

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**САЙФУТДИНОВА САЙЁРА РАУПОВНА**

**БОЛАЛАРДА ПЕРИВЕНТРИКУЛЯР ЛЕЙКОМАЛЯЦИЯНИНГ  
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА ИММУНОГЕНЕТИК ПАРАЛЛЕЛЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология (тиббиёт фанлари)**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

УДК: 616.8+616.1+615.2.03+615.8.

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Сайфутдинова Сайёра Рауповна**

Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг

клиник-патогенетик ва иммунологик параллеллари ..... 3

**Сайфутдинова Сайёра Рауповна**

Клинико-патогенетические и иммуногенетические

параллели перивентрикулярной лейкомаляции у детей ..... 37

**Sayfutdinova Sayyora Raupovna**

Clinical, pathogenetic and immunogenetic

parallels of periventricular leukomalacia in children ..... 70

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 74

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**САЙФУТДИНОВА САЙЁРА РАУПОВНА**

**БОЛАЛАРДА ПЕРИВЕНТРИКУЛЯР ЛЕЙКОМАЛЯЦИЯНИНГ  
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА ИММУНОГЕНЕТИК ПАРАЛЛЕЛЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология (тиббиёт фанлари)**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.3.DSc/Tib390 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

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

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

**Расмий оппонентлар:** **Садыкова Гулчехра Кабуловна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Джурабекова Азиза Тахировна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Мирджураев Элбек Миршавкатович,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Н.И.Пирогов номидаги Россия миллий тадқиқот тиббиёт университети (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./факс: (+998) 71-268-17-44; e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./факс: (+998) 71-268-17-44.

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

(2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Х.А.Акилов,**  
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.Н.Убайдуллаева,**  
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Б.Г.Гафуров,**  
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Эрта ёшдаги болаларда бош мия шикастланишлари асаб тизими перинатал патологияси тузилмасида етакчи ўринни эгаллайди ва бола ривожланишининг кейинги даврларида дезадаптация ва ногиронликнинг асосий сабаби ҳисобланади. Чала туғилган болаларда бош мия перивентрикуляр шикастланишлари орасида перивентрикуляр лейкомаляция (ПВЛ) муҳим ўрин эгаллаб, «...гестациянинг 33-ҳафтасигача бўлган чала туғилган болалар орасида ПВЛ 4–10%, ўз вақтида туғилган болалар орасида эса 0,06% ҳолатларда учрайди, ҳаётининг биринчи ҳафтасида нобуд бўлган чала туғилган болалар орасида ПВЛ 7%, етти кунлик ёшидан сўнг нобуд бўлган болалар орасида эса ПВЛ аутопсияда 75% ҳолатда аниқланади...»<sup>1</sup>.

Жаҳонда янги туғилган чақалоқларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллелларини ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада перивентрикуляр лейкомаляцияли болаларда асоратлар тузилмаси, неврологик бузилишлар тавсифи ва сонини аниқлаш, перивентрикуляр қон қуюлиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляцияда алоҳида клиник белгилар ҳолати ва кечиши ўрнини тадқиқ қилиш ва башоратини аниқлаш масалалари долзарблик касб этади. Шунингдек, ПВЛ, яъни V Лейден омили, G20210A протромбин II омилида номзод-генлар полиморф вариантлари ўртасида ассоциация мавжудлигини аниқлаш ҳамда “ген-генли ўзаро таъсир” ва генотипик бирикмалар табиатига боғлиқ ҳолда ПВЛ ва перивентрикуляр қон қуюлиши (ПВҚҚ) билан хасталанган болаларда асоратларнинг учраш сони ҳамда тузилмасини ўрганиш, мавжуд нейрофизиологик тадқиқот усулларини қўллаган ҳолда ПВЛда геморрагик ва ишемик характердаги қон томир касалликлари кечишини ташхислаш ҳамда башоратлаш методикасини ишлаб чиқиш ва ахборот мазмунини ўрганиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари асосида ривожлантириш, болаларда перивентрикуляр лейкомаляция, турли генетик ирсий касалликлар ҳамда улар оқибатида юзага келадиган турли даражадаги ногиронлик касалликларини самарали ташхислаш ва даволаш ҳал қилиниши зарур бўлган муаммолардан биридир. Бу борада Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда «...болаларга кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини

---

<sup>1</sup> World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <https://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/en/>, 2017

қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup> каби устувор вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиқиб болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллелларининг ўзига хослигини аниқлаш, касалликни даволашни оптималлаштириш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, сифатли тиббий хизмат кўрсатиш ҳамда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли, 2017 йил 16 мартдаги «Шошилинич тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-4985-сонли, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сонли Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи**<sup>3</sup>. Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллелларини клиник ва генетик баҳолаш бўйича илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of Colorado, University of Rochester Medical Center, University of California, University of Harvard (АҚШ), University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford Institute of Neuroscience, Newcastle University (Буюк Британия), University of Edinburgh (Англия), University of Pavia (Италия), University of Murcia (Испания), University of East Anglia, Norwich (Буюк Британия), Punjab Agricultural University (Ҳиндистон), University Chang Gung (Тайван), University Peking (Хитой), Laboratory of Digital and Display Holography, ITMO University, Baikal Institute of Nature

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармони.

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи [www.uottawa.ca](http://www.uottawa.ca); [www.ucalgary.ca](http://www.ucalgary.ca); [www.univ-nantes.fr](http://www.univ-nantes.fr); [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br); [www.uq.edu.au](http://www.uq.edu.au); [www.fimmu.com](http://www.fimmu.com); [www.en.csu.edu.cn](http://www.en.csu.edu.cn); [www.cu.edu.eg](http://www.cu.edu.eg); [www.exeter.ac.uk](http://www.exeter.ac.uk); [www.ncl.ac.uk](http://www.ncl.ac.uk); [www.uottawa.ca](http://www.uottawa.ca); [www.cgu.edu.tw](http://www.cgu.edu.tw); [www.kcl.ac.uk](http://www.kcl.ac.uk); [www.monash.edu](http://www.monash.edu); [www.rushu.rush.edu](http://www.rushu.rush.edu); [www.ion.uoregon.edu](http://www.ion.uoregon.edu); [www.cuhk.edu.hk](http://www.cuhk.edu.hk); [www.clneuro.ox.ac.uk](http://www.clneuro.ox.ac.uk); [www.klinikum.uni-muenchen.de](http://www.klinikum.uni-muenchen.de); [www.iem.cas.cz](http://www.iem.cas.cz); [www.ucalgary.ca](http://www.ucalgary.ca); [www.unab.cl](http://www.unab.cl); [www.ukbb.ch](http://www.ukbb.ch); [www.unimelb.edu.au](http://www.unimelb.edu.au); [www.nich.edu.pk](http://www.nich.edu.pk); [www.med.emory.edu](http://www.med.emory.edu); [www.uni-tuebingen.de](http://www.uni-tuebingen.de); [www.alexu.edu.eg](http://www.alexu.edu.eg); [www.ru.uj.edu.pl](http://www.ru.uj.edu.pl); [www.kagawa-u.ac.jp](http://www.kagawa-u.ac.jp); [www.chuvsu.ru](http://www.chuvsu.ru); [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru); [www.liu.se](http://www.liu.se); [www.w3.sdu.edu.tr](http://www.w3.sdu.edu.tr); [www.umich.edu](http://www.umich.edu); [www.unibo.it, sarah.pendlebury@clneuro.ox.ac.uk](mailto:sarah.pendlebury@clneuro.ox.ac.uk) ва бошқа сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Management Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Россия Федерацияси), Тошкент врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллелларини клиник ва генетик баҳолаш натижасида қуйидаги илмий натижалар олинган: перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллелларига боғлиқ омиллар, касалликлар ва улар тарқалишининг тизимли, кенг қамровли таҳлили асосланган (Stroke Prevention Research Unit, University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford (Буюк Британия), Н.Н.Бурденко номли Воронеж давлат тиббиёт академияси (Россия), Қозон давлат тиббиёт университети (Татарстон)); болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллелларини клиник ва генетик баҳолаш тизими асосланган (Тошкент врачлар малакасини ошириш институти).

Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллеллари бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: перивентрикуляр лейкомаляция клиник-патогенетик ривожланишининг эндоген ва экзоген омилларини асослаш; перивентрикуляр лейкомаляция ривожланишининг патогенетик механизмлари ўрни ва ўзига хослигини асослаш; перивентрикуляр лейкомаляциянинг иммунологик хусусиятларини асослаш; перивентрикуляр лейкомаляциянинг тикланиш даврида неврологик мақомнинг меъёрлашиш суръати, бош мия интракраниал қон айланиши кўрсаткичлари ва тузилмавий бузилишларида нейротекторларни қўллаш таклиф этилган даволаш схемаси самарадорлигини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Перивентрикуляр лейкомаляция перинатал сабаблар билан боғлиқ бўлган мия оқ моддасининг глиоз ва/ёки некрозидан ташкил топган бўлиб, оқ модданинг ушбу ўчоқ соҳасидан янада узоқроқ, сезиларсиз, ён қоринчаларнинг ташқи чеккаларига имкони борича дорзал ёки латерал ёпишувчи соҳаларда жойлашиши аниқланган (Marret S., 2003; Volpe J.J., 2001).

Сўнгги йилларда перивентрикуляр қон қуюлишлар билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляция ривожланишининг молекуляр-генетик асослари ҳамда гипоксия, асфиксия ва жароҳатлар шароитида хужайра нобуд бўлишида иштирок этадиган генлар экспрессиясини бошқариш имкониятини излашга тадқиқотчилар алоҳида эътибор қаратмоқдалар. Бироқ, гипоксик-ишемик ёки геморрагик ПВЛ ривожланишини белгилаб берувчи аниқ полиморф генлар варианты ёхуд ген мутацияларини ҳалигача аниқлашнинг имкони бўлгани йўқ.

ПВЛни даволаш чора-тадбирлари комплексида организмнинг ҳаётий вазифаларини сақлаб туришга қаратилган асосий терапия ва мақсади бузилган қон айланишини тиклаш бўлган патогенетик даволаш билан бир қаторда нейротекцияга алоҳида ўрин ажратилади. Россиялик олимлар (Гайнетдинова Д.Д., 2009) томонидан ўтказилган халқаро тадқиқотлар таҳлилида фақат икки нейротектор – кортексин ва церебролизин аниқланиб, ПВЛ клиник

тадқиқотлари давомида улар қўлланганда ижобий натижалар олинди. Церебролизинни ўрганишга жуда кўп клиник ва экспериментал тадқиқотлар бағишланган бўлиб, уларда церебролизин нейродегенерация жараёнларининг қатор асосий механизмларига қаратилган фаол мультимодал таъсирга эгаллиги қайд этилган. Бироқ, ПВЛ билан оғриган эрта ёшдаги болаларнинг FII, FV турли генотипларида церебролизиннинг самарадорлиги ўрганилмаган.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институти илмий тадқиқотлар режасининг «Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллеллари» мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллеллари асоратларини комплекс баҳолаш ва касаллик асоратларини нейропротекторлар ёрдамида даволаш самарадорлигини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

перивентрикуляр лейкомаляцияли болаларда асоратлар тузилмаси, неврологик бузилишлар тавсифи ва сонини аниқлаш;

перивентрикуляр қон қуюлиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляцияда алоҳида клиник белгилар ҳолати ва кечиши ўрнини тадқиқ қилиш ва башоратини аниқлаш;

ПВЛ, яъни V Лейден омили, G20210A протромбин II омилида номзод-генлар полиморф вариантлари ўртасида ассоциация мавжудлигини аниқлаш;

“ген-генли ўзаро таъсир” ва генотипик бирикмалар табиатига боғлиқ ҳолда ПВЛ ва перивентрикуляр қон қуюлиши (ПВҚҚ) билан хасталанган болаларда асоратларнинг учраш сони ҳамда тузилмасини ўрганиш;

мавжуд нейрофизиологик тадқиқот усуллари қўллаган ҳолда ПВЛда геморрагик ва ишемик характердаги қон томир касалликлари кечишини ташхислаш ҳамда башоратлаш методикасини ишлаб чиқиш ва ахборот мазмунини ўрганиш;

ПВЛнинг тикланиш даврида неврологик мақомнинг меъёрлашиш суръати, бош мия интракраниал қон айланиши кўрсаткичлари ва тузилмавий бузилишларига нейропротекторларни қўллаш билан таклиф этилган даволаш схемаси самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2005–2009 йилларда Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий маркази, 1- ва 5-сон шаҳар болалар клиник касалхонасида перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляция билан туғилган, ҳаётининг илк кунидан 1 ёшгача бўлган 150 нафар чақалоқ ва 50 нафар шартли равишдаги соғлом бола олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида кам вазн билан туғилган чақалоқлар гемостазида иштирок этувчи генлар вариантлари олинган (28–36 ҳафталик гестация даври, 1500 г вазн билан туғилиш мезонларини ҳисобга олган ҳолда;



мальформациялар, хромосом-наслий касалликлар: 13-трисомия ва 18-трисомия мезонларини ҳисобга олмаган ҳолда).

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадиқоқотда нейрофизиологик, иммунологик, биокимёвий, генетик, клиник, антропометрик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор ПВЛ ва ПВҚҚ этиологияси, касаллик давомийлиги ва патологик ўчоқнинг тарқалишига боғлиқ ҳолда асоратлар тузилмаси асосланган;

илк марта ПВЛда ўзбек миллатига мансуб болаларда V Лейден, G20210A протромбин II омилининг ген-номзодлар полиморфизми исботланган;

илк бор тромбофилик хавф омиллари – V Лейден омили ва G20210A протромбин II омил мутациясининг чала туғилган болаларда бош мия ичи қон қуюлишлари ва ПВЛ ривожланишига таъсири исботланган;

илк бор FII, FV омил стимуляторлари полиморфизми, қон ивиш омиллари – ивишнинг суст бўлиши нафақат бош мия ичи қон қуюлишлари хавфини ошириши мумкинлиги, балки вақтидан олдин туғилган болаларда бош мия қон айланиш ҳолатига салбий таъсир этиб, ПВЛ ривожланишига сабаб бўлиши ҳам исботланган;

илк бор ПВЛнинг тикланиш даврида нейропротекторларни қўллаш таклиф этилган даволаш схемаси неврологик мақомнинг меъёрлашиш суръати, интракраниал қон айланиши кўрсаткичлари ва бош миянинг тузилмавий бузилишларига самарали таъсир кўрсатиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ПВЛ ва ПВҚҚ ҳомиладорлик ва туғруқнинг асоратли кечишида етакчи хавф омиллари (ҳомиладорлик тўхташи хавфи, ЎРВИ, TORCH-инфекциялар, ХВГП, туғруқ фаолиятидаги аномалиялар) эканлиги исботланган;

касалликнинг оғир кечиши даражаси касаллик давомийлиги, жароҳат чуқурлиги, ҳажми ва жойлашган ўрнига боғлиқлиги аниқланган;

ўзбек миллатига мансуб болаларда FII (G20210A) ва FV (G1691A) генлар мутацияси ПВЛ ривожланишининг хавф омиллари эканлиги, бунда FII G20210A ва FV G1691A генлар полиморфизми асоратлар (ПВҚҚ ва ПВҚҚ билан бирга ПВЛ) ривожланишида хавф омили бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги асосланган;

перивентрикуляр лейкомаляция ривожланишида «ген-генли ўзаро таъсирлар» катта аҳамиятга эга бўлиб, бунда кўпинча «FII G20210A + FV G1691A» каби генотипларнинг бирга келиши ПВЛ ривожланиш хавфини 2,5 мартага ошириши исботланган;

тадқиқотларни ташхислаш самарадорлиги, хавфсизлик ва аниқ клиник-ташхислаш вазиятида замонавий невровизуализацион усулларнинг устувор имкониятларини ҳисобга олган ҳолда режалаштириш зарурлиги асосланган;

церебролизинни қўллаш ўрганилаётган кўрсаткичларга коррекцияловчи таъсир кўрсатиши, церебролизин неврологик мақомнинг меъёрлашиш суръати ва бош миянинг тузилмавий бузилишларига ижобий таъсир кўрсатиши исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган амалий натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, нейрофизиологик, иммунологик ва генетик, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари-га асосланилганлиги, болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллелларини ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш натижалари халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан белгиланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти касалликнинг эрта босқичларида генотипик фонни баҳолаш, айниқса, тромбофилик хавф омиллари – V Лейден омили ва G20210A протромбин II омил мутациясининг чала туғилган болаларда бош мия ичи қон қуюлишлари ва ПВЛ ривожланишига таъсирини аниқлаш динамикада асаб тизими ҳолатини баҳолашга, бу эса ташхислашни объективлаштириш ва даволаш самарадорлигини назорат қилишга имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ПВЛда церебрал бузилишлар бўйича даволаш чора-тадбирларини морфологик ўзгаришлар ва мослашувчанлик захиралари намоён бўлишини ҳисобга олган ҳолда ўтказиш, ПВЛни даволаш комплексига церебролизинни киритиш даволаш самарадорлигини оширишга имкон берганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллеллари бўйича олинган илмий-тадқиқот натижалари асосида:

«Болаларда перивентрикуляр лейкомаляцияни бошқаришнинг даволаш-диагностик алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 20 июндаги 8н-д/154-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда перивентрикуляр лейкомаляцияни ташхислаш, ташхислашда иммунологик ва генетик параллелларни топиш, касаллик диагностикаси ва даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

«1 ёшгача бўлган болаларда перивентрикуляр лейкомаляциялар» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 9 октябрдаги 8н-д/218-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бир ёшгача бўлган болаларда перивентрикуляр лейкомаляцияларни баҳолаш, касалликнинг ривожланиш хавф омилларни аниқлаш, самарали ташхислаш ва даволаш тизимини яратиш имконини берган.

Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллеллари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш соҳаси амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий марказининг чақалоқлар неврологияси бўлими ҳамда Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 27

декабрдаги 8н-з/254-сонли маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши болаларда перивентрикуляр лейкомаляцияни ташхислаш ва тромбофилик хавф омиллари – V Лейден омили ва G20210A протромбин II омил мутациясининг болаларда бош мия ичи қон қуюлишлари ва ПВЛ ривожланишига таъсирини баҳолаш, касалликнинг кечишида асаб тизими ҳолати диагностикасини объективлаштириш, даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда беморларнинг саломатлигини яхшилаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 18 та мақола, жумладан, 12 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 182 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек, тадқиқот объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация структураси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллелларининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда перивентрикуляр лейкомаляциянинг патогенези, ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари-нинг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллелларини ташхислаш ва даволаш материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида мазкур тадқиқотда қўлланилган материаллар ва усуллар тавсифланган. Қўйилган вазифаларнинг ҳал қилинишини таъминловчи тадқиқот объекти, тадқиқот усуллари ва услубий ёндашувлар тавсифи, шунингдек, тадқиқот давомида олинган материалларни баҳолашга хизмат қилган статистик усуллар баён этилган.

2005 йилдан 2009 йилгача бўлган даврда перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляцияни бошдан кечирган 1 кунликдан 1 ёшгача бўлган 150 нафар бемор болалар ҳамда 50 нафар шартли равишдаги соғлом болалар стационар шароитда комплекс кўриқдан ўтказилди. Тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда Тошкент шаҳридаги 5-сон болалар касалхонаси эрта туғилиш патологияси бўлимида олиб борилди. Катамнезда болалар Шаҳар болалар клиник шифохонаси (ШБКШ)нинг микроневрология бўлимида кузатувда бўлди.

Кўриқдан ўтказилган беморлар уч гуруҳга ажратилди. 1-гуруҳни 102 нафар (51,0%) перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляцияли болалар ташкил этди. 2-гуруҳга 48 нафар (24,0%) перивентрикуляр қон қуйилиши билан хасталанган болалар олинди. 3-гуруҳга эса 50 нафар (25,0%) яққол бўлмаган церебрал патологияли шартли соғлом болалар киритилди.

Чала туғилганлик даражаси гестацион ёш, тана вазни ва бўй, чала туғилганликнинг морфологик ва функционал белгиларини ҳисобга олган ҳолда аниқланди. Муддатида туғилган болалар 1-гуруҳда – 39 нафар (38,2%), 2-гуруҳда – 30 нафар (62,5%), 3-гуруҳда эса – 49 нафар (98,0%); чала туғилган болалар эса мос равишда 63 нафар (61,8%), 18 нафар (37,5%) ва 1 (2,0%)ни ташкил этди.

Ўтказилган гипоксия характери Г.М.Савельева, М.В.Федорова, Н.П.Шабалов ва ҳаммуаллифлари томонидан ишлаб чиқилган схемалар (2009) бўйича ҳомиладорлик ва туғруқнинг кечиш хусусияти, плацентар тўқимани гистологик текшириш натижалари, ҳомиладорлик даврида сурункали кислородга тўйинмаслик (бачадон ичи гипотрофияси, морфофункционал етилмаслик, трофик бузилишлар ва бошқалар)ни бошдан кечирган чақалоқлар учун хос бўлган белгиларни аниқлаш орқали болаларни клиник кўриқдан ўтказиш, неврологик мақом, шунингдек, адаптация даври кечишининг таҳлилидан олинган натижалар бўйича анамнестик ва хужжатли маълумотлар мажмуи асосида аниқланди.

Барча болаларда қуйидаги параметрларни баҳолашни ўз ичига олувчи клиник-неврологик ва параклиник текширувлар ўтказилди: антропометрик кўрсаткичлар (узунлик, тана вазни, кўкрак қафаси ва бош айланаси, елка камари периметри) горизонтал ростометр, тиббиёт тарозиси (электрон) ва сантиметр ленталари ёрдамида олинди. Тана узунлиги, кўкрак қафаси ва бош айланаси, елка камари периметри учун ўлчаш аниқлиги  $\pm 0,1$  см, тана вазни  $\pm 10$  г ни ташкил этди; клиник-анамнестик усул – янги туққан аёллар ва туғилган чақалоқларни комплекс текшириш харитаси қўлланилди. Янги туғилган чақалоқларни неврологик текширувдан ўтказишда Л.О.Бадалян ва Журба-Мастюкова томонидан келтирилган маълумотларга асосланилди.

Туғилишнинг 1-кунидан 6-кунигача бўлган ўткир босқичда барча болалар Siemens аппаратида 7,5 ва 3,5 мГц частотали датчиклар ёрдамида, шунингдек, ҳаётларининг 3-кунидан 7-кунигача ва, кейинчалик, катамнезда уларни 1 ёшгача парваришланишнинг иккинчи босқичига ўтказиш билан 7,5 ва

3,5 мГц частотали датчикли Sonoscope-300 аппарат (Kransbuhler фирмаси)да нейросонографик текширувдан ўтказилди. Техник параметрлар ва имкониятлар бир хил бўлди. Сканирлаш қарралиги – ўртача 2–3 марта.

Бош миянинг анатомик структураси 10 та стандарт кесимда саггитал ва коронар текисликда стандарт методика бўйича текширилди. Беморлардан махсус тайёргарлик талаб этилмади, оғирлик даражаси нейросонография (НСГ) ўтказиш учун қарши кўрсатма бўлиб ҳисобланмади.

Чақалоқ бош миясининг стандарт НСГси ўз ичига ТН0-ТН2 режимда (3,5 S) кўшимча транскраниал сканирлаш билан модификацияланган лиқилдоқ орқали текширувни қамраб олади. Бундан ташқари С.М.Воеводин, О.Е.Озерова томонидан таклиф этилган усуллардан фарқли ўлароқ, боланинг бош миясини текширишда ҳам секторли, ҳам чизиқли датчиклардан фойдаланилади. Бундай бирикиш анъанавий лиқилдоқ орқали сканирлашга хос бўлган камчиликларни бартараф этади. F(5L)-сканирлаш режимидан фойдаланиш диагностик имкониятларни кенгайтиради. Ушбу режимда бош мия томирлари пульсациясини янада аниқроқ баҳолаш, герминал матрикс худуди ва перивентрикуляр лейкомаляция тез-тез пайдо бўлувчи соҳа – ПВЛнинг олд «севимли» соҳасида мия ҳолатини аниқлаш мумкин.

Барча болалар ҳаётларининг 1-кунидан 6-кунигача бўлган ўткир босқичда, шунингдек, амалга оширилган даволаш курсидан кейин рангли ва импульс-пульсли хариталаш режимида 2,0 мГц доплер частотаси билан 5,5–7,5 мГц ли конвекситал датчикли SonolyerVersaPro аппаратида (Siemens, Германия) доплеросонографик текширувдан ўтказилди. Сканирлаш қарралиги – ўртача 2–3 марта.

ПВЛ билан оғриган беморларда клиник-электроэнцефалографик (ЭЭГ) текширувлар кундузги физиологик уйқу пайтида амалга оширилди. ЭЭГ регистрацияси вақтида она боланинг ёнида бўлди. ЭЭГ текширувлар 8 каналли Биоскрипт электроэнцефалографида, ЭЭГ сигналлари регистрацияси – халқаро тизим бўйича электроэнцефалографик камерада 8 та стандарт бўлинмалар (пешона, марказий энса, ҳар иккала ярим шардаги чакка)да моно- ва биопольяр усулларда бажарилди. Фонли ёзиб боришдан ташқари функционал синов – рангли ритмик фотостимуляция ҳам ўтказилди. ЭЭГнинг спектрал манзарасини идентификациялашда бола ривожланишининг турли босқичларида миянинг биоэлектрик фаоллиги шаклланиши ва унинг морфофункционал хусусиятлари ўртасидаги ўзаро алоқани аниқлаш имконини берувчи визуал сифатли баҳолаш тизимидан фойдаланилди.

Болалардаги перивентрикуляр лейкомаляцияни текширишда номзод-генларни аниқлашга йўналтирилган молекуляр-генетик тадқиқот асосий йўналишлардан бири ҳисобланади.

Ўсимликлар генетикаси ва экспериментал биология институтининг функционал геномика лабораториясида ўзбек миллатига мансуб 200 нафар эрта ёшдаги болаларда V Лейден омили генлари, G20210A протромбин II омил мутациясининг молекуляр-генетик полиморфизми ўрганилди. Улардан ўзаро қариндошлик алоқалари бўлмаган 50 нафар шартли соғлом бола назорат гуруҳини ташкил этди.

