

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ХАЛИМБЕТОВ ГУЛОМЖАН СУЛТАНБАЕВИЧ

БОЛАЛАРДА АСАБ ТИЗИМИНИНГ ПЕРИНАТАЛ ЗАРАРЛАНИШИ
АСОРАТЛАРИ, КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ПАРАЛЛЕЛЛАР

14.00.13 – Неврология
14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Халимбетов Гуломжан Султанбаевич

Болаларда асаб тизимининг перинатал зарарланиши асоратлари, клиник-
биокимёвий параллеллар.....3

Халимбетов Гуломжан Султанбаевич

Последствия перинатального поражения нервной системы у детей, клинико-
биохимические параллели.....27

Khalimbetov Gulomjan Sultanbaevich

Consequences of perinatal damage of the nervous system in children: clinico-
biochemical parallels.....52

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....56

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ХАЛИМБЕТОВ ГУЛОМЖАН СУЛТАНБАЕВИЧ

БОЛАЛАРДА АСАБ ТИЗИМИНИНГ ПЕРИНАТАЛ ЗАРАРЛАНИШИ
АСОРАТЛАРИ, КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ПАРАЛЛЕЛЛАР

14.00.13 – Неврология
14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc /Tib86 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифаси (www.tipme.uz) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:	Шамансуров Шоанвар Шамуратович тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Арипов Абдумалик Нигматович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Ройтман Александр Польевич тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия Федерацияси)
	Рахимбаева Гулнора Саттаровна тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Садикова Гулчехра Кабуловна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Академик И.П.Павлов номидаги биринчи Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44); e-mail: info@tipme.uz, Тошкент врачлар малакасини ошириш институти мажлислар зали.)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2018йил«___» _____ 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 номзоди, доцент

Б.Г.Гафуров

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Охирги ўн йилликлар перинатал тиббиётнинг жадал ривожланиши, мавжуд ташхислаш ва даволаш усулларининг такомиллашуви ҳамда амалиётга янги туғилган болалар парваришининг янги, юқори самарадор технологияларини интенсив жорий этилиши билан тавсифланади. Шунга қарамай, перинатал даврда асаб тизими патологияси тарқалганлиги, унинг ривожланиб бораётгани муаммо ўз долзарблигини йўқотмаганини кўрсатади. Асаб тизими перинатал зарарланиши (АТПЗ) бир ёшгача бўлган болалар асаб патологиясининг тез-тез учраб турадиган туридир. Болалар ногиронлиги таркибида марказий асаб тизими (МАТ) шикастланиши 50% ни ташкил этади, болаларни ногиронликка олиб келувчи асаб тизими патологияси турли шаклларининг 70% и эса перинатал омиллар билан боғлиқ. Церебрал гипоксия билан боғлиқ бош мия шикастланиши янги туғилган чақалоқларнинг 48% ида учрайди. Ҳомила ва чақалоққа кислород етишмаслиги натижасида мия шикастланиши 20–40%, кам вазн билан туғилган болаларда 60–70% ни ташкил этади¹.

Жаҳонда АТПЗ бор бемор болаларни ташхислаш, эрта аниқлашда янгича ёндашувлар ва даволаш тактикасининг натижалари бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Асосий эътибор республикамизда болалар ўлимини камайтириш мақсадида ўсиб келаётган ёш авлод соғлигини сақлашга қаратилган. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегиясида аҳолига тиббий хизмат кўрсатишни янги босқичга кўтариш, тиббий амалиётга замонавий, самарадор ташхислаш усулларини жорий қилишга қаратилган муҳим вазифалар белгиланди². Бунга мувофиқ АТПЗда чақалоқлар реабилитацияси ва парваришини таъминлаш, натижада мия шикастланиши оқибатлари тарқалишини, болалар церебрал фалажи ва симптоматик эпилепсия юзага келишини сезиларли равишда камайтириш муҳим вазифалардан ҳисобланади. Ўзбекистоннинг қишлоқ жойларида ўтказилган АТПЗ асоратли илк ёшли болаларнинг клиник усулдаги текширувлари ушбу патологиянинг содир бўлиши даражасини кўрсатди ва уларни шакллантирувчи асосий омиллар (ҳомила шикастланиши, бачадон ичи ва интранатал гипоксия, ҳомила асфиксияси ва ҳоказо) аниқланди (Шамансуров Ш.Ш. ва бошқ., 2010).

Дунёда эрта ташхислаш усуллари ва АТПЗ билан туғилган чақалоқларни даволашнинг самарадор йўллари ишлаб чиқишга йўналтирилган, гипоксик-ишемик ёки токсик гипоксия ўтказилгандаги функционал ва

¹Бу ҳақда қаранг: Перинатал асаб тизими зарарланиши асоратлари // Шамансуров Ш.Ш., Студеникин В.М. Эрта ёшдаги неврология. – Тошкент, «O'QITUVCHI», 2010. – Б.129–141.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сон Фармони. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида.

органик оқибатлар, хусусан, бош мия шикастланиши (БМШ) ва АТПЗда нейронлар шикастланишида гипоксиянинг ролини аниқлаш, некрозга олиб келувчи асосий патофизиологик ва биокимёвий жараёнлар, нейрон ва глиал хужайралар апоптози, эндоген ва экзоген ҳамда молекуляр хужайралар бошқаруви, гипоксиядан сўнг нейронларни тиклашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда. Чақалоқларда АТПЗни МРТ усулида ташхислашнинг мезонлари ишлаб чиқилган, бироқ зардобли нейроспецифик оқсилларнинг диагностик ва прогностик аҳамияти, даволашнинг тактик оптимизацияси муҳим аҳамият касб этади.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2016 йил 25 апрелдаги ПҚ-2487-сон “Соғлом она ва бола” йили Давлат дастури тўғрисида”ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³.

Ташхислашга замонавий ёндашувларни ишлаб чиқишга, дифференциацияланган терапия ва мониторингга йўналтирилган илмий тадқиқот ишлари дунёнинг етакчи илмий марказлари ҳамда олий ўқув юртлари, жумладан, Department of Neonatology, Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital, Kagoshima and Department of Obstetrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Division of Neonatology, Center for Maternal–Neonatal Care, Nagoya University Hospital, National Center for Child Health and Development (Japan); Department of Biochemistry Institute of Medical Sciences (India); Department of Pediatrics and Neonatology Faculty of Medicine (Turkey); Department of Obstetrics & Gynecology, Department of Pathology Department of Pediatrics, Department of Clinical Genetics, University Medical Centre Groningen (Netherlands); Department of Pediatrics, Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Medical Neurochemistry University Hospital (Sweden); Universitaˆts Klinik fўr Neurologie, and †Institut fўr medizinis cheund chemische Labordiagnostik, Allgemeines Krankenhaus Wien (Austria); Institute for Women’s Health, University College London Hospitals, (London),

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://www.cchp.ru/poliklinika4651>, www.xn80aocaipeaifmp.xn-p1ai, www.geront.kiev.ua, neuronsk.ru/contacts.php, www.med-rf.ru, www.neurology.ru, www.ean.org, www.aan.com, <https://www.wfnurology.org>, <http://pdcenter.neurology.ucsf.edu>, <http://www.thepi.org>.

Россия ва МДХ давлатлари етакчи тиббиёт муассасалари ва Тошкент врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

БМШ ва АТПЗда нейронлар шикастланишида гипоксиянинг ролини аниқлашда қатор, жумладан, қуйидаги илмий ва амалий натижалар олинган: некрозга олиб келувчи асосий патофизиологик ва биокимёвий жараёнлар ёки нейрон ва глиал хужайралар апоптози, эндоген ва экзоген ҳамда молекуляр хужайралар бошқаруви, гипоксиядан сўнг нейронларни тиклаш ўрганилган (Department of Biochemistry Institute of Medical Sciences, India; Department of Pediatrics and Neonatology Faculty of Medicine, Turkey); ГИЭ натижасида салбий оқибатлар хавф омиллари ўрганилган (Division of Neonatology, Center for Maternal–Neonatal Care, Nagoya University Hospital, National Center for Child Health and Development (Japan); перинатал ўлим механизмларининг асосий сабабларини таснифлаш учун Tulip яратилган (Department of Obstetrics & Gynecology, Department of Pathology Department of Pediatrics, Department of Clinical Genetics, University Medical Centre Groningen, Netherlands); чақалоқларда АТПЗни МРТ усулида ташхислашнинг мезонлари ишлаб чиқилган (Division of Neonatology, Center for Maternal–Neonatal Care, Nagoya University Hospital, National Center for Child Health and Development, Japan); зардобли S-100β оксиленинг диагностик ва прогностик аҳамияти, чақалоқларда ГИЭ ташхисида бош мия ва пешоб кислотаси учун специфик креатинкиназалар NSE, IL-6 ўрганилган (Department of Pediatrics and Neonatology Faculty of Medicine, Turkey; Department of Pediatrics, Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Medical Neurochemistry University Hospital, Sweden; Department of Biochemistry Institute of Medical Sciences, India); тоник-клоник хуружлар ёки эпилептик статусли шайтонлаш тарқалишида S100 оксиленинг роли кўрсатилган (Universitäts Klinik für Neurologie, and †Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik, Allgemeines Krankenhaus Wien, Austria); неонатал эпилептик шайтонлашлар пайдо бўлиш механизмлари ва муддатлари, олдини олиш терапиясини олиб бориш учун терапевтик дарчаларнинг мавжудлиги (Institute for Women's Health, University College London Hospitals, London, United Kingdom); АТПЗ фармакотерапияси тамойиллари ишлаб чиқилган (Institute for Women's Health, University College London Hospitals, London, United Kingdom); болалар асаб тизими перинатал зарарланиши асоратлари, клиник-биокимёвий параллелларини оптималлаштириш тартиби исботланган (Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Ўзбекистон).

Дунёда ташхислашга замонавий ёндашувлар, дифференциацияланган терапия ва мониторингни ишлаб чиқиш, жумладан, хавф ривожланишининг молекуляр механизмларини ўрганиш, диагностик ва прогностик мезонларни ишлаб чиқиш ва аниқлаш, терапияни такомиллаштириш, АТПЗ асоратлари профилактикаси, касаллик оқибати ва давомийлигини прогнозлаш, беморларни даволашнинг мониторинги бўйича муҳим йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЖССТ маълумотларига кўра болаларнинг 10% асаб-психик касалликлардан азият чекишади, 80% ида асаб

тизимининг перинатал зарарланиши кузатилади. Эпидемиологик тадқиқотлар хулосасига кўра «МАТ перинатал шикастланиш» ташхиси болалар ҳаётининг биринчи йилидаги частотаси 715:1000 га етади. Ушбу ташхис асосий ва ёндош касаллик сифатида неонатология стационарида даволанган болаларнинг 90% дан кўпроғига қўйилади. Бош миянинг перинатал шикастланиши болалардаги асаб тизими касалликлари таркибида 60–80% ни ташкил этиб, етакчи ўринни эгаллайди (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2011; Барашнев Ю.И., 2007; Студеникин В.М., Шамансуров Ш.Ш., 2014). Россия Федерациясида АТПЗнинг болалар ҳаётининг биринчи йилида учраши фавқулудда юқори кўрсаткичга эга бўлиб, айрим манбаларга кўра у 86%га етади. Охирги 5 йил ичида чақалоқлар умумий касалликлари кўрсаткичлари 26,2%га АТПЗ ҳисобига ошган, [Кривоногова Т.С., Черновская Л.К., Матвеева Л.А., Тропова Т.Е., 2004].

Худди шундай вазият Ўзбекистонда ҳам кузатилади. Ўзбекистоннинг қишлоқ жойларида ўтказилган АТПЗ асоратли илк ёшли болаларнинг клиник усулдаги текширувлари ушбу патологиянинг содир бўлиши даражасини кўрсатди ва уларни шакллантирувчи асосий омиллар аниқланди (Шамансуров Ш.Ш. ва бошқ., 2010).

Перинатал даврда пайдо бўлган церебрал шикастланиш кейинчалик болалар ногиронлиги ва дезадаптациясида етакчи роль ўйнайди (Барашнев Ю.И. ва бошқ., 2006; Кузенкова Л.М., 2006; Berger R., Garnier Y., 2000; Volpe J.J., 2001). 2–8 ёшли болаларда ҳатто мия гипоксиясининг енгил ва ўртача даражаларида ҳам минимал мия дисфункцияси сақланиб қолади (Лаврик С.Ю. ва ҳаммуал. 2012). Бу асосан некрозга ёки глиал ҳужайралар ва нейронлар апоптозига олиб келувчи патофизиологик ва биокимёвий жараёнлар билан, шунингдек, эндоген ва экзоген омиллар таъсирида бош мия функциялари ҳамда таркибини қайта тиклашга йўналтирилган молекуляр механизмларнинг ўзига хослиги билан боғлиқ (Yutaka Yamamoto, Satoshi Ibara, Takuya Tokuhisa, 2015; Chiaretti A.И ва бошқ., 2011). Ўткир церебрал шикастланиш оғирлигини гипоксик-ишемия ёки бошқа патологик ҳолатларга кўра эрта баҳолаш, бемор болаларда профилактик ёки терапевтик қарор қилишда жуда фойдали асос вазифасини ўтайди. Сўнгги йилларда диагностик ва прогностик мақсадлар учун перинатал асфиксия (кислород етишмаслиги) туфайли бош мия шикастланишининг ҳудудий даражасини ақс эттирувчи бир қатор биокимёвий параметрлардан фойдаланилмоқда. Яллиғланган цитокинларни аниқлашнинг прогностик аҳамияти ҳақида маълумотлар мавжуд (Youn Y.A. ва бошқ., 2012). АТПЗни янгилаш илмий-техникавий катта ютуқлардан фойдаланиб ўрганиш бўйича кенг кўламли тадқиқотлар ўтказилганига қарамай, АТПЗ ташхислаш мезонларини мукамаллаштириш долзарблигича қолмоқда. Буларнинг барчаси ушбу муаммо юзасидан АТПЗ даволаш самарадорлигини ошириш ва асоратларини олдини олиш мақсадида чуқурлаштирилган тадқиқотлар олиб боришни талаб этади.

АТПЗ ва унинг асоратларига чалинган беморларда кеч тикланиш даврида клиник, параклиник, биокимёвий ва иммунологик текширувларни

динамик ўрганиш мазкур йўналишда тадқиқот олиб борилганлиги бошқа давлатларда кузатилмади. Нейронларнинг ишемиядан сўнг шикастланиш молекуляр механизмлари охиригача аниқланмаган. Асаб тизими шикастланиши оқибатида келиб чиқадиган оғир асоратлар даражасини дифференциациялашган, бола мияси репаратив имкониятларини баҳолашга, адекват терапияни тайинлаш ва психомотор бузилиш, психонутқнинг ривожланиши, шайтонлаш синдроми ва болалар церебрал фалажи (БЦФ) прогнозини тахмин қилишга кўмаклашувчи маркерлар ёрдамида эрта ташхислашнинг аниқ мезонлари ишлаб чиқилмаган. Бундай тадқиқотлар янги ташхислаш алгоритмларини ишлаб чиқиш ва даволашни йўлга қўйиш ҳамда болалар реабилитацияси учун жуда муҳим. Бу муаммолар ечими фақатгина илмий-амалий аҳамият касб этмай, ижтимоий аҳамиятга ҳам эга. Буларнинг барчаси келажакда ушбу муаммолар бўйича мақсадли тадқиқотларни давом эттиришни талаб этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида «Ўзбекистоннинг худудий ўзига хосликларини ҳисобга олган ҳолда она ва бола саломатлигини ҳимоя қилишнинг янги технологиялари (2009–2015 йй.)» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади АТПЗнинг ривожланишида диагностик ва прогностик мезонларни, молекуляр, патобиокимёвий ҳамда нейрофизиологик механизмлар асосида унинг терапевтик тактика мониторинги ва оптимизациясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

перинатал патология белгиларини эрта аниқлаш билан перинатал шикастланиш шаклланиши хавфи омиллари таҳлилини ўтказиш;

асаб тизими зарарланиши синдромлари ва даражасидан келиб чиқиб, АТПЗнинг турли даврлардаги неврологик бузилишлар клиник ҳолатини баҳолаш;

нейровизуал ва доплерографик ташхислаш усуллари ёрдамида шикастланиш даври, етакчи синдроми ва оғирлиги даражасига қараб, клиник-неврологик ва параклиник ўзгаришлар орасида корреляцион боғланишларни аниқлаш;

нейротрофик оқсиллар нервлар ўсиши омилига (NGF), нейроспецифик енолазаларга (NSE) ва АТПЗ ҳамда унинг асоратлари ташхисида, мониторингида ва прогнозлашда S100 оқсилга аутоантитаначаларнинг аҳамиятини аниқлаш;

етакчи синдром ва шикастланиш оғирлик даражасидан келиб чиқиб болалар қон зардобидидаги яллиғланган цитокинлар (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) иммунологик текширувининг ташхисий аҳамиятини баҳолаш;

мембранадеструктив жараёнларда макро- ва микроэлементлар миқдори ўзгаришини илмий асослаш, етакчи синдром ва шикастланиш оғирлик даражасидан келиб чиқиб перинатал шикастланишдаги патологик жараёнларга гепатоцитлар жалб қилинишини баҳолаш;

олинган натижаларни системалаш асосида АТПЗ асоратларини прогнозлашнинг диагностик ва прогностик мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти АТПЗ ўтказган 263 нафар ўз вақтида туғилган 3 ойликдан 3 ёшгача бўлган болалар, шулардан эрта (107 нафар бола) ва кеч (156 нафар бола) қайта тикланиш давридаги ҳамда АТПЗ ва ўткир инфекциян-яллиғланиш касалликлари бўлмаган назорат гуруҳидаги 40 нафар болани ташкил этди (ўртача ёш $2,34 \pm 0,27$ ёш).

