоз (2) В белом веществе обнаружены интерстициальные отёки (3). Краска Г.Е. Размер 40x10.

Рис. 4. Головной мозг: ОМЛ, 2 - группа, после 3-х курсов полихимиотерапии. Массивный перичеллюлярный отек в теменно-височной области головного мозга, эозинофильные розово-красные очаги в белом веществе головного мозга которые характерны для дегенерации белого вещества и считаются глиальными рубцовыми зонами. Краска Г.Е.Размер 4x10.

При острых лимфобластных лейкозах у детей, не получавших химиотерапию при морфологическом исследовании наблюдали основные/следующие изменения: в мозговой ткани покрытой сетчатой оболочкой наблюдали полнокровие в сосудах мелкого калибра и в капиллярах, бластные тромбы, внутрисосудистый гемолиз, а иногда и периваскулярные очаги гемолиза и признаки энцефаломалиции (размягчение белого вещества).

Итак, в период после лечения ПХТ острого лимфобластного лейкоза установлено, что массивный апоптоз и некроз бластных клеток вызвал коллапс во всех кровеносных сосудах, в 3 случаях возник цитокиновый шторм, в результате чего развился системный ответ сосудов.

Однако было установлено, что бластные клетки в тканевой структуре и в сосудистом пространстве практически не выявлялись, а снижение индекса тканевой перфузии продолжалось по мере развития морфологических признаков.

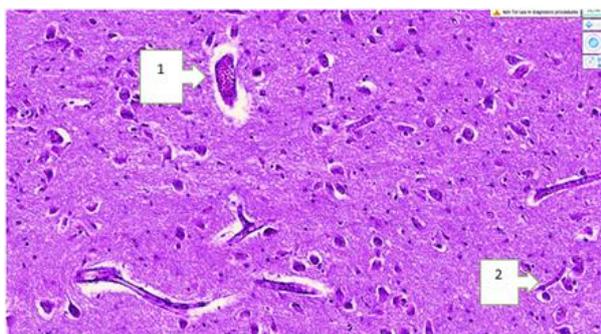


Рис-5. Пациент Б., 8 лет. Острый лимфобластный лейкоз. Ткань головного мозга. Отмечается полнокровие сосудов, отек коры головного мозга, дистрофические изменения в мозговом веществе. Краска Г.Е. Размер 40x10.

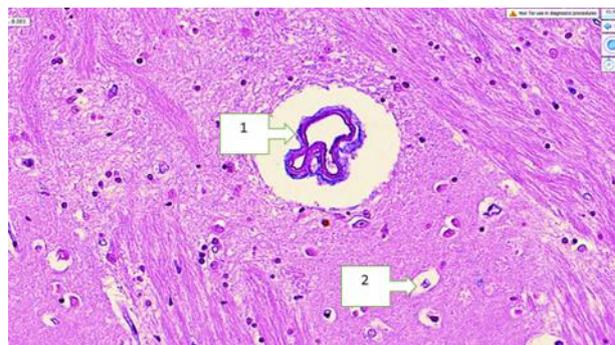


Рис-6. Пациент 7 лет, получавший ПХТ с диагнозом ОЛЛ. Отмечается коллапс сосудов мелкого калибра в сером веществе головного мозга (1). Вокруг клеток обнаруживаются интерстициальные отёки и дистрофические изменения в глиальных клетках (2). Краска Г.Е. Размер 10x10.

В наших исследуемых группах основную часть составили дети с ОЛЛ (84%) и с неврологической симптоматикой вследствие химиотерапии (63,4%). Со статистически достоверной разницей ($\chi^2=23,352$; $p=0,001$) преобладали пациенты с промежуточной группой риска рецидива 58,9%, далее с высокой группой риска заболевания 27,7% и стандартная группа риска составила 12,1% в обследуемых группах. Среди исследуемых групп высокий риск рецидива преобладал в группе детей с последствиями химиотерапии. Была выявлена статистически значимая связь между категорией риска заболевания: так со статистически достоверной разницей ($p > 0,001$) во 2 группе преобладали дети с высокой группой риска развития рецидива.