Тадқиқотни амалга ошириш давомида олинган маълумотларга Pentium-IV шахсий компютерида Microsoft Office Excel 2003 дастури ёрдамида Windows (4.03 версияси) учун ўрнатилган статистик ишлов бериш ва Biostatistics функцияларидан фойдаланиб статистик ишлов берилди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик ҳисоби (M), ўртача квадратик оғиш ( $\sigma$ ), ўртача стандарт хатолик (m), нисбий катталиқ (частота, %) билан вариацион параметрик ва нопараметрик усуллар қўлланди, ўртача миқдорий катталиқларни таққослаш орқали олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти тақсимотнинг нормаллиги (эксцесс мезони бўйича) ва генерал дисперсиялар тенглиги (F– Фишер мезони)ни текширишда хато эҳтимоллиги (P)ни ҳисоблаш билан Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Сифат катталиқлари учун статистик аҳамиятлилик  $\chi^2$  (хи-квадрат) мезон ёрдамида ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник характеристикаси**» деб номланган учинчи бобида перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляция объектив тадқиқотлардан олинган натижалар ва акушерлик анамнезидан олинган маълумотлар асосида клиник баҳоланган. Сўнгги йилларда адабиётлардан олинган маълумотлар шундан далолат берадики, ПВЛ пайдо бўлиш хавфи ПВҚҚ частотаси билан корреляцияланади. Олиб борилган ушбу тадқиқотда 2-гуруҳ беморлари орасида перивентрикуляр қон қуйилиши бўлган ўғил болалар 31 нафар (64,6%), қиз болалар эса 17 нафар (35,4%)ни ташкил этди. 17 нафар боланинг ҳолати туғилганда ўртача оғир, 28 нафари эса оғир деб баҳоланган эди. Чала туғилган болалар 18 нафар (37,5%) бўлиб, улардан 9 нафари (18,8%) 34 ҳафтадан кам даврда туғилди. 31 нафар (64,6%) чақалоқ ўз муддатида туғилди. 2-гуруҳ болалари орасида гипоксия 15 нафар (31,3%), асфиксия 13 нафар (27,1%), туғруқ жараёнидаги жароҳатлар 11 нафар (22,9%) болада кузатилди.

1-гуруҳдаги кўпчилик болаларнинг оналари ўртача – 19–30 ёш атрофида бўлди, бироқ 2-гуруҳдан фарқли ўлароқ, 19 ёшгача ва 31 ёшдан 40 ёшгача бўлган аёллар кўпчиликни ташкил этди. Ушбу гуруҳдаги 46 нафар (45,1%) аёлда биринчи ҳомиладорлик, 63 нафари (61,8%)да эса 1-туғиш бўлган. Ушбу гуруҳдаги оналар соғлиғи ҳолати таҳлил қилинганда барча 102 нафар аёллар ҳомиладорлик бошланишидан олдин турли сурункали соматик ва гинекологик (юрак-қон томир тизими, нафас олиш аъзолари, ошқозон-ичак тракти, эндокрин) касалликлардан азият чекканлиги аниқланди. Ҳомиладорлик даврида кўрикдан ўтказилган 6 нафар (5,9%) аёлда токсоплазмоз, 29 нафари (28,4%)да ЦМВ, 10 нафари (9,8%)да хламидия, 21 нафари (20,6%)да герпес аниқланди. Ҳомиладорликнинг 2-ярмида II даражали камқонлик 84 нафар (82,4%), ЎРВИ 19 нафар (18,6%), токсикоз 10 нафар (9,8%), ҳомила тушиш хавфи 55 нафар (53,9%) аёлда қайд этилди.

Перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляциянинг пайдо бўлишида интранатал омиллар муҳим роль ўйнайди, анамнестик маълумотларга кўра улар орасида ҳомила атрофидаги ҳомила олди сувларининг кетиши 41 нафар (40,2%), сувнинг ифлосланиши 42 нафар (41,2%) аёлда кузатилди; киндикнинг бўйин атрофига ўралиб қолиши билан

9 нафар (8,8%) чақалоқ туғилди, тез туғруқлар 28 нафар (35,4%), думба билан келиш 14 нафар (13,7%), оёқ билан келиш 7 нафар (6,9%) аёлда содир бўлди.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, 1-гуруҳдаги болаларда перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляциянинг ривожланиш хавфи 2-гуруҳдаги болалар (перивентрикуляр қон қуйилиши)га нисбатан анча юқори, бу биринчи галда туғруқ асфиксияси ва жароҳати билан боғлиқ. Ушбу аёлларда туғруқ акушерлик қўлланмаларидан фойдаланиб амалга оширилди: кесарча кесиш 24 нафар (23,5%), акушерлик қисқичлари 5 нафар (4,9%), вакуум 5 нафар (4,9%), қўлда текшириш 5 нафар (4,9%) аёлда қўлланди.

Перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник кечиш хусусиятига 1-гуруҳдаги (перивентрикуляр қон қуйилишисиз) беморларга қараганда жуда оғир ҳолатларни киритиш зарур. Апгар шкаласи бўйича оғирлик даражаси баҳоланганда туғилишнинг 1-дақиқасида 6–7 балл 24 нафар (23,6%), 5–6 балл 33 нафар (32,4%), 4–5 балл 25 нафар (24,5%), 3–4 балл 13 нафар (12,7%), 1–2 балл 5 нафар (4,9%) болада аниқланди. 77 нафар (75,5%) чақалоқнинг ахволи туғилганда оғир деб баҳоланди, бу 84 нафар болада (82,4%) бўшашганликнинг ўсиши, ўз-ўзидан пайдо бўладиган ҳаракат фаоллигининг камайиши, туғма рефлексларнинг сиқилиши, 65 нафар (63,7%) чақалоқда мушак дистонияси кўринишида намоён бўлди. Чақалоқларнинг 100% ида ҳам ПВЛ учун характерли бўлган симптомлар аниқланди. Умумий кўрикда чақалоқлар гавдасининг туришига эътибор қаратилди: бошчаси бироз орқага ташланган, синкинезия ифодаланган, оёқчалар экстензия ҳолатида, химоя рефлекси кескин камайган ёки йўқ. Қадамли рефлекс чақирилганда унинг бузилганлиги қайд этилди: рефлекс латерализацияланган (болакай ён томонга қадам ташлади) – Вольп рефлекси.

Неврологик кўриқдан ўтказиш натижалари шундан далолат берадики, 1-гуруҳ беморларида клиник симптомлар, айниқса, бош мия иннервацияси ва ҳаракат соҳасидаги ўзгаришлар 2-гуруҳ беморларига нисбатан жуда яққол кўринишга эга бўлди. 1-гуруҳ болаларининг 31 нафар (30,4%)ида чап томонлама яқинлашувчи ғилайлик, 14 нафар (13,7%)ида чап томонга узоқлашувчи ғилайлик қайд этилди, 2-гуруҳдаги болаларда бу мос ҳолда 12 нафар (25,0%) ва 41 нафар (85,4%) бўлди.

1-гуруҳдаги 84 нафар (82,4%), 2-гуруҳдаги 34 нафар (70,8%) болада кўз корачиғининг ёруғликка реакцияси заифлашган. Мушаклар тонуси томонидан жуда яққол ўзгаришлар ҳам 1-гуруҳда кузатилди. Тонуснинг пасайиши 1-гуруҳдаги 16 нафар (15,7%), 2-гуруҳдаги 22,9% беморда қайд этилди, бунда 1-гуруҳда кўпинча дистония (63,7%), тонуснинг спастиклиги (1,0%), анизотония (2,0%) кабиларга мойиллик тенденцияси қайд этилди; 2-гуруҳда бу ходисалар мос ҳолда 37,5, 0 ва 2,1% бўлди. Рефлектор соҳада аниқ диссоциациялар ҳам орал, ҳам орқа мия автоматизмида аниқланди, рефлектор соҳада сиқилишга мойиллик мавжуд бўлди. Туғруқдан кейинги даврда МНТ сиқилиши гиподинамия, гипотония, гипорефлексия билан намоён бўлди, сўриш рефлексининг камайиши 97 нафар (95,1%), ютиш рефлексининг камайиши 94 нафар (92,2%) болада кузатилди. Орқа мия рефлексларининг сиқилиши

(таянч 92,2%, автоматик юриш 72,5%, химоя 75,5%, бўйин АШТР 90,2% ҳолатда) қайд этилди.

Эрта тикланиш даврида 30,4% болада сиқилиш симптомлари сақланиб қолди. Шунингдек, заиф тўрт дўнгалли симптом (87,3%), заиф таянч (92,2%), кучсиз ютиниш (92,2%) синдромлари мушаклар гипертонуси, оёқ-қўлларнинг қўпол титраши, сесканиш, горизонтал ёки вертикал нистагм каби нерв-рефлектор қўзғалишлари билан алмашди. Шу билан бирга 22,5% болада бош мия ичи гипертензияси белгилари қайд этилди ва у қаттиқ қичқириб юбориш пароксизми (5,8%), кучаниш (88,2%), шишиш (64,7%) ва Греффе симптоми билан бириккан катта лиқилдоқдаги пульсация (53,9%), яққол зўриқиш (45,1%), қорачиқларнинг заиф реакцияси (82,4%), гемисиндром (7,8%) билан намоён бўлди.

Ўткир даврда ҳам (7–10-кун), эрта тикланувчи даврда ҳам (ҳаётнинг 10-кунидан кейин) вегетолабиллик симптомлари: тинч ҳолатда цианоз (79,4%), терининг кўк ранги (79,4%), «Арлекин» симптоми, терморегуляциянинг бузилиши, ошқозон-ичак тракти дискинезияси – қайт қилиш ҳолатлари кузатилди.

1-гурух беморларида шайтонлаш ҳолатлари полиморф ҳолда, оперкуляр (15,7%), окуляр (14,7%), умумлаштирилган-клоник (9,8%), тоник (10,8%) ҳолатларнинг устунлиги билан намоён бўлди, бу бош мия катта яримшарлари илдизларининг анча диффузлашган реакциясидан далолат беради.

Ушбу гуруҳдаги болаларда оғирлик ҳолати, ўз навбатида, соматик мақомни аҳамиятли даражада ёмонлаштирувчи камқонлик (27,5%), конъюгацион сариқ касали (13,7%), сепсис (2,9%), гипотрофия (82,4%) каби йўлдош касалликлар мавжудлиги билан тобора кучайиб борди. Бу тана ҳароратининг субфебрил ва фебрил рақамларгача кўтарилиши, тана вазни кўшилишининг тўхташи, қайт қилиб ташлашнинг пайдо бўлиши, ичаклар парези ҳисобига қориннинг дам бўлиши, жигарнинг катталашиши каби интоксикация симптомлари билан намоён бўлди. Перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляцияни бошдан кечирган болалар орасида инфекция токсикоз белгилари билан бирга ДВС-синдром белгилари ҳам кузатилди ва у инъекция қилинган жойдан кўп қон оқиб туриши, майда нуқтали қон қуйилишларининг мавжудлиги билан намоён бўлди.

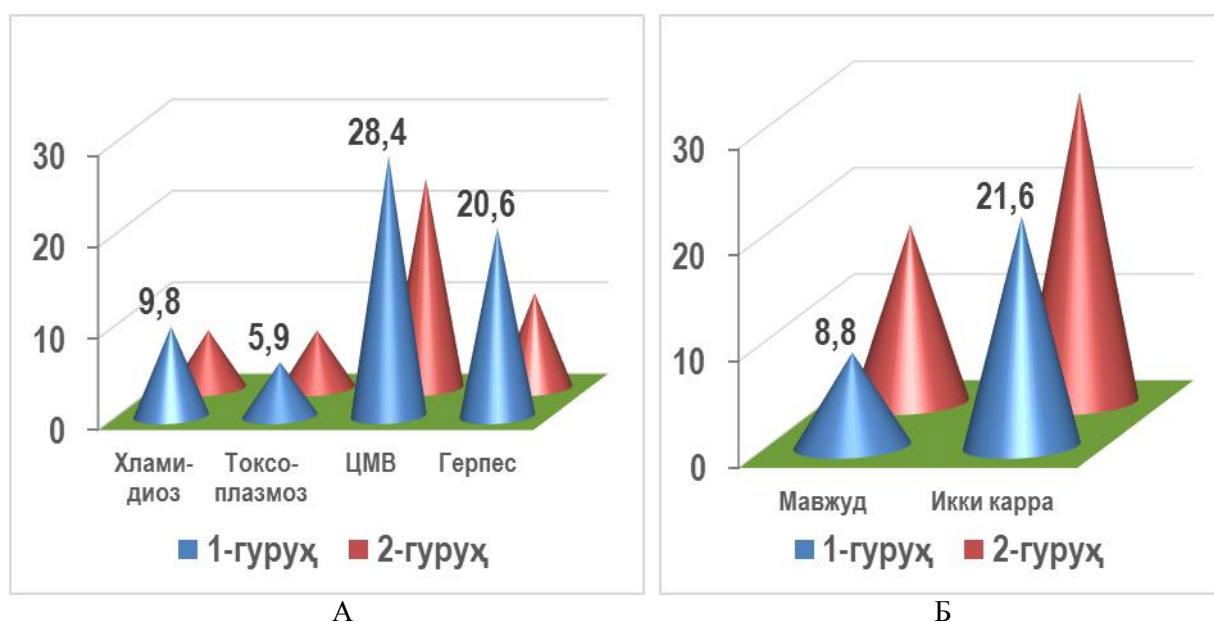
Қайд этиш жоизки, перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляция жуда ёмон кечади, перивентрикуляр қон қуйилиши қанча бўлса, органик нуқсонга айланиш тенденцияси шунча бўлади. Аниқланган неврологик бузилишларнинг учраш сони, давомийлиги, характери ва кўриниши сабаб-оқибат боғлиқлиги билан характерланади, уларнинг ўз вақтида ва ишончли аниқланиши эрта ёшдаги болаларда перивентрикуляр лейкомаляцияни келгусида башоратлаш ва самарали профилактика қилиш, эрта ташхислаш ва терапияси борасидаги мавжуд муаммоларнинг ечимини таъминлайди.

2-гурухдаги кўпчилик оналарнинг ёши 20–35 ёшда бўлди. Гестация даврининг патологик кечиши биринчи марта ҳомиладор бўлган 25 нафар (52,1%) аёлга хос бўлди, 2- ва 3-марта ҳомиладор бўлган кўрикдан ўтқа-



зилган аёллар орасида гестация даврининг патологик кечиши мос ҳолда 16,7 ва 10,4% ни ташкил этди.

2-гурухдаги 24 нафар (50,0%) онада ҳомиладорлик I–III даражали преэклампсия, 38 нафарида (79,2%) кўп сувлилик, ҳомиладорликнинг 2-ярмида II даражали камқонлик билан кечди. Тез туғруқлар 17 нафар (35,4%) онада заиф туғруқ фаолияти билан асоратланди, 14 нафарида (29,2%) қуруқ сувсиз туғруқлар бўлди, 6 нафарида (12,5%) ҳомиланинг думба билан келиши, 7 нафарида (14,6%) ҳомила атрофидаги сувнинг эрта оқиб кетиши, 14 нафарида (29,2%) киндикнинг ҳомила бўйнига икки қарра айланиб қолиши қайд этилди. 11 нафар (22,9%) аёлда ЦМВ, 5 нафар (10,4%) аёлда эса герпес аниқланди (1-расм).



**1-расм. Ҳомиладорликнинг асоратли кечиши: А – ҳомиладорлик давридаги инфекциялар; Б – киндикга ўралиб қолиш ҳолатлари**

Ушбу гуруҳдаги 53,8% боланинг туғилгандаги аҳволи оғир эди: Апгар шкаласи бўйича баҳоланганда туғилишнинг 1–5-дақиқаларида 6–7 балл 17 нафар (35,4%), 5–6 балл 15 нафар (31,3%), 4–5 балл 12 нафар (25,0%) болада аниқланди.

Янги туғилган чақалоқлар патологияси бўлимига қабул қилинганда, травматик генез билан ПВЛ бўлган 48 нафар боланинг тери қопламлари оқарган, 34 нафар (70,8%) боланинг териси мармарсимон бўлган, 34 нафар (70,8%) болада тинч ҳолатда цианоз бўлган, 34 нафар (29,2%) болада тери қопламларининг қуруқлиги, оёқ ва қўл қафтлари, чов бурмаларидаги мацерация, шўралаш каби дистрофик ўзгаришлар қайд этилди.

Болаларда ўтказилган неврологик текширувлар натижасида ПВҚҚ билан ПВЛ бўлган болаларда турли-туман неврологик оғишлар мавжудлиги аниқланди. Жумладан, 2-гурухдаги 7 нафар (14,6%) болада МНТ сиқилиши синдроми, 12 нафарида (25,0%) шайтонлаш синдроми, 14 нафарида (29,2%) гипертензион синдром, 17 нафарида (35,4%) ҳаракат бузилиши синдроми қайд

этилди. Бевосита туғруқдан кейинги даврда МНТ сиқилиши синдроми 79,2% болада гиподинамия, гипотония, гипорефлексия, сўриш рефлексининг сусайиши билан намоён бўлди. Орқа мия рефлекслари сиқилиши (таянч 85,4%, автоматик юриш 62,5%, ҳимоя 50,0%, бўйин АШТР 83,3% ҳолатда) кузатилди.

Шу билан бирга Моро (37,5%), Бабкин (14,6%), Россолимо, Бабинский рефлексларининг сиқилиши, дистоник тонуснинг пасайиши (22,9–37,5%), пай рефлексларининг камайиши (60,4%), ланжлик, қайт қилиб ташлаш, тери қопламаларининг оқариши, тинч ҳолатда бурун-лаб учбурчаги цианози (70,8%), акроцианоз, брадикардия, юрак тонининг пасайиши, нафас олишнинг сусайиши, қориннинг дам бўлиши ҳам қайд этилди.

Янги туғилган чақалоқлар патология бўлимига қабул қилингандан кейинги 3–4-суткадан бошлаб сустлашиш синдроми дастлаб ушбу синдромнинг клиник семиотикаси билан қабул қилинган 27,9% болаларда бўлгани каби ошган нерв-рефлектор кўзгалувчанлигига алмашади ва, асосан, ўз-ўзидан юзага келадиган ҳаракат фаоллиги, безовталиқ, юзаки уйқу, фаол уйғониш даврининг узайиши, ухлаб қолишнинг қийинлиги, мотивацияланмаган йиғи пароксизмлари, туғма рефлексларнинг кучайиши, мушак дистонияси, оёқ-қўллар ва иякда майда тарқалган треморларнинг мавжудлиги билан намоён бўлади.

2-гуруҳдаги 15 нафар (31,3%) болада гипоксия, 13 нафариди (27,1%) асфиксия, 11 нафариди (22,9%) туғруқ чоғидаги жароҳатлар бўлди. Текширувлар натижалари ишемик генезли ҳомила ичи гипоксиясида ҳамда асфиксия ва туғруқ жараёнидаги жароҳатлар бирикканда клиник ҳолатни ёмонлаштирувчи ПВҚҚ билан бўлган ПВЛ кечишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш имконини берди. Камқонлик, сурункали инфекциялар, интоксикация, гипотрофия каби оғирлашган преморбид ҳолатларда организмнинг компенсаторлик ва ҳимоя механизмларининг суст фаоллиги оқибатида миянинг перивентрикуляр қон қуйилиши билан гипоксик-ишемик шикастланиши юзага келиши ва бу компенсаторлик-мослашувчанлик механизмларининг етишмаслигига олиб келиши мумкин.

Назорат гуруҳи (3-гуруҳ) сифатида 50 нафар соғлом чақалоқ: 20 нафар (40,0%) қиз бола ва 30 нафар (60,0%) ўғил бола кўриқдан ўтказилди. 33 ҳафтадан камроқ гестация муддатида 1 нафар (2,0%), 37 ҳафталикда 2 нафар (4,0%) бола чала туғилди, 38 ҳафталикда 1 нафар (2,0%), 39 ҳафталикда 23 нафар (46,0%), 40 ҳафталикда 13 нафар (26,0%) бола муддатида туғилди. Назорат гуруҳидаги болаларнинг оналари соғлом бўлишган. Улардан 14 нафарининг (28,0%) ёши 17 дан 19 ёшгача, 36 нафари (72,0%) 20–30 ёшда бўлган. Уларнинг барчаси ҳомиладорлик даврида доимий назорат остида бўлди. Барча аёлларда ҳомиладорлик, туғиш ва туғруқдан кейинги давр асоратларсиз кечди.

Ушбу гуруҳ оналарининг саломатлиги ҳолати таҳлил қилинганда улардан 19 нафари (93,3%) ҳомиладорликка қадар сурункали соматик ва гинекологик касалликлардан азият чекмаган, туғруқлар 11 нафариди (68,8%) стимуляциясиз, 50 нафариди (100,0%) ўз-ўзидан амалга ошди. Аппар шкаласи бўйи-

ча 49 нафар (98,0%) чақалоқларнинг ҳолати 7–10 балл чегарасида баҳоланди. Киндикка ўралиб қолиш ва туғруқ жараёнидаги жароҳатлар бўлмади, барча болалар туғилиши билан дарҳол қичқириб йиғлашди. Назорат гуруҳидаги болаларда клиник намоён бўлишлар: болаларнинг кўз қорачиқлари эрта ёшда юмалоқ шаклга эга, симметрик, 2–3 мм диаметри. Қаттиқ, яхши модуляцияланган, эмоционал қичқириқ соғлом туғилган чақалоқларга хос ҳисобланади. Ўз муддатида туғилган соғлом чақалоқларда қўлдаги тонуснинг флексор ошиши оқибатида эмбрионал деб аталувчи ҳолат қайд этилди.

Рефлектор фаолиятни баҳолашда дастлабки ва кейинги тестларда рефлекс нормал амплитудасининг камайиши умумий ҳолсизликдан далолат беради.

Назорат гуруҳидаги чала туғилган болалар орасида гестацион ёши 33 ва 37 ҳафталик бўлган чақалоқлар ҳам бор эди. 21 нафар (42,0%) чақалоқ 2500–3000 г, 29 нафари (58,0%) 3000–3500 г тана вазни билан туғилди. Тана узунлиги ўртача  $49,2 \pm 0,43$  см га тенг бўлди, бош айланаси гестацион ёшга мос келди. Ушбу гуруҳдаги барча чақалоқларда адаптация даври асоратларсиз кечди.

Диссертациянинг «**Болаларда перивентрикуляр лейкомаляцияда нейроиммуноэндокрин тизим ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида ўрганилган ПВЛли болаларда касаллик характери ва кечиш давомийлигига боғлиқ ҳолда гормонал адаптация батафсил ёритилган. Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, соғлом болаларда умр кўриш давомийлиги ортиши билан гипофизар-тиреоид тизимнинг функционал фаоллиги билан характерланувчи кўрсаткичларнинг динамик ўсиши кузатилади.

ПВЛли болаларда боланинг бачадон ичи шароитларига мослашиш жараёнлари бузилишида муҳим ўрин тутувчи гормонал бузилишлар шаклланади. Гормонал дисбалансининг яққоллиги ушбу касалликнинг кечиш давомийлиги ва характери билан боғлиқ.

ПВЛни бошдан кечирган болаларда эрта неонатал давр давомида сақланиб қолган буйрак усти безларининг гормонал функцияси фаоллашиши компенсаторлик механизмларига уланганликдан далолат берган ҳолда ҳар қандай перинатал стресс учун жавоб ҳисобланади. Маълумки, болаларнинг мослашиш самарадорлиги буйрак усти безлари қобикларининг функционал ҳолати билан аҳамиятли даражада боғлиқ бўлади. Глюкокортикоид фаоллик суст бўлганда ҳатто арзимас кўшимча стресс таъсирлар ҳам болаларда мослашиш реакциясининг барбод бўлишига олиб келиши мумкин. Тадқиқот давомида олиб борилган кузатувларда ушбу кўрсаткич глюкокортикоидлар парентерал киритилганлиги туфайли яхшиланган, бу ПВЛ бўлган болаларда эрта неонатал даврда уларнинг юқори аҳамиятга эгаллигини асослайди.

ТТГ даражаси динамикаси бўйича мулоҳаза юритилувчи гипофизнинг функционал фаоллиги текширилганда соғлом болаларда неонатал давр охирига келиб ТТГ даражасининг ошиши аниқланди. ПВЛ бўлган чақалоқлар гуруҳида ҳам эрта неонатал давр давомида ТТГ ишлаб чиқарилишининг жуда яққол сиқилиши кузатилади. Бу, чамаси, ПВЛ бўлган болаларда мослашиш даврининг салбий кечишига сабаб бўлувчи омиллардан бири бўлиб ҳисобла-

нади. Эндокрин безларнинг ТТГ/Т3, ТТГ/Т4 ва Т3/Т4 коэффициентлари ўзгариши бўйича ўзаро алоқаси ўрганилганда ПВЛ ўтказилгандан кейин гипофизар-тиреоид таъсирнинг камайиши аниқланди. Постнатал мослашишнинг энг оғир кечиши ПВЛ бўлган болаларда кузатилди. Ушбу гуруҳдаги болаларда туғилгандаёқ нейроэндокрин компенсаторлик имкониятларнинг сустлашиши мавжуд эди, кейинчалик эса уларда эндокрин безларнинг функционал фаоллиги сиқилиши тез-тез кузатилиб турди. ПВЛ бўлган болалар стационарга қабул қилинганда ўзларининг «иммунологик» мақомларига кўра ўхшаш эди ва «хавф гуруҳи»ни ташкил этишганди. Олинган маълумотлардан хулоса чиқариш мумкинки, ПВЛ бўлган болаларни умумқабул қилинган «базис»ли даволаш ҳамиша ҳам самарали бўлавермаслиги мумкин, шунинг учун кўшимча равишда иммункомпонент хужайраларни ишлаб чиқишга стимуляцияловчи иммункоррекцияловчи терапияни ўтказиш зарур ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Перивентрикуляр лейкомаляция ва асоратларининг молекуляр-генетик кўрсаткичлари**» деб номланган бешинчи бобида FII, FV генлари полиморфизми ва уларнинг бирикишига боғлиқ ҳолда ПВЛ ва унинг асоратлари бўлган ўзбек миллатига мансуб болалардаги клиник-молекуляр-генетик кўрсаткичлар ўрганилган.