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник-анамнестик ва лабораториявий-инструментал маълумотлар, беморлар, шунингдек, уларнинг қон таҳлили материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Муаммони ечиш ва тадқиқот мақсадига эришиш учун тадқиқот ишида замонавий функционал, биокимёвий, иммуноферментли ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гипоксия даражасидан келиб чиқиб АТПЗ ўтказган болаларда оғирлик даражасининг клиник функционал бузилишлар орасида астеновегетатив кўринишнинг юзага келиши, органик бузилишлар орасида эса пирамида танқислиги синдроми ва психомотор ривожланишдан орқада қолиш (ПМРОК) ва неврологик синдромлар мувофиқлиги ҳам исботланган;

АТПЗ ривожланиши хавфи омиллари, функционал бузилишларда оналик, янги туғилганлик, экстрагенитал касалликлар, органик бузилишларда туғиш даври ва ҳомила ҳолати аниқланган;

АТПЗ салбий оқибатларини прогнозлашда нейродинамика ва бош миянинг электр фаоллигини аниқлашнинг диагностик аҳамияти жуда катта, доплерография, МРТ ёрдамида, симптоматик эпилепсия ривожланиши ва БЦФ хавфли гуруҳида мия қобиғи шикастланиши мавжудлиги аниқланган;

АТПЗ асоратларини прогнозлашда нейроспецифик оқсиллар S100, NSE, NGF ва иммун яллиғланган цитокинлар кўрсаткичларининг қонда юқори миқдорда сақланиб қолиши патология оқибатларининг салбий прогностик омили сифатида баҳоланган;

периферик қонда нейроспецифик оқсиллар миқдори ошишининг мембранадеструктив жараён билан ўзаро алоқаси, жигар яллиғланиши даражаси ва унинг АТПЗ бўлган болалардаги детоксик функциялари аниқланган;

болалар неврологиясида кенг қўлланилиши мумкин бўлган АТПЗ асоратларини прогнозлашнинг диагностик мезонлари жадвали ва ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

АТПЗ ўтказиш асоратининг олдин ўрганилмаган механизмлари, ривожланиш даври, гипоксия оғирлик даражаси ва унинг пайдо бўлишдаги асосий синдромларига кўра функционал ва органик бузилиш хавфи омиллари аниқланган;

эрта ва кеч қайта тикланиш даврларида, функционал ва органик бузилишларда АТПЗ асоратлари синдромларини ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган;

биокимёвий ва иммунофермент комплекс текшируви асосида гипоксия-ишемик характерли АТПЗ ўтказган болаларда бош миянинг функционал ва органик бузилишини прогнозлаш мезонлари ишлаб чиқилган;

АТПЗ бўлган болалар қонида нейроспецифик оксиллар (НСО) ва мембранани шикастловчи маркерлар, ферментлар миқдорининг мониторинги касалликни эрта аниқлаш, даволаш ва реабилитация қилиш имконини яратади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тажрибаларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, бемор болалар сонининг етарли эканлиги, шунингдек, тадқиқотнинг клиник, функционал, биокимёвий, иммунофермент, статистик усулларидан фойдаланилганлиги, олинган натижаларнинг халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги ҳамда ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти АТПЗ бўлган болалар гипоксиясида бош мия яллиғланишининг клиник, функционал ва молекуляр механизмларини ўрганиш асосида асаб хужайралари яллиғланиши механизмининг замонавий схемаси ишлаб чиқилиши билан изоҳланади. Бу схема асаб хужайралари яллиғланишининг молекуляр механизмлари, липидларнинг перекисли оксидланиши (ЛПО) жадаллашуви, нейроспецифик оксилларнинг қонга чиқиши ва иммун-яллиғланиш жараёнларини ўз ичига олади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти АТПЗ асоратларини прогнозлаш, эрта ташхислашда нейроспецифик оксиллар ва яллиғланган цитокинларни аниқлашнинг диагностик самарадорлиги, юқори ўзига хослиги, сезувчанлиги исботланганлиги билан изоҳланади. АТПЗ асоратида функционал ва органик бузилишларнинг прогнозлаш ва ташхислаш учун ишлаб чиқилган алгоритм, шунингдек, асаб тизими хужайралари яллиғланиши оғирлик даражасини белгилаш мезонлари ПМРОҚ, ПНРОҚ хавфли гуруҳи ва шайтонлаш синдромини шакллантиришга, БЦФ ёки симптоматик эпилепсияларни прогнозлашга ёрдам беради. Биологик суяқликларда НСО миқдори динамикасини ўрганиш фақатгина церебрал яллиғланишни эрта ташхислашга имкон яратибгина қолмай, балки ўтказиладиган терапия самарадорлигини назорат қилиб, даволаш-реабилитация чора-тадбирлари тизимини жорий қилишга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болалар асаб тизими перинатал шикастланиши, клиник-биокимёвий параллеллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Марказий асаб тизими перинатал шикастланишини ўтказган илк ёшли болалар текшируви алгоритми» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 3 мартдаги 8н-р/67-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма перинатал шикастланишни ўтказган илк ёшли

болаларда ташхислашни яхшилаш, дифференциал ташхислаш ва алгоритм яратиш имконини берган;

«Болаларда марказий асаб тизими перинатал шикастланиши оғирлик даражасини аниқлаш ва прогнозлаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 13 октябрдаги 8н-р/336-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма болалар марказий асаб тизими перинатал шикастланишида ташхислашни яхшилаш, дифференциал ташхислаш, функционал ва органик асоратлар хавфи ривожланишини прогнозлаш имконини беради;

«Илк ёшли болаларда марказий асаб тизими перинатал шикастланиши патогенезида яллиғланган цитокинлар» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 13 октябрдаги 8н-р/149-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма илк ёшли болаларда марказий асаб тизими перинатал шикастланиши касаллигини эрта ташхислаш ва патогенетик асосланган самарали даволаш имконини беради;

болаларда перинатал асаб тизими шикастланиши ва уларнинг ривожланишини клиник ташхислаш ва даволашнинг самарали тизимини ишлаб чиқиш ва такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика болалар клиник шифохонаси, Қорақалпоғистон Республикаси ҳамда Тошкент, Сирдарё, Жиззах, Хоразм вилоятлари болалар клиникалари клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 30 апрелдаги 8н-з/64-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши бемор болаларда бош мияда деструктив жараёнини эрта аниқлаш ва даволаш тактикасини ўз вақтида бошлаш, болалар ўлими ва ногиронлигини камайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 22 та илмий иш чоп этилган бўлиб, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, шундан 11 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 196 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари ҳамда объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва

амалий натижалари баён қилинган, олинган маълумотларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда АТПЗ асоратлари эпидемиологияси, таснифи, хавф омиллари, патогенези ва давоси ҳақида замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида чақалоқларда перинатал гипоксия оқибатлари тарқалганлиги ва таснифи, такрорланиши борасида илмий маълумотлар таҳлили, асаб тизими перинатал гипоксия ривожланишининг патогенетик механизмлари, уни даволаш усуллари ёритилган, шу билан бирга бу муаммо юзасидан ечилмаган ва аниқлик киритиш лозим бўлган жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг «**Клиник материал тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида материаллар таърифи ва тадқиқот усуллари келтирилган. Тадқиқот иши болалар неврологияси кафедраси ва Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг клиник диагностика лабораториясида олиб борилди. Тадқиқот Тошкент шаҳридаги 1-сон ШБKK асаб касалликлари бўлимида МАТ перинатал шикастланиши асоратлари билан стационар даволанаётган 263 нафар 3 ойликдан 3 ёшгача бўлган бемор болаларда ўтказилди. Назорат гуруҳидагилар МАТ перинатал шикастланмаган ва ўткир инфекциян яллиғланиш касалликлари бўлмаган 40 нафар болани ташкил этди (ўртача ёш $2,34 \pm 0,27$ ёш). Ташхис 2014 йил таклиф этилган АТПЗ қайта тикланиш даври синдромлари таснифига кўра қўйилди.

Синдромологик ташхис учун клиник симптоматика, клиник-лабораториявий ва инструментал тадқиқот усуллари натижалари, шунингдек, баъзи шикастланиш синдромларининг транзитор хусусиятини тасдиқловчи болалар мияси нейропластикаси ҳақидаги маълумотлар асос бўлди. АТПЗ асоратлари клиник юзага келишига кўра қайта тиклаш даври синдромлари бўйича 1 ёшгача бўлган 107 нафар бола 6 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳда 15 нафар бола шайтонлашсиз пароксизм билан; 2-гуруҳда 22 нафар вегетатив дисфункция билан; 3-гуруҳда 20 нафар ПМРОҚ ва ПНРОҚ билан; 4-гуруҳда 20 нафар психо-эмоционал синдром билан (ПЭСБ); 5-гуруҳда 14 нафар парасомния билан; 6-гуруҳда 16 нафар бола шайтонлаш синдроми (ШС) билан даволанган. Миянинг перинатал шикастланиши асоратлари бўлган 1 ёшдан 3 ёшгача ораликдаги болалар 156 нафарни ташкил этди ва улар 2 та гуруҳга бўлинди: функционал ўзгаришлар билан (86 нафар бола) ва органик ўзгаришлар билан (70 нафар бола). Функционал ўзгаришли болалар қуйидаги гуруҳларга бўлинди: 1-гуруҳда 24 нафар шайтонлашсиз пароксизмли болалар; 2-гуруҳда 14 нафар вегетатив дисфункцияли болалар; 3-гуруҳда 8 нафар ривожланишдан орқада қолмаган болаларда нутқ бузилиши; 4-гуруҳда ПЭСБ бўлган 20 нафар бола; 5-гуруҳда 20 нафар уйкуси бузилган бола (Парасомния).

Органик бузилиш 1 ёшдан катта бўлган 70 нафар болада аниқланди. Улар қуйидаги 3 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳга 25 нафар ПМРОҚ; 2-гуруҳга 23

нафар ПНРОҚ; 3-гурухга 22 нафар ШС ташхиси қўйилган бола. Худди шундай ўзгаришлар 2 ёшдан катта болалар гуруҳларида ҳам кузатилди. Шунини таъкидлаш керакки, органик бузилиш асоратида ПМРОҚ ва ПНРОҚ пайдо бўлган болалар БЦФ ривожланиш хавфи бўлган гуруҳни ташкил этишди.

АТПЗ асоратли болалар текшируви қуйидагиларни ўз ичига олади: клиник-неврологик кўрик, МАТ ва вегетатив асаб тизими (ВАТ) функциялари тадқиқоти, УТТ текшируви (нейросонография (НСГ), «SONOSCOPE-300», «KRANSBUHLER» фирмаси, Германия маҳсулоти); бош мия МРТси (MAGNETOM C1 аппарати «SIEMENS» фирмаси, Германия), биокимёвий (малонли диен альдегид (МДА) – Нагоев Б.С. ва бошқ. усули бўйича; ўрта молекула оксиди (ЎМО) – Габриэлян Н.И., Липатова В.И. усули бўйича; макро- ва микроэлементлар, умумбиокимёвий тадқиқотлар) ва яллиғланган цитокинларнинг иммунологик тадқиқоти (IL-1 β , IL-6 ва TNF- α) «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск), болалар қон зардобидаги нейротрофик оксиллар: NGF «RayBiotech» (АҚШ), NSE ва S-100 оксидида аутоантитаначаларни «CanAg» (Швеция) тижорат тест-тизимидан фойдаланиб иммунфермент таҳлил усулида амалга оширилди.

АТПЗ асоратларини аниқловчи ташхислашнинг самарадорлигини аниқлаш учун фойдаланилган иммунфермент ва биокимёвий усулларни биз А.А.Кишкун (2007) тавсиялари усулига кўра диагностик таъсирчанлик (ДТ), диагностик ўзига хослик (ДХ), олдиндан айтишнинг ижобий аҳамияти (ОАИА) ёки салбий (ОАСА) натижалар ва диагностик самарадорлик (ДС) асосида ҳисоблаб чиқдик.

АТПЗ асоратларини қайта тикланиш даври синдромларига кўра даволаш медекаментоз терапия, массаж, даволаш гимнастикаси ва физиотерапия ва педагогик коррекцияни ўз ичига олади. Даволанишга бўлган талаб етарлича баланд бўлиши лозим ва перинатал даврдаги МАТ шикастланиш асоратларини даволашда асосий урғу жисмоний таъсир усулига қаратилади (даволаш гимнастикаси, массаж, физиотерапия ва бошқ.), шу билан бирга медекаментоз билан даволаш кўпинча маълум қолипларга солинган бўлади.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компютерида статистик ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қийслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (p)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F-Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стъюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилик даражаси $p < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қаралди. Белгиларнинг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсоннинг жуфтлик корреляцияси коэффициенти (r) ҳисобланди.

Диссертациянинг «АТПЗ ўтказиш натижаси ва асорати бўлган болаларда клиник-инструментал тадқиқотлар натижалари» деб номланган учинчи бобда клиник ва параклиник тадқиқотлар натижалари келтирилган. АТПЗ ривожланиш хавфининг асосий омиллари ва қайта тикланиш давридаги турли синдромларини ретроспектив таҳлил қилишда АТПЗ муайян юзага келиш хавфининг ҳам умумий, ҳам ўзига хос омиллари аниқланди. АТПЗ учун умумий омил ижтимоий омил ҳисобланади (нохуш уй шароити ва психоэмоционал стресс), оналик (3 ва ундан кўп ҳомиладорлик, ҳомиладорлик даврида ўРВИ ўтказиш, туғиш даврида жон-жахди билан кучаниш), янги туғилганлик (киндикка ўралиш ва асфиксия). Ўзига хослик: қайта тикланиш давридаги шайтонлашсиз пароксизм синдроми учун (ҳомиладорликда анемия, акушерлик қисқичларидан фойдаланиш, камсувлик, кефалогематома), ПМРОҚ синдроми учун (стресс, кефалогематома, бош мия нервлари (БМН) шикастланиши), ПНРОҚ синдроми (камсувлик) ва ШС (ҳомиладорлар анемияси, тос билан ётиш, кефалогематома, БМН шикастланиши).

АТПЗ қайта тикланиш даври мобайнида болаларда турли синдромлар юзага келишининг клиник ўзига хосликларини баҳолаш неврологик статусни стандарт текшириш асосида олиб борилди. Олиб борилган тадқиқотлар касаллик асоратларининг шаклланиши 12 ойликда МАТ шикастланиши оғирлик даражасига боғлиқлигини кўрсатди: 88,9% енгил босқичдаги болаларда соғайиш кузатилди, 11,1% болаларда эса функционал бузилиш аниқланди. Ўртача оғирликдаги беморларнинг 54,6% и соғайди, 34,1% ида эса функционал бузилиш ва 11,3% болада органик асоратлар аниқланди.

Оғир даражадаги гипоксия ўтказган бемор болаларнинг 1/3 қисмида соғайиш кузатилди (29,1%), функционал бузилиш бўлган болалар 22,8% ни, органик бузилишдагилар 48,1% ни ташкил этди. Кузатилаётган барча болаларда функционал бузилиш асаб тизими вегетатив дисфункцияси симптомлари ва (уйқу бузилиши) диссомния билан акс этди. Салбий асоратлар таркибида церебрал органик танқислик ўртача оғирлик даражаси билан солиштирилганда оғир даражали гипоксияда ҳаракатланиш бузилиши синдромлари, психомотор ривожланишнинг орқада қолиши, сомнологик бузилишлар кўринишида 4 барабар кўплиги аниқланди, 11,4% МАТ оғир даражада шикастланиш бўлган болаларда ногиронлик шаклланган ва қуйидаги патологияни ўз ичига олган: БЦФ (6,3%), эпилепсия (3,8%), окклюзион гидроцефалия (1,3%).

МАТ оғир даражадаги шикастланиш бўлган болалар ҳаётининг 2- ва 3-йилларида статик-моторик ривожланиш орқада қолган (43 ва 26,6%) шу билан бирга тикловчи терапиядан сўнг пасайишга мойиллик бўлган. Ушбу гуруҳдаги уч ёшли (26,6%) болаларда моторик ривожланишнинг орқада қолиши АТПЗнинг ўртача ва енгил даражасида ҳамда назорат гуруҳидаги болаларга караганда 4 барабар кўп бўлган ($p < 0,05$) (1-жадвал).