Таблица 7

Сравнительная характеристика в группах в зависимости от основного заболевания

<i>Типы:</i>	1-группа	2-группа	3 группа	Всего	Хи-квadrat	p - value
Формы лейкоза:					10,027	0,4
ОЛЛ	38 (16 %)	135 (56.7%)	27 (11.3%)	200 (84.0%)		
ОМЛ	11 (4.6%)	11 (4.6%)	7 (2.9%)	29 (12.2%)		
ОПЛ	2 (0.8%)	5 (2.1%)	2 (0.8%)	9 (3.8%)		
ОЛЛ: Категория риска						
высокий риск	21 (9.4%)	33 (14.7%)	8 (3.6%)	62 (27.7%)		
промежуточный риск	18 (8.0%)	99 (44.2%)	15 (6.7%)	132 (58.9%)		
стандартный риск	7 (3.1%)	11 (4.9%)	9 (4.0%)	27 (12.1%)		
Ф промежуточный	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)		

Цитогенетика: t(9;22)	9 (18,0%)	11 (4,9%)	1 (0,4%)	21 (24%)	16,719	0,05
t(11,14)_t(4,14)_t(14,20)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)		
t(8;21)	4 (1,7%)	4 (1,7%)	3 (1,3%)	11 (4,6%)		
t(12,21)	2 (0,8%)	8 (3,4%)	1 (0,4%)	11 (4,6%)		
t(4,11)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	4 (1,7%)		
t(3,8) p(13,11)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)		
стратеф_транс_не обнаруж	15 (6,3%)	58 (24,3%)	14 (5,9%)	86 (36,1%)		
t(15,17)PML_RARA, q24/q21	2 (0,8%)	5 (2,1%)	2 (0,8%)	9 (3,8%)		
t(1,19)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)		
не исследован	20 (8,4%)	56 (23,5%)	14 (5,9%)	90 (37,8%)		
t(12,22)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)		
t(11,14)_t(4,14)_t(14,20)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	20,458	0,25
Иммунофенотипиров: В лимфобл	32 (14,4%)	124 (55,9%)	22 (9,9%)	178 (80,2%)		
T лимфобл	6 (2,7%)	11 (5,0%)	4 (1,8%)	21 (9,5%)		
M4	3 (1,4%)	4 (1,8%)	2 (0,9%)	9 (4,1%)		
M2	3 (1,4%)	3 (1,4%)	4 (1,8%)	10 (4,5%)		
M7	0 (0,0%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)		
M5	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)		

Примечание: * – различия статистически значимых показателей ($p < 0,05$).

Была выявлена статистически значимая связь между категорией риска заболевания: так со статистически достоверной разницей ($p > 0,001$) во 2 группе преобладали дети с высокой группой риска развития рецидива.

У 87 пациентов (36,5%) стратефицирующих транслокаций таких как t (12;21), (9;22), (4;11) не обнаружены. Транслокация t (9;22) - химерный ген BCR/ABL встречался у 21 пациента (24%), что соответствует данным зарубежной и отечественной литературы ($\chi^2=16,719$; $p=0,05$). В 1 группе пациентов данная транслокация составила 18%, у пациентов 2 группы 4,9% и в 3 группе 0,4%. Транслокация t (12;21) в нашем исследовании встречалась в 4,6%, где основную часть 3,4% составили пациенты 2 группы. Характерная для ОМЛ t (8;21) встречалась в 4,6% случаев, что также соответствует данным отечественной литературы и имеет более благоприятный прогноз. Химерный ген PML_RARA, t (15;17) наблюдали в 3,8% случаев, что соответствует только острому промиелоцитарному лейкозу и встречалась во всех группах без достоверной разницы ($\chi^2=20,458$; $p=0,25$).

Таблица 8.

Анализ инициального гиперлейкоцитоза, бластов и минимальной остаточной болезни в группах

	1-группа	2-группа	3 группа	Всего	Хи-квadrat	p - value
Инициальный гиперлейкоцитоз :	21 (42,0%)	64 (43,8%)	12 (34,3%)	97 (42,0%)		0,01