Илгари амалга оширилган тадқиқотларда кўрсатилган церебрал-вазкуляр бузилишлар билан генетик алоқа мавжудлигини тасдиқлаш учун болаларнинг катта қисмига гемостазлар билан (V Лейден омили, G20210A протромбин FII омили) биокимёвий жиҳатдан боғлиқ бўлган генетик вариантларнинг таъсири ўрганилди. Бундан ташқари, ушбу генотипларнинг бошқа параметрларга таъсири таҳлил қилинди.

V Лейден омили генларининг молекуляр-генетик полиморфизми, G20210A протромбин FII омили мутацияси 200 нафар эрта ёшдаги болада Генетика ва экспериментал биология илмий текшириш институтининг функционал геномика лабораториясида ўрганилди. Бемор болалар гуруҳини 150 нафар, назорат гуруҳини 50 нафар ўзаро қариндошлик алоқалари бўлмаган шартли соғлом болалар ташкил этди (1-жадвал).

Текширилган беморлар ва назорат гуруҳидаги А/А генотипининг нормал тақсимланиш частотаси мос ҳолда 2,7% (4/150) ва 0% (0/50) ни ташкил этди. Нормал генотип тақсимланишидаги бундай фарқлар текширилган гуруҳларда ҳам статистик ишончсиз бўлди ( $\chi^2=0,4$ ;  $P=0,5$ ). Ушбу генетик маркернинг мутант гетерозиготали G/A генотиби тақсимланиши ўрганилган асосий гуруҳдаги беморларда 17,3% (26/150) бўлди. Кутилганидек, ушбу маркернинг ноёб гомозиготали G/G мутацияси текширилган ҳар иккала гуруҳда ҳам 80% (120/150) аниқланди ( $\chi^2=2,3$ ;  $P=0,1$ ). Имкониятлар нисбати (OR) коэффициентига мувофиқ A/G генотиби бўлганда хавф ривожланиши ушбу мутацияни ташимайдиганларга нисбатан 1,9 марта кўпроқ бўлади. Бироқ тақсимланишда G/A гетерозиготали генотип частотасининг бундай ошишига қарамасдан статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади ( $\chi^2=1,54$ ;  $P=0,2$ ; OR=1,9; 95%CI 0,6832–5,212).

**Умумий ва назорат гуруҳида FII ва FV генлари полиморфизми  
генотипларининг тақсимланиши**

Полимор- физм	Генотип	Генотипларнинг учраш даражаси				Статистик маълумотлар
		Бемор бола- лар, n=150		Соғлом болалар, n=50		
		абс	%	абс	%	
FII 20210A	G/A	26	17,3	5	10,0	$\chi^2=1,54$ ; P=0,2; OR=1,9; 95%CI 0,6832–5,212
	A/A	4	2,7	–	–	$\chi^2=1,4$ ; P=0,2;
	G/ G	120	80,0	45	90,0	$\chi^2=2,3$ ; P=0,1;
FVG169A	G/A	24	16,0	10	20,0	$\chi^2=0,4$ ; P=0,5; OR=0,8; 95%CI 0,335–1,728
	A/A	11	7,3	–	–	$\chi^2=3,9$ ; P=0,05;
	G/ G	115	76,7	40	80,0	$\chi^2=0,2$ ; P=0,6;

Изох: Аллеллар даражаси: FII (266/34 қарши 90/10)=  $\chi^2=0,1$ ; P=0,7; OR=1,15; 95%CI 0,5464–2,422. Аллеллар даражаси: FV (254/46 қарши 80/20)= $\chi^2=1,2$ ; P=0,2; OR=0,7; 95%CI 0,404–1,296. Умумий даражаси: FII (G/A+A/A)= $\chi^2=2,3$ ; P=0,1; OR=2,25; 95%CI 0,822–6,158. Умумий даражаси: FV (G/A+A/A)= $\chi^2=0,2$ ; P=0,6; OR=1,2; 95%CI 0,552–2,681

Беморлар ва назорат гуруҳлари ўртасидаги энг аҳамиятли фарқлар FV омили генининг полиморфизми таҳлил қилинганда аниқланди. 1-жадвалда асосий ва назорат гуруҳларидаги FV гени G1691A полиморфизми маркери тақсимланишининг таҳлилидан олинган натижалар келтирилган G/A16%–20% ( $\chi^2=0,4$ ; P=0,5; OR=0,8; 95% CI 0,335–1,728), беморларда FV1691A аллелининг учраш частотаси соғлом болалар гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичдан анча юқори бўлди. Текширилган гуруҳлар ўртасидаги соғлом G/G генотипини ташиш частотаси ҳам статистик жиҳатдан ишончсиз бўлди (мос холда 76,7 қарши 80%,  $\chi^2=0,2$ ; P=0,6).

FV генининг G1691A полиморфизми гетерозиготали ташувчанлиги A/A 7,3%  $\chi^2=3,9$  кузатилди (P=0,05); кўриқдан ўтказилган соғлом болалар гуруҳида ушбу вариант бўйича гомозигота бўлмаган бир пайтда бемор болалар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 3,9 мартадан аҳамиятли кўпроқ учради.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 150 нафар бемордан 69 нафари ўз муддатида, 81 нафари эса чала туғилган; кўриқдан ўтказилган кичик гуруҳлар ва назорат гуруҳи FII 20210A генотипи G/G52–75,4%–45–90,0%  $\chi^2=4,1$ ; P=0,04 энг юқори статистик аҳамият билан характерланди, яъни умуман олганда ДНК локус бўйича генотип ва аллелялар частотасининг тақсимланиши бўйича ўзаро ишончли катта фарққа эга бўлди.

Кўриқдан ўтказилган биринчи гуруҳда FV гени «1691A» мутант аллелининг учраш частотаси генотип A/A6 – 7,4%  $\chi^2=3,9$  ни ташкил этди (P=0,05); назорат ва муддатида туғилган чақалоқлар гуруҳларида ҳам FV Leiden мута-

цияси ташувчанлигида ижобий ассоциация кузатилди, аниқланган фарқлар статистик аҳамият чегараларига етди.

Ўрганилган гуруҳлардаги FV гени G/G ва G/A генотиплари тақсимла-ниш частотаси 72,5–80,0%  $\chi^2=0,9$  ( $P=0,3$ ), шунингдек 20,3% – 20,0%  $\chi^2=0,001$  ( $P=0,9$ ); OR=1,0; 95% CI 0,411–2,52 ни ташкил этди ва ўзаро ҳамда умумий гуруҳларда бундай кўрсаткичлардан аҳамиятли фарқ қилмади. Олинган маълумотлардан кўриш мумкинки, FII 20210AG/G гомозиготали генотип частотасининг назорат гуруҳи билан солиштирилганда 52–75,4% – 45–90,0%  $\chi^2=4,1$  ишончли ошиш тенденцияси мавжуд ( $P=0,04$ ), имкониятлар нисбати коэффициентига мувофиқ гомозиготали генотип мавжуд бўлганда хавф ривожланиши ушбу генотипнинг ташувчилари бўлмаган FV G1691A 72,5%–80,0%  $\chi^2=0,9$  ( $P=0,3$ ) билан таққосланганда 4,1 марта юқори бўлади. Шундай қилиб, тадқиқот давомида олинган фактлар FII 20210A маркери G/G52–75,4%–45–90,0%  $\chi^2=4,1$  ( $P=0,04$ ) генотипининг юқори аҳамиятга эга эканли-гини исботлайди; чала туғилган чақалоқлар ва FV Leiden генотипда A/A6–7,4%  $\chi^2=3,9$  ( $P=0,05$ ) ни ташкил этди; муддатида туғилган болалар гуруҳида ҳам ПВЛ ривожланган. Генотипида FII 20210A ва FV 1691A молекуляр мар-кернинг мавжудлиги муддатида туғилган болаларга нисбатан чала туғилган чақалоқларда ПВЛ ривожланиш хавфининг ошиши билан ассоцирланган.

150 нафар бемор чақалоқларда олиб борилган текширувлардан олинган маълумотларга мувофиқ уларнинг фақат ўзбек миллатига мансуб 121 нафа-рида FII генининг мутацияси кўпинча гетерозиготали ва гомозиготали вари-антда, FII 20210A (G/A) – 19,0%, FII 20210A (A/A) – 3,3% ( $\chi^2=0,575$ ,  $P>0,05$ ) ҳолатда учради; назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 20210A (G/A) – 112,2%, 20210A (A/A) – 0 ( $\chi^2=0,356$ ,  $P>0,05$ ) бўлди.

FV G1691A генлари мутацияси ҳам ўзбек миллатига мансуб чақалоқ-ларда гетерозиготали ва гомозиготали вариантда ишончли кўп аниқланди, G1691A (G/A) – 15,7%, G169A (A/A) – 7,4% ( $\chi^2=0,456$ ,  $P>0,05$ ) болаларда қайд этилди, назорат гуруҳида G169A (G/A) – 22,0%, G169A (A/A) – 0 ( $\chi^2=1,967$ ,  $P>0,05$ ) бўлди. Назорат гуруҳидаги ўзбек миллатига мансуб чақалоқларда FII, FV генларининг гомозиготали варианты аниқланмади.

G/A-генотип билан ПВЛ бўлган ( $n=60$ ) (мос ҳолда 6,7 ва 15,0%) ва FII гени полиморф маркери билан A/A-генотипли (1,7 ва 15,0%) беморлар орасида A/A аҳамияти бўйича фарқлар 1,7%, FV омили A/A-генотиплари ташувчанлигида айрим параметрлар ўртача аҳамиятининг устунлиги 15,0% ҳолатда аниқланди.

G/A-генотипи билан 14,9% ва 23,4% ( $n=47$ ) ҳамда A/A-генотипи билан 0 ва 4,3% ПВҚҚ бўлган беморлар ўртасида FII гени полиморф маркерида A/A 0% аҳамияти бўйича беморларнинг 4,3% ида FV омили A/A-генотиплари ташувчанлигида айрим ўртача аҳамиятларда устунлик қилувчи фарқлар мавжудлиги аниқланди. Шундай қилиб, гомозиготали вариант ПВҚҚ бўлган болалар гуруҳида ПВЛ бўлган болалар гуруҳига нисбатан камроқ кузатилди.

G/A-генотипи билан 11,6% ва 9,3% ҳамда A/A-генотипи билан 0 ва 7,0% ПВҚҚ билан ПВЛ бўлган гуруҳни баҳолаш жараёнида беморлар ўртасида FII гени полиморф маркерида A/A 0% аҳамияти бўйича беморларнинг 11,6% ида

FII омили G/A-генотиплари ташувчанлигида айрим ўртача аҳамиятларда устунлик қилувчи фарқлар мавжудлиги аниқланди.

Ўзбек миллатига мансуб болаларда ПВЛга олиб келган ушбу этиологик омилардан бири – гипоксия энг кўп кузатилади: FII гени полиморфизмида (G/A) – 15,4%, (A/A) – 5,8% ( $\chi^2=1,627$  ва  $P>0,05$ ). FV G1691A генлари мутацияси ҳам ўзбек миллатида гетерозиготали ва гомозиготали вариантда тадқиқ этилганда G1691A (G/A) – 19,2%, G1691A (A/A) – 5,8% ( $\chi^2 3,165$  ва  $P>0,05$ ) ҳолатда учради; асфиксиянинг этиологик омили (n=53) FII гени полиморфизмида (G/A) – 17,0%, (A/A) – 1,9% ( $\chi^2 5,410$  ва  $P<0,05$ ) кузатилди. Шунингдек, FV G1691A генлар мутацияси ўзбек миллатида гетерозиготали ва гомозиготали вариантда тадқиқ этилганда G1691A (G/A) – 15,1%, G1691A (A/A) – 7,5% ( $\chi^2 0,846$  ва  $P>0,05$ ); жароҳат каби этиологик омил (n=104) FII гени полиморфизмида (G/A) – 16,3%, (A/A) – 2,9% ( $\chi^2 9,616$  ва  $P<0,01$ ) ҳолатда қайд этилди. FV G1691A генлар мутацияси ҳам ўзбек миллатида гетерозиготали ва гомозиготали вариантда тадқиқ этилди: G1691A (G/A) – 15,4%, G1691A (A/A) – 4,8% ( $\chi^2 5,297$  ва  $P<0,05$ ); инфекция этиологик омили (n=62): FII гени полиморфизмида (G/A) – 14,5%, (A/A) – 4,8% ( $\chi^2 2,307$  ва  $P>0,05$ ), шунингдек, FV G1691A генлари мутацияси ҳам ўзбек миллатида гетерозиготали ва гомозиготали вариантда тадқиқ этилганда G1691A (G/A) – 16,1%, G1691A (A/A) – 6,5% ( $\chi^2 2,013$  ва  $P>0,05$ ) каби натижа олинди.

Перивентрикуляр лейкомаляция ва унинг асоратлари клиник намоён бўлишининг гетероген характерини ҳисобга олган ҳолда ушбу тадқиқот давомида ўрганилган полиморфизмлар тақсимланиши, шунингдек, улар ўртасидаги «ўзаро ген-ген алоқаси»нинг таҳлили амалга оширилди. Кўпинча бундай бирикишлар генотиплар полиморфизмлари комбинациясида (FII + FV) ПВЛ бўлган гуруҳда G/A – 24,5%; ПВҚҚ бўлган гуруҳда G/A – 15,8%; ПВҚҚ билан бириккан ПВЛли гуруҳда G/A – 14,7% ҳолатда аниқланди.

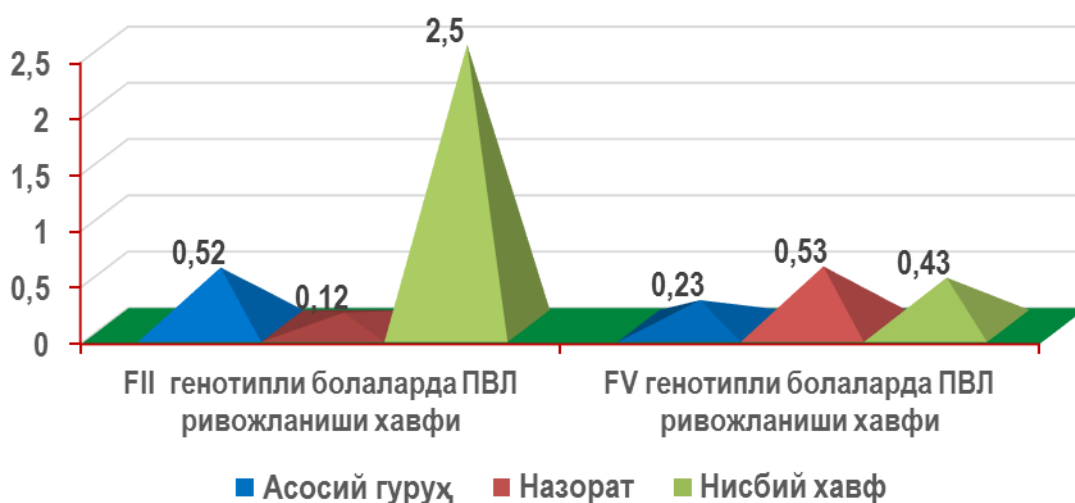
Бироқ гомозиготали мутант ҳам ПВЛ, ПВҚҚ бўлган беморларда 14,3% ва 5,3% ҳолатда A/Анинг камайган ташувчилари билан ва фақат FV генотипида қайд этилди.

Неврологик мақом ва ПВҚҚ билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляцияли беморларнинг функционал фаоллиги даражасини баҳолаш учун беморлар сиқилиш синдроми, ҳаракатнинг бузилиш синдроми, гипертензион ва тиришиш синдромлари каби шикастланишлар синдромига кўра ажратилди.

Перивентрикуляр лейкомаляцияда ҳаракатнинг бузилиш синдроми энг кўп кузатилди (n=55): FII гени полиморфизмида (G/A) – 12,7%, (A/A) – 1,8% ( $\chi^2 3,370$  ва  $P>0,05$ ), шунингдек, FV G1691A генлари мутацияси ҳам ўзбек миллатида гетерозиготали ва гомозиготали вариантда тадқиқ этилганда G1691A (G/A) – 10,9%, G1691A (A/A) – 9,1% ( $\chi^2 0,000$  ва  $P>0,05$ ) ҳолатда аниқланди; сиқилиш синдромида (n=38) FII гени полиморфизмида (G/A) – 18,4%, (A/A) – 2,6% ( $\chi^2 3,493$  ва  $P>0,05$ ) бўлди, шунингдек, FV G1691A генлари мутацияси ҳам ўзбек миллатида гетерозиготали ва гомозиготали вариантда тадқиқ этилганда G1691A (G/A) – 15,8%, G1691A (A/A) – 2,6% ( $\chi^2 2,518$  ва  $P>0,105$ ); гипертензион синдромда (n=37) FII гени полиморфизмида

(G/A) – 13,5%, (A/A) – 2,7% ( $\chi^2$  1,632 ва  $P>0,05$ ) ҳолатда қайд этилди. FV G1691A генлари мутацияси ҳам ўзбек миллатида гетерозиготали ва гомозиготали вариантда тадқиқ этилганда G1691A (G/A) – 16,2%, G1691A (A/A) – 5,4% ( $\chi^2$  1,261 ва  $P>0,05$ ); тиришиш синдромида (n=18) FII гени полиморфизмида (G/A) – 22,2%, (A/A) – 5,6% ( $\chi^2$  0,929 ва  $P>0,05$ ) учради, FV G1691A генлари мутацияси ҳам ўзбек миллатида гетерозиготали ва гомозиготали вариантда тадқиқ этилганда G1691A (G/A) – 11,1%, G1691A (A/A) – 0% ( $\chi^2$  0,529 ва  $P>0,05$ ) аниқланди.

Асосий ва назорат гуруҳларида ПВЛ асоратлари ёки ПВЛ ва ПВҚҚ билан асоратланувчи касалликларнинг бўлиши ўртасидаги сабаб-оқибат алоқаларини аниқлаш (вазият назорати) учун кичик ёшдаги болаларда ПВЛ ривожланиши эҳтимоли ва хавфи ҳисоблаб чиқилди (2-расм).



**2-расм. Асосий ва назорат гуруҳларида ПВЛ асоратлари ёки ПВЛ ва ПВҚҚ билан асоратланувчи касалликларнинг бўлиши ўртасидаги сабаб-оқибат алоқалари**

Асосий гуруҳда (жами 150 нафар бола) ўзбек миллатига мансуб болалар 121 нафар, назорат гуруҳида эса (жами 50 нафар) 41 нафарни ташкил этди. Асосий гуруҳга 27 нафар ПВЛли ва 25 нафар ПВЛсиз чақалоқлар киритилди; назорат гуруҳини 5 нафар ПВЛли ва 19 нафар ПВЛсиз болалар ташкил этди. Жами беморлар 76 нафар.

Асосий гуруҳдаги беморларда ПВЛ ривожланиш эҳтимоли назорат гуруҳидагига нисбатан 4,1 баробар юқори, бу ўзбек миллатига мансуб бемор болаларда ПВЛнинг турли типлари билан FII гени полиморфизми гетерозиготали ва гомозиготали шаклда учраши мавжудлигини исботлайди. Касалликнинг нисбий ривожланиш хавфи 2,5 баробар юқори.

Чала туғилган болаларда касалланиш ва ўлим хавфи кескин ошади. Тадқиқот давомида олинган натижалар шуни кўрсатдики, қон ивиши омилларининг генетик вариантлари чала туғилган болаларда маълум бир ҳолатлар ривожланишида муҳим роль ўйнаши мумкин. Ўрганилган V Лейден ва G20210A протромбин мутацияси каби тромбофилик хавф омиллари чала туғилган болаларда мияга қон қуйилишининг ривожланишига таъсир кўрсатиши мумкин.



Ўзбек миллатига мансуб ПВЛ бўлган беморларда кўпинча FII 20210A+ FV G1691A генотиплари бирикмаси аниқланади. Соғлом болаларда FII 20210A + FV G1691A генотиплари комбинациясида FV омилида ПВЛ ривожланиш эҳтимоли 11,6 марта ошади.

Диссертациянинг “**Даволанишдан олдин ва кейин перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган перивентрикуляр лейкомаляциянинг нейровизуализацион ва биоэлектрик кўрсаткичлари**” деб номланган олтинчи бобида ПВЛ, ПВҚҚ ва ПВҚҚ билан ПВЛ бирикиши билан касалланган кичик ёшли болаларда эхографик маълумотлар характеристикаси келтирилган. Олинган натижаларнинг кейинги таҳлили билан барча гуруҳлардаги болаларда нейросонография ўтказилди. 3-гуруҳдаги 47 нафар (89,5%) беморда эхографик патологиялар аниқланмади, фақат 3 нафар (5,3%) болада бош мия моддасининг шишиши кузатилди.

Тўлиқ эхографик текширув учун 1–2-гуруҳлардаги беморлар учта кичик гуруҳларга ажратилди.

ПВЛ бўлган 1-кичик гуруҳдаги (n=60) беморларнинг 8,3% ида перивентрикуляр соҳанинг қалинлашиши, 3 нафарида (10,0%) кейинчалик ликвор бўшлиқ ўлчамлари ўзгариши билан вентрикулодилатацияга олиб келувчи вентрикулодилатация, ПВЛнинг II–III даражаси (транзитор перивентрикуляр қалинлашиш) (7 кундан кам вақт ичида), ён қоринчалар орқа шохчаларида кисталарнинг ҳосил бўлиши 41 нафарида (68,3%), ПВЛ III–IV даражаси, кисталарнинг оқ модданинг перивентрикуляр соҳаларида тарқалиши 20 нафарида (33,3%), ПВҚҚнинг II–III даражасида перивентрикуляр қон қуйилиши 2 нафарида (5,0%) кузатилди. Ушбу маълумотлар чақалокларда ўтказилган нейросонографик текширувда перивентрикуляр соҳалар, базал ганглиялар ва таламуслар, яримшарлар оралиғидаги тирқиш соҳасида эхо зичлигининг ортиши қайд этилганлигидан далолат беради. Эхографик текширувда 2 нафар (5,0%) чақалокда ПВҚҚ, субэпендимал қон қуйилиши аниқланди.

2-кичик гуруҳдаги 47 нафар ПВҚҚ бўлган беморда ҳам ҳаётининг 1-кунидан кўрсаткичларнинг кейинги миқдорий ва сифатли таҳлили билан нейросонографик текшириш ўтказилди ва бундай текширишлар чақалок ҳаётининг 1 йилигача бир неча бор такрорланди. ПВЛда киста пайдо бўлиши оқибатида ликвор бўшлиқнинг пассив кенгайиши кузатилди.

ПВҚҚда (гипоксик ишемик энцефалопатиянинг янада оғирроқ шакли намоён бўлиши) перивентрикуляр соҳада мия тўқимасининг жуда интенсив қалинлашиши 3 нафар (6,4%) беморда кузатилди, ПВЛнинг II–III даражасида транзитор перивентрикуляр қалинлашиш (7 кундан кам вақт ичида), ён қоринчалар орқа шохчаларида локал кисталарнинг ҳосил бўлиши, ПВЛнинг III–IV даражасида кисталарнинг оқ модданинг перивентрикуляр соҳаларида тарқалиши ёки тотал некроз аниқланмади, ПВҚҚнинг II–III даражасида субэпендимал қон қуйилиши 33 нафар (70,2%), ПВҚҚнинг III–IV даражаси 14 нафар (29,8%) чақалокда қайд этилди.

3-кичик гуруҳдаги ПВҚҚ билан ПВЛ бўлган 43 нафар беморда ўтказилган нейросонографик текширув шуни кўрсатдики, кўрсаткичларнинг кейинги миқдорий ва сифатли таҳлили билан чақалок ҳаётининг 1-кунида амалга

оширилган текшириш 1 йилгача бир неча бор такрорланади. ПВЛда киста пайдо бўлиши оқибатида ликвор бўшлиқнинг пассив кенгайиши кузатилди.

ПВҚҚ билан бўлган ПВЛда 5 нафар (11,6%) беморда перивентрикуляр соҳада мия тўқимасининг қалинлашиши, 29 нафарида (67,4%) ПВЛнинг II–III даражасида транзитор перивентрикуляр қалинлашиш (7 кундан кам вақт ичида), 29 нафарида (67,4%) ён қоринчалар орқа шохчаларида локал кисталарнинг ҳосил бўлиши, 10 нафарида (23,3%) ПВЛнинг III–IV даражасида кисталарнинг оқ модданинг перивентрикуляр соҳаларида тарқалиши ёки тотал некроз, 34 нафарида (79,1%) ПВҚҚнинг II–III даражасида субэпендимал қон қуйилиши, 8 нафарида (18,6%) ПВҚҚнинг III–IV даражаси кузатилди.

Нейросонографик текширувларда беморлар тўлиқ муддатли ва чала туғилган чақалоқларга ажратилди.

Беморнинг неврологик ҳолатини клиник-сонографик баҳолаш бу – бош мия ичи структур ўзгаришлари ва улар билан боғлиқ функционал бузилишларнинг умумий характеристикаси. Анъанавий клиник усул бош мия функционал ҳолатини баҳолашнинг турли усуллари орасида энг оддий, безарар ва ҳаммабоп усуллардан бири ҳисобланади. У кўрик пайтида мия ҳолатини аниқлайди ва статистик параметрга тегишли саналади.

Гипотония устунлигида мушак дистонияси билан тўлиқ муддатда туғилган чақалоқларда эхограммада эхогенликнинг диффуз ошиши аниқланди, беморларнинг тенг миқдорида дистония структурасида гипертонус устунлигида эса ҳам локал, ҳам диффуз қалинлашиш қайд этилди. Мушак гипертонуси бўлган болаларда эхограммада кўпинча локал қалинлашиш аниқланди.

Гестацион муддати 35–37 ҳафта бўлган чала туғилган чақалоқларда ўхшаш манзара кузатилди. Гипотонияли мушак дистониясининг барча ҳолатларида эхограммада диффуз шикастланиш, гипертонус аниқланганда эса ПВЛда эхогенликнинг локал ошиши қайд этилди. Гипертонус устунлиги бўлган мушак дистониясида 17,8% ҳолатда локал шикастланиш аниқланди.