1-жадвал

АТПЗ турли асоратларининг 3 ёшли болаларда учраши ҳолати

Клиник синдромлар	Енгил	Ўртача	Оғир	Жами
Соғлом	90,2*	64,9***	34,2	62,5
Резидуал танқислик:	9,8*	35,1***	65,8	37,6
Функционал бузилишлар	9,8*	34,07	48,1	31,5
РЦОЕ (Резидуал церебрал органик етишмовчилик)	0	1,03***	17,7	6,1

Изоҳ: * – 1-гуруҳнинг 2-,3-гуруҳлардан фарқига кўра ишончлилик, $p < 0,05$; ** – 1-гуруҳнинг 2-гуруҳдан фарқига кўра ишончлилик, $p < 0,05$; *** – 2-гуруҳнинг 3-гуруҳдан фарқига кўра ишончлилик, $p < 0,05$.

Асаб-руҳий ривожланишининг орқада қолиши асосан АТПЗ оғир даражаси бўлган болаларда аниқланди. Ҳаётининг 2-,3-йилларида 2 ва ундан кўпроқ неврологик синдромлар кўзга ташланди. Кўпроқ эътибор етишмаслиги ва гиперфаоллик билан психомотор ривожланишдан орқада қолиш ва сомнологик (уйқу) бузилиш АТПЗ оғир даражасидаги ҳар 3 нафар боланинг бирида учрайди. Келтирилган маълумотлар АТПЗ болаларда неврологик соматик статус шаклланишига, уларнинг жисмоний ривожланишига ва саломатлигига салбий таъсир кўрсатишини исботлайди. Аниқланган патологик жараён ривожланиши қонунийлиги бемор болаларда комплекс ва босқичма-босқич асосий терапия ва реабилитацияни аниқлаб олиб боришни талаб этади.

Болалар неврологияси ва неонатологиянинг долзарб муаммоларидан бири янги туғилган чақалоқларда бош мия шикастланишининг турли шакллари эрта ташхислаш бўлиб қолмоқда. Топик ташхислашнинг қийинчилиги МАТнинг анатомик ва функционал етилмаганлиги ва бошсуяги ичи турли кўринишли патологик жараёнларга мияда жавоб тариқасида носпецифик полиморф реакциялар билан изоҳланади. Шунга кўра, биз дифференциал ташхис ва шикастланиш оғирлик даражасини аниқлаш учун бош мия НСГсини ўтказдик, натижада бош миянинг гипоксик-геморрагик шикастланишининг юқори частотаси аниқланди: гиперэхоген кўринишининг турли кўринишли шакллари турида миянинг ликвор макони минимал ўзгарди, кўпроқ асимметрия билан ёнбош қоринчалар ўзгарди. Тромбларни эритиш жараёнида томир тўқималари тепаси бир неча хил таркиб ва нотекис контур билан қалинлашгандек кўринди. Аксарият болаларда кўпинча церебрал ишемия оғирлигининг биринчи ва иккинчи даражалари пайдо бўлган бош мия гипоксик-ишемик шикастланиши қайд этилган.

Қайта текширувларнинг аксариятида гиперэхогенлик йўқолган, айримларида унинг ўрнига киста ёки ёлғон киста кўринишли анэхоген ҳудудлар шаклланган, одатда улар текширувдан сўнг 1-ойнинг охирида пайдо бўлган. Перивентрикулярли лейкомаляциянинг II босқичида кистанинг йўқолиши тадқиқотимизда 4-5 ойдаги текширувларда кузатилди. Баъзи

ҳолатларда биз уларнинг ўрнини глиал тўқималар ёки чандиқлар эгаллаганини кузатдик. Шундай бўлса-да, нейросонография белгилари ва клиник асоратлар алоқаси доимо қонуний асосда эмас, бизнинг ҳолатларда 12,3% хатолик билан юзага келди. Шунга кўра биз нейросонографияни скрининг усулида кўриб чиқишни эмас, болалар гуруҳини ажратиб беришга кўмаклашуви компьютер томографияси, магнит резонанс, протон-спектроскопик текширувлар ва бошқа даволаш усуллари тавсия этамиз.

Миянинг умумий биоэлектрик фаоллиги ўзгаришида асосий фаолият секинлашуви кўринишидаги диффуз хусусиятли электроэнцефалография (ЭЭГ)нинг оғиши кузатилди. Ўчоқли жараёнларда секин тўлқинлар, баъзан вольтажнинг камайиши ва уларнинг текисланиши билан тавсифланадиган ЭЭГнинг локал ўзгариши аниқланди. Илк ёшли болаларда патологик фаол ўчоқни ЭЭГда чеклаш қийин. Баъзи ҳолатларда эпилептик кўринишидаги, пароксизмал фаоллик аниқланди, эмизикли болалардаги шайтонлаш ҳолатларида эса ЭЭГда диффузиявий аралаш шайтонлаш потенциаллари кузатилди. Марказий асаб тизими органик шикастланишида ЭЭГда биопотенциаллар тебранишининг турғун асимметрияси кузатилди. ПМРОҚ беморлар ЭЭГ текширувида секин маромнинг кўп бўлиши билан электрфаолликнинг дезорганизацияси, биопотенциаллар асимметрияси аниқланди. Шайтонлаш хуружлари билан азият чекадиган ГИЭ бўлган болаларда узоқ муддатли неврологик оғиш 30–75% ни ташкил этди. Шундай қилиб, ЭЭГ-текшируви бош мия нейродинамикаси бузилиши ҳақида маълумот берди ва АТПЗ асоратларини муҳим башоратловчи мезон деб ҳисоблаш мумкин.

Тадқиқотимизда доплерографиянинг диагностик ва прогностик аҳамияти унча юқори эмас, АТПЗ ўтказган атиги 25% болаларда мия қон томирларида қон тезлигининг пасайиши кузатилди. Компьютер томография (КТ) фокал ва мультифокал ўчоқлар ташхисида анча информатив, шунинг учун ушбу усулдан фойдаланишда биз дифференциал ташхис зарур деган хулосага келдик ва уни шошилиш ҳолатларда ўтказдик. МРТ шикастланишининг оғир даражаси бўлган болаларда ўтказилди, текширув нафақат мия моддалари макроструктураси бузилишини, бош суяги ичи қон қуйилиши ҳажми ва кенгайишига йўл қўймасликни, ликвор йўллари ўлчамини баҳолашга имконият яратибгина қолмай, мия зичлигининг ошган ва пасайган ўчоқларини аниқлашга ҳам ёрдам беради, 14% ҳолатларда мия қобиғи шикастланиши неврологик шикастланишлар хусусиятларини очиб берди ва шайтонлаш мавжудлиги бу болаларни симптоматик эпилепсияга олиб келиши билан изоҳланди. 21% ҳолатларда такрорий МРТ текшируви ўтказиш зарур бўлган, хусусан, БЦФ хавфи бор гуруҳларда ташхис қўйилишида аниқланган прогностик мезонларни акс эттиришга хизмат қилди.

Демак, тадқиқотнинг клиник ва параклиник усуллари тўлақонли прогностик аҳамият касб этмайди, нейронлар ишемиядан сўнг шикастланишининг молекуляр механизмлари тўлалигича аниқланмаган, асаб тизими шикастланиши асоратларининг оғирлик даражасини дифференциал

ташхислашда маркерлардан фойдаланиб эрта ташхислашнинг аниқ мезонлари етарлича ишлаб чиқилмаган.

Диссертациянинг «Перинатал гипоксия ўтказган болаларда бош мия шикастланишининг клиник-лабораториявий баҳоси» деб номланган тўртинчи бобида АТПЗ ривожланишининг биокимёвий ва иммунологик механизмлари кўрсатилган. АТПЗ ўтказган болаларда қайта тикланиш даврида ишемик-гипоксик қолдиқлар мавжудлигини акс эттирувчи нейроспецифик оқсиллар миқдори ошгани ва МАТ қайта тиклантирувчи кўрсаткич бўлганлиги аниқланди. Юқорида санаб ўтилган нейроспецифик оқсилларнинг кўпроқ оғиши психомотор ва психонутқ ривожланиши орқада қолган ҳамда шайтонлаш синдромли гуруҳ болаларига хосдир. АТПЗ тикланиш давридаги бир ёшдан ошган болаларда функционал бузилишларнинг нафақат сақланиб қолгани, балки бошқа гуруҳлардаги болаларга нисбатан уларнинг ошгани кузатилди. Биз айрим специфик ўзига хосликларни аниқладик (2-жадвал).

2-жадвал

АТПЗ ўтказган қайта тикланиш даврида болалар қони зардобдаги нейротрофик оқсиллар миқдори, М±m

Қайта тикланиш даври синдромлари	S100, нг/л	NSE, мг/л	NGF, пг/мл
Шайтонлашсиз пароксизмлар, n=15	342,28±21,50*	17,20±1,12*	122,59±10,60
Вегетатив дисфункция, n=22	232,21±17,24*	12,42±0,91*	116,28±6,34
ПМРОҚ ва ПНРОҚ, n=20	345,62±24,74*	23,32±1,91*	197,44±11,78*
ПЭСБ, n=20	230,18±13,27*	19,12±1,28*	122,37±8,71
Парасомния, n=14	246,78±12,82*	17,29±1,23*	116,73±7,56
Шайтонлаш синдроми, n=16	342,49±22,82*	23,21±1,29*	233,16±10,51*
Назорат, n=10	67,61±4,12	8,92±0,46	91,04±6,24

изоҳ: * – фарқ АТПЗ ўтказган назорат гуруҳидаги болалар кўрсаткичларга кўра ишончли, P<0,001. Назорат гуруҳи норматив кўрсаткич сифатида олинган.

Кўпинча, S-100 оқсили миқдорининг тезкор ошиши шайтонлашсиз пароксизм ва уйқу бузилиши мавжуд болалар гуруҳига хос бўлган. NGF миқдори шайтонлашсиз пароксизм ва ПЭСБда, NSE фаоллиги эса барча гуруҳларда тахминан бир хил ўзгарган. Биз АТПЗ ўтказгандан кейин органик бузилишли бир ёшдан ошган болаларда барча ўрганилган оқсилларни қайта тикланиш давридаги болалар кўрсаткичларига нисбатан тезкор кўпайганини кузатдик. Бунда 2 ёшдан ошган 11 нафар бола ПМРОҚ ва 10 нафар бола ПНРОҚ билан БЦФ ривожланиши хавфи бўлган гуруҳларга киритилган, НСО миқдори 1 ёшдан 2 ёшгача бўлган болалар гуруҳида сезиларли юқори кўрсаткичда бўлган. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ушбу параметрлар даражасининг ошиши салбий белгилар прогнозини баҳолашга асос бўлиб хизмат қилади. Гуруҳларда мавжуд фарқни биз аниқламадик.

АТПЗ натижасида асаб тўқималари шикастланишини баҳоловчи тест маълумотлари асосида диагностик таъсирчанлик ва ўзига хослик таҳлили унинг юқори таъсирчанлиги ва ўзига хослигини кўрсатди. Олинган натижалар S100 оксили миқдорининг ташхисий аҳамиятини исботлайди, шундай қилиб унинг ташхислаш самарадорлиги барча ўрганилган гуруҳлар учун 90,6 – 95,2% га тенг. S100 оксилининг нисбатан юқори миқдори нохуш прогнозни келтириб чиқарди. Неврологик симптоматика таҳлили унинг регрессия муддати S100 оксили зардобли миқдори билан тўғридан-тўғри пропорционал корреляцияланганини кўрсатдики, у ҳаётнинг биринчи куниданоқ қанча юқори бўлса, МАТ функциялари нормаллашуви ҳатто структуравий ўзгариш бўлмаган болаларда ҳам шунча секинроқ юз берган.

АТПЗ давомида болаларда NSE фаоллигини аниқлаш ҳам информатив бўлиб, асаб тўқималари шикастланишида у асосий маркер, хужайраларда нейроэктодермал юзага келишда иштирок этувчи МАТнинг ички тўқимали ферменти ҳисобланади. Назаримизда, неврологик статусда яшиланишига қарамай NSE кўрсаткичларининг ўсиши ва МАТнинг енгил ва ўртача оғирлик билан шикастланган болаларда УТТ маълумотларига кўра мия структураси бузилиши йўқлиги патологик жараён тугамаганлиги ҳақида клиник-инструментал маълумотларга қараганда реконвалесценция динамикасини аниқроқ акс эттириб исботлайди.

АТПЗ ўтказган болаларда NGF зардобли концентрацияси тадқиқоти шикастланишнинг клиник вариантларидан келиб чиқиб турли даражаларда мавжуд омил ошишини аниқлашга имкон яратди, бу эса асаб тўқималари трофикаси бузилишида ишончли диагностик маркер бўлиб хизмат қилди. Дарҳақиқат, тест маълумотлари турли гуруҳлардаги болаларда диагностик таъсирчанлик юқори бўлиб 95–100%, ўзига хослик 95% ва диагностик самарадорлик 85,3–97,6% га тенглигини кўрсатади. Олинган натижалардан диагностик ва прогностик мақсадларда фойдаланиш мумкин. Адабиётлардаги маълумотларга кўра, NGF хужайра-нишонларда яширинади ва ушбу хужайраларда синапслар кўринишини ҳосил қилиб нейронларга специфик рецепторлар билан боғланади.

АТПЗ ўтказган асоратли болалар қони зардобдаги биокимёвий кўрсаткичлар натижаларини хулоса қилиб, НСО ошгани ҳақида таъкидлаш керак бўлади. Хусусан, органик шикастланишли болаларда мия ишемик-гипоксик шикастланишининг қолдиқлари мавжудлигини кўрсатади. Уларнинг кўпроқ оғиши психомотор ва психикнутқ ривожланиши орқада қолган ва шайтонлаш синдромли болалар гуруҳига хос бўлган.

Тадқиқотлар натижасида қуйидаги специфик ўзига хосликлар аниқланди: S100 оксили миқдорининг тезкор ошиши шайтонлашсиз пароксизм ва уйқу бузилиши бўлган болалар гуруҳида; NGF миқдори шайтонлашсиз пароксизм ва ПЭСБ бўлган болалар гуруҳида, NSE фаоллиги эса барча гуруҳларда тахминан бир хил ўзгарган. Ушбу ўзгаришлар синдромлар ривожланиши доирасида янада чуқурлашади ва прогностик нохуш белгиларни келтириб чиқаради. Ташхиснинг бошқа усуллари билан таққослаганда улар юқори таъсирчан эканлигини кўрсатди ва церебрал

шикастланишда эрта ташхислашни олиб боришга ҳамда терапия самарадорлигини назорат қилишга имконият яратди.

Болаларда АТПЗ асоратлари асосан ШС мавжуд бўлганда яллиғланган цитокинлар, асосан, IL-1 цитокин индукцияси билан тавсифланади. Бу АТПЗ ўтказган органик асоратли болаларда кўпроқ юзага келади, (3-жадвал). TNF- α , IL-1 ва IL-6 гиперэкспрессияси асаб тизими хужайралари гипоксиядан шикастланган иммуняллиғланган жараёнларни акс эттиради. IL-1, IL-6, TNF- α ва SRP миқдорий кўрсаткичлар болаларда церебрал шикастланиш патогенезда яллиғланган цитокинларнинг муҳим ролини исботлайди.

3-жадвал

АТПЗ ўтказган органик асоратли болаларни даволаш жараёнида, қон зардобидан нейротрофик оқсиллар миқдори, $M \pm m$

АТПЗ органик асоратли	S-100, нг/л	NSE, мг/л	NGF, пг/мл
Психомотор ривожланиш орқада қолиши, n=25	$456,20 \pm 27,47^a$ $212,44 \pm 13,91^{a,b}$	$33,29 \pm 3,29^a$ $17,18 \pm 4,44^{a,b}$	$294,46 \pm 17,84^a$ $176,87 \pm 14,55^{a,b}$
Психикнутқ ривожланиши орқада қолиши, n=23	$435,08 \pm 26,53^a$ $198,17 \pm 14,66^{a,b}$	$29,77 \pm 1,94^a$ $17,22 \pm 3,78^{a,b}$	$343,09 \pm 14,85^a$ $184,46 \pm 15,17^{a,b}$
Шайтонлаш синдром, n=22	$424,93 \pm 28,25^a$ $203,76 \pm 13,72^{a,b}$	$32,13 \pm 2,92^a$ $18,24 \pm 3,63^{a,b}$	$331,66 \pm 15,08^a$ $167,32 \pm 12,71^{a,b}$
Назорат, n=10	$76,11 \pm 3,23$	$9,22 \pm 0,61$	$104,93 \pm 2,04$

изох: 1) суратда даволашгача бўлган кўрсаткичлар кўрсатилган, махражда эса – даволашдан кейин; 2) а – фарқ назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан ишончли, б – бошланғич параметрларга нисбатан ишончли, $P < 0,05$.