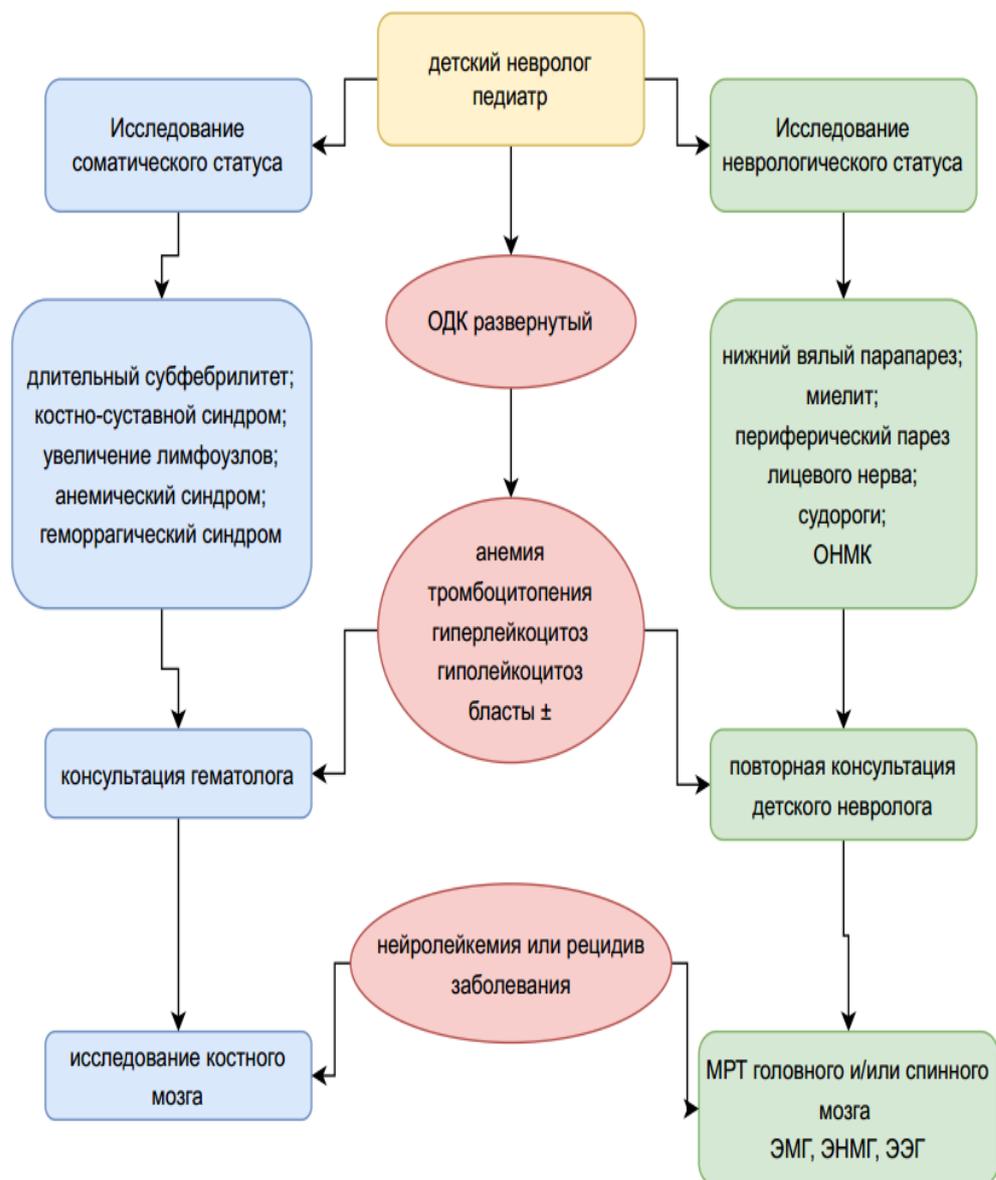
<10						
>=10 <30	5 (10,0%)	26 (17,8%)	11 (31,4%)	42 (18,2%)		
>=30 <100	9 (18,0%)	39 (26,7%)	6 (17,1%)	54 (23,4%)		
>=100	15 (30,0%)	17 (11,6%)	6 (17,1%)	38 (16,5%)		
Кол-во бластов при поступлении бласты <5	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)		
>=5 <30	3 (42,9%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)		
>=30 <50	3 (27,3%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	11 (100,0%)		
<50<80	12 (25,0%)	30 (62,5%)	6 (12,5%)	48 (100,0%)		
>80=100	31 (19,7%)	103 (65,6%)	23 (14,6%)	157 (100,0%)		
МОБ						
положит	69,2%	35,7%	21,1%			
отрицат	30,8%	60,7%	78,9%			

При изучении нами инициального лейкоцитоза при поступлении в группах пациентов, то видим, что лейкоциты количеством меньше 10 встречали в 42% из всех случаев. Инициальный лейкоцитоз выше $\geq 30 < 100$ наблюдали с достоверной разницей ($\chi^2=15,379$; $p = 0,018$) во 2 группе пациентов, что составило 16,9%, который говорит об изначально тяжёлом состоянии данных пациентов с неврологическими проявлениями вследствие химиотерапии. У 16,5% детей инициальный лейкоцитоз составил более ≥ 100 тысяч, что обычно является неблагоприятным прогнозом при острых лейкозах.