Мушак тонусидан ташқари шартсиз рефлекслар яққоллигига боғлиқ ҳолда гиперэхогенликнинг тарқалганлиги таҳлили ҳам ўтказилди, рефлексларнинг сиқилиш даражаси ва патологик жараённинг тарқалиши ўртасида аниқ боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Тўлиқ муддатда туғилганларда кўпгина шартсиз рефлекслар фақат гиперэхогенликнинг диффуз тарқалишида кузатилди. Аниқлангандан кейин тез сўнувчи рефлекслар 70% ҳолатда диффуз жараёнда, қолганлари эса локал ҳолатда аниқланди. Тадқиқотни амалга ошириш давомида ўзгармаган рефлексли болаларда перивентрикуляр соҳада эхогенликнинг локал ошиши кузатилди.

Тўлиқ муддатда туғилганларда қайд этилган қонуният гестацион ёшидан катъий назар чала туғилган болаларда ҳам такрорланди.

Бинобарин, шартсиз рефлекслар сиқилишини аниқлашда нейросонограммада перивентрикуляр соҳада шикастланишнинг тарқалганлиги ҳаминиша диффуз бўлади, ўзгармаган рефлексларда эса, чала туғилганлик даражасидан катъий назар, локал бўлади. Кўпчилик ҳолатларда сўнувчи рефлексларда ПВЛда диффуз гиперэхогенлик кузатилади. ПВЛ билан тўлиқ муддатда ту-

ғилганлардан фарқли равишда ПВЛ билан чала туғилган болаларда ПВЛнинг экзогенлиги томирли туташмалар экзогенлиги билан бир хил ва кўшимча равишда ёнбош қоринчалар торайиши ҳам аниқланади. Шунингдек, ғовак-ғовак кўринишда нотекис қалинлашиши ҳам аниқланиши мумкин. Қайд этиш жоизки, диффуз шикастланиш локал қалинлашиш билан бирикканда ҳам, усиз ҳам ён қоринча торайиши билан бирга кечади.

Тўлиқ муддатда туғилганларда томир туташмасида изоляцияланган қон қуйилиши гипотония устунлигида мушак дистонияси билан намоён бўлди. Чала туғилганларда ТКВга қон қуйилиши ёки қуйруқ ядро, ё уларнинг бирикиши билан, шунингдек, томирлар туташмаси ва ТКВга ёки қуйруқ ядросига қон қуйилишининг бирикиши пайдо бўлиши мумкин. Чала туғилганликда ТКВга қон қуйилиши бўлган шахслар миқдори ортиб борди ва тўлиқ муддатда туғилган чақалоқлар билан солиштирилганда гипертонус устунлигидаги мушак дистонияси аниқланувчи ён қоринчалар бурчакларида қон қуйилиши билан туғилган чақалоқлар сони камайди.

Шундай қилиб, тадқиқотни амалга ошириш давомида бош мия структураси тадқиқ этилган маҳаллий ва хорижий маълумотлар таҳлил қилиб чиқилди ва ҳар қандай беморнинг ёши ҳамда оғирлик ҳолатидан қатъи назар бажарилувчи методика стандартлаштирилди. Ҳолатнинг оғирлик даражаси НСГ ўтказиш учун қарши кўрсатма бўлиб ҳисобланмади. Фронтал ва саггитал текисликда сканирлаш ушбу методиканинг стандарт алгоритми бўлиб ҳисобланади. Таклиф этилган стандарт кесишиш ушбу тадқиқот муаллифлари томонидан миянинг асосий структуралари орқали патоморфологик кесимларни ўтказиш асосида ишлаб чиқилган ва ҳар бир кесим учун эхографик текширишда ишлаб чиқилувчи нормал анатомик ҳосилаларнинг асосий маркерлари таклиф этилган. Ушбу методика патологик ўзгарган мия ҳақида клиницистлар учун максимум даражада зарурий ахборот олиш, битта текширишга кетадиган вақт бўйича ҳам, бемор томонидан унинг ҳолати оғирлиги бўйича қарши кўрсатмаларнинг йўқлиги билан ҳам минимум даражада сарф-харажат қилиш имконини беради.

Чала туғилган болани парваришлаш шартларига кўра бемор билан ҳар қандай манипуляцияни минималлаштириш керак, чунки улар кўпинча унинг аҳволини оғирлаштиради. Аксиал текисликни сканирлаш, шунингдек, бошдаги чоклар орқали текшириш ва энсадаги катта тешикни кўшимча деб ҳисоблаш керак, чунки ушбу текисликлардаги текширишларни ҳар бир болада амалга ошириб бўлмайди, шунинг учун стандарт (скрининг) методикага тааллуқли эмас. Аниқ анатомик маркерларнинг йўқлиги уларнинг бошқа тадқиқотчилар томонидан амалга оширилишини қийинлаштиради. Боланинг гестацион ёши ва унинг постнатал ҳаётдаги ёшига боғлиқ ҳолда нормал эхоанатомия хусусиятларини ҳисобга олиш зарур. Ликвор сақловчи кўшимча текисликларнинг мавжудлиги этилмаган миянинг хусусияти саналади: шаффоф тўсиқли текислик ва Верге текислиги. Ўтказилган текшириш уларнинг секин-аста ёпилиш ва ҳаётининг биринчи ярим йиллигида йўқолиш динамикасини кузатиб бориш имконини берди. Бироқ уч ойликдан катта болаларда бундай тузилмалар бўлганда динамик назорат талаб этилади,

чунки аномалия (шаффоф тўсикли текисликдаги киста, септохиазмал дисплазия, Гален веналари аневризмаси)нинг ривожланишини истисно этиш ва МРТ ўтказиш керак бўлади.

*ПВЛ, ПВҚҚ ва ПБЛ ҳамда ПВҚҚнинг бирикиши билан касалланган кичик ёшли болаларда клиник-доплерографик маълумотлар.* Бош мия томирлари доплерографияси кейинчалик натижаларни уч карра таҳлил қилиш билан гуруҳлардаги болаларда ўтказилди.

Тўлиқ муддатда туғилган болаларда ҳам, чала туғилган болаларда ҳам церебрал артериал қон оқими тезлиги аҳамиятли ўзгариб турди. Магистрал қон оқими тезлиги ва магистрал церебрал қон томирлар бўйича қон оқимининг максимал систолик тезлигидаги ўзгаришлар диапазони 24 дан 60 см/с гача бўлди.

Бурчакдан мустақил кўрсаткичлар (RI томирлар резистентлиги индекси, пульсацион индекс, систолодиастолик нисбат) жуда объектив ва доимий ҳисобланади. ПВЛ бўлган 60 нафар, ПВҚҚ бўлган 47 нафар ва ПБЛ билан ПВЛ бўлган 43 нафар болада ўтказилган текширув натижалари 2-жадвалда келтирилди.

## 2-жадвал

### Текширилган гуруҳлардаги болаларда даволашга қадар резистентлик индексининг ўзгариши, пульсацион индекс ва систолодиастолик нисбат характеристикаси

Артериялар индекси	PI	RI	S/D
	ПВЛ (n=60)		
Олд мия	1,54±0,053	0,77±0,011	4,67±0,231
Ўрта мия	1,55±0,119	0,80±0,016	5,77±0,667
Орқа мия	1,28±0,173	0,69±0,064	4,03±0,872
ПВҚҚ (n=47)			
Олд мия	2,13±0,071***	1,44±0,016***	5,93±0,336**
Ўрта мия	2,24±0,070***	1,46±0,013***	6,31±0,289
Орқа мия	1,68±0,098*	1,11±0,019***	4,00±0,282
ПВЛ+ПВҚҚ (n=43)			
Олд мия	1,49±0,067	0,76±0,021	6,21±0,839
Ўрта мия	1,67±0,107	0,79±0,019	6,40±1,088
Орқа мия	1,29±0,127	0,71±0,033	3,77±0,455

Изоҳ: \* – ПВЛ аҳамиятли гуруҳ маълумотларига нисбатан фарқлар (\* – P<0,05, \*\* – P<0,01, \*\*\* – P<0,001)

Эрта неонатал даврда церебрал артериялар резистентлиги индексининг аҳамияти 1- ва 2-гуруҳ болаларида бир хил ва 0,73–0,69 диапазонда ётади. 1-гуруҳда резистентлик индекси 19% га камайган, кейинги постнатал ҳаёт жараёнида у бир пайтнинг ўзида қон оқими тезлигининг ошиши билан секин-аста камайди.

Даволашга қадар учта артериядаги церебрал қон оқими кўрсаткичлари шундан далолат берадики, олд мия артерияси, ўрта мия артерияси, орқа мия артерияларидаги резистентлик индекси параметрлари қон оқимини ўлчашнинг дистал ўрни қаршилик кўрсатиш ҳолатини акс эттиради, 0,74–0,79 чегарасида ўзгариб туради, қон оқимининг максимал систолик ва диастолик тезлиги ўртасидаги фарқнинг ўртача тезликка нисбатан турличалигини намоёйиш этувчи пульсацион индекс 1,46–1,32 диапазонда ётади, систоло-диастолик муносабатлар томир деворининг эгилувчанлик-эластиклик хусусиятини акс эттиради ва қаршилик кўрсатиш 4,61–5,25 чегарада ўзгариб туради.

*ПВЛ ва ПВҚҚ бўлган эрта ёшдаги болаларда бош мия биоэлектрик фаоллиги кўрсаткичлари.* ЭЭГ усулида миянинг биоэлектрик фаоллигини текшириш кейинчалик олинган натижаларни таҳлил қилиш билан учала гуруҳ болаларида ҳам ўтказилди.

ПВЛни кўп режали истиқболли ўрганиш доирасидаги клиник тадқиқотлар билан параллел равишда эрта ёшдаги болаларда бош мия қобиғи биологик фаоллигининг визуал ва компьютер таҳлили амалга оширилди. Ушбу ёш гуруҳида электрофизиологик текширишларни танлаш учун адабиётларда келтирилган маълумотларга асосланган ҳолда ЭЭГда уйғоқ бола ҳаётининг 5-ойида етарлича ритмик фаоллик шаклланиши аниқланди. Бола ҳаётининг биринчи йилида ЭЭГда устунлик қилувчи дельта тўлқинлар спектрал қуввати ушбу даврда 3 ва 8–10 ойлик ёшдагидек кескин камаймайди.

ЭЭГ локализациянинг частотали амплитудали параметрлари ва устунлик қилувчи ритмлар яққоллиги таҳлил қилинди, миқдорий баҳолаш учун ЭЭГда ҳар бир боланинг барча йўналишлардаги 6–10 секундлик артефактсиз ёзувлари танлаб олинди. Ҳар бир ёзув кесими учун 1 Гц қадамли частотали гистограмма қурилди. Кейин ЭЭГнинг частотали диапазонлар ўзгарувчанлиги индекслари аниқланди, ҳар бир текширилувчи учун ушбу частотада ритмиклик коэффициенти ва устунлик қилувчи частота белгиланди.

Доминант ритм частотасида ЭЭГ ритмиклигини миқдорий баҳолаш, бош мия қобиғида доминант ритм частоталари диапазонида фаоллик кўрсаткичлари ҳисоби натижалари ўртасида ишончли фарқ аниқланмади, бироқ барча соҳалардаги дельта, тета ва альфа каби ритмлар бош мия қобиклари маълум қисмида доминант ритмлар ўртасида таққосланса, унда ритм частотасининг секин-аста 1,6 дан 7,9 мкВ гача ошиб бориши кузатилади.

ПВЛли болалар гуруҳида даволашга қадар фонли ёзувда 5 дан 13 Гц гача частотали тартибли тўлқинлар қисқа чакнаши билан бирга келувчи камдан-кам, паст амплитудали, тартибсиз секин тўлқинлар аниқланди, шунингдек, тез-тез 50 Гц гача паст амплитудали тартибсиз тўлқинлар, изоэлектрик чизиққа яқин, қийшиқ аҳамиятли участкалар қайд этилди. Чала туғилган болаларда ўз характериға кўра эрта ёшдаги болалар ЭЭГсини эслатувчи узлуксиз электрик фаоллик қайд этила бошланди, улар полиморф характериға эға бўлиб, турли частота ва даврдаги ўзгаришлар қайд этилди, тўлқинлар бир секундда 1–2 ва 3–4 ўзгариш устунлигиға эға бўлди. Чала туғилган болаларда илк марта ҳар иккала ярим шарда синергик электрик фаоллик қайд қилина бошлади. Уйқу-бедорлик цикли алмашинувида ЭЭГда

фарқлар пайдо бўла бошлайди. Чала туғилган болалар ЭЭГсининг тўлиқ муддатда туғилган болалар ЭЭГсига хос бўлган кўринишига яқинлашиши постнатал ҳаётнинг 1–3-ойидан юз беради.

Болаларда энса соҳаси устида ЭЭГда аниқ мунтазам ритм фақат 3 ойлик ёшда пайдо бўлади. Ушбу ритм частотаси 2–3 Гц, амплитудаси 70–90 мкВ ни ташкил этади. Шунга қарамай ритмик фаолиятнинг беқарорлиги ва 1,5–2 с атрофида қисқа муддатлилиги, шунингдек, пешона ва чакка бўлимларида ритмик фаолликнинг бирмунча кеч тикланиши ЭЭГ учун характерли ҳисобланади.

Бироқ ЭЭГда ритмик ўзгаришлар билан бир қаторда турли частоталарнинг норитмик ўзгаришлари ҳам иштирок этади. Айниқса, бола ҳаётининг биринчи ойида ўта секин тартибсиз тўлқинлардан бирмунча секин ва тартибли тўлқинларга ўтишда бош мия интенсив биопотенциаллари ўзгаради. Катта ёшли одамлар учун хос бўлган альфа-ритм эрта ёшдаги болаларда бўлмайди, бироқ бир секундда 9 Гц тартибдаги частотали тўлқинлар автоматик анализатор ёрдамида чақалоқлар ҳаётининг биринчи ҳафтасидаёқ аниқланиши мумкин. Бола ёши катталашиши билан ЭЭГда альфа-тўлқинлар сони ортиб боради.

Кўриқдан ўтказилган чақалоқлар ЭЭГсининг визуал таҳлили шуни кўрсатдики, кўпчилик визуал электрографик специфик паттернлар, хусусан, фронтал дизритмия, синхронизация ва brushes 2-гуруҳ болаларида ишончли кўп учрайди. Нерв-рефлектор қўзғалувчанлиги юқори бўлган болалар ЭЭГси, бир томондан, нерв тизимининг тўғри яримшари шикастланган болалардан олинган кўрсаткичларга ўхшаш, соғлом болалар ва чап ярим шарда шикастланиш бўлган болалар ЭЭГсидан олинган визуал маълумотлардан кам фарқланади. ПВЛли болалар чакка улушида бета-2-ритм (18–30 Гц) амплитудасининг камайиши ҳамда потенциал интакт зоналарда тета-фаолликнинг ортиши аниқланди.

Шундай қилиб, ПВЛда болаларда умумий мия намоён бўлишлари билан бир қаторда, асосан, краниал иннервация ассимметрияси, мушак тонуси ва периостал рефлекслар кўринишида намоён бўлувчи ҳаракат соҳасида ўчоқли неврологик симптоматика ҳам қайд этилади, мавжуд ўчоқли бузилишлар ЭЭГга конкрет паттернлар билан корреляцияланади – бошнинг шикастланган тепа суяги соҳасида альфа-фаоллик қувватини камайтириш ва бош суяги тепа қисми интакт соҳасида тета-фаоллик қувватини ошириш, шунингдек, шикастланган чакка соҳасида ритмдан ритмга ўтиш эҳтимолини ишончли пасайтириш.

*Церебрал лейкомаляцияни даволаш учун нейропротекторларни қўллаш.* Халқаро тадқиқотлар мета-таҳлили (Бедненко Л.П. ва ҳаммуалл., 1995) шуни кўрсатдики, ПВЛда цитопротекция ҳатто бош мия оғир жароҳатларидан кейин неврологик симптоматика регрессини чақириб, церебрал энергетик метаболизмни аҳамиятли яхшилади. Постгипоксик энцефалопатияда узок постреанимацион даврда юқори самарадорлигига кўра айрим препаратлар танлаб олинди.

Экспериментал тадқиқотлардан олинган натижаларга мувофиқ церебролизин нейродегенерация жараёнининг муҳим механизмлари қаторига йўналтирилган фаол мультимодал таъсир кучига эга. Бироқ церебролизиннинг ПВЛда молекуляр-генетик кўрсаткичларга таъсири ўрганилмаган. Церебролизинда ижобий фармакологик хусусиятлар мавжуд, бу ундан ПВЛ бўлган эрта ёшдаги болаларда церебрал шикастланишлар пайдо бўлишининг патогенетик механизмларини ҳисобга олган ҳолда фойдаланиш имконини беради.

Церебролизин чақалоқлар ҳаётининг 3-суткасидан 25-суткасигача куннинг биринчи ярмида овқатлантирилгандан кейин мушак ичига 0,2 мг/кг/сут. ҳисобда юборилди, даволаш курси 10–20 кунни ташкил этди.

2-гуруҳдаги беморларга ҳаётининг 3–7-суткасидан бошлаб, кейинчалик эса 0,5 мг/кг/сут. кортексин суткада 1 маҳалдан мушак ичига 10–14 кун давомида юборилди.

Умумқабул қилинган даволашга церебролизиннинг кўшилиши деярли 45% га ушбу даврни тезлаштиради. Гестация муддати 35–37 ҳафталик бўлган чала туғилган чақалоқларда ушбу кўрсаткич 30 кунни ташкил этди ва тўлиқ муддатда туғилган болаларда ушбу давр тахминан 19% кўп бўлди.

Церебролизин мушаклар тонусининг меъёрлашув даврини 36% га қисқартиради. Ўхшаш манзара етилмаганликнинг жуда яққол даражасида ҳам кузатилди. Тўлиқ муддатда туғилган болаларда 20 кунни ташкил этувчи ҳаракат фаоллиги меъёрлашуви муддати церебролизин таъсири остида 18 кунгача қисқарди. Ушбу симптомда меъёрлашиш муддатларининг церебролизин таъсири остида бундай қисқариши гестация муддати 35–37 ҳафталик бўлган чала туғилган чақалоқларда ҳам кузатилди. Ушбу препаратни қабул қилаётган гестация муддати 35–37 ҳафталик бўлган чала туғилган чақалоқларда ҳаракат фаоллиги кеч муддатларда меъёрлашганлигига қарамасдан, унинг қисқариш тенденцияси сақланиб қолди. Худди шундай манзара церебролизин таъсири остида шартсиз рефлекслар нормаллашув муддатлари учун ҳам характерли ҳисобланади.

Шу билан бирга ушбу препаратлар ўз-ўзидан пайдо бўлувчи Моро рефлекслари ва қалтирашнинг йўқолиш муддатларида ишончли ўзгаришларга олиб келмади.

Бинобарин, мушак тонуси, ҳаракат фаоллиги ва рефлексларнинг тикланиш динамикаси гестацион етилиш даражасига боғлиқ. Бироқ, церебролизин ушбу белгилар тикланиш вақтини бир хил даражада қисқартирди, бу унинг етилишига аҳамиятсиз таъсир кўрсатгани ҳолда нерв тўқимаси метаболизмининг яхшиланганлигидан далолат беради. Ҳаракат фаоллиги гестацион муддатга боғлиқ ҳолда ўртача 16–40 кунда нормаллашади. Церебролизин билан даволанганда нормаллашиш муддатлари 15–30 кунга қисқариши қайд этилди.

Худди шундай тенденция шартсиз рефлексларга нисбатан ҳам кузатилади. Даволашга церебролизин кўшилганда рефлексларнинг тикланиш муддатлари тахминан 22–28% га қисқаради. Шу билан бирга ўз-ўзидан пайдо бўлувчи Моро рефлекслари ва қалтирашнинг йўқолиш муддатларида статистик аҳамиятли ўзгаришлар қайд этилмади.

Бундан ташқари тўлиқ муддатда туғилганларда церебролизин таъсири остида мия ичи гипертензияси симптомлари 10–15 кун давомида, назорат гуруҳида эса 10–20 кунда йўқолди. Греффе симптоми, нистагм кўринишидаги кўз симптоматикаси бирмунча узоқроқ вақт (15–20 кун) давомида сақланиб қолди. Қайд этиш жоизки, нерв-рефлектор кўзгалувчанлик симптомига препаратлар сезиларли таъсир кўрсатмади. 35–37 ҳафталик гестацион муддатда чала туғилганларда умумий ва периорал цианоз ҳам, акроцианоз ҳам йўқолди. Ушбу препаратларни қабул қилган болаларда тери қопламаларининг мармарсимонлиги, қайт қилиб ташлаш, апноэ хуружлари каби вегетовисцерал бузилишларнинг йўқолиш муддатлари ўртача 12–18 кунга қисқарди.

Дастлабки тана вазнининг тикланиши 35–37 ҳафталик гестацион муддатда чала туғилган чақалоқларда ҳаётларининг 16–18-кунидан, жуда етилмаган чала туғилганларда эса 8–10 кун кечроқ бошланди.

Гестация муддати 31 ҳафталикдан кам бўлган чала туғилган чақалоқлар кўрсаткичларига церебролизиннинг таъсири ушбу препаратнинг постгипоксик шикастланишларга аҳамиятли таъсир кўрсатиши ҳақидаги тахминларни тасдиқлайди, бу нерв ҳужайралари етилиш жараёнларининг кучайиши билан тушунтирилади.

Чала туғилганларда ПВЛнинг ривожланиши деярли тўлиқ муддатда туғилганларнинг шундай кўрсаткичлари билан таққосланганда умумий фаоллик, мушак тонуси ва рефлексларнинг жуда чуқур (мос ҳолда 3 ва 4 марта) сиқилишини юзага келтиради.

Церебролизинни кўшиш билан комплекс даволаш болаларда мушак тонуси ва умумий фаолликнинг тўлиқ яхшиланишига олиб келди. Церебролизин қабул қилган чақалоқларнинг фақат рефлекс кўрсаткичлари ҳали назорат даражасига етмади. Шунга қарамасдан церебролизин билан даволанган чақалоқлар ҳолатини «профил» бўйича ўртача қийматларга яқинлаштирилган ҳолда баҳолаш назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик аҳамиятли фарқланмади. Тўлиқ муддатда туғилган чақалоқлар ҳаётининг 15-кунда дастлабки юқори мушак тонусининг аҳамиятли камайиши ҳисобига умумий ҳаракат фаоллиги нормаллашди.

ПВЛ бўлган тўлиқ муддатда туғилган чақалоқлар ҳаётининг 15-кунда ҳаракат фаоллиги нормаллашуви фонида мушак тонуси ўзгаради, рефлекслар фаоллашади. Ушбу жараён церебролизин тайинланиши билан янада жадаллашади. Чала туғилганларда туғилганидан 15 кун ўтгандан кейин ҳаракат фаоллиги ва рефлекслар сиқилиши, шунингдек, паст мушак тонуси сақланиб қолади. Ушбу параметрлар худди шу болаларда туғилганидан кейинги шундай кўрсаткичлардан кам фарқланади.

Церебролизин фонида паренхима экзогенлигининг нормаллашув муддатлари болаларнинг тўлиқ муддатда ва чала туғилганлик даражасига боғлиқ ҳолда ўртача 10–15 кунни ташкил этади.

Ўртача 3 кун сақланиб турувчи ён қоринчалар торайиши 2-кунга келиб йўқолди. Худди шундай тенденция, одатда, 6 кунгача сақланиб турувчи, церебролизин қўлланганда ушбу муддат ўртача 4 кунга қисқарувчи базал



ганглиялар эхогенлигининг ошишига нисбатан ҳам кузатилди.

Бинобарин, комплекс терапияга церебролизиннинг киритилиши гипоксик шикастланишнинг асосий клиник белгилари жуда тез йўқолиши, шунингдек, ишемик шикастланиш параметрларининг жуда тез нормаллашувига олиб келади.

Ультратовуш доплерография текширувида олд мия артериясида қон оқими тезлигининг ўзгариши аниқланди. Резистентлик индекси кўрсаткичи 0,734 дан 0,810 см/с гача сезиларли даражада ошди. Бунда мия қон оқими тезлигининг камайиши максимал ( $V_{max}$ ) 26,45 см/с дан 11,51 см/с гача ва минимал ( $V_{min}$ ) 6,87 дан 3,45 см/с гача қайд этилиб, у мия қон оқими ауто-регуляциясининг бузилганлиги ва мия тўқимаси гипоперфузия и ишемиясига олиб келадиган мия томирлари вазоконстрикцияси ҳолатининг ривожланганлигидан дарак беради (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### Церебролизин қабул қилган бемор болаларда церебрал қон оқими кўрсаткичлари

Индекслар	PI	RI	S/D
Артериялар	Даволашга қадар		
	ПВЛ, n=60		
Олд мия	1,54±0,053	0,77±0,011	4,67±0,231
Ўрта мия	1,55±0,119	0,80±0,016	5,77±0,667
Орқа мия	1,28±0,173	0,69±0,064	4,03±0,872
ПВҚҚ, n=47			
Олд мия	2,13±0,071	1,44±0,016	5,93±0,336
Ўрта мия	2,24±0,070	1,46±0,013	6,31±0,289
Орқа мия	1,68±0,098	1,11±0,019	4,00±0,282
ПВЛ+ПВҚҚ, n=43			
Олд мия	1,49±0,067	0,76±0,021	6,21±0,839
Ўрта мия	1,67±0,107	0,79±0,019	6,40±1,088
Орқа мия	1,29±0,127	0,71±0,033	3,77±0,455
Даволашдан кейин			
ПВЛ, n=60			
Олд мия	1,10±0,025***	0,66±0,008***	3,04±0,088***
Ўрта мия	1,04±0,051***	0,65±0,013***	2,71±0,185***
Орқа мия	1,07±0,133	0,65±0,031	3,08±0,495
ПВҚҚ, n=47			
Олд мия	1,75±0,027***	1,35±0,009***	3,64±0,111***
Ўрта мия	1,71±0,053***	1,32±0,015***	3,40±0,189***
Орқа мия	1,46±0,107	1,08±0,031	3,17±0,341
ПВЛ+ПВҚҚ, n=43			
Олд мия	1,13±0,028***	0,70±0,030	3,23±0,137**
Ўрта мия	1,09±0,056***	0,66±0,012***	3,06±0,170**
Орқа мия	1,04±0,103	0,67±0,037	2,94±0,388

Изох: фарқлар даволашга қадар олинган маълумотлар билан таққосланганда аҳамиятли (\*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ )

Шунинг учун болаларда церебролизин билан даволаш курсидан кейин мия гемодинамикасининг нормаллашиши кузатилди. Шундай қилиб, систолик тезликнинг ўртача қиймати 17,03 см/с, диастолик тезликники эса 4,66 см/с га ошди. Резистентлик индекси 0,050 см/с га камайди. 1-гуруҳ болаларида церебролизинни қўллаш фониди ҳам клиник маълумотлар, ҳам ультратовушли доплеросонография текшируви натижаларига кўра 8-куни ижобий динамика қайд этилди.