TNF- α миқдорини аниқлашнинг специфик таҳлили унинг юқори спецификлигини кўрсатди (90%), таъсирчанлик барча текширилаётган гуруҳ болалари учун 94,1–100% ни ташкил этди. Барча текширилаётган гуруҳостиларда ижобий натижалар прогностик аҳамияти 85,7% дан 91,3% оралиғида бўлди, салбий натижалар прогностик аҳамияти 94,7–100%. Тест маълумотлари диагностик самарадорлиги ҳам юқори бўлган ва марказий асаб тизими шикастланиш даражаси баҳоси учун 92,9% дан 95% гача бўлган.

IL-1 миқдорини аниқловчи диагностик спецификлик ўртача 85% ни ташкил этди. Бунда диагностик таъсирчанлик барча текширилаётган болалар гуруҳларида 100%, ижобий натижалар прогностик аҳамияти 80% дан 88% оралиғида, салбий натижалар прогностик аҳамияти 100% эканлиги кузатилди. Асаб тизими хужайралари шикастланиш даражасини баҳолаш диагностик самардорлиги юқори 90,6% дан 93% ни ташкил қилди.

IL-6 миқдорини аниқловчи диагностик спецификлик ўртача 90% ни ташкил этди, бунда диагностик таъсирчанлик барча текширилаётган гуруҳларда 100%, ижобий натижалар прогностик аҳамияти 85,7% – 91,7%, салбий натижалар прогностик аҳамияти 100% бўлди. Тест маълумотларидан фойдаланишдаги диагностик самардорлик ҳам юқори бўлган ва асаб тизими шикастланиш даражаси 93,7% – 95,2% ни ташкил қилган.

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, TNF- α , IL-1 ва IL-6 гиперэкспрессияси асаб тизими ҳужайралари шикастланишини акс эттиради ва ундан перинатал шикастланиш оғирлик даражасини баҳолашда фойдаланилади.

Бундай ўзгаришлар генезида ЛПО жадаллашуви ва мембранадеструктив жараёнлар, қондаги эндотоксинлар миқдори ортиши ётади. Бу ўз навбатида функционал бузилишлар мавжуд болаларда соматик белгилар ва неврологик симптомларни кучайтиради. Қайта тикланиш давридаги, АТПЗ ўтказган функционал, асосан, органик асоратли болаларда АлТ фаоллиги, ишқорий ва фосфатаза кислотаси ошиши юқоридагиларни тасдиқлайди. Даволаш-реабилитация чора-тадбирлари олиб борилгандан кейин маълум даражада липопероксидация сақланиб қолади, даволаш тадбирлари комплексига биофлавоноидлар ёки антиоксидант таъсирли дори воситаларини қўшиш мақсадга мувофиқдир.

Шу билан бир қаторда, АТПЗ ўтказган органик асоратли болаларда касаллик бошида периферик қонда кальций камайиши ва темир моддаси ошишининг турли даражалари аниқланди, уларни мембранадеструктив жараёнлар сабаб ҳужайралардан ювиш билан фақатгина ШСда калий таркиби ошганини кўриш мумкин. Олинган натижалар назорат фақатгина асаб ҳужайралари ҳолатига қараб эмас, балки боланинг соматик соғлигига кўра ҳам зарурлигини кўрсатади.

Диссертациянинг **«Асаб тизими зарарланиши дифференциал ташхисининг диагностик мезонларини нейроспецифик оксиллар ва цитокинлардан фойдаланиб ишлаб чиқиш»** деб номланган бешинчи бобида АТПЗ асоратлари эрта ташхиси мезонларини ишлаб чиқишнинг натижалари келтирилган. Бугунги кунда асаб тизими перинатал шикастланишининг қиёсий ташхиси анамнез маълумотлари, нейросонография, доплерография, нейрорадиология кўрсаткичлари маълумотлари асосида қўйилади. Лабораториявий ташхис усули соғлиқни сақлаш амалиётида энг кўп қўлланиладиган усул, молекуляр-генетик, метаболик ва бошқа параметрлар ҳам лабораториявий усул даражасида қолади. Неврологик бузилишлар носпецификлиги, клиник юзага келиш ва морфологик бузилиш хусусияти билан ўзаро параллелизмнинг йўқлиги АТПЗ бошланғич прогнозини қийинлаштиради. Шунга кўра АТПЗ оғирлик даражаси давомийлигидан келиб чиқиб клиник лабораториявий кўрсаткичлар миқдори шкаласи ишлаб чиқилди. Қон плазмасидаги иммун-биокимёвий кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар катталиги сабабли биз уларнинг кучсиз, мўътадил ва тезкор ошишига гувоҳ бўлдик: S100 оксили таркиби (200 – 400 нг/л, 400 – 600 нг/л ва 600 нг/лдан юқори); NSE фаоллиги (10 – 30 мг/л, 31–50 мг/л ва 50 мг/л дан юқори); NGF миқдори (150 – 250 пг/л, 251 – 350 пг/л ва 350 пг/лдан юқори) ва уларни АТПЗ клиник белгилари билан қиёсладик. Бунинг натижасида биз бундай клиник белгилар мавжудлигида таъсирчанлик ошиши, мускул тонуслар ва рефлексларнинг мўътадил ўзгариши, горизонтал нистагм мавжудлиги ва бемор болаларда туғма ғилайлик келиб чиқишини аниқладик. Қон зардобида НСО миқдори МАТ енгил шикастланиш

даражасини кўрсатиб, асосан, 1,5-2 марта ошгани билан тавсифланади ва даволаш-реабилитация чора-тадбирлари ўтказиш билан норматив кўрсаткичларга яқинлашди. МАТ белгиларидан азият чеккан болаларда мускул гипотонияси, гипорексия, қисқа вақтли шайтонлаш, безовталиқ, гиперестезия, кўз ҳаракатланиши бузилиши, кўпинча, вегето-висцерал бузилишлар билан НСО миқдори 2-4 мартага ошди ва бу кўрсаткич МАТнинг мўътадил бузилишини кўрсатди. Улар даволаш жараёнида бир мунча камайди, АТПЗ асоратлари ривожланиши узокроқ даволаш-реабилитацияси, асосан, нейропротекция ва даволаш гимнастикасини олиб боришни талаб этади. Айрим болаларда тез-тез бўладиган шайтонлаш, соматик бузилишлар (нафас етишмаслиги, аритмия ва экстрасистолия, буйрак функциялари бузилиши, ичак фалажи ва буйрак усти гипофункцияси) билан МАТ асоратларини юзага чиқарувчи умуммия бузилиши кузатилди, НСО миқдори норматив кўрсаткичларга нисбатан 4 мартага ошди. Бу эса бош мия оғир шикастланганлиги даражаси ҳақида далолат беради. АТПЗ ўтказган оғир органик асоратларда узок давом этувчи даволаш-реабилитация терапияси ўтказилиши белгиланди.

Шунингдек, қон зардобиди цитокинлар миқдори кўрсаткичларини даражалаш олиб борилди: IL-1 (2–6 пг/мл, 7–11 пг/мл ва 11 пг/млдан юқори), IL-6 (7–12 пг/мл, 13–18 пг/мл, 19 пг/мл ва юқори), TNF- α (10–19 пг/мл, 20–29 пг/мл, 30 пг/мл ва юқори). Бундай градиция натижасида ГИЭ даражаси билан болалар иммунреактивлиги ва уларнинг асаб-руҳий ривожланиши орасида тўғридан-тўғри боғлиқлик борлиги аниқланди. Цитокинлар синтези экспрессияси патоген омилларга иккиламчи муносабатда эканлигини ҳисобга олиб, IL-1, IL-6 ва TNF- α концентрациялари эрта муддатларда ошиши адгезив, хемотоксик, цитотоксик фаоллик ошишини, биологик фаол моддалар синтези, ўткир фазада оксиллар, эркин радикалларнинг микроциркуляция бузилиши, гиперемия ривожланиши, шиш, некробиозга асосланиб акс эттиради. Деструктив материаллар фойдаланишидан кейин кечки жараёнларда босқичма-босқич репаратив регенерация, ангиогенез, ягона резистентлик ва специфик иммун жавоб тезлашиши шарт, ва бу болаларда ижобий натижаларни кўрсатади. Бироқ цитокинларнинг юқори миқдорининг сақланиб қолишида бу жараёнлар функционал, оғир ҳолатларда эса органик бузилишларни аниқлаб секинлашади.

АТПЗ асоратли болалар қони зардобиди НСБ ва цитокинларнинг ташхисий аҳамиятини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар қуйидаги хулосаларга келишга асос бўлди: 1) НСО ва иммунологик кўрсаткичларни биологик суюқликларда аниқлаш бошланғич миқдорнинг кейинги концентрациялари ўзгариши билан динамик мослигида диагностик аҳамиятга эга; 2) асаб тўқималари шикастланиши даражасини объектив баҳолашда бир нечта НСО моноклонал антитаначалар стандарт тест тўпламининг ишлатилиши турли даражадаги хужайра ўқлари ўзига хослигини аниқлашга ёрдам беради; 3) олиб борилган даволаш ва натижаларни прогнозлаш ҳамда қабул қилинган терапиянинг фармакологик фаоллигини баҳолаш мақсадида амалга оширилган АТПЗ бўлган илк ёшли болалар қонида НСОнинг турли

миқдори ва иммунологик кўрсаткичлар (NGF, IL-1, IL-6 ва TNF- α) мониторинги клиник шароитларда асосланган. Олинган маълумотларга асосланиб, АТПЗ бўлган болалар текширувнинг қуйидаги алгоритмини таклиф этиш мумкин.

АТПЗ бўлган болалар ҳаётининг биринчи ярим йиллигида текширувни қуйидаги схема бўйича олиб бориш тавсия этилади (нейроонтогенезни ҳисобга олиб): ҳар ойда невролог консултацияси; 1-, 3- ва 6-ойларда нейросонография; 3- ва 6- ойларда ЭЭГ ва офтальмоскопия; 1- ва 6- ойда S100, NSE ва МДА оксиди миқдорини аниқлаш.

АТПЗ бўлган болалар ҳаётининг иккинчи ярим йиллигида текширувни қуйидаги схема бўйича олиб бориш тавсия этилади (нейроонтогенезни ҳисобга олиб): 8-, 10- ва 12-ойларда невролог консултацияси; 9- ва 12-ойларда нейросонография ва офтальмоскопия; 12-,14-ойларда S100, NSE ва МДА оксиди миқдорини аниқлаш. Ушбу алгоритм биокимёвий ўзгаришлар поғонаси кўрсаткичларидан фойдаланиб аниқланган индивидуаллашган даволаш чораларининг биринчи даражалилигини аниқлашга ёрдам беради. Кўп ҳолларда МАТ интранатал шикастланиш бош мия структурасига билвосита таъсири эмаслиги ҳисобга олинди, бироқ уларнинг асоратлари кейинчалик ҳаракатланишга ва ривожланувчи миянинг биологик етилишига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Шунинг учун клиник ва параклиник тадқиқотлар ўтказиш зарур.

Хулоса ўрнида қуйидаги муҳим ҳолатларни таъкидлаш лозим: 1)АТПЗ ташхиси фақатгина биринчи 12 ойликда ҳуқуқий асосга эга (чала туғилган болаларда-24 ойликкача); 2) бола 12 ойга тўлгунча (ўз вақтида туғилганлар) кўрсатилган патология тури асорати (неврологик) акс этирилган ташхис қўйилган бўлиши шарт; 3)АТПЗни даволашда унинг синдромологик таъсирилигини аниқламай туриб, олиб бориб бўлмайди; 4)АТПЗни синдромологик аниқлаш зарурий терапия таркиби ва ҳажмини, касалликнинг яқин ва узоқ прогнозини, шунингдек, бола ҳаёти сифатини аниқлайди; 5) педиатрнинг чуқур билимга эгаллиги (неонатолог ва бошқалар) болалар неврологи консултациясидан бош тортишга асос бўлмайди; 6) АТПЗ синдромологик ташхиси ва унинг асоратлари ўрнатилиши, шунингдек, неврологик танқислик даражасини аниқлаш болалар неврологининг вазифаси доирасига киради. Болалар ҳолатини баҳолаш мезонида информатив нейробиокимёвий кўрсаткичлар билан бирга клиник симптомкомплексларнинг барчасини ҳисобга олиш мақсадга мувофиқдир. Тавсия этилаётган комплекс прогностик қоидаларга қўшилган клиник-лабораториявий белгилар педиатрларга, неврологларга болалар асаб-руҳий ва жисмоний ривожланишини старт кўрсаткичларга кўра баҳолаш имкониятини беради.

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, нейрофизиологик, биокимёвий ва иммунологик усуллар ёрдамида аниқланган патологик ўзгаришлар кейинги психоневрологик нуқсонларни аниқлаш имконини яратади. Клиник-анамнестик информатив белгилар НСО ўзгариши ва адаптацион-компенсаторли цитокин-индуцияланган реакцияларнинг ўзига хослиги

шифокорларга эрта босқичларда соматик асорат бўлган болаларда неврологик асоратларни башоратлаш ва кузатувнинг индивидуал схемасини ишлаб чиқишга ёрдам беради.

Хулосалар:

1. Перинатал шикастланиш ва синдромлар ривожланиши, уларнинг юзага келиш хавфининг ҳам умумий, ҳам ўзига хос омиллари аниқланди. Умумий омил ижтимоий омил ҳисобланади, тиббий-биологик омиллар: оғирлашган акушерлик анамнези, ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида гестоз, камқонлик, эрта ва етук оналар ёши, ҳомиладорлик сони ҳамда ҳомиладорлик пайтида экстрагенитал касалликлар. Ўзига хослик синдромларига (ҳомиладорлик пайтидаги камқонлик, акушерлик қисқичларидан фойдаланиш, камсувлилик, кефалогематома) вегетатив бузилишлар синдроми ва шайтонлашсиз пароксизмларга нисбатан шайтонлаш синдромида кўпроқ кузатилди.

2. Неврологик бузилишларнинг турли даврлардаги клиник кўриниши асаб тизими шикастланиш синдромлари ва даражасига боғлиқ бўлиб, уларнинг ўтиб кетувчи ёки ўзгариш тенденцияси кузатилди. Енгил ҳолатдаги кечикиш қисман характерга эга бўлиб, оғирроқ ҳолатларда моторик ривожланишдан орқада қолиши ва ақлий заифлик билан боғлиқ. Ҳаётининг биринчи йилида соғайиш 88,9; 54,6 ва 29,1% енгил, ўрта ва оғир даражадаги гипоксия ўтказган болаларда кузатилди. Бир ёшдан сўнг соғайиш функционал бузилишли болалар гуруҳида 34,1 ва 22,8% ни, органик бузилишли болалар гуруҳида 11,3% ни ва ўрта ҳамда оғир даражали гипоксия ўтказган болалар гуруҳида 48,1% ни ташкил этди.

3. Клиник синдромлар ва нейровизуализация, доплерография усуллари билан ташхислаш кўрсаткичларининг коррелятив боғлиқлиги шуни кўрсатдики, нейросонография маълумотлари ҳар доим ҳам ҳақиқий клиник натижаларни акс эттирмайди ва динамик кузатувни талаб қилади (хатолик 12,3%); УЗ-доплерография ўтказилиши НСГда зарурий тадқиқот ҳисобланади, ЭЭГ-текшируви ўтказилиши оғир шикастланишнинг барча ҳолатларида зарур, у бош мия фаоллигининг динамик ҳолатини баҳолайди.

4. АТПЗ ўтказган болалар қони зардобида нейроспецифик оксилларнинг ошиши бош мия оғир шикастланишининг органик структурали бузилишини нейрорадиологик усул маълумотларини корреляция қилиш ва клиник симптомлар билан тасдиқлайди. Ушбу кўрсаткичлар ошиши ва уларнинг юқори даражада сақланиб қолиши нохуш прогностик белги эканлигидан далолат беради.

5. АТПЗ ҳамда унинг асоратлари ташхисида, оғирлик даражасини аниқлаш ва башоратлашда нейротрофик оксиллар: нервлар ўсиши омили (NGF), нейроспецифик енолазалара (NSE) ва S100 оксили ахамиятини аниқлаш муҳимдир. Тикланиш даврида нейроспецифик оксиллар миқдори ошиши кузатилади, бу эса марказий асаб тизими тикланиш қобилятининг белгиси ҳисобланади. Нейроспецифик оксиллар миқдорининг ошиши асаб

тизими шикастланишининг оғир ҳолатига олиб келади ва узоқ вақт давомида сақланиб қолиши патологик жараён тугамаганлигидан далолат беради

6. TNF- α , IL-1, IL-6 ва SRP кўрсаткичлари миқдори, илк ёшдаги болаларда АТПЗ патогенезида яллиғланишга қарши цитокинлар ҳамда болалар церебрал шикастланиши, неврологик кўзгалувчанлик оғирлик даражаси, соматик ва неврологик ҳолатида иммун механизм муҳим роль ўйнашини кўрсатди.

7. Қон зардобидаги яллиғланган цитокинлар кўрсаткичи градацияси бош мия гипоксик-ишемик шикастланиш даражаси, болалар иммунреактивлиги ҳамда асаб-руҳий ривожланиш ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик борлигини ифодалайди.