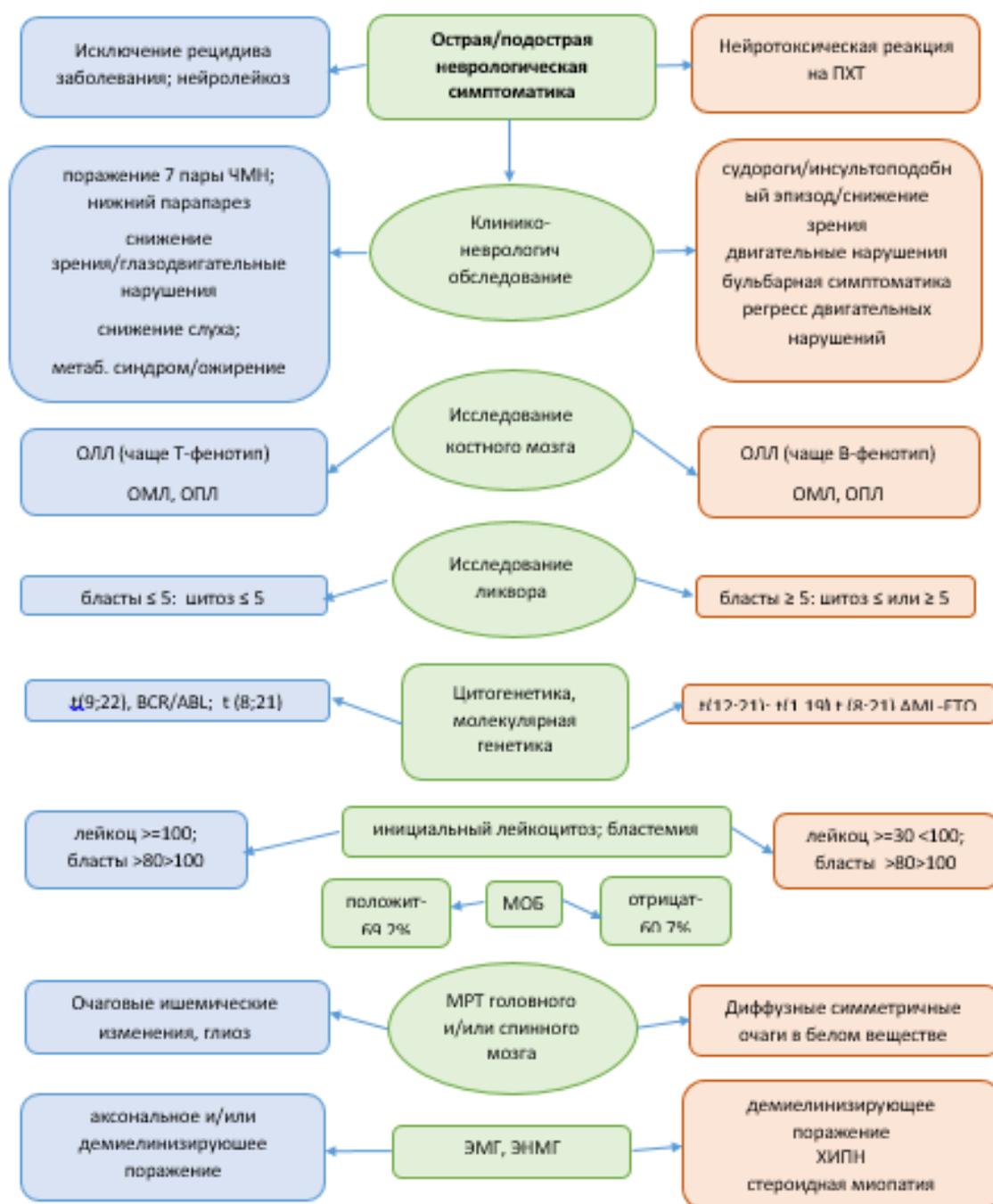
Анализ количества бластов в костном мозге при поступлении не показал достоверной разницы в группах. В 157 случаях наблюдали $>80=100$ высокий процент бластов в костном мозге.

Минимальная остаточная болезнь как один основных признаков клинико-гематологической ремиссии в нашем исследовании показал статистически достоверную разницу ($p>0,001$). Так, в 1 группе со специфическим поражением и рецидивом заболевания положительную МОБ наблюдали в 69,2% случаев, а в 3 группе без неврологических осложнений в 21,1% случаев, что показывает наибольшую уязвимость детей с первичным поражением нервной системы.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА УРОВНЕ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА



АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ



ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований диссертации доктора наук (DSc) на тему «Диагностика и патогенетические механизмы развития неврологических осложнений у детей с гемобластозами» представлены следующие выводы:

1. Комплексное клинико-неврологическое обследование с применением нейрорадиологических исследований показало, что в структуре острых

лейкозов неврологические осложнения в целом встречались у 27% детей. Нейротоксические осложнения достоверно чаще встречали в 63,4% случаев ($p<0,001$), нежели специфическое поражение нервной системы в 21,4% случаев. При специфическом поражении нервной системы рецидивы ЦНС составили 9,7% случаев.