Бу болалар нигоҳларини тўғрилашни бошладилар, уларда сўриш ва ютиш рефлекслари жонланди, ўпка-юрак фаолияти барқарорлашди, спонтан ҳаракат фаоллиги ошди, мушаклар тонуси бироз кўтарилди. Мия томирлари доплеросонографиясида периферик қаршилиқнинг пасайиши, ҳар иккала ўз вақтида туғилган ва эрта туғилган чақалоқларда мия қон оқимининг ошиши кузатилди.

ПВЛ билан хасталанган 75 нафар беморда клиник ва электроэнцефалографик таққослаш ўтказилди. Бир қатор беморларда фонли ЭЭГда одатдаги визуал таҳлил орқали ўчоқли ўзгаришлар аниқланмади, ЭЭГ тўлқинлари фронтлари ассиметрияси параметрлари бўйича таҳлил қилинганда эса шу беморларда клиник кўринишларга мос келадиган ўчоқли ўзгаришлар аниқланди. Ушбу гуруҳ беморларида даволанишдан олдин ҳам, кейинги катанестик кузатувлар даврида ҳам ЭЭГ учун норма вариантлари кузатилмади.

Беморларда ассиметриянинг ижобий даражаси миянинг барча соҳаларида, айниқса, ўчоқ зонасида сезиларли даражада ошади. Шу билан бирга, бўйлама ва кўндаланг градиентлар ўз йўналишини ўзгартиради. Конвекситал қобик бўйлаб тўлқин фронтлари ассиметрияси параметрларининг ўртача ва индивидуал тақсимланиш схемасидаги ўзгаришларнинг табиати, олдинги тадқиқотларга кўра, уларни ЭЭГнинг III десинхрон турига (Е.А.Жирмунская таснифига кўра) боғлаш имконини беради. Церебролизин терапияси таъсири остида ЭЭГ десинхрон структурасидан гиперсинхрон структурага ўтишни фақат унинг мия қон айланишини кучайтириш, мия метаболизмини яхшилаш ва қон томирларни кенгайтириш таъсирига эгаллиги билан изоҳлаш керак эмас. Эҳтимол, ЭЭГ гиперсинхронизацияси церебролизиннинг ретикуляр шаклланишни синхронлаштирувчи бўлимларига марказий таъсири билан боғлиқ бўлса керак.

Шундай қилиб, церебролизиннинг самарадорлиги тадқиқ қилинаётганда, ушбу схема ПВЛ билан касалланган болаларда неврологик етишмовчиликни самарали бартараф этиши аниқланди. Нейропротектив даволаш қабул қилаётган болалар гуруҳидаги интракраниал қон оқимининг асосий кўрсаткичлари ва экографик хусусиятлар 2–4-ҳафтада тезроқ нормаллашади.

Фақатгина (структуравий ўзгаришларсиз) алоҳида қон томир касалликлари билан оғриган болалар гуруҳини ажратиш, бизнинг фикримизча, клиницистлар учун муҳимдир. Қон оқими кўрсаткичларининг қийматларини тўғри талқин қилган ҳолда қон томир касалликларини бартараф этишга ва миядаги структуравий ўзгаришларнинг олдини олишга қаратилган тузатувчи терапияни индивидуал равишда танлаш мумкин. Ички мия томирларида, хусусан, Гален венасида веноз қон оқимини баҳолаш веноз дисциркуляция белгилари

рини ўз вақтида аниқлаш имконини берди. Веноз оқими кўрсаткичларига кўра, клиник кўринишни ҳисобга олган ҳолда, дегидратация муолажаси эхограммада кўринадиган структуравий ликвородинамик бузилишлар пайдо бўлгунга қадар белгиланиши керак.

## ХУЛОСА

“Болаларда перивентрикуляр лейкомаляциянинг клиник-патогенетик ва иммунологик параллеллари” мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотларга асосланиб қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Янги туғилган болалар орасида неврологик белгилар, асосан, 75,5% ҳолатда церебрал структураларнинг шикастланишидан келиб чиқиши сабабли, биринчи 5–7-кунда комплекс невровизуализацион текширувлар ўтказиш зарурлиги тақозо этилади.

2. Перивентрикуляр қон қуйилиши билан асоратланган ПВЛ пайдо бўлиш частотаси ва характери гестацион ва постнатал ёшга боғлиқ бўлиб, аксарият муддатидан олдин туғилган болаларда пери-интравентрикуляр қон қуйилиши, муддатда туғилганларда эса томирлар туташувига қон қуйилиши каби геморрагик бузилишларга олиб келади. Муддатидан олдин туғилган болалар ишемик бузилишлари орасида 68,3% ҳолатда перивентрикуляр лейкомаляция, муддатида туғилганларда эса 33,3% ҳолатда субкортикал лейкомаляция ташхиси қўйилишини тадқиқотлар кўрсатди.

3. Муддатидан олдин туғилган болаларда барча ўрганилаётган генотипларда бош мия ичига қон қуйилиши ва ПВЛ ривожланишига тромбофилик хавф омиллари (V Лейден омили ва G20210A протромбин мутациялари)нинг таъсир кўрсатиши, FII генларининг полиморфизмидаги мутацияларда ПВЛ нисбий ривожланиши хавфи тахминан 2,5 баробарга ортиши, соғлом гуруҳдаги FV омилида эса ПВЛ ривожланиши эҳтимоли 11,6 мартага ортиши аниқланди.

4. ПВЛ билан касалланган ўзбек миллатига мансуб шахсларнинг «ген-ген билан боғланиши» таҳлили бўйича олиб борилган тадқиқотлар «FII 20210A+FV G1691A» генотипларнинг бирикиши ушбу патологиянинг ривожланиш хавфи ўсишига олиб келишини кўрсатди.

5. Туғилган чақалоқларнинг биринчи кунда ДСГ текширувларида аниқланган флюктуациялашган характерга эга қон айланиши, миянинг магистрал артерияларида резистентлик индекси ўзгариши (RI) уларда ПВҚҚ ривожланишининг катта хавфи борлигини ҳамда ультратовуш орқали текширувларни 7 кунгача ҳар куни ва келгусида ҳар ҳафта амалга ошириш зарурлигини кўрсатди. 14 кунлик ҳаётдан сўнг болаларда перивентрикуляр дўнглик мавжуд бўлганда RI индексининг юқорилиги перивентрикуляр лейкомаляция кистози пайдо бўлиши хавфи келиб чиқишидан дарак бериб, ҳар ҳафта бош мия томирларининг динамик НСГ ва ДСГ текширувлардан ўтказилишини талаб этади.

6. Комплекс ультратовуш текшируви перивентрикуляр қон қуйилиш билан асоратланган ПВЛда болаларда таркибий ва гемодинамик ўзгаришлар

диагностикаси учун танлов услуби ҳисобланади. Интракраниал қон айланиши ўзгариши тўғрисида ўз вақтида олинган маълумотлар, доплерографик мониторинг даволаш ва керакли дорилар ҳажмини аниқлашга ёрдам беради. Бу эса перивентрикуляр қон қуйилиш билан асоратланган ПВЛ касаллигида прогноз ва неврологик натижага таъсир кўрсатади.

7. Ҳаётининг биринчи йилида энг кўп учрайдиган ПВЛ кўринишларига синдромларнинг кучсизланиши, ҳаракатланиш ва ликворологик бузилиш каби белгилар киради. Мушаклар гипотонияси ва олд мия артерияси ҳавзасида резистентлик индексининг қатъий пасайиши бирга келиши салбий прогностик аломатлар ҳисобланади.

8. ПВЛ асорати таркибини инобатга олиб, унинг комплекс терапиясида церебролизин нейпропротектор препаратини қўллаш, перивентрикуляр қон қуйилиш патогенетик механизмларини ишончли тарзда яхшилайти ва кейинги асоратларнинг олдини олишга хизмат қилиб, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини пасайтиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ Dsc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ  
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**САЙФУТДИНОВА САЙЁРА РАУПОВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ПАРАЛЛЕЛИ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЛЕЙКОМАЛЯЦИИ  
У ДЕТЕЙ**

**14.00.13 – Неврология (медицинские науки)**

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

**ТАШКЕНТ–2020**

**Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2019.3.DSc/Tib390.**

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу [www.tipmi.uz](http://www.tipmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

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

**Официальные оппоненты:** **Садыкова Гулчехра Кабуловна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Джурабекова Азиза Тахировна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Мирджураев Элбек Миршавкатович,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова  
(Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_ час 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, дом 51). Тел./факс: (+998) 71-268-17-44; e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована за № \_\_\_\_). Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+998) 71-268-17-44).

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

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

**Х.А.Акилов,**  
председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.м.н., профессор

**Н.Н.Убайдуллаева,**  
ученый секретарь Научного совета по при-  
суждению ученых степеней, д.м.н., доцент

**Б.Г.Гафуров,**  
председатель научного семинара при Науч-  
ном совете по присуждению ученых степе-  
ней, д.м.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Поражения головного мозга у детей раннего возраста занимают ведущее место в структуре перинатальной патологии нервной системы и являются основной причиной дезадаптации и инвалидизации на более поздних этапах развития ребенка. Заметное место среди перивентрикулярных поражений головного мозга у недоношенных детей занимает перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). «Среди недоношенных детей до 33 недель гестации ПВЛ встречается с частотой 4–10%, а среди доношенных – у 0,06%, среди недоношенных детей, умерших на первой неделе жизни, ПВЛ выявляется у 7%, среди детей, погибших после семидневного возраста, на аутопсии ПВЛ обнаруживается у 75%...»<sup>4</sup>.

В мире проводится ряд исследований, направленных на повышение эффективности диагностики и лечения клиничко-патогенетических и иммунологических параллелей перивентрикулярных лейкомаляцией у новорожденных. В этом отношении актуальны вопросы определения частоты и характера неврологических расстройств, структуры осложнений у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией, исследования роли состояния, течения отдельных клинических признаков и определения прогноза при перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием. Также особое значение имеют выявление наличия ассоциации между полиморфными вариантами генов-кандидатов при ПВЛ: фактором V Лейдена, протромбином G20210A фактора II, изучение частоты встречаемости и структуры осложнений у детей с ПВЛ и перивентрикулярным кровоизлиянием (ПВК) в зависимости от характера «ген-генных взаимодействий» и генотипических сочетаний, разработка методики и изучение информативности для диагностики и прогнозирования течения сосудистых нарушений геморрагического и ишемического характера при ПВЛ с использованием доступных нейрофизиологических методов исследования.

Развитие медицинской сферы в нашей стране на основе международных стандартов, эффективная диагностика и лечение перивентрикулярной лейкомаляции, различных генетических наследственных заболеваний и заболеваний инвалидности различной степени у детей, возникающих в результате этого, являются одной из проблем, которые необходимо решить. В связи с этим в комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан определены такие приоритетные задачи, как «повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи детям, а также создание системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни путем создания эффективных моделей патронажных служб и

---

<sup>4</sup> World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <https://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/en/>, 2017

диспансеризации и профилактика заболеваний...»<sup>5</sup>. Исходя из этих задач, особое значение имеют выявление клинико-патогенетических и иммунологических параллелей перивентрикулярной лейкомаляции у детей, оказание современных медицинских услуг на высоком уровне и совершенствование использования современных технологий при лечении и оптимизации болезни.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № УП-4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию неотложной медицинской помощи», № УП-5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других нормативно-правовых актах, связанных с этой деятельностью.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.**<sup>6</sup> Научные исследования по клинико-генетической оценке клинико-патогенетических и иммунологических параллелей перивентрикулярной лейкомаляции у детей проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в частности, в University of Colorado, University of Rochester Medical Center, University of California, University of Harvard (США), University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford Institute of Neuroscience, Newcastle University (Великобритания), University of Edinburgh (Англия), University of Pavia (Италия), University of Murcia (Испания), University of East Anglia, Norwich (Великобритания), Punjab Agricultural University (Индия), University Chang Gung (Тайвань), University Peking (Китай), Laboratory of Digital and Display Holography, ITMO University, Baikal Institute of Nature Management Siberian Branch of the Russian Academy of

---

<sup>5</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № 5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан».

<sup>6</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации разработан на основе следующих и других сайтов: [www.uottawa.ca](http://www.uottawa.ca); [www.ucalgary.ca](http://www.ucalgary.ca); [www.univ-nantes.fr](http://www.univ-nantes.fr); [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br); [www.uq.edu.au](http://www.uq.edu.au); [www.fimmmu.com](http://www.fimmmu.com); [www.en.csu.edu.cn](http://www.en.csu.edu.cn); [www.cu.edu.eg](http://www.cu.edu.eg); [www.exeter.ac.uk](http://www.exeter.ac.uk); [www.ncl.ac.uk](http://www.ncl.ac.uk); [www.uottawa.ca](http://www.uottawa.ca); [www.cgu.edu.tw](http://www.cgu.edu.tw); [www.kcl.ac.uk](http://www.kcl.ac.uk); [www.monash.edu](http://www.monash.edu); [www.rushu.rush.edu](http://www.rushu.rush.edu); [www.ion.uoregon.edu](http://www.ion.uoregon.edu); [www.cuhk.edu.hk](http://www.cuhk.edu.hk); [www.clneuro.ox.ac.uk](http://www.clneuro.ox.ac.uk); [www.klinikum.uni-muenchen.de](http://www.klinikum.uni-muenchen.de); [www.iem.cas.cz](http://www.iem.cas.cz); [www.ucalgary.ca](http://www.ucalgary.ca); [www.unab.cl](http://www.unab.cl); [www.ukbb.ch](http://www.ukbb.ch); [www.unimelb.edu.au](http://www.unimelb.edu.au); [www.nich.edu.pk](http://www.nich.edu.pk); [www.med.emory.edu](http://www.med.emory.edu); [www.uni-tuebingen.de](http://www.uni-tuebingen.de); [www.alexu.edu.eg](http://www.alexu.edu.eg); [www.ru.uj.edu.pl](http://www.ru.uj.edu.pl); [www.kagawa-u.ac.jp](http://www.kagawa-u.ac.jp); [www.chuvsu.ru](http://www.chuvsu.ru); [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru); [www.liu.se](http://www.liu.se); [www.w3.sdu.edu.tr](http://www.w3.sdu.edu.tr); [www.umich.edu](http://www.umich.edu); [www.unibo.it,sarah.pendlebury@clneuro.ox.ac.uk](mailto:sarah.pendlebury@clneuro.ox.ac.uk)



Sciences (Российская Федерация), Ташкентском институте усовершенствования врачей (Узбекистан).

В результате клинико-генетической оценки клинико-патогенетических и иммунологических параллелей перивентрикулярной лейкомаляции у детей были получены следующие научные результаты: обоснован комплексный систематический анализ факторов, заболеваний и их распространенности, связанных с клинико-патогенетическими и иммунологическими параллелями перивентрикулярной лейкомаляции (Stroke Prevention Research Unit, University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford (Великобритания), Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко (Россия), Казанский государственный медицинский университет, Татарстан); обоснована система клинико-генетической оценки клинико-патогенетических и иммунологических параллелей перивентрикулярной лейкомаляции у детей (Ташкентский институт усовершенствования врачей).

Исследования клинико-патогенетических и иммунологических параллелей перивентрикулярной лейкомаляции у детей проводятся по следующим приоритетным направлениям, в частности, обоснование эндогенных и экзогенных факторов клинико-патогенетического развития перивентрикулярной лейкомаляции; обоснование роли и специфики патогенетических механизмов развития перивентрикулярной лейкомаляции; обоснование иммунологических особенностей перивентрикулярной лейкомаляции; совершенствование эффективности предложенной схемы терапии с использованием нейропротекторов на темпы нормализации неврологического статуса, показатели интракраниального кровотока и структурные нарушения головного мозга в восстановительном периоде перивентрикулярной лейкомаляции.

**Степень изученности проблемы.** Перивентрикулярная лейкомаляция представляет собой некроз и/или глиоз белого мозгового вещества, обусловленный перинатальными причинами и локализующийся преимущественно в областях, прилегающих дорзально и латерально к наружным краям боковых желудочков, при незначительном поражении более отдаленных от этих очагов участков белого вещества (Marret S., 2003; Volpe J.J., 2001).

В последние годы особое внимание исследователей привлекают молекулярно-генетические основы развития перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, и поиск возможностей управления экспрессией генов, вовлеченных в реализацию клеточной гибели в условиях гипоксии, асфиксии и травмы. Однако выявить конкретные полиморфные варианты генов либо генные мутации, определяющие развитие гипоксически-ишемической или геморрагической ПВЛ, до сих пор не удалось.

В комплексе лечебных мероприятий при ПВЛ, наряду с базисной терапией, направленной на поддержание жизненно важных функций организма, и патогенетической терапией, целью которой является восстановление нарушенного кровотока, особое место отводится нейропротекции. Метаанализ международных исследований, проведенный учеными России (Гайнетдинова Д.Д., 2009), выявил только 2 нейропротектора – кортексин и церебролизин,

при применении которых в ходе клинических исследований при ПВЛ получен положительный результат. Церебролизину посвящено большое количество клинических и экспериментальных исследований. Показано, что церебролизин обладает активным мультимодальным действием, направленным на ряд ключевых механизмов процесса нейродегенерации. Однако эффективность церебролизина при различных генотипах FII, FV у детей раннего возраста с ПВЛ не изучена.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей по теме «Клинико-патогенетические и иммуногенетические параллели перивентрикулярной лейкомаляции у детей».

**Цель исследования:** комплексное оценивание осложнений клиничко-патогенетических и иммуногенетических параллелей перивентрикулярной лейкомаляции у детей и совершенствование эффективности лечения осложнений заболевания с помощью нейропротекторов.

**Задачи исследования:**

определить частоту и характер неврологических расстройств, структуру осложнений у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией;

исследовать роль состояния, течения отдельных клинических признаков и определения прогноза при перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием;

выявить наличие ассоциации между полиморфными вариантами генов-кандидатов при ПВЛ: фактором V Лейдена, протромбином G20210A фактора II;

изучить частоту встречаемости и структуру осложнений у детей с ПВЛ и перивентрикулярным кровоизлиянием (ПВК) в зависимости от характера «ген-генных взаимодействий» и генотипических сочетаний;

разработать методику и изучить информативность для диагностики и прогнозирования течения сосудистых нарушений геморрагического и ишемического характера при ПВЛ с использованием доступных нейрофизиологических методов исследования;

оценить эффективность предложенной схемы терапии с использованием нейропротекторов на темпы нормализации неврологического статуса, показатели интракраниального кровотока и структурные нарушения головного мозга в восстановительном периоде ПВЛ.

**Объект исследования.** В качестве объекта исследования были взяты 150 детей в возрасте от 1-го дня до 1-го года жизни, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию, осложненную перивентрикулярными кровоизлияниями, и 50 условно здоровых детей за период с 2005 по 2009 гг., родившихся в Республиканском специализированном научно-практическом центре акушерства и гинекологии, а также в Городских детских клинических больницах № 1 и 5.

**Предмет исследования.** В качестве предмета исследования взяты варианты генов, участвующих в гемостазе у детей, родившихся с низким весом (включая критерии: срок гестации с 28 до 36 недель, вес при рождении – 1500 г; исключая критерии: мальформации, хромосомно-наследственные заболевания: трисомия 13 и трисомия 18).

**Методы исследования.** В исследовании использовались нейрофизиологические, иммунологические, биохимические, генетические, клинические, антропометрические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** состоит в следующем:

впервые обоснована структура осложнений в зависимости от этиологии ПВЛ и ПВК, продолжительности заболевания и распространенности патологического очага;

впервые доказан полиморфизм генов-кандидатов при ПВЛ у детей узбекской популяции: фактор V Лейдена, протромбин G20210A фактора II;

впервые доказано влияние факторов тромбофилического риска – фактора V Лейдена и мутации протромбина G20210A фактора II – на развитие внутричерепных кровоизлияний и ПВЛ у недоношенных детей;

впервые доказано, что низкая свертываемость – факторов свертываемости, таких как полиморфизм стимулятора фактора FII, FV, – может не только увеличить риск внутричерепного кровоизлияния, но и повлиять на состояние мозгового кровообращения у преждевременно родившихся детей, способствуя развитию ПВЛ;

впервые доказано, что предложенная схема терапии с использованием нейропротекторов эффективно влияет на темпы нормализации неврологического статуса, показатели интракраниального кровотока и структурные нарушения головного мозга в восстановительном периоде ПВЛ.

**Практические результаты исследования** состоят в следующем:

ПВЛ и ПВК являются ведущими факторами риска при осложненном течении беременности и родов (угроза прерывания беременности, ОРВИ, TORCH-инфекции, ХВГП, аномалия родовой деятельности);

выявлено, что тяжесть течения заболевания зависит от давности заболевания, глубины, объема и локализации поражения;

у детей узбекской национальности мутации генов FII (G20210A) и FV (G1691A) являются факторами риска развития ПВЛ, при этом обосновано что полиморфизм генов FII G20210A и FV G1691A может служить фактором риска развития осложнений (ПВК и ПВЛ с ПВК);

доказано, что в развитии перивентрикулярной лейкомаляции немаловажное значение имеют «ген-генные взаимодействия», чаще выявляются такие сочетания генотипов как «FII G20210A + FV G1691A», при этом риск развития ПВЛ увеличивается в 2,5 раза;

обосновано, что исследования необходимо планировать с учетом диагностической эффективности, безопасности и приоритетных возможностей современных нейровизуализирующих методов в конкретной клинико-диагностической ситуации;

доказано, что применение церебролизина оказывает корригирующее влияние на изучаемые показатели и что церебролизин положительно влияет на темпы нормализации неврологического статуса и структурных нарушений головного мозга.

**Достоверность результатов исследования** определяется примененными современными подходами и методами в исследовательской работе, соответствием теоретической информации полученным практическим результатам, правильностью проведенных исследований с точки зрения методологии, достаточным количеством больных, обоснованностью нейрофизиологических, иммунологических и генетических, инструментальных и статистических методов исследования, сопоставлением результатов оптимизации диагностики и лечения клиничко-патогенетических и иммунологических параллелей перивентрикулярной лейкомаляции у детей с международными и национальными результатами, подтверждением заключения и полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научное значение результатов исследования состоит в том, что оценивание генотипического фона на ранних стадиях заболевания, особенно определение влияния факторов тромбофилического риска – фактора V Лейдена и мутации протромбина G20210A фактора II – на развитие внутрочерепных кровоизлияний и ПВЛ у недоношенных детей, позволили оценить состояние нервной системы в динамике, тем самым объективизировать диагностику и контролировать эффективность терапии.

Практическое значение результатов исследования состоит в том, что проведение лечебных мероприятий по поводу церебральных расстройств при ПВЛ с учетом выраженности морфологических изменений и адаптационных резервов, включение в комплексное лечение при ПВЛ церебролизина позволили повысить эффективность терапии.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научно-исследовательских результатов по клиничко-патогенетическим и иммунологическим параллелям перивентрикулярной лейкомаляции у детей:

утверждена методическая рекомендация «Лечебно-диагностический алгоритм в ведении перивентрикулярной лейкомаляции у детей» (Справка Министерства здравоохранения № 8н-д/154 от 20 июня 2019 года). Данная методическая рекомендация способствовала проведению диагностики, выявлению иммунологических и генетических параллелей в диагностике перивентрикулярной лейкомаляции у детей, разработке алгоритма диагностики и лечения заболеваний, а также улучшению качества жизни пациентов;

утверждена методическая рекомендация «Перивентрикулярная лейкомаляция у детей до одного года» (Справка Министерства здравоохранения № 8н-д/218 от 9 сентября 2019 года). Данная методическая рекомендация позволила оценить перивентрикулярные лейкомаляции у детей в возрасте до одного года, выявить факторы риска развития заболевания и создать эффективную систему диагностики и лечения.

Полученные научные результаты по клинико-патогенетическим и иммунологическим параллелям перивентрикулярной лейкомаляции у детей внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику кафедры детской неврологии Республиканского специализированного научно-практического центра акушерства и гинекологии и Ташкентского института усовершенствования врачей (Справка Министерства здравоохранения № 8н-з/254 от 27 декабря 2019 года). Внедрение полученных результатов в практику позволило провести диагностику перивентрикулярной лейкомаляции у детей и оценить влияние факторов тромбофилического риска – фактора V Лейдена и мутации протромбина G20210A фактора II – на развитие внутричерепных кровоизлияний и ПВЛ у детей, объективизировать диагностику состояния нервной системы в течении заболевания, повысить эффективность терапии и улучшить здоровье пациентов.

**Апробация научных результатов.** Результаты исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 4 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации всего опубликовано 30 научных работ, в том числе 18 журнальных статей, 12 из которых в республиканских, 6 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 182 страницы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновываются актуальность и востребованность темы диссертационной работы, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику, приводятся сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современная интерпретация клинико-патогенетических и иммунологических параллелей перивентрикулярной лейкомаляции у детей**» подробно описываются результаты исследований по данной теме, анализ зарубежной и отечественной литературы. На основании цели исследования были проанализированы патогенез перивентрикулярной лейкомаляции, преимущества и недостатки методов ее диагностики, лечения и профилактики, а также определены аспекты данной проблемы, которые нашли решение и которые необходимо решить.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы диагностики и лечения клинико-патогенетических и иммунологических параллелей перивентрикулярной лейкомаляции у детей**» представлены материалы и

методы, использованные в этом исследовании. Описываются объект исследования, методы исследования и методические подходы, а также статистические методы, используемые для оценки материала, полученного в ходе исследования, обеспечивающего решение поставленных задач.