8. АТПЗ асорати генезида ЛПО интенсификацияси ва мембранадеструктив жараёнлар, эндотоксинемия ривожланиши ётади. Функционал бузилишли гуруҳда улар боланинг салбий соматик кўринишида акс этиши ва неврологик симптоматикани кучайтириши мумкин; органик асоратлар оғир АТПЗ ўтказган болалар бош миясида деструктив жараёнлар кучайиши, нейрцитларнинг кальций-тўпловчи функцияси пасайишини тасдиқлайди.

9. Перинатал шикастланиш жараёнида аниқланган нейротрофик омиллардаги ўзгаришлар, яллиғланишга қарши цитокинлар индукцияси ва SRP, ЛПО ва мембранадеструктив жараён тезлашиш интенсификацияси, гепатоцитлардаги ўзгаришлар фақат бола марказий нерв шикастланишигина эмас, метаболик ва иммун силжишлардаги ўзгаришлар аниқланганлигини исботлайди.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. АТПЗ ўтказган болалар клиник, инструментал, офтальмологик ва иммун-биокимёвий кўрсаткичлар динамик текшируви алгоритми унинг эрта асоратларини аниқлаш учун ишлаб чиқилган. Ушбу алгоритм индивидуаллашган даволаш чора-тадбирларнинг биринчи даражалилигини аниқлашга ёрдам беради.

АТПЗ бўлган болалар ҳаётининг биринчи ярим йиллиги учун қуйидаги схема бўйича текширув олиб бориш тавсия этилади (нейроонтогенезни ҳисобга олиб):

невролог консультацияси ҳар ойда;
нейросонография 1-, 3-, 6-ойларда;
ЭЭГ 3- ва 6-ойларда;
офтальмоскопия 3- ва 6- ойларда;
S100, NSE ва МДА оқсиллари миқдорини аниқлаш 1-, 6-ойларда.

АТПЗ бўлган болалар ҳаётининг иккинчи ярим йиллиги учун қуйидаги схема бўйича текширув олиб бориш тавсия этилади (нейроонтогенезни ҳисобга олиб):

невролог консультацияси 8-, 10- ва 12- ойларда;

нейросонография 9- ва 12- ойларда;
ЭЭГ 9- ва 12- ойларда;
офтальмоскопия 9- ва 12-ойларда;
S100, NSE ва МДА оқсиллари миқдорини аниқлаш 6- ва 12-,14-
ойларда.

2. Болалар асаб касалликлари бўлимлари ва диспансерларда мия шикастланиши оғирлик даражасини, асоратларини баҳолаш ва оқибатларини эрта аниқлаш учун ишлаб чиқилган клиник-лабораториявий кўрсаткичлар шкаласидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ: қон зардобиди НСО миқдори энгил даражада 1,5-2 мартага, 2-4 мартага – мўътадил даража, 4 мартадан кўпроқ – мия шикастланишининг оғир даражасида. Бу АТПЗ функционал ва органик асоратлари хавфи гуруҳини тузишда қиёсий ёндашувга ва мос даволаш-реабилитация чора-тадбирларини олиб боришга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ИНСТИТУТЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**
ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

ХАЛИМБЕТОВ ГУЛОМЖАН СУЛТАНБАЕВИЧ

**ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ**

14.00.13 – Неврология

14.00.25 – Клинико-лабораторная и функциональная диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.DSc /Tib86.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета www.tipme.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» www.ziynet.uz.

Научные консультанты: **Шамансуров Шоанвар Шамуратович,**
доктор медицинских наук, профессор

Арипов Абдумалик Нигматович,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Ройтман Александр Польевич,**
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Рахимбаева Гулнора Саттаровна,
доктор медицинских наук, профессор

Садикова Гулчехра Кабуловна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И.П. Павлова**

Защита докторской диссертации состоится «_____» _____ 2018 г. в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей. Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул.Паркентская, 51.Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz.

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована №_____). Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул.Паркентская, 51. Тел/факс: (+99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2018 г.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2018 года).

Х.А. Акилов,
председатель Научного совета по присуждению
учёной степени, д.м.н., профессор

Н.Н. Убайдуллаева,
ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени, к.м.н., доцент

Б.Г. Гафуров,
председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению учёной степени,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Последнее десятилетие характеризуется интенсивным развитием перинатальной медицины, усовершенствованием существующих диагностических и лечебных методов и интенсивным внедрением в практику новых, высокоэффективных технологий выхаживания новорождённых детей. Однако проблема не утратила своей актуальности, так как отмечается прогрессирующая распространенность патологии нервной системы в перинатальном периоде. Перинатальные поражения нервной системы (ППНС) – наиболее частый вид неврологической патологии у детей первого года жизни. В структуре детской инвалидности поражения центральной нервной системы (ЦНС) составляют около 50%, а различные формы патологии нервной системы, приводящие к инвалидизации детей, в 70% случаев обусловлены перинатальными факторами. Повреждение головного мозга, связанное с церебральной гипоксией, встречается у 48% новорожденных. При асфиксии плода и новорожденного частота поражений мозга составляет 20–40%, а у детей, родившихся с низкой массой тела, достигает 60–70%¹.

На сегодняшний день повсеместно ведутся научные исследования, направленные на диагностику, раннее выявление и достижение высокой эффективности в подходах к тактике лечения больных ППНС. Особое внимание уделяется сохранению здоровья подрастающего поколения, что позволило существенно снизить детскую смертность в стране. Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.² предусмотрены основные задачи повышения медицинского обслуживания населения на новый уровень, внедрены в медицинскую практику современные эффективные методы диагностики, лечения, выхаживания и реабилитации новорожденных ППНС, что привело к уменьшению распространения его последствий, снижения частоты детей с детским церебральным параличом и симптоматической эпилепсией. Клинические методы обследования детей раннего возраста с последствиями ППНС, проведенные в сельской местности Узбекистана, показали частоту данной патологии, выявили основные факторы их формирования (травма плода, внутриматочная и интранатальная гипоксия, асфиксия плода и др.) (Шамансуров Ш.Ш. и др., 2010).

В мире проводятся научные исследования, направленные на разработку ранних методов диагностики и эффективных способов лечения новорожденных с ППНС, функциональными и органическими последствиями перенесенной гипоксически-ишемической или токсической

¹ Исходы перинатального поражения нервной системы // В кн. Шамансурова Ш.Ш., Студеникина В.М. Неврология раннего возраста. - Ташкент, «O'QITUVCHI», 2010. - С.129-141.

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 г.

гипоксии, в частности: по выяснению роли гипоксии в повреждении нейронов при ЧМТ и ППНС; основные патофизиологические и биохимические процессы, приводящие к некрозу и/или апоптозу нейронов и глиальных клеток; регуляция эндогенных и экзогенных клеточных и молекулярных механизмов, направленных на восстановление нейронов после гипоксии; разработаны критерии диагностики ППНС у новорожденных методом МРТ; диагностическое и прогностическое значение сывороточных нейроспецифических белков; оптимизация тактики лечения приобретает особую значимость.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.» от 7 февраля 2017 года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2487 «О Государственной программе «Год здоровой матери и ребенка» от 9 февраля 2016 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению – V. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научные исследования, направленные на разработку современных подходов к диагностике, мониторингу и дифференцированной терапии осуществляется в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: Department of Neonatology, Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital, Kagoshima and Department of Obstetrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Division of Neonatology, Center for Maternal–Neonatal Care, Nagoya University Hospital, National Center for Child Health and Development (Japan); Department of Biochemistry Institute of Medical Sciences (India); Department of Pediatrics and Neonatology Faculty of Medicine (Turkey); Department of Obstetrics & Gynecology, Department of Pathology Department of Pediatrics, Department of Clinical Genetics, University Medical Centre Groningen (Netherlands); Department of Pediatrics, Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Medical Neurochemistry University Hospital (Sweden); Universita'ts Klinik für Neurologie, and †Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik, Allgemeines Krankenhaus Wien (Austria); Institute for Women's Health, University College London Hospitals, (London), в ведущих медицинских учреждениях России и стран СНГ и в Ташкентском институте усовершенствования врачей (Узбекистан).

Получены ряд научных и практических результатов по выяснению роли гипоксии в повреждении нейронов при ЧМТ и ППНС; основные патофизиологические и биохимические процессы, приводящие к некрозу

и/или апоптоза нейронов и глиальных клеток, регуляция эндогенных и экзогенных клеточных и молекулярных механизмов, направленных на восстановление нейронов после гипоксии (Department of Biochemistry Institute of Medical Sciences, India; Department of Pediatrics and Neonatology Faculty of Medicine, Turkey); факторы риска, предсказывающие неблагоприятный исход ГИЭ (Division of Neonatology, Center for Maternal–Neonatal Care, Nagoya University Hospital, National Center for Child Health and Development (Japan); создали Tulip классификацию основных причини механизмов перинатальной смертности (Department of Obstetrics & Gynecology, Department of Pathology Department of Pediatrics, Department of Clinical Genetics, University Medical Centre Groningen, Netherlands); разработаны критерии диагностики ППНС у новорожденных методом МРТ (Division of Neonatology, Center for Maternal–Neonatal Care, Nagoya University Hospital, National Center for Child Health and Development, Japan); диагностическое и прогностическое значение сывороточного протеина S-100 β , специфичной для головного мозга креатинкиназы, NSE, IL-6 и мочевоы кислоты в диагностике ГИЭ у новорожденных (Department of Pediatrics and Neonatology Faculty of Medicine, Turkey; Department of Pediatrics, Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Medical Neurochemistry University Hospital, Sweden; Department of Biochemistry Institute of Medical Sciences, India); роль протеина S100 в генерализации тонико-клонических приступов или после судорожного эпилептического статуса (Universita'ts Klinik für Neurologie, and †Institut für medizinischeund chemische Labordiagnostik, Allgemeines Krankenhaus Wien, Austria); сроки и механизм появления неонатальных эпилептических судорог, наличие терапевтического окна для проведения превентивной терапии (Institute for Women's Health, University College London Hospitals, London, United Kingdom); принципов фармакотерапии ППНС (Institute for Women's Health, University College London Hospitals, London, United Kingdom); обоснована оптимизация последствия перинатального поражения нервной системы у детей, клинико-биохимические параллели (Ташкентский институт усовершенствования врачей, Узбекистан).

В мире по разработке современных подходов к диагностике, мониторингу и дифференцированной терапии проводятся исследования по ряду приоритетных направлений, в том числе изучению молекулярных механизмов и факторов риска развития, выяснению и разработке диагностических и прогностических критериев, совершенствованию терапии, профилактики последствий ППНС, прогноза течения и исхода заболевания, осуществления мониторинга лечения пациента.

Степень изученности проблемы. По данным ВОЗ до 10% детей страдают нервно-психическими заболеваниями, 80% из которых имеют перинатальное происхождение. По данным эпидемиологических исследований частота постановки диагноза «перинатальное поражение ЦНС» достигает 715:1000 детей первого года жизни. В качестве основного и сопутствующего заболевания данный диагноз выставляется более чем у 90%

детей, получающих лечение в неонатологических стационарах. Перинатальные поражения головного мозга занимают ведущее место в структуре заболеваний нервной системы у детей, составляя 60–80% (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2011; Барашнев Ю.И., 2007; Студеникин В.М., Шамансуров Ш.Ш., 2014). Распространенность ППНС в Российской Федерации у детей первого года жизни чрезвычайно велика и по некоторым данным достигает 86%. За последние 5 лет показатель общей заболеваемости новорожденных возрос на 26,2%, во многом именно за счет ППНС [Кривоногова Т.С., Черновская Л.К., Матвеева Л.А., Тропова Т.Е. 2004].

Аналогичная тенденция наблюдается и в Узбекистане. Клинические методы обследования детей раннего возраста с последствиями перинатального поражения нервной системы, проведенные в сельской местности Узбекистана, показали высокую частоту данной патологии, выявили основные факторы их формирования (Шамансуров Ш.Ш. и др., 2010).

Церебральные поражения, возникшие в перинатальном периоде, играют ведущую роль в дальнейшей дезадаптации и инвалидизации детей (Барашнев Ю.И. с соавт., 2006; Кузенкова Л.М., 2006; Berger R., Garnier Y., 2000; Volpe J.J., 2001). Даже при легкой и средней степени гипоксии мозга, сохраняются минимальные мозговые дисфункции у детей в возрасте 2–8 лет (Лаврик С.Ю. и соавт. 2012). Это связано с основными патофизиологическими и биохимическими процессами, приводящими к некрозу и/или апоптозу нейронов и глиальных клеток, а также особенностями молекулярных механизмов, направленных на восстановление структуры и функции головного мозга под воздействием эндогенных и экзогенных факторов (Yutaka Yamamoto, Satoshi Ibara, Takuya Tokuhisa, 2015; Chiaretti A.И. др., 2011). Ранняя оценка тяжести острого церебрального поражения, вторичными по отношению к гипоксии-ишемии или других патологических состояниях, может обеспечить очень полезную основу для профилактических или терапевтических решений у педиатрических больных. В последние годы для диагностических и прогностических целей используются ряд биохимических параметров, отражающих степень регионального повреждения головного мозга после перинатальной асфиксии. Имеются сведения о прогностической значимости определения провоспалительных цитокинов (Youn Y.A. и соавт., 2012). Несмотря на масштабность исследований по изучению ППНС с использованием новейших научно-технических достижений, проблемы объективизации диагностических критериев ППНС остаются актуальными. Все это требует продолжения углубленных исследований данной проблемы с целью повышения эффективности и лечения ППНС.

В исследованиях, проведенных по стране мы не нашли сведений динамического изучения клинических, параклинических, биохимических и иммунологических показателей в различные периоды после перенесенного ППНС, и исхода их в позднем восстановительном периоде. До конца не выяснены молекулярные механизмы постишемического повреждения

нейронов. Не разработаны четкие критерии ранней диагностики с применением маркеров, позволяющих дифференцировать степень тяжести последствий поражения нервной системы, оценить репаративные возможности детского мозга, назначить адекватную терапию и предположить прогноз нарушений психомоторного, психоречевого развития, судорожного синдрома и ДЦП. Исследование их очень важно для разработки новых диагностических алгоритмов и подходов в осуществлении лечения и реабилитации детей. Решение этих проблем имеет не только научно-практическое, но и социальное значение. Все это требует дальнейшего продолжения направленного изучения по этим вопросам.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ прикладных проектов Ташкентского института усовершенствования врачей по теме «Новые технологии охраны здоровья матери и ребенка с учетом региональных особенностей Узбекистана» (2009–2015).

Целью исследования является разработка диагностических и прогностических критериев, мониторинга и оптимизация терапевтической тактики ППНС на основании комплексного изучения молекулярных, патобиохимических и нейрофизиологических механизмов ее развития.

Задачи исследования:

провести анализ факторов риска формирования перинатальных поражений с выявлением ранних признаков перинатальной патологии;

оценить клиническую картину неврологических расстройств в различные периоды ППНС в зависимости от степени и синдромов поражения нервной системы;

провести корреляцию клинико-неврологических и параклинических изменений в зависимости от периода, ведущего синдрома и степени тяжести повреждений с использованием нейровизуализационных и доплерографических методов диагностики.

выяснить значимость определения аутоантител к нейротрофическим белкам фактора роста нервов (NGF), нейроспецифической енолазы (NSE) и белка S100 в диагностике, мониторинге и прогнозировании ППНС и его последствий;

оценить диагностическую значимость иммунологических исследований провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в сыворотке крови детей в зависимости от периода, ведущего синдрома и степени тяжести повреждений;

научно обосновать значимость мембранодеструктивных процессов, сдвигов макро- и микроэлементного состава, оценить вовлеченность гепатоцитов в патологический процесс при перинатальном поражении в зависимости от периода, ведущего синдрома и степени тяжести повреждений;

на основании систематизации полученных результатов разработать диагностические и прогностические критерии прогнозирования последствий ППНС.

Объектом исследования явились 263 доношенных детей с перенесенной ППНС в раннем (107 детей) и позднем восстановительном (156 детей) периодах в возрасте от 3-х месяцев до 3 лет. Контрольную группу составили 40 детей (средний возраст $2,34 \pm 0,27$ лет) без ППНС и с отсутствием острых инфекционно-воспалительных заболеваний.

Предметом исследования явились клиничко-anamnestические и лабораторно-инструментальные данные, сыворотка крови.