2. В структуре нейротоксических осложнений наблюдали ХИПН в 38,4% ($p<0,05$), острые цефалгии в 20,5% ($p<0,05$), метотрексатную лейкоэнцефалопатию в 15,2%, стероидную миопатию в 15%, судороги в 8,6% случаев, которые достоверно чаще ($p<0,001$) наблюдались в первые 2 месяца терапии, то есть на этапе индукции.

3. Выявленные изменения со стороны периферической нервной системы с помощью модифицированной шкалы тотальной нейропатии red-m TNS, а также ЭНМГ исследование подтверждающее аксональное поражение при специфическом поражении и демиелинизирующее поражение при ХИПН у детей с острым лейкозом подтверждает патогенетическую значимость поражения ПНС ($p<0,001$).

4. МРТ контрастирование выявило, что в группе пациентов с неврологическими осложнениями вследствие основного заболевания доминировали очаговые изменения в виде очагов ишемии и глиоза ($p<0,05$), у пациентов в группе с неврологическими осложнениями в результате химиотерапии изменения носили диффузный симметричный характер с вовлечением белого вещества ($p<0,001$), с поражением базальных ганглиев и гиппокампа.

5. Патоморфологический анализ выявил лейкемическую инфильтрацию бластов у детей, не получавших химиотерапию; у больных, получавших химиотерапию, на фоне снижения количества бластов на каждом этапе лечения наблюдались грубые, симметричные и дистрофические изменения в белом веществе головного мозга ($p<0,001$).

6. При проведении корреляции неврологических осложнений наблюдали, что у детей с высокой группой риска рецидива, а также с инициальным гиперлейкоцитозом, с онкогеном BCR/ABL, транслокацией t(9;22) наблюдали более прогностически неблагоприятное течение и высокий летальный исход ($p<0,001$) нежели у детей с промежуточной группой и стандартной групп риска.

7. На основе диагностики и патогенетических механизмов неврологических осложнений при остром лейкозе у детей разработан алгоритм ранней диагностики этих осложнений. Алгоритм был апробирован на практике и показал высокую клиническую эффективность, позволяя на ранней стадии выявлять, дифференцировать и предотвращать инвалидизацию пациентов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT CENTER FOR DEVELOPMENT OF
PROFESSIONAL QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

**CENTER FOR DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL QUALIFICATION
OF MEDICAL WORKERS**

MIRZAEVA DILNOZA FARKHADOVNA

**DIAGNOSTICS AND PATHOGENETIC MECHANISMS OF
DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN
CHILDREN WITH HEMOBLASTOSES**

14.00.13 – Neurology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The topic of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2023.2. DSc/Tib854

The dissertation was completed at the Center for development of professional qualification of medical workers

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) posted on the website of the Scientific Council (www.medspport.uz) and the Information and educational portal «ZiyoNET» (www.ziyo.net.uz).

Scientific consultant:	Shamansurov Shaanvar Shamuratovich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Rakhimbaeva Gulnara Sattarovna Doctor of Medical Sciences, Professor Zykov Valeriy Petrovich (Russian Federation) Doctor of Medical Sciences, Professor
	Iskhakov Eldor Djasurovich Doctor of Medical Sciences, Dotsent
Leading organization:	Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will be held on «____» _____ 2025, at _____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (registered under No.____) Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax (+99871) 268-17-44.

The abstract of dissertation was distributed on «____» _____ 2025.
(Registry record No. ____ dated «____» _____ 2025.)

Kh.A. Akilov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, professor

N.N. Ubaydullaeva
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, docent

N.A. Alikulova
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (DSc dissertation abstract)

The aim of the research work diagnosis and study of the pathogenetic mechanisms of neurological complications in children with hemoblastoses.

The object of the research work 238 patients aged 1 to 18 years with a confirmed diagnosis of acute leukemia were included in the study. All patients were hospitalized at the Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology in the period from 2022 to 2025.