С 2005 по 2009 гг. в стационарных условиях было проведено комплексное обследование 150 детей в возрасте от 1-го дня до 1-го года жизни, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию, осложненную перивентрикулярными кровоизлияниями, и 50 условно здоровых детей. Исследования проводились в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центра акушерства и гинекологии и в отделении патологии недоношенных детской больницы №5 г. Ташкента. В катамнезе дети наблюдались в отделении микроневрологии Городской детской клинической больницы (ГДКБ).

Обследованные были разделены на три группы. 1-ю группу составили 102 (51,0%) ребенка с перивентрикулярной лейкомаляцией, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием. Во 2-ю группу включены 48 (24,0%) детей с перивентрикулярным кровоизлиянием. В 3-ю группу вошли 50 (25,0%) условно здоровых детей с невыраженной церебральной патологией.

Степень недоношенности определяли с учетом гестационного возраста, массы тела и роста, морфологических и функциональных признаков недоношенности. В 1-й группе доношенных было 39 (38,2%), во 2-й – 30 (62,5%), в 3-й – 49 (98,0%); недоношенных соответственно 63 (61,8%), 18 (37,5%) и 1 (2,0%).

Характер перенесенной гипоксии определяли по схемам, разработанным Г.М.Савельевой, М.В.Федоровой, Н.П.Шабаловым и соавт. (2009), на основании совокупности анамнестических и документальных данных об особенностях течения беременности и родов, результатов гистологического исследования плацентарной ткани, клинического осмотра детей с выделением признаков, характерных для новорожденных, перенесших в период беременности хроническое кислородное голодание (внутриутробная гипотрофия, морфофункциональная незрелость, трофические нарушения и др.), неврологического статуса, а также по результатам анализа течения периода адаптации.

Всем детям проводили клинико-неврологические и параклинические исследования, которые включали оценку следующих параметров: антропометрические показатели (длина, масса тела, окружность грудной клетки, головы, периметр плечевого пояса) получены с помощью горизонтального ростометра, медицинских (электронных) весов и сантиметровой ленты. Точность измерения длины тела, окружности груди, головы, периметра плечевого пояса составила  $\pm 0,1$  см, массы тела  $\pm 10$  г.; для клинико-анамнестического метода применена карта комплексного обследования рожениц и новорожденных. При неврологическом обследовании новорожденных детей основывались на данных Л.О.Бадаляна и Журбы-Мастюковой.

У всех детей в остром периоде с 1-го по 6-й день жизни проводили нейросонографическое исследование на аппарате Siemens с помощью датчиков с частотой 7,5 и 3,5 МГц, а также с переводом на второй этап выхаживания с 3 по 7-е сутки и далее в катамнезе до 1-го года жизни с использованием

аппарата Sonoscope-300 (фирма Kransbuhler) датчиками с частотой 7,5 и 3,5 мГц. Технические параметры и возможности были одинаковыми. Кратность сканирования – в среднем 2–3 раза.

Анатомические структуры головного мозга исследовали по стандартной методике в коронарной и сагиттальной плоскостях в 10 стандартных сечениях. Специальной подготовки больных не требовалось, тяжесть состояния не являлась противопоказанием к проведению нейросонографии (НСГ).

Стандартная НСГ головного мозга младенца включает модифицированное чрезродничковое исследование, дополненное транскраниальным сканированием в режиме ТН0-ТН2 (3,5 S). Кроме того, в отличие от методик, предложенных С.М. Воеводиным, О.Е. Озеровой, при исследовании головы ребенка используются как секторный, так и линейный датчики. Такое сочетание устраняет недостатки, свойственные традиционному чрезродничковому сканированию. Использование режима F(5L)-сканирования расширяет диагностические возможности. В данном режиме можно более четко оценить пульсацию сосудов головного мозга, определить зону герминального матрикса и состояние мозга в области частого возникновения перивентрикулярной лейкомаляции – передней «излюбленной» зоны ПВЛ.

У всех детей проводилось доплеросонографическое исследование с использованием аппарата Sonolyer Versa Pro (Siemens, Германия) с конвексимальным датчиком 5,5-7,5 мГц с доплеровской частотой 2,0 мГц в режиме цветового и импульсно-пульсового картирования, в остром периоде с 1-х по 6-е сутки жизни, а также после проведенного курса лечения. Кратность сканирования – в среднем 2–3.

Клинико-электроэнцефалографическое обследование проводилось у больных с ПВЛ во время физиологического дневного сна. Во время регистрации ЭЭГ мать находилась с ребенком. ЭЭГ-исследование осуществляли на 8-канальном электроэнцефалографе Биоскрипт, регистрацию сигналов ЭЭГ – по международной системе в электроэнцефалографической камере в 8 стандартных отведениях (лобных, центральных, затылочных, височных обоих полушарий) моно- и биполярными способами. Помимо фоновой записи проводили функциональную пробу – световую ритмическую фотостимуляцию. При идентификации спектральной картины ЭЭГ использовали систему визуальной качественной оценки, которая позволяет выявить взаимосвязь между становлением биоэлектрической активности мозга и его морфофункциональными особенностями на разных этапах развития ребенка.

В исследовании перивентрикулярной лейкомаляции у детей одним из основных направлений является молекулярно-генетическое исследование по выявлению так называемых генов-кандидатов.

Молекулярно-генетический полиморфизм генов фактора V Лейдена, мутация протромбина G20210A фактора II изучены у 200 детей раннего возраста узбекской национальности в лаборатории функциональной геномики Института генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз. Контрольную группу из них составили 50 условно здоровых детей, не состоящих между собой в родственных отношениях.

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки и Biostatistics для Windows (версия 4.03). Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %); статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних количественных величин определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий ( $F$  – критерий Фишера). Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью  $\chi^2$  критерия (хи-квадрат).

В третьей главе **«Клиническая характеристика перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием»** приведена клиническая оценка перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, основываясь на результатах объективного обследования и данных акушерского анамнеза. Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что риск возникновения ПВЛ коррелирует с частотой ПВК. В наших исследованиях среди больных 2-й группы с перивентрикулярным кровоизлиянием мальчиков было 31 (64,6%), девочек – 17 (35,4%). У 17 детей при рождении состояние было оценено как среднетяжелое, у 28 – как тяжелое. Недоношенных было 18 (37,5%), из них в срок менее 34 недель родились 9 (18,8%); доношенных – 31 (64,6%). Гипоксия среди детей 2-й группы была у 15 (31,3%), асфиксия – у 13 (27,1%), травма при родах – у 11 (22,9%).

Возраст большинства матерей детей 1-й группы был в пределах 19–30 лет, но в отличие от 2-й группы было больше женщин в возрасте до 19 лет и от 31 года до 40 лет. У 46 (45,1%) женщин этой группы это была 1-я беременность, у 63 (61,8%) – 1-е роды. При анализе состояния здоровья матерей данной группы выявлено, что все 102 женщины к началу беременности страдали различными хроническими соматическими и гинекологическими заболеваниями (сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, эндокринными). Во время беременности у 6 (5,9%) обследованных матерей был выявлен токсоплазмоз, у 29 (28,4%) – ЦМВ, у 10 (9,8%) – хламидии, у 21 (20,6%) – герпес. Анемия II степени на протяжении 2-й половины беременности была у 84 (82,4%), ОРВИ – у 19 (18,6%), токсикоз – у 10 (9,8%), угроза прерывания беременности – у 55 (53,9%) женщин.

Не менее важную роль в возникновении перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, играют интранатальные факторы, среди которых, согласно анамнестическим данным, раннее излитие околоплодных вод было у 41 (40,2%), загрязненные воды – у 42 (41,2%); с обвитием пуповины вокруг шеи родились 9 (8,8%) новорожденных, быстрые роды имели место у 28 (35,4%), ягодичное предлежание – у 14 (13,7%), ножное – у 7 (6,9%).



Полученные данные показывают, что у детей 1-й группы риск развития перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, значительно выше, чем у детей 2-й группы (с перивентрикулярным кровоизлиянием), что связано в основном с родовой асфиксией и травмой. Родоразрешение у этих женщин осуществлялось с использованием акушерских пособий: кесарево сечение выполнено у 24 (23,5%), акушерские щипцы применялись у 5 (4,9%), вакуум – у 5 (4,9%), ручное обследование – у 5 (4,9%).

К особенностям клинического течения перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием следует отнести более тяжелое состояние, чем у пациентов 1-й группы (без перивентрикулярного кровоизлияния). Тяжесть состояния, оцениваемая по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, составляла 6–7 баллов у 24 (23,6%) детей, 5–6 баллов – у 33 (32,4%), 4–5 баллов – у 25 (24,5%), 3–4 балла – у 13 (12,7%), 1–2 балла – у 5 (4,9%). У 77 (75,5%) новорожденных состояние при рождении было оценено как тяжелое, что выражалось в нарастании вялости, снижении спонтанной двигательной активности, угнетении врожденных рефлексов – у 84 (82,4%), мышечной дистонии – у 65 (63,7%). У 100% были обнаружены симптомы, характерные для ПВЛ. При общем осмотре обращали внимание на позу новорожденного: головка несколько откинута назад, выражены спастические синкинезии, ножки в положении экстензии, отсутствовал или был резко снижен защитный рефлекс. При вызывании шагового рефлекса отмечалось его извращение: рефлекс латерализовался (ребенок шагал в стороны) – рефлекс Вольпа.

Результаты неврологического обследования свидетельствуют о том, что у больных 1-й группы клинические симптомы, особенно изменения черепно-мозговой иннервации и двигательной сферы, были более выраженными, чем во 2-й. Так, сходящееся косоглазие больше слева отмечалось у 31 (30,4%), расходящееся слева – у 14 (13,7%) детей 1-й группы, тогда как в 2-й группе – соответственно у 12 (25,0%) и 41 (85,4%).

В 1-й группе реакция зрачков на свет была ослаблена у 84 (82,4%) больных, во 2-й – у 34 (70,8%). Со стороны мышечного тонуса более выраженные изменения также наблюдались в 1-й группе. Если в 1-й группе снижение тонуса отмечалось у 16 (15,7%) больных, а во 2-й – у 22,9%, то во 1-й группе чаще отмечалась тенденция к дистонии (63,7%), спастичность тонуса – у 1,0%, анизотония – у 2,0%; во 2-й группе эти явления регистрировались соответственно у 37,5; 0 и 2,1% детей. В рефлекторной сфере явные диссоциации обнаружены в выраженности рефлексов как орального, так и спинального автоматизма, рефлекторная сфера имела тенденцию к угнетению. В послеродовом периоде синдром угнетения ЦНС выражался в гиподинамии, гипотонии, гипорефлексии, снижении сосательного рефлекса у 97 (95,1%), глотательного у 94 (92,2%). Наблюдалось угнетение спинальных рефлексов (опоры – у 92,2%, автоматической ходьбы – у 72,5%, защитного – у 75,5%, шейного АШТР – у 90,2%).

В раннем восстановительном периоде у 30,4% детей симптомы угнетения сохранялись. Так, слабый четверохолмный симптом (у 87,3%), слабая опора (у 92,2%), слабый глотательный (у 92,2%) сменились признаками нервно-рефлекторной возбудимости: гипертонусом мышц, крупноразмашистым тремором конечностей, вздрагиванием, горизонтальным или вертикальным нистагмом. Наряду с этим у 22,5% детей отмечались признаки внутричерепной гипертензии, которые проявлялись пароксизмами пронзительного вскрикивания (у 5,8%), напряжением (у 88,2%), набуханием (у 64,7%) и пульсацией (у 53,9%) большого родничка, сочетанием симптомов Греффе, выраженным напряжением (у 45,1%), ослабленной реакцией зрачков (у 82,4%), гемисиндромом (у 7,8%).

Как в остром периоде (7–10-й день), так и в раннем восстановительном периоде (после 10 дней жизни) наблюдались симптомы вегетотабильности: цианоз в покое (у 79,4%), синий цвет кожи (у 79,4%), симптом «Арлекина», нарушение терморегуляции, дискинезия желудочно-кишечного тракта – срыгивания.

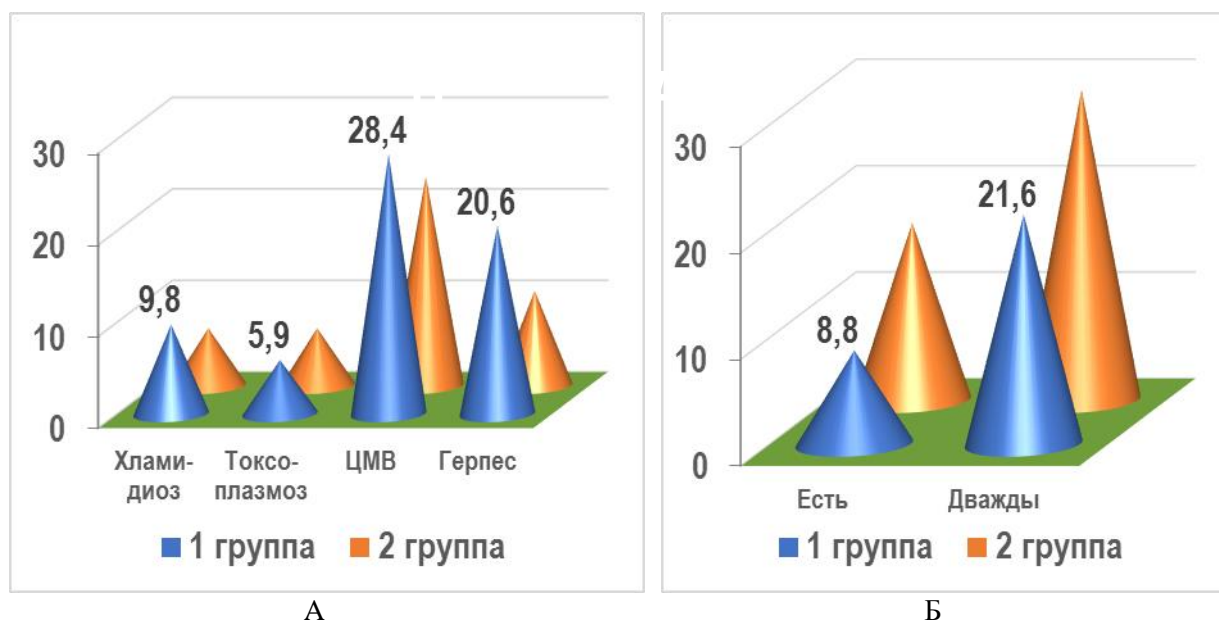
Судорожные реакции у больных 1-й группы проявлялись полиморфно с преобладанием оперкулярных (у 15,7%), окулярных (у 14,7%), генерализованно-клонических (у 9,8%), тонических (у 10,8%), что свидетельствовало о более диффузной реакции коры больших полушарий головного мозга.

Тяжесть состояния у детей этой группы усугублялась наличием сопутствующих заболеваний, таких как анемия (у 27,5%), конъюгационная желтуха (у 13,7%), сепсис (у 2,9%), гипотрофия (у 82,4%), которые в значительной степени ухудшали соматический статус. Это проявлялось симптомами интоксикации: повышением температуры до субфебрильных и фебрильных цифр, остановкой прибавки массы тела, появлением срыгивания, вздутием живота за счет пареза кишечника, увеличением печени. Среди детей, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию, осложненную перивентрикулярным кровоизлиянием с признаками инфекционного токсикоза, наблюдались признаки ДВС-синдрома, что проявлялось повышенной кровоточивостью из мест инъекции, наличием мелкоточечных кожных кровоизлияний.

Следует отметить, что перивентрикулярная лейкомаляция, осложненная перивентрикулярным кровоизлиянием, протекает более неблагоприятно, чем перивентрикулярное кровоизлияние, и имеет тенденцию к трансформации в органический дефект. Частота, длительность, характер и вид вызываемых неврологических нарушений характеризуются причинно-следственной зависимостью, своевременность и достоверность выявления которых обеспечивают решение проблем ранней диагностики и терапии, эффективной профилактики и дальнейшего прогноза перивентрикулярной лейкомаляции у детей раннего возраста.

Большинство матерей детей 2-й группы были в возрасте 20–35 лет. Патологическое течение периода гестации было больше характерно для первобеременных женщин – у 25 (52,1%), среди женщин со 2-й и 3-й беременностью патологическое течение отмечалось соответственно у 16,7 и 10,4% обследованных.

У 24 (50,0%) матерей 2-й группы беременность протекала с преэклампсией I–III степени, у 38 (79,2%) – с многоводием, анемией II степени во 2-й половине беременности. Быстрые роды у 17 (35,4%) матерей были осложнены слабостью родовой деятельности, у 14 (29,2%) были сухие безводные роды, у 6 (12,5%) отмечалось ягодичное предлежание плода, у 7 (14,6%) – раннее отхождение околоплодных вод, у 14 (29,2%) – двукратное обвитие пуповиной вокруг шеи. У 11 (22,9%) женщин выявлен ЦМВ, у 5 (10,4%) – герпес (рис. 1).



**Рис. 1. Осложнения течения беременности: А – инфекции во время беременности; Б – обвитие пуповиной**

У 53,8% детей этой группы состояние при рождении было тяжелое: оценка по шкале Апгар на 1- и 5-й минутах составила 6–7 баллов у 17 (35,4%), 5–6 баллов – у 15 (31,3%), 4–5 баллов – у 12 (25,0%).

При поступлении в отделение патологии новорожденных у 48 детей с ПВЛ травматического генеза (с ПВК) кожные покровы имели бледную окраску, с мраморным рисунком у 34 (70,8%), цианозом в покое у 34 (70,8%). У 34 (29,2%) детей отмечались клинические признаки дистрофических изменений кожных покровов: сухость, мацерация стоп и ладоней, паховых складок, шелушение.

Неврологическое обследование детей выявило многообразие неврологических отклонений у детей ПВЛ с ПВК. Так, во 2-й группе у 7 (14,6%) отмечался синдром угнетения ЦНС, у 12 (25,0%) – судорожный синдром, у 14 (29,2%) – гипертензионный синдром, у 17 (35,4%) – синдром двигательных нарушений. Непосредственно в послеродовом периоде синдром угнетения ЦНС у 79,2% детей выражался гиподинамией, гипотонией, гипорефлексией, снижением сосательного рефлекса. Наблюдалось угнетение спинальных рефлексов (опоры – 85,4%, автоматической ходьбы – 62,5%, защитный – 50,0%, шейный АШТР – 83,3%).

Наряду с этим отмечались угнетение рефлексов Моро (37,5%), Бабкина (14,6%), Россолимо, Бабинского, снижение и дистонический тонус (22,9–37,5%), снижение сухожильных рефлексов (60,4%), вялость, срыгивания, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника в покое (70,8%), акроцианоз, брадикардия, приглушение тонов сердца, ослабление дыхания, вздутие живота.

На 3–4-е сутки с момента поступления в ОПН синдром угнетения сменялся синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, который, как и у 27,9% детей, изначально поступивших с клинической семиотикой данного синдрома, в основном проявлялся усилением спонтанной двигательной активности, беспокойством, поверхностным сном, удлинением периода активного бодрствования, трудностью засыпания, пароксизмами немотивированного плача, усилением врожденных рефлексов, мышечной дистонией, наличием мелкокоразмашистого тремора подбородка и конечностей.

Гипоксия во 2-й группе была у 15 (31,3%), асфиксия – у 13 (27,1%), травма при родах – у 11 (22,9%). Результаты обследования позволили установить особенности течения ПВЛ с ПВК, развивающейся при хронической внутриутробной гипоксии ишемического генеза и при сочетании с асфиксией и травмой в родах, усугубляющей клиническое состояние. Вследствие слабой активности компенсаторных и защитных механизмов организма гипоксически-ишемические поражения головного мозга с перивентрикулярным кровоизлиянием могут возникать при отягощенных пренатальных состояниях: анемии, хронических инфекциях, интоксикации, гипотрофии и др., которые приводят к недостаточности компенсаторно-приспособительных механизмов.

В качестве контрольной (3-я) группы обследовано 50 здоровых новорожденных: 20 (40,0%) девочек и 30 (60,0%) мальчиков. В сроки гестации менее 33 недель родился 1 (2,0%), 37 недель – 2 (4,0%), т. е. были недоношенными, 38 недель – 1 (2,0%), 39 недель – 23 (46,0%), 40 недель – 13 (26,0%). Матери детей контрольной группы были здоровы. В возрасте от 17 до 19 лет было 14 (28,0%), 20–30 лет – 36 (72,0%) женщин. Во время беременности все они находились под регулярным наблюдением. Беременность, роды и послеродовой период у всех женщин протекал без осложнений.

При анализе состояния здоровья матерей данной группы выявлено, что 19 (93,3%) из них к началу беременности не страдали хроническими соматическими и гинекологическими заболеваниями. Роды протекали без стимуляции у 11 (68,8%), самопроизвольно – у 50 (100,0%). При рождении состояние было оценено по шкале Апгар в пределах 7–10 баллов у 49 (98,0%) детей. Обвития пуповиной и родовых травм не было, все дети закричали сразу. Клинические проявления у детей контрольной группы: зрачки у детей раннего возраста были округлой формы, симметричные, диаметр 2–3 мм. Для здорового новорожденного характерен громкий, хорошо модулированный, эмоциональный крик. У здорового доношенного ребенка отмечалась так называемая эмбриональная поза вследствие флексорного повышения тонуса руки.

При оценке рефлекторной деятельности нормальная амплитуда рефлекса при первом тестировании и последующее ее снижение свидетельствовали об общей истощаемости.

В контрольной группе среди недоношенных были новорожденные с гестационным возрастом 33 и 37 недель. С массой тела 2500–3000 г родился 21 (42,0%) ребенок, 3000–3500 г – 29 (58,0%). Длина тела в среднем равнялась  $49,2 \pm 0,43$ , окружность головы соответствовала гестационному возрасту. Период адаптации у всех новорожденных этой группы протекал без осложнений.

В четвертой главе диссертации **«Состояние нейроиммуноэндокринной системы при перивентрикулярной лейкомаляции у детей»** подробно описана гормональная адаптация детей с ПВЛ в зависимости от характера и продолжительности течения заболевания. Анализ полученных результатов показал, что у здоровых детей с увеличением срока жизни наблюдается динамический рост показателей, характеризующих функциональную активность гипофизарно-тиреоидной системы.

У детей с ПВЛ формируются гормональные расстройства, играющие важную роль в нарушении процессов адаптации детей к внеутробным условиям. Выраженность гормонального дисбаланса зависит от характера и длительности течения данного заболевания.

Ответом на любой вид перинатального стресса является активация гормональной функции надпочечников, которая у детей, перенесших ПВЛ, сохранялась на протяжении раннего неонатального периода, свидетельствуя о подключении компенсаторных механизмов. Известно, что эффективность адаптации детей в значительной степени зависит от функционального состояния коры надпочечников. При слабости глюкокортикоидной активности даже незначительные дополнительные стрессовые воздействия могут привести к срыву адаптационных реакций у детей. В наблюдениях, сделанных во время исследования, этот показатель был улучшен благодаря парентеральному введению глюкокортикоидов, что обосновывает их значение в раннем неонатальном периоде детей с ПВЛ.

О функциональной активности гипофиза судим по динамике уровня ТТГ, у здоровых детей к концу неонатального периода наблюдалось повышение уровня ТТГ. Наиболее выраженное угнетение выработки ТТГ на протяжении раннего неонатального периода отмечается и в группе с ПВЛ. Это, по-видимому, является одним из факторов неблагоприятного течения адаптационного периода у этих детей с ПВЛ. При изучении взаимодействия эндокринных желез по изменению коэффициентов ТТГ/Т3, ТТГ/Т4 и Т3/Т4 выявлено снижение гипофизарно-тиреоидного влияния после перенесенной ПВЛ. Наиболее тяжелое течение постнатальной адаптации наблюдалось у детей с ПВЛ. Уже при рождении у детей этой группы имело место истощение нейроэндокринных компенсаторных возможностей, а в последующем у них чаще наблюдалось угнетение функциональной активности эндокринных желез. При поступлении в стационар дети с ПВЛ были сопоставимы по своему «иммунологическому» статусу и представляли собой «группу риска». По-

лученные данные позволяют сделать вывод, что общепринятое «базисное» лечение детей с ПВЛ не всегда эффективно, поэтому необходимо проведение дополнительного иммунокорректирующей терапии, направленной на стимуляцию выработки иммунокомпетентных клеток.

В пятой главе диссертации «Молекулярно-генетические показатели перивентрикулярной лейкомаляции и ее осложнения» изучены клинико-молекулярно-генетические показатели у детей узбекской национальности с ПВЛ и при ее осложнениях в зависимости от полиморфизма генов FII, FV и их сочетаний.

Для подтверждения предварительных исследований генетических связей с церебрально-васкулярными нарушениями мы изучили воздействие генетических вариантов, биохимически связанных с гемостазом (фактор V Лейдена, протромбин G20210A фактора FII), на большом количестве детей. Кроме того, мы проанализировали воздействие этих генотипов на другие параметры.

Молекулярно-генетический полиморфизм генов фактор V Лейдена, мутация протромбина G20210A фактора FII изучены у 200 детей раннего возраста в лаборатории функциональной геномики НИИ генетики и экспериментальной биологии. Больных детей было 150, а контрольную группу составили 50 условно здоровых детей, не имеющих между собой родственных отношений (табл. 1).