Методы исследования. Для решения задач и достижения цели исследования в работе были использованы современные функциональные, биохимические, иммуноферментные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана тяжесть клинических проявлений перенесенного ППНС в зависимости от степени гипоксии, среди функциональных нарушений доминировали проявления астеновегетативного характера, тогда как при органических – синдром пирамидной недостаточности и ЗПМР, в ряде наблюдений имело место сочетание неврологических синдромов;

выяснены факторы риска развития ППНС: для функциональных – нарушений экстрагенитальные заболевания, течение родов; для органических – патологическое течение родов и состояние плода;

установлена высокая диагностическая ценность определения нейродинамики и электрической активности головного мозга для прогнозирования неблагоприятных исходов ППНС; диагностическая ценность доплерографии и МРТ для выявления корковых повреждений, что позволило создать группу риска развития симптоматической эпилепсии и ДЦП;

доказана значимость динамического определения нейроспецифических белков и провоспалительных цитокинов для прогнозирования исхода ППНС: сохранение высоких значений белка S100, NSE и NGF, показателей иммуновоспалительных цитокинов является прогностически неблагоприятным фактором исхода патологии;

установлена взаимосвязь повышенного уровня нейронспецифических белков в периферической крови с тяжестью мембранодеструктивного процесса, степенью выраженности поражений печени и ее детоксицирующей функции у детей с ППНС;

разработан алгоритм диагностики и таблицы диагностических критериев прогнозирования исхода ППНС, которые могут быть широко использованы в клинической детской неврологии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены ранее не изученные механизмы последствий перенесенного ППНС, факторы риска функциональных и органических нарушений в зависимости от периода развития, тяжести гипоксии и основных синдромов его проявления;

разработан алгоритм диагностики синдромов последствий ППНС в раннем, позднем и восстановительном периодах, формирования функциональных и органических нарушений;

на основании комплексных биохимических и иммуноферментных исследований разработаны критерии прогнозирования функциональных и органических нарушений головного мозга у детей, перенесших ППНС гипоксически-ишемического характера;

наиболее обоснованным является мониторинг уровня различных НСБ в крови у детей с ППНС при сопоставлении с маркерами мембранодеструкции и вымывания органоспецифических ферментов в кровь, для раннего выявления, лечения и реабилитации детей с ППНС.

Достоверность результатов исследования определяется применением теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа больных детей, а также клиническими, функциональными, биохимическими, иммуноферментными и статистическими методами исследования, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования заключается в научном обосновании и изучении клинических, функциональных и молекулярных механизмов повреждения головного мозга у детей с ППНС. В основе молекулярных механизмов повреждения нервных клеток лежит гипоксия, приводящая к интенсификации ПОЛ, вымыванию нейроспецифических белков и активизации иммуно-воспалительных процессов. Разработана современная схема механизма повреждения нервных клеток.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что доказана высокая специфичность, чувствительность и диагностическая эффективность определения нейроспецифических белков и провоспалительных цитокинов в ранней диагностике, прогнозировании исходов ППНС. Разработанный алгоритм диагностики и прогнозирования функциональных и органических нарушений исходов ППНС, а также критерии оценки тяжести повреждения клеток нервной системы, позволяет формировать группу риска ЗПМР, ЗПРР и судорожного синдрома, прогнозировать возможность прогрессирования в виде ДЦП или симптоматической эпилепсии. Изучение динамики уровня НСБ в биологических жидкостях позволит не только проводить раннюю диагностику церебральных повреждений, но и контролировать эффективность проводимой терапии, совершенствовать лечебно-реабилитационные мероприятия.

Внедрение результатов исследования. Полученные научные результаты исследования по разработке диагностических и прогностических критериев, мониторинга и оптимизация терапевтической тактики ППНС на основании комплексного изучения молекулярных, патобиохимических и нейрофизиологических механизмов ее развития, внедрены в практическое

здравоохранение в виде методических рекомендаций: «Алгоритм обследования детей раннего возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС» внедрены в практику здравоохранения, в том числе отделение неврологии детского возраста №1 городской клинической детской больницы (Заключение №8н-р/67 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 3 марта 2016 года). «Оценка тяжести и прогнозирование перинатальных повреждений нервной системы у детей» и «Провоспалительные цитокины в патогенезе перинатальных поражений центральной нервной системы у детей раннего возраста», в частности отделение неврологии детского возраста №1 городской клинической детской больницы и Центральной районной больницы Берунийского района Республики Каракалпакстан (Заключение №8н-р/149, №8н-р/336 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 13 октября 2016 года).

Разработанные и усовершенствованные механизмы диагностики ППНС, а также методы комплексного лечения и критерии оценки их эффективности внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в деятельность Республиканской клинической детской больницы, детских больниц Республики Каракалпакстан, а также Ташкентской, Сырдаринской, Жиззахской, Хорезмской областей. (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8н-з/64 от 30 апреля 2018 г.) Внедрение полученных научных результатов в практику позволило выявлять наличие деструктивного процесса в головном мозге на ранних стадиях заболеваний и заблаговременно определять тактику лечения и наблюдения младенцев, что способствовало снижению инвалидности и летальности.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 22 научных работ, из них 14 статей, в том числе 11 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пять глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 196 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеристика объектов и предмета исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, раскрыты научная новизна и практическая значимость результатов исследования, приведены сведения по внедрению результатов исследования в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное представление об эпидемиологии, классификации, факторах риска, патогенеза и лечения последствий ППНС у детей»** содержится анализ научной информации по частоте, распространенности и классификации последствий перинатальной гипоксии у новорожденных; патогенетическим механизмам развития перинатальной гипоксии нервной системы; способах ее лечения, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и методы исследования»** приводится описание материалов и методов исследования. Работа проведена на кафедре детской неврологии и клинической лабораторной диагностики ТашИУВ. Проведены исследования 263 больных детей, находившихся на стационарном лечении в отделении неврологии детского возраста ГКДБ № 1 г.Ташкента с последствиями перинатального поражения ЦНС в возрасте от 3-х месяцев до 3 лет. Контрольную группу составили 40 детей (средний возраст $2,34 \pm 0,27$ лет) без перинатального повреждения ЦНС и с отсутствием острых инфекционно-воспалительных заболеваний. Диагноз устанавливался согласно классификации синдромов восстановительного периода ППНС (2014).

Основой для установления синдромологического диагноза явились клиническая симптоматика, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, а также информация о нейропластичности детского мозга, подтверждающая транзиторный характер некоторых синдромов поражения. В зависимости от клинических проявлений последствий ППНС по синдромам восстановительного периода, 107 детей до 1-го года жизни, которые были разделены на 6 подгрупп: 1-я – 15 детей с бессудорожными пароксизмами; 2-я – 22 ребенка с вегетативной дисфункцией; 3-я – 20 детей с ЗПМ и ПРР; 4-я – 20 детей с НЭПС; 5-я – 14 детей с парасомнией; 6-я подгруппа – 16 детей с СС. Дети с последствиями перинатальных поражений мозга составили 156 детей в возрасте от 1 года до 3 лет, которые были разделены на 2 группы: с функциональными изменениями (86 детей) и органическими изменениями (70 детей).

Дети с функциональными изменениями были разделены на следующие подгруппы: 1-я – 24 ребенка с бессудорожными пароксизмами; 2-я – 14 детей с вегетативной дисфункцией; 3-я – 8 детей с нарушением речи без отставания; 4-я – 20 детей с НЭПС; 5-я подгруппа – 20 детей с нарушением сна. Органические нарушения были выявлены у 70 детей свыше одного года. Они были разделены на 3 подгруппы: 1-я – 25 детей с ЗПМР; 2-я – 23 ребенка с ЗПРР; 3-я подгруппа – 22 ребенка с СС. Такая же направленность изменений отмечена и в подгруппе детей свыше 2-х лет. Следует сказать, что дети с органическими нарушениями, проявляющимися ЗМПР и ЗПРР, составили группу риска развития ДЦП.

Протокол обследования детей с последствиями ППНС включал: клинико-неврологический осмотр, исследование функций ЦНС и ВНС, проведение УЗИ (нейросонография (НСГ), «SONOSCOPE-300» фирмы «KRANSBUHLER» производство Германии); МРТ (на аппарате

MAGNETOM С1 фирмы «SIEMENS», Германия) головного мозга, биохимических (МДА по методу Нагоева Б.С. и соавт., МСМ-по методу Габриэлян Н.И., Липатовой В.И., макро- и микроэлементов, общебиохимические исследования) и иммунологических исследований провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск), определение аутоантител к нейротрофическим белкам: NGF «RayBiotech» (США), NSEи белка S100 в сыворотке крови детей осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «CanAg» (Швеция).

Для выявления диагностической эффективности выявления последствий ППНС использованных нами иммуноферментных и биохимических методов мы просчитали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), предсказательную ценность положительных (ПЦПР) или отрицательных (ПЦОР) результатов и диагностическую эффективность (ДЭ) метода согласно рекомендациям А.А.Кишкун (2007).

Лечение последствий ППНС по синдромам восстановительного периода включает в себя медикаментозную терапию, массаж, лечебную физкультуру и физиотерапевтические процедуры и элементы педагогической коррекции. Требования к лечению должны быть достаточно высокими и основной акцент в лечении последствий поражения ЦНС перинатального периода делается именно на физические методы воздействия (лечебная физкультура, массаж, физиотерапевтическое лечение и пр.), в то время как медикаментозное лечение чаще всего бывает шаблонным.

Полученные при исследовании данные статистически обработали на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$. Для анализа зависимостей признаков рассчитывался коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

В третьей главе диссертации **«Результаты клинико-инструментальных исследований детей с последствиями и исходами перенесенной ППНС»** представлены результаты клинических и параклинических исследований. Ретроспективно анализируя основные факторы риска развития ППНС и различных синдромов в восстановительном периоде следует сказать, что выявлены как общие, так и специфические факторы риска определенных проявлений ППНС.

Общими для ППНС явились социальные факторы (плохие жилищные условия и психоэмоциональный стресс), материнские (3 и более

беременностей, перенесенные ОРВИ во время беременности, стремительное и со стимуляцией течение родов), новорожденных (обвитие пуповины и асфиксия). Специфичными были: для синдрома бессудорожных пароксизмов в восстановительном периоде (анемия беременных, применение акушерских щипцов, маловодие, кефалогематома), синдром ЗПМР (стресс, кефалогематома, повреждение ЧМН), синдром ЗПРР (маловодие) и СС (анемия беременных, тазовое предлежание, кефалогематома, повреждение ЧМН).

Оценка клинических особенностей течения восстановительного периода ППНС у детей с различными синдромальными проявлениями проводилась на основе стандартного обследования неврологического статуса. Проведенные исследования показали, что формирование исходов заболевания к 12 месяцам жизни зависело от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС: у 88,9% детей с легкой степенью наблюдалось выздоровление, функциональные нарушения – у 11,1%.

Среди пациентов со средней степенью тяжести выздоровление отмечалось у 54,6%, функциональные нарушения – у 34,1% и органические последствия – у 11,3% детей. У больных при тяжелой степени перенесенной гипоксии выздоровление наступило у 1/3 детей (29,1%), функциональные нарушения составили 22,8%, органические – 48,1%.

Функциональные расстройства у всех наблюдаемых детей были представлены симптомами дисфункции вегетативной нервной системы и диссомний. В структуре неблагоприятных исходов церебральная органическая недостаточность отмечалась в 4 раза чаще при тяжелой гипоксии, по сравнению со среднетяжелой, в виде сочетания синдромов двигательных нарушений, задержки психомоторного развития, сомнологических расстройств. У 11,4% детей с тяжелым поражением ЦНС сформировалась инвалидность, которая включала следующую патологию: ДЦП (6,3%), эпилепсию (3,8%), окклюзионную гидроцефалию (1,3%).

На втором и третьем годах жизни задержка статико-моторного развития зарегистрирована преимущественно у детей с тяжелыми поражениями ЦНС (43 и 26,6% соответственно) и имела тенденцию к снижению на фоне корригирующей терапии. К трем годам 26,6% детей в этой группе отставали в моторном развитии, что было достоверно чаще в 4 раза, чем при средней степени тяжести ($p < 0,05$), и не наблюдалось у детей с легкой степенью ППНС и контрольной групп ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Частота различных исходов ППНС в возрасте 3 лет (%)

Клинические синдромы	легкая	средняя	тяжелая	Всего
Здоровые	90,2*	64,9***	34,2	62,5
Резидуальная недостаточность:	9,8*	35,1***	65,8	37,6
В том числе функциональные нарушения	9,8*	34,07	48,1	31,5
В том числе РЦОН	0	1,03***	17,7	6,1

Примечание: * Достоверность отличий 1 от 2, 3 группы, $p < 0,05$ ** достоверность отличий 1 от 2 группы, $p < 0,05$ *** достоверность отличий 2 от 3 группы, $p < 0,05$.

Задержка нервно-психического развития была выявлена в основном у детей с тяжелой ППНС. На втором-третьем годах жизни отмечалось сочетание двух и более неврологических синдромов. Наиболее часто встречались комбинации задержки психомоторного развития с дефицитом концентрации внимания и гиперактивностью и сомнологическими нарушениями, которые встречались у каждого третьего ребенка с тяжелой ППНС. Представленные данные доказывают негативное влияние перенесенной ППНС на формирование неврологического, соматического статуса детей, физическое развитие и их здоровье. Выявленные закономерности развития патологического процесса предполагают комплексность и этапность наблюдения с определением приоритетных направлений в терапии и реабилитации этих детей.

Одной из актуальных проблем неонатологии и детской неврологии остается вопрос ранней диагностики различных форм поражения головного мозга у новорожденных. Трудность топической диагностики объясняется анатомической и функциональной незрелостью ЦНС, а также неспецифической полиморфной реакцией мозга в ответ на разнообразные внутричерепные патологические процессы.

В связи с этим, мы для проведения дифференциальной диагностики и уточнения степени тяжести поражения проводились НСГ головного мозга, которая показала высокую частоту гипоксически-геморрагических поражений головного мозга: визуализация в просвете желудочка тромба в виде гиперэхогенного образования разнообразной формы, ликворные пространства мозга изменялись минимально, чаще с асимметрией боковых желудочков. В процессе лизирования тромбов верхушки сосудистых сплетений выглядели несколько утолщенными с неоднородной структурой и неровным контуром. У большинства детей чаще регистрировались гипоксически-ишемические поражения головного мозга, которые проявлялись церебральной ишемией первой и второй степени тяжести.

При повторном обследовании гиперэхогенность исчезала у большинства, у некоторых на их месте формировались анэхогенные участки в виде кист или псевдокист, которые обычно появлялись к концу 1-го месяца обследования. Исчезновение кист при II степени перивентрикулярной лейкомаляции в наших исследованиях происходило к 4-5 месяцам

обследования. В некоторых случаях мы наблюдали замещение их гиальной тканью или рубцом. Однако связь данных нейросонографии и клинических исходов не всегда закономерна, что проявилось в нашем случае с погрешностью 12,3%.

В этой связи мы рекомендуем рассматривать нейросонографию, не как основной скрининговый метод, а как метод, с помощью которого выделяется группа детей, которая подлежит более глубокому компьютерно-томографическому, магнитно-резонансному, протонно-спектроскопическому исследованию и другим методам лечения.

При общем изменении биоэлектрической активности мозга наблюдались отклонения ЭЭГ диффузного характера в виде замедления основной деятельности. При очаговых процессах обнаруживались локальные изменения ЭЭГ, которые характеризовались медленными волнами, иногда снижением вольтажа и их уплощением. У детей раннего возраста локализовать очаг патологической активности на ЭЭГ было трудно.

В некоторых случаях выявлялась эпилептиформная, пароксизмальная активность, а при судорожных состояниях у детей грудного возраста на ЭЭГ наблюдались диффузные смешанные судорожные потенциалы. При органических поражениях центральной нервной системы на ЭЭГ наблюдалась стойкая асимметрия колебаний биопотенциалов. При ЗПМР на ЭЭГ на фоне преобладания медленных ритмов были обнаружены дезорганизация электроактивности, асимметрия биопотенциалов. У детей с ГИЭ страдающих приступами судорог вероятность долгосрочных неврологических отклонений составляло 30–75%. Следовательно, ЭЭГ-исследования свидетельствовали о нарушениях нейродинамики головного мозга, и являются важным прогностическим критерием исхода ППНС.

В наших исследованиях диагностическая и прогностическая ценность доплерографии была невысокой, так как лишь у 25% детей с перенесенной ППНС мы наблюдали снижение линейной скорости мозгового кровотока. КТ оказалась более информативной при диагностике очагов фокального и мультифокального некроза, поэтому при использовании данного метода мы исходили из необходимости дифференциальной диагностики и проводили ее лишь при экстренных случаях.

МРТ проводилось тем детям, у которых имело место наиболее тяжелая степень повреждения, что позволило оценить не только нарушения макроструктуры мозгового вещества, локализацию и объем внутрочерепного кровоизлияния, размеры ликворных путей, но и выявить очаги пониженной и повышенной плотности мозгового, в 14% случаях наличие корковых повреждений, что объясняло и характер неврологических повреждений, а также наличие судорог и в последующем отнести этих детей в группу симптоматических эпилепсий. В 21% случаев имело место необходимость повторного МРТ исследования, особенно в группах риска по ДЦП, что послужило отражением определенных прогностических критериев в постановке диагноза.

Следовательно, клинические и параклинические методы исследования не в полной мере имеют прогностическую значимость, не выяснены молекулярные механизмы постишемического повреждения нейронов, не разработаны четкие критерии ранней диагностики с применением маркеров, позволяющих дифференцировать степень тяжести последствий поражения нервной системы.