The scientific novelty of the research are followings:

for the first time, complications arising from polychemotherapy (chemical-induced polyneuropathy, myopathic syndrome, methotrexate leukoencephalopathy, chemical meningism) have been identified, manifested by focal damage to peripheral nerves due to specific infiltration;

for the first time, due to the predominance of early and combined forms of relapses of the central nervous system in children with acute leukemia, a correlation was revealed between the translocation of acute myeloblastic leukemia and acute lymphocytic leukemia of the T-immunophenotype with molecular genetic analysis;

for the first time, focal infiltration of the brain in children who did not receive polychemotherapy, microthrombosis of the cerebral vessels, diffuse symmetrical dystrophic changes in the white matter of the brain in children receiving polychemotherapy, damage to the subcortical nodes of the brain and the hippocampus were identified;

for the first time, it has been proven that in children older than 10 years, in the presence of t (9;22) translocation, BCR/ABL oncogene and initial hyperleukocytosis, there is a correlation of neuroleukemia cases affecting the deep structures of the brain, and these cases are associated with a negative prognosis and high mortality rates;

the approach to early diagnosis and prognosis of neurological complications in children with acute leukemia based on pathogenetic mechanisms has been improved based on the criteria of leukemia type, immunophenotype, translocation, molecular genetic analysis, minimal residual disease (MRD).

Implementation of research results:

Along with standard research methods, it is proposed to include the modified pediatric Total Neuropathy Score (ped-mTNS) in the diagnostic protocol for preclinical diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

The feasibility of performing brain MRI before each therapy stage in children with ALL has been proven to exclude asymptomatic neurotoxic reactions in those receiving polychemotherapy.

Criteria for early diagnosis and differential diagnosis of neurological complications in children with acute leukemia have been improved, allowing timely identification of both the specific disease process and the consequences of polychemotherapy.

First innovation: for the first time, complications arising from polychemotherapy (chemical-induced polyneuropathy, myopathic syndrome, methotrexate leukoencephalopathy, chemical meningism) have been identified, manifested by focal damage to peripheral nerves due to specific infiltration. The corresponding proposals were included in the methodological guidelines "Differential Diagnosis of Neurological Complications in Children with Acute Leukemia" and "Pediatric Modified Total Neuropathy Score (ped-mTNS) for the Assessment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Acute Leukemias" approved by the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (CDPQMR) on March 20, 2025 (Protocol No. 49), and implemented in clinical practice by orders of at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Namangan Region dated May 9, 2025 (Order No. 75), and the at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Bukhara Region dated May 10, 2025 (Order No. 127), with endorsement from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 21/33 dated July 7, 2025). *Social effectiveness:* early diagnosis and the use of the differential diagnostic table of neurological complications in children resulting from acute leukemia and chemotherapy enable timely suspicion of damage to both the central and peripheral nervous systems, timely treatment, and a significant improvement in the effectiveness of comprehensive medical and social rehabilitation, thereby preventing patient disability. *Economic effectiveness:* it prevents complications. *Economic benefit:* for each case of prevention and early detection of neurological complications 4,551,700 soums were saved per patient. *Conclusion:* early detection of neurological complications and the use of differential diagnosis through the diagnostic table made it possible to save up to 4,551,700 soums from the budget, as well as extrabudgetary funds per patient.

Second innovation: for the first time, due to the predominance of early and combined forms of relapses of the central nervous system in children with acute leukemia, a correlation was revealed between the translocation of acute myeloblastic leukemia and acute lymphocytic leukemia of the T-immunophenotype with molecular genetic analysis. The corresponding proposals were included in the methodological guidelines "Differential Diagnosis of Neurological Complications in Children with Acute Leukemia" and "Pediatric Modified Total Neuropathy Score (ped-mTNS) for the Assessment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Acute Leukemias" approved by the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (CDPQMR) on March 20, 2025 (Protocol No. 49), and implemented in clinical practice by orders of at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Namangan Region dated May 9, 2025 (Order No. 75), and the at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Bukhara Region dated May 10, 2025 (Order No. 127), with endorsement from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 21/33 dated July 7, 2025). *Social effectiveness:* early detection and diagnosis using a differential diagnostic table of

neurological complications in children resulting from acute leukemias and chemotherapy allows for timely clinical diagnosis, administration of appropriate therapy, and prevention of patient disability. *Economic effectiveness*: for example, patients in Group I of disability receive a government payment of 1,027,000 soums, while patients in Group II receive 920,000 soums. If, through the early detection algorithm for nervous system lesions, a physician identifies dominant neurological deficits and prescribes adequate targeted therapy (e.g., withdrawal or dose reduction of chemotherapeutic agents, neuroprotective therapy, motor rehabilitation programs with a specialist, etc.), this reduces economic losses by half. Thus, the algorithm significantly decreases the financial burden associated with nervous system damage in acute leukemias in Uzbekistan.