**Таблица 1**

**Частота распределения генотипов полиморфизмов генов FII и FV в общей и контрольной группах**

Полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости Генотипа				Статистические данные
		больные, n=150		здоровые, n=50		
		абс	%	абс	%	
FII 20210A	G/A	26	17,3	5	10,0	$\chi^2=1,54$ ; P=0,2; OR=1,9; 95%CI 0,6832–5,212
	A/A	4	2,7	–	–	$\chi^2=1,4$ ; P=0,2;
	G/ G	120	80,0	45	90,0	$\chi^2=2,3$ ; P=0,1;
FV G169A	G/A	24	16,0	10	20,0	$\chi^2=0,4$ ; P=0,5; OR=0,8; 95%CI 0,335–1,728
	A/A	11	7,3	-	-	$\chi^2=3,9$ ; P=0,05;
	G/ G	115	76,7	40	80,0	$\chi^2=0,2$ ; P=0,6;

Примечание: Частота аллелей FII (266/34 против 90/10)=  $\chi^2=0,1$ ; P=0,7; OR=1,15; 95%CI 0,5464–2,422. Частота аллелей FV (254/46 против 80/20)=  $\chi^2=1,2$ ; P=0,2; OR=0,7; 95%CI 0,404–1,296. Суммарная частота FII (G/A+A/A)=  $\chi^2=2,3$ ; P=0,1; OR=2,25; 95%CI 0,822–6,158. Суммарная частота FV (G/A+A/A)=  $\chi^2=0,2$ ; P=0,6; OR=1,2; 95%CI 0,552–2,681

Частоты распределения нормального генотипа A/A в исследованных группах больных и контроля составили соответственно 2,7% (4/150) и 0 (0/50). Такие различия в распределении нормального генотипа в исследован-

ных группах также оказались статистически недостоверными ( $\chi^2=0,4$ ;  $P=0,5$ ). Распределение мутантного гетерозиготного G/A генотипа данного генетического маркера в изученной основной группе пациентов составило 17,3% (26/150). Как и ожидалось, редкая гомозиготная мутация G/G данного маркера в обеих исследованных группах была обнаружена у 80% (120/150)  $\chi^2=2,3$ ;  $P=0,1$ .

Согласно коэффициенту соотношения шансов (OR), риск развития при наличии генотипа A/G увеличивается более чем в 1,9 раза по сравнению с носителями данной мутации. Однако несмотря на такое увеличение в распределении частот гетерозиготного генотипа G/A статистически значимых различий не обнаружено ( $\chi^2=1,54$ ;  $P=0,2$ ; OR=1,9; 95%CI 0,6832–5,212).

Наиболее значимые различия между группами больных и контролем были выявлены при анализе полиморфизма в гене фактора FV. В табл. 1 представлены результаты анализа распределения генотипов полиморфного маркера G1691A гена FV в основной и контрольной группах G/A 16%–20% ( $\chi^2=0,4$ ;  $P=0,5$ ; OR=0,8; 95% CI 0,335–1,728), частота встречаемости аллеля FV1691A у больных существенно превышала таковую в группе здоровых. Различие в частоте носительства здорового G/G генотипа среди исследованных групп также оказалось статистически недостоверным (76,7 против 80%  $\chi^2=0,2$ ;  $P=0,6$ ).

Гетерозиготное носительство полиморфизма G1691A гена FV наблюдалось A/A у 7,3%  $\chi^2=3,9$ ;  $P=0,05$ , более чем в 3,9 раза значимо чаще среди больных по сравнению с группой контроля, тогда как гомозигот по данному варианту среди обследованных здоровых не обнаружено.

Исследования показали, что из 150 больных доношенных было 69, недоношенных 81, обследованные подгруппы и группа контроля характеризовались наибольшей статистической значимостью FII 20210A. Генотип G/G52 – 75,4 % – 45 – 90,0%,  $\chi^2=4,1$ ;  $P=0,04$ , т.е. высоко достоверно различались между собой по распределению частот аллелей и генотипов в целом по данному ДНК-локусу.

В первой обследованной группе частоту встречаемости мутантного аллеля “1691A” гена FV составили генотип A/A6 – 7,4%  $\chi^2=3,9$ ;  $P=0,05$ ; в группе доношенных и контроле также была обнаружена положительная ассоциация при носительстве мутации FV Leiden; выявленное различие достигло пределов статистической значимости.

Частоты распределения генотипов G/G и G/A гена FV в изученных группах составили 72,5–80,0%  $\chi^2=0,9$ ;  $P=0,3$ , а также 20,3%–20,0%  $\chi^2=0,001$  ( $P=0,9$ ); OR=1,0; 95% CI 0,411–2,52 и существенно не отличались от таковых в общей группе и между собой. Как видно из полученных данных, обнаружена тенденция к достоверному увеличению частоты гомозиготного генотипа FII 20210AG/G 52–75,4%–45–90,0%  $\chi^2=4,1$  ( $P=0,04$ ) по сравнению с контролем; согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития при наличии гомозиготного генотипа увеличивается более чем в 4,1 раза по сравнению с носителями данного генотипа FVG1691A 72,5%–80,0%  $\chi^2=0,9$  ( $P=0,3$ ). Таким образом, полученные нами факты доказывают высокую зна-

чимось маркера FII 20210A: генотип G/G52–75,4 %–45–90,0%  $\chi^2=4,1$  ( $P=0,04$ ) недоношенных детей и FV-Leiden составили в генотипе A/A 6–7,4%  $\chi^2=3,9$  ( $P=0,05$ ); в группе доношенных детей также развился ПВЛ. Наличие в генотипе молекулярного маркера FII 20210A и FV 1691A ассоциировано увеличением риска развития ПВЛ больше у недоношенных, чем у доношенных детей.

Согласно данным исследования, проведенного на 150 больных, у 121 больного ребенка только узбекской национальности мутация генов FII чаще встречается в гетерозиготном и гомозиготном варианте, FII 20210A (G/A) – у 19,0%, FII 20210A (A/A) – у 3,3% ( $\chi^2=0,575$ ,  $P>0,05$ ); в контроле 20210A (G/A) – у 112,2%, 20210A (A/A) – у 0 ( $\chi^2=0,356$ ,  $P>0,05$ ).

Мутация генов FVG1691A также достоверно чаще обнаруживалась в гетерозиготном и гомозиготном варианте у детей узбекской национальности: G1691A (G/A) обнаружена у 15,7%, G169A (A/A) – у 7,4% ( $\chi^2=0,456$ ,  $P>0,05$ ) детей, в контроле G169A (G/A) – у 22,0%, G169A (A/A) – у 0 ( $\chi^2=1,967$ ,  $P>0,05$ ). Гомозиготный вариант генов FII, FV в контрольной группе детей узбекской национальности не обнаружен.

Среди больных ПВЛ ( $n=60$ ) с G/A-генотипом (соответственно 6,7 и 15,0%) и A/A-генотипом (1,7 и 15,0%) с полиморфным маркером гена FII различия по значениям A/A выявлены у 1,7% с некоторым преобладанием средних значений параметров при носительстве A/A-генотипов фактора FV – у 15,0%.

Среди больных с ПВК ( $n=47$ ) с G/A-генотипом у 14,9 и 23,4% и A/A-генотипами 0 и 4,3% полиморфного маркера гена FII выявлены различия по значениям A/A 0% с некоторым преобладанием средних значений параметров при носительстве A/A-генотипов фактора FV у 4,3%. Таким образом, в группе с ПВК гомозиготный вариант встречался реже, чем в группе с ПВЛ.

Оценивая группу ПВЛ с ПВК с G/A-генотипом у 11,6 и 9,3% и A/A-генотипами у 7,0 и 0% полиморфного маркера гена FII, выявлены различия по значениям A/A 0% с некоторым преобладанием средних значений параметров при носительстве G/A-генотипов фактора FII у 11,6%. Таким образом, в группе ПВЛ с ПВК гетерозиготный вариант регистрировался реже, чем в группе с ПВК.

Из этиологических факторов, приведших к ПВЛ у детей узбекской национальности, наиболее часто встречается гипоксия: в полиморфизме гена FII (G/A) – у 15,4%, (A/A) – у 5,8% ( $\chi^2=1,627$  и  $P>0,05$ ). Мутация генов FV G1691A также исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте у детей узбекской национальности: G1691A (G/A) – у 19,2%, G1691A (A/A) – у 5,8% ( $\chi^2 3,165$  и  $P>0,05$ ); этиологический фактор асфиксия ( $n=53$ ) встречается в полиморфизме гена FII (G/A) – у 17,0%, (A/A) – у 1,9% ( $\chi^2 5,410$  и  $P<0,05$ ). Также мутация генов FV G1691A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте у детей узбекской национальности, G1691A (G/A) – у 15,1%, G1691A (A/A) – у 7,5% ( $\chi^2 0,846$  и  $P>0,05$ ); этиологический фактор как травма ( $n=104$ ) встречается в полиморфизме гена FII (G/A) у 16,3%, (A/A) у 2,9% ( $\chi^2 9,616$  и  $P<0,01$ ). Мутация генов FV G1691A также исследована в гетерози-



готном и гомозиготном варианте у детей узбекской национальности, G1691A (G/A) – у 15,4%, G1691A (A/A) – у 4,8% ( $\chi^2$  5,297 и  $P < 0,05$ ); этиологический фактор инфекция ( $n=62$ ) встречается в полиморфизме гена FII (G/A) – у 14,5%, (A/A) – у 4,8% ( $\chi^2$  2,307 и  $P > 0,05$ ), также мутация генов FVG1691A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте у детей узбекской национальности: G1691A (G/A) – у 16,1%, G1691A (A/A) – у 6,5% ( $\chi^2$  2,013 и  $P > 0,05$ ).

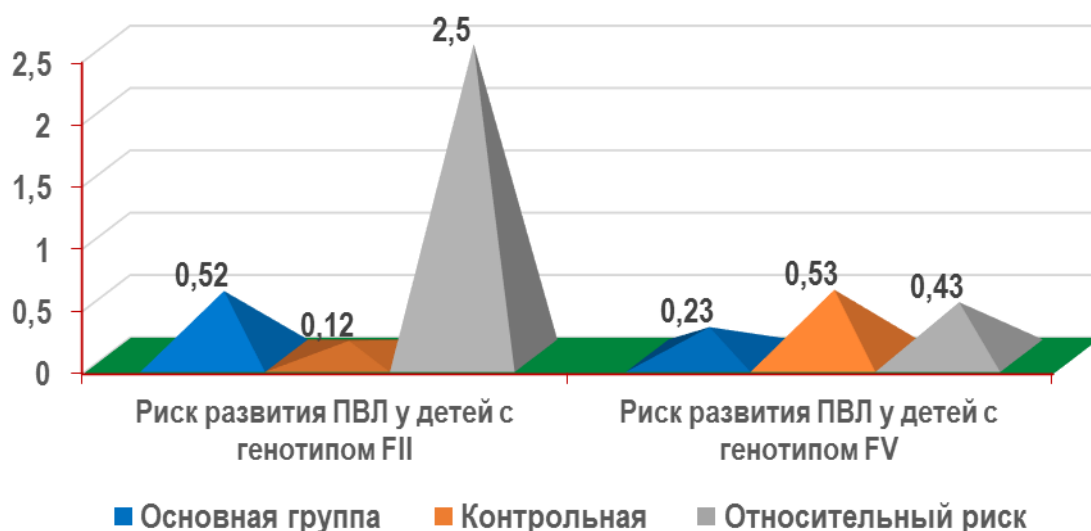
Учитывая гетерогенный характер клинических проявлений перивентрикулярной лейкомаляции и ее осложнения, мы провели анализ распределения изученных полиморфизмов, а также «ген-генных взаимодействий» между ними. Чаще всего такие сочетания определяли при комбинации полиморфизмов генотипов (FII + FV), в группах с ПВЛ G/A – у 24,5%; с ПВК G/A – у 15,8%; с ПВЛ в сочетании с ПВК G/A – у 14,7%.

Но гомозиготный мутант встречается также у больных с ПВЛ, ПВК, с уменьшенным носителем A/A у 14,3 и 5,3% и только в генотипе FV.

Для оценки неврологического статуса и степени функциональной активности больные с перивентрикулярной лейкомаляцией, осложненной ПВК, были разделены в зависимости от синдромов поражения, к которым относились синдром угнетения, синдром двигательных нарушений, гипертензионный и судорожные синдромы.

Наиболее часто при перивентрикулярной лейкомаляции встречался синдром двигательных нарушений ( $n=55$ ): встречается в полиморфизме гена FII (G/A) – у 12,7%, (A/A) – у 1,8% ( $\chi^2$  3,370 и  $P > 0,05$ ), также мутация генов FV G1691A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте у детей узбекской национальности, G1691A (G/A) – у 10,9%, G1691A (A/A) – у 9,1% ( $\chi^2$  0,000 и  $P > 0,05$ ); при синдроме угнетения ( $n=38$ ) встречается в полиморфизме гена FII (G/A) – у 18,4%, (A/A) – у 2,6% ( $\chi^2$  3,493 и  $P > 0,05$ ), также мутация генов FV G1691A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте у детей узбекской национальности, G1691A (G/A) – у 15,8%, G1691A (A/A) – у 2,6% ( $\chi^2$  2,518 и  $P > 0,105$ ); при гипертензионном синдроме ( $n=37$ ) встречается в полиморфизме гена FII (G/A) – у 13,5%, (A/A) – у 2,7% ( $\chi^2$  1,632 и  $P > 0,05$ ), также мутация генов FV G1691A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте у детей узбекской национальности, G1691A (G/A) – у 16,2%, G1691A (A/A) – у 5,4% ( $\chi^2$  1,261 и  $P > 0,05$ ); при судорожном синдроме ( $n=18$ ) встречается в полиморфизме гена FII (G/A) – у 22,2%, (A/A) – у 5,6% ( $\chi^2$  0,929 и  $P > 0,05$ ), также мутация генов FV G1691A исследована в гетерозиготном и гомозиготном варианте у детей узбекской национальности, G1691A (G/A) – у 11,1%, G1691A (A/A) – у 0% ( $\chi^2$  0,529 и  $P > 0,05$ ).

Для выявления причинно-следственной связи между существованием осложнений ПВЛ или заболеваний, осложняющих ПВЛ и ПВК, в основной и контрольной группах (случай–контроль) были рассчитаны шанс и риск возникновения ПВЛ у детей раннего возраста (рис. 2).



**Рис. 2. Причинно-следственные связи между существованием осложнений ПВЛ или заболеваний, осложняющих ПВЛ и ПВК, в основной и контрольных группах**

В основной группе (всего 150 детей) детей узбекской национальности был 121 ребенок, в контрольной (всего 50 детей) – 41. В основную группу вошли 27 новорожденных с ПВЛ и 25 без ПВЛ, в контрольную – 5 с ПВЛ и 19 – без нее. Всего было 76 пациентов.

У больных основной группы шанс развития ПВЛ в 4,1 раза выше, чем в контрольной, что доказывает наличие гетерозиготной и гомозиготной встречаемости полиморфизмов генов FII у больных детей узбекской национальности с различными типами ПВЛ. Относительный риск развития заболевания в 2,5 раза выше.

У недоношенных детей резко возрастает риск заболевания и смертности. Результаты наших исследований показывают, что генетические варианты факторов свертываемости могут играть важную роль в развитии определенных состояний у детей, родившихся недоношенными. Изученные нами факторы тромбофилического риска, такие как фактор V Лейдена и мутация протромбина G20210A, могут оказывать влияние на развитие внутричерепных кровоизлияний у недоношенных детей.

У больных детей узбекской национальности с ПВЛ чаще выявлялись сочетания генотипов FII 20210A+ FVG1691A. При комбинации генотипов FII 20210A + FV G1691A шанс развития ПВЛ в факторе FV у здоровых детей увеличивается в 11,6 раза.

В шестой главе диссертации **«Нейровизуализационные и биоэлектрические показатели перивентрикулярной лейкомаляции, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием до и после лечения»** дается характеристика эхографических данных у детей раннего возраста с ПВЛ, ПВК и в сочетании ПВЛ с ПВК. Нейросонографию проводили у детей всех групп с последующим анализом полученных результатов. У 47 (89,5%) больных 3-й группы эхографической патологии не выявлено и только у 3 (5,3%) обнаружен отек вещества головного мозга.

Для полного эхографического исследования 1–2-ю группу больных разделили на три подгруппы.

В 1-й подгруппе ПВЛ (n=60) больных уплотнение перивентрикулярной зоны выявлено у 8,3%, вентрикулодилатация – у 3 (10,0%) с последующим изменением размера ликворных пространств, приводящих к вентрикулодилатации, ПВЛ II–III (транзиторное перивентрикулярное уплотнение) (менее чем через 7 дней), образование кисты задних рогов боковых желудочков – у 41 (68,3%), ПВЛ III–IV степени, распространение кист в перивентрикулярных участках белого вещества – у 20 (33,3%), перивентрикулярное кровоизлияние ПВК II–III – у 2 (5,0%). Эти данные свидетельствуют, что при нейросонографическом исследовании у новорожденных регистрировалось повышение эхоплотности перивентрикулярных областей, базальных ганглиев и таламусов, островковой доли, области межполушарной щели. Встречаются при эхографии и ПВК, субэпендимальные кровоизлияния у 2 (5,0%).

Во 2-й подгруппе у 47 больных с ПВК также проводилось нейросонографическое исследование с последующим количественным и качественным анализом показателей в 1-й день жизни с неоднократным повторением до 1-го года жизни. Вследствие кистообразования при ПВЛ наблюдается пассивное расширение ликворных пространств.

При ПВК (проявление более тяжелой формы ГИЭ) более интенсивное уплотнение мозговой ткани в перивентрикулярной области наблюдалось у 3 (6,4%) больных, ПВЛ II–III степени, транзиторное перивентрикулярное уплотнение (менее чем через 7 дней), образование локальных кист у задних рогов боковых желудочков, ПВЛ III–IV степени, распространение кист на перивентрикулярные участки белого вещества или тотальный некроз не были выявлены, ПВК II–III, субэпендимальные кровоизлияния – у 33 (70,2%), ПВК III–IV степени – у 14 (29,8%) .

(В 3-й подгруппе у 43 больных ПВЛ с ПВК нейросонографическое исследование с последующим количественным и качественным анализом показателей в 1-й день жизни и неоднократным повторением до 1-го года жизни показало, что вследствие кистообразования при ПВЛ наблюдается пассивное расширение ликворных пространств.

При ПВЛ с ПВК более интенсивное уплотнение мозговой ткани в перивентрикулярной области наблюдалось у 5 (11,6%) больных, ПВЛ II–III степени транзиторное перивентрикулярное уплотнение (менее чем через 7 дней), образование локальных кист у задних рогов боковых желудочков у 29 (67,4%), ПВЛ III–IV степени распространение кист в перивентрикулярные участки белого вещества или тотальный некроз выявлены у 10 (23,3%), ПВК II–III субэпендимальные кровоизлияния – у 34 (79,1%), ПВК III–IV степени – у 8 (18,6%).

При исследовании нейросонографии больные также были разделены на доношенных и недоношенных детей раннего возраста.

Клинико-сонографическая оценка неврологического состояния больного – это совокупная характеристика внутричерепных структурных изменений и связанных с ними функциональных расстройств. Среди различных способов

оценки функционального состояния головного мозга наиболее простым, безвредным и доступным является традиционный клинический метод. Он определяет состояние мозга на момент осмотра и относится к статистическому параметру.

У доношенных с мышечной дистонией с преобладанием гипотонии на эхограммах выявлялось диффузное повышение эхогенности, а при преобладании гипертонуса в структуре дистонии у равного числа больных – как локальное, так и диффузное уплотнение. У детей же с мышечным гипертонусом чаще обнаруживалось локальное уплотнение на эхограммах.

У недоношенных с гестационным возрастом 35–37 недель наблюдалась аналогичная картина. Во всех случаях мышечной дистонии с гипотонией на эхограммах отмечалось диффузное поражение, а при выявлении гипертонуса – локальное повышение эхогенности в ПВВ. При мышечной дистонии с преобладанием гипертонуса в 17,8% случаев обнаружено локальное поражение.

Помимо мышечного тонуса был проведен анализ распространенности гиперэхогенности в зависимости от выраженности безусловных рефлексов, выявлена четкая связь степени угнетения рефлексов от характера распространенности патологического процесса. У доношенных угнетение большинства безусловных рефлексов наблюдалось только при диффузном распространении гиперэхогенности. Рефлексы, быстро угасающие после выявления, в 70% случаев были обнаружены при диффузном процессе, а остальные – при локальном. У детей с неизменными рефлексами мы всегда выявляли локальное повышение эхогенности в перивентрикулярной области.

Закономерность, отмеченная у доношенных, повторялась и у недоношенных детей независимо от гестационного возраста.

Следовательно, при выявлении угнетения безусловных рефлексов распространенность поражения перивентрикулярной области на нейросонограммах всегда бывает диффузной, а при неизменных рефлексах – локальной независимо от степени недоношенности. В большинстве случаев при угасающих рефлексах в ПВВ обнаруживалась диффузная гиперэхогенность. В отличие с ПВЛ у доношенных при с ПВЛ у недоношенных детей эхогенность ПВВ идентична эхогенности сосудистых сплетений и дополнительно выявляется сужение боковых желудочков. Также может выявляться неоднородность уплотнения в виде ячеистости. Следует отметить, что диффузные поражения сопровождалась сужением боковых желудочков как при сочетании с локальным уплотнением, так и без него.

У доношенных изолированные кровоизлияния в сосудистые сплетения проявлялись мышечной дистонией с преобладанием гипотонии. У недоношенных последняя может возникнуть при кровоизлиянии в ТКВ, либо в хвостатое ядро, либо при их сочетании, а также сочетании кровоизлияний в сосудистое сплетение и ТКВ или в хвостатое ядро. При недоношенности увеличивалось число лиц с кровоизлиянием в ТКВ и уменьшалось число новорожденных с кровоизлиянием в углах боковых желудочков, при которых выявлялась мышечная дистония с преобладанием гипертонуса по сравнению с доношенными детьми.

Таким образом, мы проанализировали отечественные и зарубежные данные исследования структур головного мозга и стандартизировали методику, которая выполняется у любого пациента независимо от тяжести состояния и возраста. Тяжесть состояния не являлась противопоказанием для проведения НСГ. Стандартным алгоритмом методики исследования является сканирование во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Предлагаемые стандартные сечения отработаны нами на основании проведения патоморфологических срезов через основные структуры мозга, и для каждого сечения предложены основные маркеры нормальных анатомических образований, воспроизводимых при эхографическом исследовании. Данная методика позволяет получить максимум информации, необходимой клиницистам, о патологически измененном мозге при минимуме затрат как по времени на одно исследование, так и при отсутствии противопоказаний со стороны пациента по тяжести его состояния.

По условиям выхаживания недоношенного ребенка необходимо минимизировать любые манипуляции с пациентом, так как они нередко усугубляют тяжесть его состояния. Аксиальную плоскость сканирования, а также исследование через швы черепа и большое затылочное отверстие следует считать дополнительными, так как исследование в этих плоскостях воспроизводимо не у каждого ребенка и, следовательно, не может относиться к стандартной (скрининговой) методике. Отсутствие четких анатомических маркеров затрудняет воспроизводимость их другими исследователями. Следует учитывать особенности нормальной эхоанатомии в зависимости от гестационного возраста ребенка и возраста его постнатальной жизни. Особенностью незрелого мозга является наличие дополнительных полостей, содержащих ликвор: полость прозрачной перегородки и полость Верге. Проведенное исследование позволило проследить динамику постепенного их закрытия и исчезновения в течение первого полугодия жизни. Однако при наличии данных образований у детей старше трех месяцев жизни необходим динамический контроль для исключения аномалий развития (киста полости прозрачной перегородки, септохиазмальная дисплазия, аневризма вены Галена) и провести МРТ.

*Клинико-доплерографические данные у детей раннего возраста с ПВЛ, ПВК и в сочетании ПВЛ с ПВК.* Допплерографию сосудов головного мозга проводили у детей групп с последующим трехкратным анализом полученных результатов.

Скорости церебрального артериального кровотока как у доношенных, так и у недоношенных значительно варьируют. Диапазон колебаний максимальной систолической скорости кровотока по магистральной систолической скорости кровотока и магистральным церебральным сосудам составляет от 24 до 60 см/с.

Угловые независимые индикаторы (индекс резистентности артерий, пульсационный индекс, систолодиастолическое соотношение) очень объективны и постоянны. Результаты исследования 60 детей с ПВЛ, 47 с ПВК и 43 детей в сочетании ПВЛ с ПВК представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Характеристика изменений индекса резистентности, пульсационного индекса и систолодиастолического соотношения до лечения у обследованных групп**

Индекс артерии	PI	RI	S/D
	ПВЛ (n=60)		
ПМА	1,54±0,053	0,77±0,011	4,67±0,231
СМА	1,55±0,119	0,80±0,016	5,77±0,667
ЗМА	1,28±0,173	0,69±0,064	4,03±0,872
ПВК (n=47)			
ПМА	2,13±0,071***	1,44±0,016***	5,93±0,336**
СМА	2,24±0,070***	1,46±0,013***	6,31±0,289
ЗМА	1,68±0,098*	1,11±0,019***	4,00±0,282
ПВЛ+ПВК (n=43)			
ПМА	1,49±0,067	0,76±0,021	6,21±0,839
СМА	1,67±0,107	0,79±0,019	6,40±1,088
ЗМА	1,29±0,127	0,71±0,033	3,77±0,455

Примечание. \* – Различия относительно данных группы ПВЛ значимы (\* – P<0,05, \*\* – P<0,01, \*\*\* – P<0,001)

В раннем неонатальном периоде значение индекса резистентности церебральных артерий у детей 1-й и 2-й групп одинаковы и лежат в диапазоне 0,73–0,69. В 1-й группе индекс резистентности понижен на 19%, в дальнейшем в процессе постнатальной жизни он постепенно уменьшается с одновременным повышением скорости кровотока.

Показатели церебрального кровотока в трех артериях до лечения свидетельствуют о том, что параметры в артериях ПМА, СМА, ЗМА индекса резистентности отражают состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения, варьируют в пределах 0,74–0,79, пульсационный индекс, представляющий отношение разности максимальной систолической и диастолической скорости кровотока к средней скорости, лежит в диапазоне 1,46–1,32, систолодиастолическое отношение отражает упругоэластические свойства стенки сосуда и сопротивление колеблется в пределах 4,61–5,25.

*Показатели биоэлектрической активности головного мозга у детей раннего возраста с ПВЛ и ПВК.* Исследование биоэлектрической активности мозга методом ЭЭГ проводили в трех группах детей с последующим анализом полученных результатов.