В четвертой главе диссертации **«Клинико-лабораторная оценка поражений головного мозга у детей, перенесших перинатальную гипоксию»** представлены биохимические и иммунологические механизмы развития ППНС.

У детей, перенесших ППНС, в восстановительном периоде повышались значения нейроспецифических белков, отражая наличие остаточных явлений ишемически-гипоксического поражения мозга и являясь показателем способности восстановления ЦНС.

Наибольшие отклонения перечисленных выше нейроспецифических белков были характерны для подгруппы детей с задержкой психомоторного и психоречевого развития и судорожным синдромом. В возрасте свыше одного года с функциональными нарушениями перенесенного ППНС указывает не только на сохранение, но и некоторое увеличение их уровня относительно значений группы детей восстановительного периода ППНС. Мы выявили некоторые специфические особенности (табл. 2).

Таблица 2

Содержание нейротрофических белков в сыворотке крови детей, перенесших ППНС, в восстановительном периоде, М±m

Синдромы восстановительного периода	S100, нг/л	NSE, мг/л	NGF, пг/мл
Бессудорожные пароксизмы, n=15	342,28±21,50*	17,20±1,12*	122,59±10,60
Вегетативная дисфункция, n=22	232,21±17,24*	12,42±0,91*	116,28±6,34
ЗПМР и ЗППР, n=20	345,62±24,74*	23,32±1,91*	197,44±11,78*
НЭПС, n=20	230,18±13,27*	19,12±1,28*	122,37±8,71
Парасомния, n=14	246,78±12,82*	17,29±1,23*	116,73±7,56
Судорожный синдром, n=16	342,49±22,82*	23,21±1,29*	233,16±10,51*
Контроль, n=10	67,61±4,12	8,92±0,46	91,04±6,24

Примечание: * – различия между показателями контрольной группы детей и с перенесенной ППНС достоверны, P<0,001.

Группа контроля взята как нормативные показатели.

В частности, резкое повышение уровня белка S-100 было характерно для подгруппы детей с бессудорожными пароксизмами и нарушением сна; уровня NGF – для подгруппы детей с бессудорожными пароксизмами и НЭПС, а активность NSE изменялась во всех подгруппах приблизительно

одинаково. У детей свыше одного года с органическими нарушениями после перенесенного ППНС мы наблюдали резкое увеличение всех изученных белков относительно значений детей восстановительного периода. При этом у 11 детей с ЗПМР и 10 детей с ЗППР в возрасте свыше 2-х лет, которые были отнесены к группе риска развития ДЦП, значения НСБ были значительно выше показателей группы детей от 1 года до 2-х лет.

Полученные результаты послужили нам основанием расценивать повышение уровня данных параметров, как прогностически неблагоприятные признаки. Существенных различий в подгруппах мы не выявили. Анализ диагностической чувствительности и специфичности данного теста в оценке повреждений нервной ткани в результате ППНС показал высокую ее чувствительность и специфичность. Полученные результаты свидетельствуют о диагностической значимости определения данного уровня белка S100, так как диагностическая эффективность его составила для всех изученных групп 90,6–95,2%. Наиболее высокие уровни белка S100 сопровождали неблагоприятный прогноз. Анализ неврологической симптоматики показал, что сроки ее регрессии прямо пропорционально коррелировали с сывороточным уровнем белка S100, чем выше он был в первые дни жизни, тем медленнее происходила нормализация функций ЦНС даже у детей без структурных изменений.

Определение активности NSE у детей с различными вариантами течения ППНС также является информативным, так как он является основным маркером повреждения нервной ткани NSE, внутриклеточный фермент ЦНС, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения.

По нашему мнению, нарастание показателей NSE на фоне улучшения в неврологическом статусе и отсутствие выраженных структурных нарушений мозга по данным УЗИ у детей с легкими и среднетяжелыми поражениями ЦНС свидетельствует о незавершенности патологического процесса, более точно отражая динамику реконвалесценции, чем клинико-инструментальные данные.

Исследование сывороточной концентрации NGF у детей с перенесенной ППНС позволило выявить в различной степени выраженности повышение данного фактора в зависимости от клинического варианта поражения, что может послужить надежным диагностическим маркером нарушения трофики нервной ткани. Действительно, анализ диагностической чувствительности данного теста в различных группах детей показал высокую чувствительность (95–100%), специфичность (95%) и диагностическую эффективность (85,3–97,6%). Полученные нами результаты могут быть использованы в диагностических и прогностических целях. Согласно данным литературы, NGF секретируется клетками-мишенями и связывается со специфическими рецепторами на нейронах, образующих синапсы на этих клетках.

Резюмируя результаты биохимических показателей сыворотки крови детей с последствиями перенесенной ППНС следует сказать о повышении НСБ, особенно у детей с органическими поражениями, отражая наличие остаточных явлений ишемически-гипоксического поражения мозга.

Наибольшие отклонения их были характерны для подгруппы детей с задержкой психомоторного и психоречевого развития и судорожным синдромом. Выявлены специфические особенности: резкое повышение уровня белка S100 характерно для подгруппы детей с бессудорожными пароксизмами и нарушением сна; уровня NGF – для подгруппы детей с бессудорожными пароксизмами и НЭПС, а активность NSE изменялась во всех подгруппах приблизительно одинаково. Эти изменения усугубляются по мере прогрессирования синдромов и являются прогностически неблагоприятные признаки. По сравнению с другими методами диагностики они являются высокочувствительными, позволяют проводить раннюю диагностику церебральных повреждений и контролировать эффективность терапии.

Последствия ППНС у детей характеризуются индукцией провоспалительных цитокинов, особенно IL-1. Более выражено проявляется это у детей с органическими последствиями перенесенного ППНС, особенно при наличии СС у детей (табл. 3). Гиперэкспрессия TNF- α , IL-1 и IL-6 отражает иммуно-воспалительные процессы поврежденных гипоксией клетках нервной системы и могут быть использованы для оценки степени тяжести перинатальных повреждений. Количественные показатели IL-1, IL-6, TNF- α и SRP свидетельствуют о важной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе церебральных поражений у детей.

Таблица 3

**Содержание нейротрофических белков
в сыворотке крови детей с органическими последствиями
перенесенного ППНС в процессе лечения, M \pm m**

Последствия	S100, нг/л	NSE, мг/л	NGF, пг/мл
Задержка психомоторного развития, n=25	$456,20 \pm 27,47^a$ $212,44 \pm 13,91^{a,b}$	$33,29 \pm 3,29^a$ $17,18 \pm 4,44^{a,b}$	$294,46 \pm 17,84^a$ $176,87 \pm 14,55^{a,b}$
Задержка психоречевого развития, n=23	$435,08 \pm 26,53^a$ $198,17 \pm 14,66^{a,b}$	$29,77 \pm 1,94^a$ $17,22 \pm 3,78^{a,b}$	$343,09 \pm 14,85^a$ $184,46 \pm 15,17^{a,b}$
Судорожный синдром, n=22	$424,93 \pm 28,25^a$ $203,76 \pm 13,72^{a,b}$	$32,13 \pm 2,92^a$ $18,24 \pm 3,63^{a,b}$	$331,66 \pm 15,08^a$ $167,32 \pm 12,71^{a,b}$
Контроль, n=10	$76,11 \pm 3,23$	$9,22 \pm 0,61$	$104,93 \pm 2,04$

Примечание: 1) в числителе представлены значения до лечения, в знаменателе – после лечения; 2) а – различия достоверны относительно значений контрольной группы, б – достоверны относительно исходных параметров, P<0,05.

Анализ специфичности определения уровня TNF- α показал высокую его специфичность (90%), чувствительность для всех обследованных групп детей, составляя 94,1–100%. Прогностическая ценность положительных результатов во всех обследованных подгруппах колебалась от 85,7% до 91,3%, а прогностическая ценность отрицательных результатов – 94,7–100%.

Диагностическая эффективность данного теста также была высокой и составила от 92,9% до 95% для оценки степени повреждения клеток нервной системы.

Диагностическая специфичность определения уровня IL-1 составила в среднем 85%, тогда как диагностическая чувствительность для всех обследованных подгрупп детей – 100%. Прогностическая ценность положительных результатов во всех обследованных подгруппах колебалась от 80% до 88%, прогностическая ценность отрицательных результатов – 100%.

Диагностическая эффективность данного теста была высокой и составила от 90,6% до 93% для оценки степени повреждения клеток нервной системы.

Диагностическая специфичность определения уровня IL-6 составила 90%, диагностическая чувствительность для всех обследованных подгрупп детей – 100%. Прогностическая ценность положительных результатов во всех обследованных подгруппах колебалась от 85,7% до 91,7%, а прогностическая ценность отрицательных результатов – 100%. Диагностическая эффективность использования данного теста также была высокой и составила от 93,7% до 95,2% для оценки степени повреждения клеток нервной системы.

Как видно из приведенных данных, гиперэкспрессия TNF- α , IL-1 и IL-6 отражает повреждение клеток нервной системы и может быть использована для оценки степени тяжести перинатальных повреждений.

В генезе таких изменений лежит интенсификация ПОЛ и мембранодеструктивных процессов, развитие эндотоксинемии. Они в группе с функциональными нарушениями могут быть отражением неблагоприятного соматического фона ребенка и усиливать неврологическую симптоматику. Подтверждением этому является повышение активности АЛТ, щелочной и кислой фосфатазы как у детей восстановительного периода, так и функциональными, особенно органическими последствиями перенесенного ППНС. Учитывая, что после проведения лечебно-реабилитационных мероприятий в определенной степени сохраняется липопероксидация, целесообразно в комплекс лечебных мероприятий включить биофлавоноиды или препараты с антиоксидантным действием.

Наряду с этим, у детей с органическими последствиями перенесенного ППНС, в периферической крови в начале заболевания обнаружена различная степень снижения кальция и увеличения железа, обусловленная вымыванием его из клетки из-за мембранодеструктивных процессов, тогда как содержание калия возрастает только при СС. Полученные результаты указывают на необходимость контроля не только за состоянием нервных клеток, но соматического здоровья детей.

В пятой главе диссертационной работы **«Разработка диагностических критериев дифференциальной диагностики поражений нервной системы с использованием нейроспецифических белков и цитокинов»** приведены

результаты разработки критериев ранней диагностики последствий ППНС. На сегодняшний день дифференциальная диагностика перинатальных поражений нервной системы осуществляется на данных анамнеза, клинических изменений в обязательной последовательности с данными нейросонографических, доплерографических, нейрорадиологических, показателей. Методов лабораторной диагностики, используемых широко в практическом здравоохранении практически нет, молекулярно-генетические, метаболические и другие параметры и остаются на лабораторном уровне.

Неспецифичность неврологических расстройств, отсутствие параллелизма между клиническими проявлениями и характером морфологических нарушений, затрудняют прогноз исход ППНС. В связи с этим представляла интерес разработка шкалы значимости клинико-лабораторных показателей в зависимости от тяжести течения ППНС. Учитывая широкий разброс иммуно-биохимических показателей в плазме крови, мы условно их разделили на слабое, умеренное и резкое повышение: содержание белка S-100 (200-400 нг/л, 400-600 нг/л и свыше 600 нг/л); активность NSE (10-30 мг/л, 31-50 мг/л и свыше 50 мг/л); уровень NGF (150-250 пг/л, 251-350 пг/л и свыше 350 пг/л) и сопоставили с клиническими проявлениями ППНС.

В результате этого мы выявили, что при наличии таких клинических признаков, как повышенная возбудимость, умеренные изменения мышечного тонуса и рефлексов, наличие горизонтального нистагма и сходящегося косоглазия у больных детей уровень в сыворотке крови НСБ в основном характеризовался увеличением в 1,5-2 раза, указывая на легкую степень поражения ЦНС, и при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий приближались к нормативным значениям. У детей с признаками угнетения ЦНС, мышечной гипотонии, гипорефлексии, кратковременных судорог, беспокойства, гиперестезии, глазодвигательными нарушениями, частыми вегето-висцеральными нарушениями уровень НСБ возрастал в 2-4 раза, указывая на умеренные нарушения ЦНС. Они в процессе лечения несколько уменьшались, однако для них было характерно развитие последствий ППНС, требующих более длительного проведения лечебно-реабилитационных мероприятий, в основном в виде нейропротекции и физиотерапевтических процедур. У некоторых детей мы наблюдали выраженные общемозговые нарушения, проявляющиеся резким угнетением ЦНС, частыми судорогами, соматическими расстройствами (дыхательная недостаточность, аритмия и экстрасистолия, нарушение функции почек, парезы кишечника и гипофункция надпочечников), уровень НСБ возрастал более 4 раз относительно нормативных значений, свидетельствуя о тяжелой степени поражения головного мозга. Длительная лечебно-реабилитационная терапия оказалась слабой, отмечались тяжелые органические последствия перенесенной ППНС.

Также была проведена градация показателей уровня цитокинов в сыворотке крови: IL-1 (2-6 пг/мл, 7-11 пг/мл и свыше 11 пг/мл), IL-6 (7-12 пг/мл, 13-18 пг/мл, 19 пг/мл и выше), TNF- α (10-19 пг/мл, 20-29 пг/мл, 30

пг/мл и выше). В результате такой градации мы выявили прямую зависимость между степенью ГИЭ, иммунореактивностью детей и уровнем их нервно-психического развития. Учитывая, что экспрессия синтеза цитокинов является вторичным по отношению к патогенным факторам, можно предположить, что повышение концентрации IL-1, IL-6 и TNF- α на ранних сроках отражает увеличение адгезивной, хемотаксической, цитотоксической активности, синтеза биологически активных веществ, белков острой фазы, свободных радикалов, обуславливая нарушение микроциркуляции, развитие гиперемии, отека, некробиоза. В более поздние периоды после утилизации деструктивного материала, постепенно должны ускоряться процессы репаративной регенерации, ангиогенеза, естественной резистентности и специфического иммунного ответа, что и наблюдали у детей с благоприятным исходом. Однако при сохранении высоких значений цитокинов, эти процессы замедляются, определяя функциональные, а в тяжелых случаях – органические нарушения.

Проведенные нами исследования по изучению диагностической значимости НСБ и цитокинов в сыворотке крови детей с последствиями ППНС позволили установить ряд фактов: 1) определение НСБ и иммунологических показателей в биологических жидкостях приобретает диагностическую ценность при динамическом сопоставлении исходных уровней с последующими изменениями их концентраций; 2) для объективной оценки степени повреждения нервной ткани целесообразно использовать стандартные наборы моноклональных антител сразу к нескольким НСБ, специфичным для различных клеточных пулов; 3) наиболее обоснованным является мониторинг уровня различных НСБ и иммунологических показателей (NGF, IL-1, IL-6 и TNF- α в крови у детей раннего возраста с ППНС в условиях клиники, осуществляемый с целью оценки эффективности проводимого лечения и прогнозирования исхода и фармакологической активности применяемой терапии. Опираясь на полученные данные можно предложить следующий алгоритм обследования детей с ППНС.

Для детей первого полугодия жизни с ППНС рекомендуется проведение обследования по следующей схеме (с учетом нейроонтогенеза): ежемесячная консультация невролога; на 1-й, 3-й и 6-й месяцы – нейросонография; на 3-й и 6-й месяцы – ЭЭГ и офтальмоскопия; на 1-й и 6-й месяцы – определение уровня белка S100, NSE и МДА.

Для детей второго полугодия жизни с ППНС рекомендуется проведение обследования по следующей схеме (с учетом нейроонтогенеза): на 8-й, 10-й и 12-й месяцы – консультация невролога; на 9-й и 12-й месяцы – нейросонография и офтальмоскопия; 12-14 месяцы – определение уровня белка S100, NSE и МДА. Данный алгоритм позволит определить первостепенность определенных индивидуализированных лечебных мероприятий с использованием показателей биохимического каскада изменений. Учитывая, что интранатальные повреждения ЦНС в большинстве случаев не касаются непосредственно структур головного мозга, однако их последствия в дальнейшем постоянно могут влиять на деятельность и

биологическое созревание развивающегося мозга, необходимо также проводить клинические и параклинические исследования.

В заключение следует подчеркнуть следующие важнейшие моменты:

1) диагноз ППНС правомочен только на протяжении первых 12 месяцев жизни (у недоношенных детей – до 24-месячного возраста); 2) по достижении (доношенным) ребенком возраста 12 месяцев ему должен быть выставлен диагноз, отражающий исход (неврологический) указанного вида патологии; 3) лечение ППНС невозможно без установления его синдромологической принадлежности; 4) синдромологическое уточнение ППНС определяет содержание и объем необходимой терапии, ближайший и отдаленный прогноз заболевания, а также качество жизни ребенка; 5) компетентность педиатров (неонатологов и т.д.) не является основанием для отказа от консультации детского невролога; 6) установление синдромологического диагноза ППНС и его исхода, как и определение степени неврологического дефицита, является предметом компетенции детского невролога. При оценке состояния детей при прогнозировании целесообразно учитывать совокупность информативных нейробиохимических показателей с параметрами клинического симптомокомплекса. Рекомендуемый комплекс клинико-лабораторных признаков, объединенных в прогностические правила, дает возможность педиатрам, неврологам оценить нервно-психическое и физическое развитие ребенка по стартовым показателям.