Third innovation: for the first time, focal infiltration of the brain in children who did not receive polychemotherapy, microthrombosis of the cerebral vessels, diffuse symmetrical dystrophic changes in the white matter of the brain in children receiving polychemotherapy, damage to the subcortical nodes of the brain and the hippocampus were identified. The corresponding proposals were included in the methodological guidelines "Differential Diagnosis of Neurological Complications in Children with Acute Leukemia" and "Pediatric Modified Total Neuropathy Score (ped-mTNS) for the Assessment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Acute Leukemias" approved by the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (CDPQMR) on March 20, 2025 (Protocol No. 49), and implemented in clinical practice by orders of at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Namangan Region dated May 9, 2025 (Order No. 75), and the at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Bukhara Region dated May 10, 2025 (Order No. 127), with endorsement from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 21/33 dated July 7, 2025). *Social effectiveness*: early diagnosis and application of the differential diagnostic table of neurological complications in children caused by acute leukemia and chemotherapy make it possible to promptly suspect lesions of both the central and peripheral nervous systems. This ensures timely treatment, significantly enhances the effectiveness of comprehensive medical and social rehabilitation, and helps prevent patient disability. *Economic effectiveness*: the practical use of differential diagnostic criteria for identifying neurological complications in children with acute leukemia is an integral part of the developed clinical management algorithm. Its implementation has led to cost savings of 6,993,570 soums per patient by reducing hospital bed days and the need for additional diagnostic procedures. *Conclusion*: early and differential diagnosis of neurological complications using established criteria has enabled the saving of both budgetary and extra-budgetary funds, amounting to 6,993,570 soums per patient.

Fourth innovation: for the first time, it has been proven that in children older than 10 years, in the presence of t(9;22) translocation, BCR/ABL oncogene and initial hyperleukocytosis, there is a correlation of neuroleukemia cases affecting the deep structures of the brain, and these cases are associated with a negative prognosis and high mortality rates. The corresponding proposals were included in the

methodological guidelines "Differential Diagnosis of Neurological Complications in Children with Acute Leukemia" and "Pediatric Modified Total Neuropathy Score (ped-mTNS) for the Assessment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Acute Leukemias" approved by the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (CDPQMR) on March 20, 2025 (Protocol No. 49), and implemented in clinical practice by orders of at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Namangan Region dated May 9, 2025 (Order No. 75), and the at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Bukhara Region dated May 10, 2025 (Order No. 127), with endorsement from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 21/33 dated July 7, 2025). *Social effectiveness*: assessing predisposing risk factors for neurological complications and CNS relapse enables timely and accurate diagnosis, preventing the development of neurological disorders and recurrence of CNS involvement. *Economic effectiveness*: the practical application of differential diagnostic criteria to clarify neurological complications in children with acute leukemia forms an integral part of the newly developed clinical management algorithm. Its implementation resulted in cost savings of 4,551,700 soums per patient, due to reduced hospital bed days and fewer additional diagnostic procedures. *Conclusion*: early and differential diagnosis of neurological complications using the diagnostic table has enabled budgetary and extra-budgetary savings of 4,551,700 soums per patient.

Fifth innovation: the approach to early diagnosis and prognosis of neurological complications in children with acute leukemia based on pathogenetic mechanisms has been improved based on the criteria of leukemia type, immunophenotype, translocation, molecular genetic analysis, minimal residual disease (MRD). The corresponding proposals were included in the methodological guidelines "Differential Diagnosis of Neurological Complications in Children with Acute Leukemia" and "Pediatric Modified Total Neuropathy Score (ped-mTNS) for the Assessment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Acute Leukemias" approved by the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (CDPQMR) on March 20, 2025 (Protocol No. 49), and implemented in clinical practice by orders of at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Namangan Region dated May 9, 2025 (Order No. 75), and the at the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Bukhara Region dated May 10, 2025 (Order No. 127), with endorsement from the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion No. 21/33 dated July 7, 2025). *Social effectiveness*: assessing predisposing risk factors in the diagnosis of neurological complications and central nervous system (CNS) relapse enables timely and accurate diagnosis, prevents the development of neurological disorders, and reduces the likelihood of CNS relapse. *Economic effectiveness*: The practical application of differential diagnostic criteria and the early diagnostic algorithm for acute leukemia with neurological manifestations has led to cost savings of 2,654,000 soums per patient, through reduced hospital stays and fewer additional diagnostic procedures.

Conclusion: Early and differential diagnosis of neurological complications using the diagnostic table and algorithm has resulted in budgetary savings of 2,654,000 soums per patient.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction eight chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 203 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Мирзаева Д.Ф. Нейротоксические осложнения метотрексата у детей с гемобластозами// Вестник ТМА. – Ташкент, 2023. - № 44 – С. 227-229. (14.00.00 - №13)
2. Мирзаева Д.Ф. Синдром задней обратимой энцефалопатии в практике детского невролога // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. - Ташкент. - 2023.- №4 (5) - С.63-67. (14.00.00 - №17)
3. Мирзаева Д.Ф. Вариабельность нейрорадиологических находок у детей с острыми лейкозами // Вестник ТМА. - Ташкент . - 2024. - №9 - С. 216-219. (14.00.00 - №13)
4. Мирзаева Д.Ф., Эшбаев Э.А. Неврологик асоратлар ривожланган уткир миелобластли лейкозли болаларда бош миянинг патоморфологияси // Журнал современной медицины. - Ташкент. - 2024. - №4 (7) – С. 296-301. (14.00.00 - ОАК раёсатининг 2024 йил 7 июндаги № 355/6-сон қарори)
5. Мирзаева Д.Ф., Эшбаев Э.А. Ўткир миелобластли лейкозли болаларда кимётерапиядан кейинги даврда бош мия туқимасидаги морфологик узгаришлар // Журнал гуманитарных и естественных наук. - Ташкент. - 2025. - №18 (01) – С. 174-179. (14.00.00 - ОАК раёсатининг 2023 йил 3 июндаги № 338/5-сон қарори)
6. Мирзаева Д.Ф. Характеристика фенотипа судорог детского возраста, связанная с острыми лейкозами// O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti. - Ташкент. - 2024. - №3 (спец. выпуск) – С. 39-42. (14.00.00 - ОАК Rayosatining 2023-yil 29-avgustdagi 342/5-son qarori)
7. Мирзаева Д.Ф. Острая и подострая нейротоксичность у детей, получающих химиотерапию у детей. Вестник врача. - Ташкент. - 2025. -№1.1. (118) - С. 68-72 (14.00.00 - №20)
8. Мирзаева Д.Ф., Шамансуров Ш.Ш. Встречаемость ЦНС рецидивов в структуре острых лейкозов у детей. Вестник врача. - Ташкент. - 2025. -№1.1. (118) - С. 73-76 (14.00.00 - №20)
9. Mirzaeva D.F. View of a pediatric neurologist on neuroleukemia // British View. - 2022. - №7 (3) - С. 34-39.
10. Mirzaeva D.F. Central Neurotoxicity as a Complication of Acute Childhood Leukemia // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(4): 995-1002 DOI: 10.5923/j.ajmms.20241404.40. (14.00.00 - №2)
11. Mirzaeva D.F. Neurotoxicity as a major problem in childhood hematology // The Bioscan. - 2025. - №20 (2) - С. 777-781. DOI: 10.63001/tbs.2025.v20.i02.S2.

II бўлим (II часть; part II)

12. Мирзаева Д.Ф. Интракраниальные кальцификаты у детей с лейкемией.

// European journal of science archives conferences series/ Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive, - Germany, - 2022.- С.75-77.

13. Мирзаева Д.Ф. Паралич Белла у ребёнка с острым лимфобластным лейкозом // International Virtual Conference on Language and Literature Proceeding, - 2022. - С. 33-35.

14. Мирзаева Д.Ф. Epileptic Seizures in Acute Leukemia in Children: A Clinical Analysis // 18th International Child Neurology Congress - ICNA - South Afrika. - 2024. - С.

15. Мирзаева Д.Ф. Relevance of Neurotoxicity in the Practice of Pediatric Hematologist-Oncologists // Международная научно-практическая конференция Современные научные решения актуальных проблем. Сборник тезисов научно-практической конференции г. Ростов-на-Дону 2025. - С. 32-33. DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.15162157>

16. Мирзаева Д.Ф. Central Nervous System Relapses in Children with Acute Leukemia // Международная научно-практическая конференция Современные научные решения актуальных проблем. Сборник тезисов научно-практической конференции г. Ростов-на-Дону 2025. - С. 34-35. DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.15162157>

17. Мирзаева Д.Ф. Уткир лимфобласт лейкозда неврологик узгаришлар // Европа болалар неврологлари ассоциациясининг 15 – чи халқаро конгресс, 20-24 июнь, 2023 йил, Чехия, Прага.

18. Мирзаева Д.Ф. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after Allogenic Stem Cell Transplantation in a Pediatric patient with Beta Thalassemia // 3-rd Emirates Pediatric Bone Marrow Transplant Congress (EPBMTC), Abu-Dhabi, UAE 9-10 november, 2024

19. Мирзаева Д.Ф. Дифференциальная диагностика неврологических осложнений у детей при острых лейкозах // Методические рекомендации, Ташкент -2025. - С. 27.

20. Мирзаева Д.Ф. “Педиатрическая модифицированная шкала тотальной нейропатии” (ped-m TNS) для оценки химиоиндуцированной периферической нейропатии у детей при острых лимфобластных лейкозах // Методические рекомендации, Ташкент - 2025. - С.22.