Резюмируя результаты исследований следует сказать, что выявленные с помощью нейрофизиологических, биохимических и иммунологических методов патологические изменения, будут определять последующие психоневрологические дефекты. Клинико-анамнестические информативные признаки, изменения НСБ и особенности адаптационно-компенсаторных цитокин-индуцированных реакций, позволят врачам на раннем этапе прогнозировать неврологические, соматические исходы у детей и разрабатывать индивидуальные схемы наблюдения.

ВЫВОДЫ:

1. Анализ основных факторов риска формирования перинатальных поражений и их синдромов показал наличие как общих, так и специфических факторов риска. Общими явились социальные факторы, медико-биологические факторы-отягощенный акушерский анамнез, гестоз 2-й половины беременности, анемия, ранний и зрелый возраст матери, количество беременностей, а также экстрагенитальные заболевания в период беременности. Специфичные синдромы (анемия беременных, применение акушерских щипцов, маловодие, кефалогематома) были более выраженными для судорожного синдрома, синдрома вегетативных нарушений, бессудорожных пароксизмов.
2. Клиническая картина неврологических расстройств зависела от степени перинатального поражения, носила проходящий характер и имела

тенденцию к изменению. В более легких случаях задержка носила парциальный характер, в более тяжелых – задержка моторного развития была сопряжена с нарушениями и в психической сфере. К первому году жизни выздоровление наступило у 88,9; 54,6 и 29,1% детей с легкой, средней и тяжелой степенью перенесенной гипоксии. После 1-года жизни исход в виде выздоровления в группе с функциональными нарушениями, имел место в 34,1 и 22,8%, в группе с органическими – в 11,3 и 48,1% детей со средней и тяжелой степенью перенесенной гипоксии.

3. Показатели коррелятивной связи клинических синдромов и данных с использованием нейровизуализационных и доплерографических методов диагностики показал, что данные нейросонографии не всегда (погрешность 12,3%) отражают истинный клинический исход и требуют динамического наблюдения; проведение УЗ-доплерографии является необходимым исследованием в рамках НСГ, проведение ЭЭГ-исследования необходимо во всех случаях тяжелого поражения, особенно в случаях пароксизмальных расстройств, так как констатируют динамику состояния биоэлектрической активности головного мозга.
4. Повышение уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови детей с перенесенной ППНС является подтверждением более тяжелого поражения головного мозга с органическими структурными нарушениями, коррелируя с данными нейрорадиологических методов и клинических симптомов. Повышение этих значений и сохранение их на высоком уровне является прогностически неблагоприятным признаком.
5. Нейротрофические белки фактора роста нервов (NGF), нейроспецифической енолазы (NSE) и белка S100 имеют значение в диагностике, определении степени тяжести, прогнозировании ППНС и их последствий. В восстановительном периоде отмечается повышение уровня нейроспецифических белков, что является показателем способности восстановления ЦНС. Чем выше уровень, тем более грубым является поражение нервной системы. Нарастание показателей, более точно отражая динамику реконвалесценции, свидетельствует о незавершенности патологического процесса.
6. Количественные показатели TNF- α , IL-1 и IL-6 и SRP у детей с последствиями ППНС свидетельствуют о важной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе церебральных поражений у детей даже независимо от степени тяжести неврологических расстройств, доказывая выраженное влияние соматического статуса на неврологический с учетом лабильности иммунных механизмов у детей раннего возраста.
7. Градация показателей провоспалительных цитокинов в сыворотке крови позволила выявить прямую зависимость между степенью гипоксически-ишемических повреждений головного мозга, иммунореактивностью детей и уровнем их нервно-психического развития.

8. В генезе последствий ППНС лежит интенсификация ПОЛ и мембранодеструктивных процессов, развитие эндотоксинемии. В группе с функциональными нарушениями они могут быть отражением неблагоприятного соматического фона ребенка и усиливать неврологическую симптоматику; органическими последствиями – усиления деструктивных процессов в головном мозге детей, перенесших тяжелую ППНС, что подтверждается снижением кальций-аккумулирующей способности нейроцитов.
9. Выявленные изменения уровня нейротрофических факторов, индукция провоспалительных цитокинов и SRP, интенсификация ПОЛ и мембранодеструктивных процессов, а также вовлеченность гепатоцитов в процесс при перинатальном поражении, свидетельствуют о существенных метаболических и иммунных сдвигах, не ограничивающихся только центральной нервной системой ребенка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработан алгоритм динамического обследования клинических, инструментальных, офтальмологических и иммуно-биохимических показателей детей, перенесших ППНС, для раннего выявления его исходов. Данный алгоритм позволит определить первостепенность индивидуализированных лечебных мероприятий.

Для детей первого полугодия жизни с ППНС рекомендуется проведение обследования по следующей схеме (с учетом нейроонтогенеза):

консультация невролога – ежемесячно;
нейросонография – в 1, 3, 6 месяцев;
ЭЭГ – в 3 и 6 месяцев;
офтальмоскопия – в 3 и 6 месяцев;
определение уровня белка S100, NSE и МДА – в 1, 6 месяцев.

Для детей второго полугодия жизни с ППНС рекомендуется проведение обследования по следующей схеме (с учетом нейроонтогенеза):

консультация невролога – в 8, 10 и 12 месяцев;
нейросонография – в 9 и 12 месяцев;
ЭЭГ – в 9 и 12 месяцев;
офтальмоскопия – в 9 и 12 месяцев;
определение уровня белка S100, NSE и МДА – в 6 и 12-14 месяцев

2. В детских неврологических отделениях и диспансерах для оценки тяжести поражения мозга и раннего выявления его последствий и исходов,

целесообразно использовать разработанную шкалу клинико-лабораторных показателей: увеличение уровня НСБ в сыворотке крови в 1,5-2 раза указывает на легкую, 2-4 раза – умеренную, более 4 раз – тяжелую степень поражения мозга. Это позволит дифференцированно подходить к созданию группы риска функциональных последствий и органических исходов ППНС, проводить соответствующие лечебно-реабилитационные мероприятия.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

KHALIMBETOV GULOMJAN SULTANBAEVICH

**CONSEQUENCES OF PERINATAL DAMAGE OF THE NERVOUS
SYSTEM IN CHILDREN: CLINICO-BIOCHEMICAL PARALLELS**

14.00.13 – Neurology

14.00.25 – Clinical laboratory and functional diagnostics

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT - 2018

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number #B2017.1.DSc/Tib86

The doctoral (DSc) dissertation has been prepared at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education.

The abstract of the dissertation is posted in two languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council www.tipme.uz and on the website of «Ziyonet» information and educational portal at www.ziyonet.uz.

Scientific consultants:

Shamansurov Shoanvar Shamuratovich
doctor of medical sciences, professor

Aripov Abdumalik Nigmatovich
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Roytman Alexandr Polevich
doctor of medical sciences, professor
(Russian Federation)

Rakhimbaeva Gulnora Sattarovna
doctor of medical sciences, professor

Sadikova Gulchehra Kabulovna
doctor of medical sciences, professor

The leading organization:

**First St. Petersburg State Medical University
named after Academician I.P.Pavlov**

Defense will take place on «___» _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc. 27.06.2017.Tib.31.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (address: 100007, 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, Tashkent, Uzbekistan. Phone: Tel./Fax (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Dissertation is registered at Information-resource centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education registration number # _____. The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100007, 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, Tashkent, Uzbekistan. Phone: (+99871) 268-17-44)

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2018 year
(mailing report №___ on «___» _____ 2018 year)

X.A.Akilov
Chairman of scientific council on
award of scientific degree of doctor of
sciences, MD, Professor

N.N.Ubaydullaeva
Scientific secretary of the scientific council
on award of scientific degree,
candidate of medical sciences, assistant professor

B.G.Gafurov
Vice-chairman of scientific seminar under
scientific council on award of scientific
degree of doctor of sciences, MD, Professor

INTRODUCTION (abstract of the doctoral dissertation)

The aim of the research is the development of diagnostic and prognostic criteria, monitoring and optimization of therapeutic tactics PLNS (perinatal disorders of the nervous system) based on a comprehensive study of the molecular, pathobiochemical and neurophysiological mechanisms of its development.

The object of the research work were 263 full-term children with advanced PLNS in early (107 children) and late recovery (156 children) between the ages of 3 months and 3 years old. The control group consisted of 40 children (mean age 2.34 ± 0.27 years old) without PLNS and with no acute infectious and inflammatory diseases.

Scientific novelty of the study:

the severity of the clinical manifestations of the PLNS was shown to depend on the degree of hypoxia, in 32.7% of cases it was complicated by functional disorders, in 11.4% of cases, persistent organic lesions and disabilities were formed: cerebral palsy (6.3%), epilepsy (3.8%), hydrocephalus (1.3%); among the functional disorders, the manifestations of asthenovegetative nature dominated, among the organic – the pyramidal insufficiency syndrome and DPMD(delay of psycho-motor development), in a number of cases there were a combination of several neurological syndromes;

risk factors for the development of PLNS: the social, maternal, newborns were common; specific were: for functional disorders extragenital diseases, the course of delivery, for organic disorders during childbirth and fetal status;

the diagnostic value of the definition of neurodynamics and brain electrical activity is high for predicting adverse outcomes of PLNS, Doppler is 25%; in 14% of cases, the presence of cortical lesions has been established with MRI, which has made it possible to create a risk group for symptomatic epilepsy, in 21% - risk group for ChCP (children's cerebral paralysis);

the significance of the dynamic determination of neurospecific proteins and proinflammatory cytokines is proved for predicting the outcome of PDNS: maintaining high values of protein S100, NSE and NGF, indicators of immunoinflammatory cytokines is a prognostically unfavorable outcome factor of pathology;

the interrelation of the increased level of neuron-specific proteins in the peripheral blood with the severity of the membrane-destructive process was established, degree of severity of the liver damage and its detoxifying function in children with PLNS;

a diagnostic algorithm and tables of diagnostic criteria for predicting the outcome of PLNS, which can be widely used in clinical pediatric neurology.

Implementation of research results. The obtained scientific results of the research on the development of diagnostic and prognostic criteria, monitoring and optimisation of the therapeutic tactics of PLNS on the basis of a complex study of molecular, pathobiochemical and neurophysiological mechanisms of its development are introduced into practical public health in the form of methodological recommendations: "The algorithm for the examination of infants who have undergone perinatal lesion CNS" are implemented in the practice of

health care, including the Department of Neurology of Childhood in the #1 city Clinical Children's Hospital (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on March 3, 2016 #8n-r/67). "Assessment of severity and prediction of perinatal damage to the nervous system in children" and "Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of perinatal lesions of the central nervous system in young children," in particular, at the Department of Children's Neurology of #1 City Clinical Children's Hospital and the Central District Hospital of Beruni district of the Republic of Karakalpakstan (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on October 13, 2016 #8n-r/336., October 13, 2016 #8n-r/149).

The implementation of the main results of the clinical study contributed to the improvement of diagnosis, differential diagnosis, prediction of the risk of development of organic complications, its early diagnosis and development of pathogenetically based on therapy.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, list of used literature, applications. The volume of the dissertation is 196 pages.

In the first chapter of the thesis "**Modern conception of epidemiology, classification, risk factors, pathogenesis and treatment of the consequences of PLNS in children**" contains an analysis of scientific information on the frequency, prevalence and classification of the effects of perinatal hypoxia in newborns; pathogenetic mechanisms of the development of perinatal hypoxia of the nervous system; methods of its treatment, and also identified unsolved or requiring clarification aspects of this problem.

In the second chapter of the thesis "**Characteristics of clinical material and methods of research**" a description of the materials and methods of research are given.

In the third chapter of the thesis "**Results of Clinical and Instrumental Studies of Children with Consequences and Effects of Postponed PLNS**" the results of clinical and paraclinical studies are presented.

In the fourth chapter of the thesis "**Clinical and laboratory evaluation of cerebral lesions in children who underwent perinatal hypoxia**", biochemical and immunological mechanisms of development of PLNS are presented.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРРЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1.Халимбетов Г.С. Диагностическая значимость определения нейропептидов у новорожденных с перинатальной гипоксией центральной нервной системы //Неврология. –Ташкент, 2011.-№3.-С.21-24.(14.00.00., №4).

2.Халимбетов Г.С. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови детей с перинатальными повреждениями ЦНС // Журнал теоретической и клинической медицины.-Ташкент, 2011.-№4.-С.108-110. (14.00.00, №3).

3.Шамансуров Ш.Ш., Зиямухамедова Н.М., Узакова Ч.А., Халимбетов Г.С. Электроэнцефалографические исследования у детей с задержкой психомоторного и речевого развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-Россия, 2011.-№4.-С.88-89. (14.00.00, №122).

4.Халимбетов Г.С. Иммунологические показатели периферической крови при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных и детей раннего возраста // Неврология. –Ташкент, 2011.-№4.-С.11-14. (14.00.00., №4).

5.Халимбетов Г.С. Взаимосвязь изменений в гепатоцитах и нейронах у новорожденных и детей раннего возраста при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана.-Ташкент, 2012.-№1.-С.84-87.(14.00.00., №17).

6.Халимбетов Г.С. Роль мембранодеструктивного процесса при гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста // Неврология. –Ташкент, 2012.-№1.-С.42-49.(14.00.00., №4).

7.Халимбетов Г.С. Оценка адаптивных возможностей новорожденных и детей раннего возраста при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС // Неврология. –Ташкент, 2012.-№2.-С.31-33.(14.00.00., №4).

8.Халимбетов Г.С. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС у новорожденных и детей раннего возраста: роль микроэлементов // Неврология. –Ташкент, 2012.-№3-4.-С.44-46.(14.00.00., №4).

9. G.S.Khalimbetov. Blood immunological parameters upon hypoxic-ishemic injuries of central nervous system in newborns and infants // Medical and Health Science Journal.– Czech Republic, 2012-#11. pp.7-10. (14.00.00., ISSN:1804-5014).

10. G.S. Khalimbetov. Central nervous system hypoxic-ishemic injuries in newborns and infants: Initiation of membrane destructive process // Medical and Health Science Journal.– Czech Republic, 2012-#12. pp.16-19. (14.00.00., ISSN:1804-5014).

11. Халимбетов Г.С. Перинатальные поражения нервной системы у детей: стигмы дизэмбриогенеза // Неврология. –Ташкент, 2013.-№1.-С.24-26. (14.00.00., №4).

12. Шамансуров Ш.Ш., Арипов А.Н., Халимбетов Г.С. Результаты клинического обследования детей с перинатальной патологией ЦНС // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана.-Ташкент, 2013.-№3.-С.40-43. (14.00.00., №17).

13. Шамансуров Ш.Ш., Халимбетов Г.С. Динамика уровня нейроспецифических белков у детей с перинатальным поражением нервной системы // Неврология. –Ташкент, 2015.-№2.-С.19-22.(14.00.00., №4).

14. G.S.Khalimbetov Diagnostic criteria for predicting consequences of perinatal damage of the nervous system in children // Toshkent Tibbiyot Akademiyasi Axborotnomasi. – Tashkent, 2017. #2. pp.141-144.(14.00.00., #13)

II Бўлим (II часть; PartII)

15. Халимбетов Г.С. Клинико-иммунологическая характеристика гипоксически-ишемических поражений ЦН Судетей // «XXI век-век интеллектуальной молодежи» Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых.-Ташкент, 2012.-С.116.

16. Халимбетов Г.С., Шамансуров Ш.Ш., Арипов А.Н. Провоспалительные цитокины в патогенезе перинатальных поражений центральной нервной системы у детей раннего возраста // Методические рекомендации.-Ташкент, 2016.С.-23.

17. Халимбетов Г.С., Шамансуров Ш.Ш., Арипов А.Н. Оценка тяжести и прогнозирование перинатальных повреждений нервной системы у детей // Методические рекомендации.-Ташкент, 2016.С.-20.

18. Халимбетов Г.С., Шамансуров Ш.Ш., Арипов А.Н. Алгоритм обследования детей раннего возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС // Методические рекомендации.-Ташкент, 2016.С.-16.

19. Халимбетов Г.С. Патогенетические механизмы формирования церебральных нарушений у детей с перинатальной патологией // «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения» Республиканская научно-практическая конференция.-Ташкент, 12 декабря 2016 г.

20. Халимбетов Г.С., Самадов Ф.Н. Перинатальная патология головного мозга: клинико-нейробиохимические взаимосвязи // «Актуальные проблемы современной медицинской науки» Материалы научной конференции студентов-медиков с международным участием.-Самарканд, 27 мая 2016 г. С.-244.

21. G.S.Khalimbetov. Diagnostic importance of the definition of the macro and microelement of the serum in children with perinatal pathology of the nervous system.

22. G.S.Khalimbetov Clinical and diagnostic importance of the definition of neuropeptides in children with perinatal pathology of the nervous system.