В рамках многопланового проспективного изучения ПВЛ параллельно с клиническими исследованиями проводился визуальный и компьютерный анализ биологической активности коры головного мозга у детей раннего возраста. Выбор для электрофизиологических исследований данной возрастной группы был установлен по имеющимся в литературе сведениям о том, что к 5

мес. жизни на ЭЭГ бодрствующего ребенка выявляется достаточно сформированная ритмическая активность. Спектральная мощность дельта-волн, доминирующих на ЭЭГ детей первого года жизни, в этот период уменьшается не так резко, как в возрасте 3 и 8–10 мес.

Анализировали частотно-амплитудные параметры ЭЭГ локализации и выраженность доминирующих ритмов, для количественной оценки на ЭЭГ каждого ребенка были отобраны 6–10-секундные отрезки безартефактной записи во всех отведениях. Для каждого отрезка записи строили частотную гистограмму с шагом в 1 Гц. Затем вычисляли индексы колебаний частотных диапазонов ЭЭГ, определяли доминирующую частоту и коэффициент ритмичности на этой частоте для каждого обследуемого.

Результаты количественной оценки ритмизированности ЭЭГ на частоте доминирующего ритма, расчетов показателей активности в диапазонах частот доминирующих ритмов коры головного мозга достоверно не отличались, но при сравнении доминирующих ритмов на определенном участке коры головного мозга, таких как дельта, тета и альфа ритм, во всех областях, то отмечается постепенное увеличение ритма частоты от 1,6 до 7,9 мкВ.

В группе детей с ПВЛ до лечения в фоновой записи выявлялись редкие, низкоамплитудные, медленные нерегулярные волны, сопровождающиеся короткими вспышками регулярных волн частотой от 5 до 13 Гц, а также частые нерегулярные низкоамплитудные волны до 50 Гц, отмечались значительные участки кривой, близкие к изоэлектрической линии. У недоношенных детей начинает регистрироваться непрерывная электрическая активность, которая по характеру уже напоминает ЭЭГ детей раннего возраста, носит полиморфный характер, регистрируются колебания различной частоты и периода, преобладают волны 1–2 и 3–4 колебаний в секунду. У недоношенных впервые начинает регистрироваться электрическая активность, синергичная в обоих полушариях. Появляются различия в ЭЭГ при смене цикла сон–бодрствование. Приближение ЭЭГ недоношенных к подобной для ЭЭГ доношенных детей происходит к 1–3 мес. постнатальной жизни.

Четкий регулярный ритм на ЭЭГ над затылочными областями появляется у детей только в возрасте 3 мес. Частота этого ритма составляет 2–3 Гц, амплитуда 70–90 мкВ. Тем не менее для ЭЭГ характерны неустойчивость и кратковременность ритмической деятельности около 1,5–2 с, а также более позднее становление ритмической активности над лобными и височными отделами.

Однако наряду с ритмическими колебаниями в ЭЭГ постоянно присутствуют и неритмические колебания различной частоты. Особенно интенсивно биопотенциалы головного мозга изменяются в первые месяцы жизни ребенка, когда имеется переход от крайне медленных нерегулярных волн к менее медленным и регулярным. Типичный для взрослых людей альфа-ритм у детей раннего возраста отсутствует, однако волны с частотой порядка 9 Гц в секунду могут выявляться при помощи автоматического анализатора частот уже у детей первых недель жизни. С возрастом ребенка число альфа-волн на ЭЭГ увеличивается.

Визуальный анализ ЭЭГ обследованных новорожденных показал, что большинство визуальных электрографических специфических паттернов, в частности фронтальная дизритмия, синхронизация и brushes, достоверно чаще встречались у детей 2-й группы. ЭЭГ у детей с повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью схожа с таковой у детей с правополушарным поражением нервной системы, с одной стороны, и мало отличима от визуальных данных ЭЭГ у детей с левополушарным поражением и здоровых детей. У детей с ПВЛ обнаружено снижение амплитуды бета-2-ритма (18–30 Гц) в височных долях и увеличение тета-активности в потенциально интактных зонах.

Таким образом, при ПВЛ у детей наряду с общемозговыми проявлениями отмечается очаговая неврологическая симптоматика, преимущественно в двигательной сфере, выражающаяся в виде асимметрии краниальной иннервации, мышечного тонуса и периостальных рефлексов, имеющиеся очаговые нарушения коррелируют с конкретными паттернами на ЭЭГ – снижение мощности альфа-активности в пораженной теменной области и повышение мощности тета-активности в интактной теменной области, а также достоверное снижение вероятности переходов из ритма в ритм в пораженной височной области.

*Применение нейропротекторов для лечения церебральной лейкомаляции.* Мета-анализ международных исследований (Бедненко Л.П. и соавт., 1995) показал, что цитопротекция при ПВЛ значительно улучшает церебральный энергетический метаболизм, вызывая регресс неврологической симптоматики даже после тяжелой черепно-мозговой травмы. Мы остановили свой выбор на некоторых препаратах в связи с их высокой эффективностью при постгипоксической энцефалопатии в отдаленном постреанимационном периоде.

Согласно результатам экспериментальных исследований, церебролизин обладает активным мультимодальным действием, направленным на ряд ключевых механизмов процесса нейродегенерации. Однако воздействие церебролизина на молекулярно-генетические показатели при ПВЛ не изучено. Церебролизин имеет преимущественные фармакологические характеристики, что позволяет использовать его у детей раннего возраста с ПВЛ с учетом патогенетических механизмов возникновения церебральных повреждений.

Церебролизин вводили внутримышечно из расчета 0,2 мг/кг/сут. с 3-х по 25-е сутки жизни после кормления в первой половине дня, курс лечения 10–20 дней.

Пациентам 2-й группы с 3–7-х суток жизни, а в последующем кортексин из расчета 0,5 мг/кг/сут. внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10–14 дней.

Добавление церебролизина к общепринятому лечению почти на 45% укорачивает этот период. У недоношенных 35–37 недель гестации данный показатель составил 30 дней, превышая этот период у доношенных приблизительно на 19%.

Церебролизин укорачивает период нормализации мышечного тонуса более чем на 36%. Аналогичную картину обнаружили и при более выраженной степени незрелости. Срок нормализации двигательной активности, состав-



лявший 20 дней у доношенных, сокращался под влиянием церебролизина до 18 дней. Подобное уменьшение сроков нормализации этого симптома под влиянием церебролизина наблюдалось у недоношенных 35–37 недель гестации. Несмотря на то что двигательная активность у недоношенных 32–34 недель, принимающих эти препараты, нормализовалась в более поздний срок, тенденция к его сокращению сохранялась. Такая же картина характерна и для сроков нормализации безусловных рефлексов под влиянием церебролизина.

В то же время эти препараты не вызывали достоверных изменений в сроках исчезновения тремора и спонтанного рефлекса Моро.

Следовательно, динамика восстановления мышечного тонуса, двигательной активности и рефлексов зависит от степени гестационной зрелости. Однако церебролизин в одинаковой степени укорачивал время восстановления этих признаков, что свидетельствует об улучшении метаболизма нервной ткани без значительного влияния на ее созревание. Двигательная активность нормализуется в среднем в течение 16–40 дней в зависимости от гестационного возраста. При лечении церебролизином было отмечено сокращение сроков нормализации до 15–30 дней.

Такая же тенденция прослеживается в отношении безусловных рефлексов. При включении в лечение церебролизина сроки восстановления рефлексов сокращаются приблизительно на 22–28%. Вместе с тем не было отмечено статистически значимых изменений в сроках исчезновения тремора и спонтанного Моро.

Помимо этого, у доношенных под влиянием церебролизина симптомы внутричерепной гипертензии исчезали в течение 10–15 дней, а в контрольной группе – 10–20 дней. Несколько дольше (15–20 дней) сохранялась глазная симптоматика в виде симптома Греффе, нистагма. Следует отметить, что на симптомы нервно-рефлекторной возбудимости препараты не оказывали заметного влияния. У недоношенных 35–37 недель раньше исчезал как общий, так и периоральный цианоз и акроцианоз. У детей, которые получали эти препараты, сроки купирования таких вегето-висцеральных расстройств, как мраморность кожных покровов, срыгивания, приступы апноэ, уменьшались в среднем на 12–18 дней.

Восстановление первоначальной массы тела у недоношенных 35–37 недель начиналось на 16–18-й день жизни, у более незрелых недоношенных – на 8–10 дней позже.

Действие церебролизина на показатели недоношенных со сроком гестации менее 31 недели подтверждает предположение о более значительном влиянии этого препарата на постгипоксическое поражение, что объясняется усилением процессов созревания нервных клеток.

Развитие ПВЛ у недоношенных способствовало более глубокому угнетению общей активности, мышечного тонуса и рефлексов (соответственно в 3 и 4 раза) по сравнению с таковыми у почти доношенных.

Комплексное лечение с включением церебролизина приводило к полной нормализации общей активности и мышечного тонуса детей. Лишь показатели

рефлексов новорожденных, получавших церебролизин, еще не достигали контрольного уровня. Тем не менее усредненная оценка по «профилю» при оценке состояния новорожденных, леченных церебролизином, статистически значимо не отличалась от показателей контрольной группы. У доношенных новорожденных на 15-й день жизни за счет значительного снижения исходно повышенного мышечного тонуса нормализовалась общая двигательная активность.

На 15-й день жизни у доношенных новорожденных с ПВЛ изменяется мышечный тонус, активизируются рефлексы на фоне нормализации двигательной активности. Этот процесс становится более интенсивным при назначении церебролизина. У недоношенных через 15 дней после рождения угнетение двигательной активности и рефлексов, а также низкий мышечный тонус сохраняются. Эти параметры мало отличаются от таковых у этих же детей сразу после рождения.

Сроки нормализации эхогенности паренхимы на фоне церебролизина составляют в среднем 10–15 дней в зависимости от степени недоношенности и доношенности детей.

Сужение боковых желудочков, которое сохранялось в среднем 3 дня, исчезало ко 2-му дню. Такая же тенденция прослеживается в отношении повышенной эхогенности базальных ганглиев, которая сохранялась до 6 дней, тогда как при применении церебролизина этот срок в среднем сокращается до 4 дней.

Следовательно, включение церебролизина в комплексную терапию приводит к более быстрому регрессу основных клинических признаков гипоксического поражения, а также более быстрой нормализации эхографических параметров ишемического поражения.

При проведении ультразвуковой доплерографии выявлены изменения скорости кровотока в передней мозговой артерии. Показатель индекса резистентности значимо возрастал с 0,734 до 0,810 см/с. При этом регистрировалось снижение скорости мозгового кровотока – максимальной ( $V_{max}$ ) с 26,45 см/с до 11,51 см/с и минимальной ( $V_{min}$ ) с 6,87 до 3,45 см/с, что свидетельствует о нарушении ауторегуляции мозгового кровотока и развитии состояния вазоконстрикции церебральных сосудов, ведущей к гипоперфузии и ишемии мозговой ткани (табл. 3).

Следовательно, у детей после курса лечения церебролизинотерапией наблюдалась нормализация показателей церебральной гемодинамики. Так, среднее значение систолической скорости повысилось на 17,03 см/с, диастолической – на 4,66 см/с. Индекс резистентности снизился на 0,050 см/с. У детей 1-й группы на фоне применения церебролизина как по клиническим данным, так и результатам ультразвуковой доплеросонографии положительная динамика регистрировалась уже на 8-е сутки.

Эти дети стали фиксировать взгляд, у них оживились сосательный и глотательный рефлексы, стабилизировалась легочно-сердечная деятельность, возросла спонтанная двигательная активность, несколько повысился мышечный тонус. На доплеросонографии сосудов головного мозга отмечалось снижение показателей периферического сопротивления, повышение скорости мозгового кровотока как у доношенных, так и у недоношенных детей.

Таблица 3

**Показатели церебрального кровотока у больных детей,  
получавших церебролизин**

Индекс	PI	RI	S/D
	До лечения		
Артерии	ПВЛ, n=60		
ПМА	1,54±0,053	0,77±0,011	4,67±0,231
СМА	1,55±0,119	0,80±0,016	5,77±0,667
ЗМА	1,28±0,173	0,69±0,064	4,03±0,872
	ПВК, n=47		
ПМА	2,13±0,071	1,44±0,016	5,93±0,336
СМА	2,24±0,070	1,46±0,013	6,31±0,289
ЗМА	1,68±0,098	1,11±0,019	4,00±0,282
	ПВЛ+ПВК, n=43		
ПМА	1,49±0,067	0,76±0,021	6,21±0,839
СМА	1,67±0,107	0,79±0,019	6,40±1,088
ЗМА	1,29±0,127	0,71±0,033	3,77±0,455
	После лечения		
	ПВЛ, n=60		
ПМА	1,10±0,025***	0,66±0,008***	3,04±0,088***
СМА	1,04±0,051***	0,65±0,013***	2,71±0,185***
ЗМА	1,07±0,133	0,65±0,031	3,08±0,495
	ПВК, n=47		
ПМА	1,75±0,027***	1,35±0,009***	3,64±0,111***
СМА	1,71±0,053***	1,32±0,015***	3,40±0,189***
ЗМА	1,46±0,107	1,08±0,031	3,17±0,341
	ПВЛ+ПВК, n=43		
ПМА	1,13±0,028***	0,70±0,030	3,23±0,137**
СМА	1,09±0,056***	0,66±0,012***	3,06±0,170**
ЗМА	1,04±0,103	0,67±0,037	2,94±0,388

Примечание: различия по сравнению с данными до лечения значимы (\*\* – P<0,01, \*\*\* – P<0,001)

Клинико-электроэнцефалографические сопоставления проведены у 75 больных с ПВЛ. У ряда больных очаговых изменений на фоновой ЭЭГ при обычно визуальном анализе не выявлялось, в то время как анализ по параметру асимметрии фронтов волн ЭЭГ позволил обнаружить у тех же больных очаговые изменения, соответствовавшие клинической картине. Вариантов нормы на ЭЭГ в этой группе больных не отмечалось как до лечения, так и в период катамнестических наблюдений.

У больных положительный уровень асимметрии значительно нарастает во всех областях головного мозга, особенно в зоне очага. Наряду с этим продольный и поперечный градиенты меняют свое направление. Характер изменений на усредненной и индивидуальных схемах распределений параметра асимметрий фронтов волн по конвексимальной коре позволяет отнести их, согласно проведенным ранее исследованиям, к III десинхронному типу ЭЭГ

(по классификации Е.А.Жирмунской). Переход от десинхронной к гиперсинхронной структуре ЭЭГ под влиянием терапии церебролизином нельзя объяснить только сосудорасширяющим эффектом последнего, усиливающим мозговой кровоток и улучшающим метаболизм головного мозга. Возможно, что гиперсинхронизация ЭЭГ в большей степени связана с центральным действием церебролизина на синхронизирующие отделы ретикулярной формации.

Таким образом, при исследовании эффективности церебролизина выявили, что данная схема эффективно ликвидирует неврологический дефицит у детей с ПВЛ. Основные показатели интракраниального кровотока и эхографические характеристики в группе детей, получающих нейропротекторное лечение, нормализовались на 2–4 недели быстрее.

Выделение группы детей, имеющих только изолированные сосудистые нарушения (без структурных изменений), по нашему мнению, важно для клиницистов. Умея правильно интерпретировать значения показателей кровотока, можно индивидуально подобрать корректирующую терапию, направленную на ликвидацию сосудистых нарушений и предотвратить структурные изменения мозга. Оценка венозного оттока во внутренних мозговых венах, в частности в вене Галена, позволяла своевременно выявлять признаки венозной дисциркуляции. По показателям венозного оттока с учетом клинической картины следует назначать и дегидратационную терапию до появления структурных ликвородинамических нарушений, видимых на эхограмме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Клинико-патогенетические и иммуногенетические параллели перивентрикулярной лейкомаляции у детей» сделаны следующие выводы.

1. Неврологические симптомы в раннем неонатальном периоде с четкой объективизацией в 75,5% случаев бывают обусловлены поражением церебральных структур, что диктует необходимость проведения комплекса нейровизуализационных исследований в первые 5–7 дней.

2. Характер и частота возникновения ПВЛ, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием, зависят от гестационного и постнатального возраста. Наиболее частыми геморрагическими нарушениями у недоношенных детей являются периинтравентрикулярные кровоизлияния, у доношенных – кровоизлияния в сосудистое сплетение. Исследования показали, что среди ишемических нарушений у недоношенных детей в 68,3% случаев диагностируется перивентрикулярная лейкомаляция, у доношенных в 33,3% – субкортикальная лейкомаляция.

3. Выявлено, что на развитие внутричерепных кровоизлияний у недоношенных детей при всех изучаемых генотипах влияют факторы тромбофилического риска (фактор V Лейдена и мутация протромбина G20210A), относительный риск развития ПВЛ с мутациями при полиморфизме генов FII возрастает в 2,5 раза, шанс развития ПВЛ в здоровой группе фактора FV в 11,6 раза выше.

4. Анализ «ген-генных взаимодействий» у лиц узбекской национальности с ПВЛ выявил генотипический тип сочетания генотипов «FII 20210A+FV G1691A», ассоциированных с риском развития данной патологии.

5. Наличие при ДСГ у детей первых дней жизни флюктуирующего характера кровотока, изменений индекса резистентности (RI) в магистральных артериях мозга свидетельствует о высоком риске развития у них ПВК, что требует динамического ультразвукового исследования ежедневно до 7-го дня жизни и далее еженедельно. Высокие цифры RI при наличии у детей признаков перивентрикулярного ореола после 14-го дня жизни свидетельствуют об угрозе возникновения кистозной перивентрикулярной лейкомаляции, что также требует еженедельного проведения динамической НСГ и ДСГ сосудов головного мозга.

6. Комплексное ультразвуковое исследование является методом выбора в диагностике структурных и гемодинамических изменений при ПВЛ, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием у детей. Своевременно полученные данные об изменении интракраниального кровотока, доплерографический мониторинг позволяют выбрать объем лечебных и медикаментозных мероприятий, что влияет на прогноз и неврологический исход при ПВЛ, осложненной перивентрикулярным кровоизлиянием.

7. Наиболее частыми проявлениями ПВЛ на первом году жизни являются синдромы угнетения, двигательных и ликворологических нарушений. Сочетание выраженной мышечной гипотонии и стойкого снижения индекса резистентности в бассейне передней мозговой артерии является неблагоприятным прогностическим признаком.

8. Комплексная терапия ПВЛ с применением нейропротекторного препарата церебролизина, назначаемого с учетом структуры осложнения ПВЛ, достоверно улучшает патогенетические механизмы перивентрикулярных кровоизлияний и способствует предотвращению дальнейших осложнений, следовательно, снижению инвалидности и смертности.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.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**

**SAYFUTDINOVA SAYYORA RAUPOVNA**

**CLINICAL, PATHOGENETIC AND IMMUNOGENETIC PARALLELS  
OF PERIVENTRICULAR LEUKOMALACIA IN CHILDREN**

**14.00.13 – Neurology (medical science)**

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

**TASHKENT – 2020**

**The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2019.3.DSc/Tib390.**

The doctoral dissertation was carried out at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz) and on the website of “ZiyoNet” Information and Educational Portal at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific consultant:** **Shamansurov Shaanvar Shamuratovich**  
Doctor of Medicine, Professor

**Official opponents:** **Sadikova Gulchekhra Kabulovna**  
Doctor of Medicine, Professor

**Djurabekova Aziza Takhirovna**  
Doctor of Medicine, Professor

**Mirjuraev Elbek Mirshavkatovich**  
Doctor of Medicine, Professor

**Leading organization:** **Russian National Research Medical University  
named after N.I. Pirogov (Russian Federation)**

The defence of the dissertation will be held on “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2020, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+998) 71-268-17-44); e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered under No.\_\_\_\_). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+998) 71-268-17-44.

The abstract of the dissertation was distributed on “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2020.  
(Registry record No. \_\_\_\_\_ dated “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2020).

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

**N.N. Ubaydullaeva**  
Scientific Secretary of the Scientific Council  
on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Associate Professor

**B.G. Gafurov**  
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the research** is to comprehensively assess the complications of clinical, pathogenetic and immunogenetic parallels of periventricular leukomalacia (PVL) in children and improve the effectiveness of the treatment of complications of the disease using neuroprotectors.

**The tasks of the research** are:

determining the frequency and nature of neurological disorders, and the structure of complications in children with PVL;

studying the role of the state, course of individual clinical symptoms and prognosis in PVL complicated by periventricular hemorrhage (PVH);

revealing the presence of an association between polymorphic variants of candidate genes in PVL: factor V Leiden, prothrombin G20210A factor II;

studying the frequency and structure of complications in children with PVL and PVH depending on the nature of “gene-gene interactions” and genotypic combinations;

developing a methodology and studying the informativity for diagnosing and predicting the course of vascular disorders of a hemorrhagic and ischemic nature in PVL using available neurophysiological research methods;

evaluating the effectiveness of the proposed treatment regimen with the use of neuroprotectors on the rate of normalization of neurological status, indicators of intracranial blood flow and structural cerebral disorders in the recovery period of PVL.

**The object of the research** were 150 children aged 1 day to 1 year who had PVL complicated by PVH from 2005 to 2009, and 50 conditionally healthy children who were born during these years in the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology, as well as in City Children’s Clinical Hospitals No.1 and No.5.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

For the first time, the structure of complications has been substantiated depending on the etiology of PVL and PVH, duration of the disease and prevalence of the pathological focus;

For the first time, the polymorphism of candidate genes: factor V Leiden, prothrombin G20210A factor II has been proved in children of the Uzbek population;

For the first time, the influence of thrombophilic risk factors – factor V Leiden and prothrombin G20210A factor II mutation – on the development of intracranial hemorrhage and PVL in premature infants has been proven;

For the first time, it has been proved that low coagulability - coagulation factors, such as factor FII, FV stimulant polymorphism, can not only increase the risk of intracranial hemorrhage, but also affect the state of cerebral circulation in prematurely born children contributing to the development of PVL;

For the first time, it has been proved that the proposed treatment regimen with the use of neuroprotectors effectively affects the rate of normalization of neurological status, intracranial blood flow indicators and structural cerebral disorders in the recovery period of PVL.



**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the clinical, pathogenetic and immunological parallels of PVL in children: the methodological recommendation on the theme of “Diagnostic and treatment algorithm for management of periventricular leukomalacia in children” was approved (Certificate No.8n-d/154 of the Ministry of Health as of 20 June 2019). This methodological recommendation has contributed to the diagnosis, identification of immunological and genetic parallels in the diagnosis of PVL in children, development of an algorithm for the diagnosis and treatment of diseases, as well as improvement of the quality of life of patients;

the methodological recommendation on the theme of “Periventricular leukomalacia in children under the age of one year” was approved (Certificate No.8n-d/218 of the Ministry of Health as of 9 September 2019). This methodological recommendation has made it possible to assess PVL in children under the age of one year, identify risk factors for the development of the disease and create an effective system of diagnosis and treatment.

The scientific results obtained on the clinical, pathogenetic and immunological parallels of PVL in children have been introduced into healthcare practice, including into the clinical practice of the Department of Pediatric Neurology of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology, and Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Certificate No.8n-z/254 of the Ministry of Health as of 27 December 2019). The introduction of the results into practice has made it possible to diagnose PVL in children and assess the influence of thrombophilic risk factors – factor V Leiden and prothrombin G20210A factor II mutation – on the development of intracranial hemorrhage and PVL in children, objectify the diagnosis of the state of the nervous system during the disease, increase the effectiveness of therapy and improve the health of patients.

**Publication of the research results.** On the theme of the dissertation a total of 30 scientific works were published. Of them, 18 articles were published in scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 12 articles in republican and 6 articles in foreign journals.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation was presented on 182 pages consisting of an introduction, 6 chapters, conclusions and a list of used literature.

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

**I қисм (Часть I; Part I)**

1. Сайфутдинова С.Р. Особенности церебральной гемодинамики при перивентрикулярной лейкомаляции у детей первого года жизни // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2008. – №3. – С. 40–43 (14.00.00; №17).

2. Сайфутдинова С.Р. Перспективы в диагностике гормональных показателей первой недели жизни при перивентрикулярной лейкомаляции у детей раннего возраста // Неврология. – Ташкент, 2009. – №2. – С. 50–52 (14.00.00; №4).

3. Сайфутдинова С.Р. Особенности этиологии и клинико-параклинических проявлений судорожного синдрома у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Неврология. – Ташкент, 2009. – №3. – С. 48–50 (14.00.00; №4).

4. Сайфутдинова С.Р. Молекулярно-генетические исследования при перивентрикулярной лейкомаляции у детей // Вестник врача. – Самарканд, 2009. – №3. – С. 85–86 (14.00.00; №20).

5. Сайфутдинова С.Р., Мухаммедов Р.С. Клинико-молекулярно-генетические аспекты при перивентрикулярной лейкомаляции у детей узбекской национальности // Неврология. – Ташкент, 2011. – № 1. – С. 34–35 (14.00.00; №4).

6. Сайфутдинова С.Р. Значение ранней метаболической терапии при перивентрикулярной лейкомаляции у детей // Неврология. – Ташкент, 2012. – № 3–4. – С. 41–43 (14.00.00; №4).

7. Сайфутдинова С.Р. Применение нейропротекторной терапии при перивентрикулярной лейкомаляции у детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2012. – №4. – С. 21–25 (14.00.00; №15).

8. Сайфутдинова С.Р. Катамнестические наблюдения больных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2019. – №2. – С. 97–100 (14.00.00; №17).

9. Сайфутдинова С.Р. Значение ранней метаболической терапии при перивентрикулярной лейкомаляции у детей // Неврология. – Ташкент, 2019. – № 2. – С. 41–43 (14.00.00; №4).

10. Сайфутдинова С.Р. Манифестация клиники и диагностики перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Неврология. – Ташкент, 2019. – № 4 (80). – С. 35–37 (14.00.00; №4).

11. Sayfutdinova S.R. Pathogenetic confirmation of the use of cerebrolizine for treatment of periventricular lecomalacia in premature infants // European Journal of Natural History. – London, 2010. – №2. – pp. 11–13.

12. Sayfutdinova S.R. The role of molecular-genetic investigations in periventricular leukomacia in premature infants of Uzbek population // European Journal of Natural History. – London, 2010. – №2. – pp. 13–16.

## II қисм (Часть II; Part II)

13. Сайфутдинова С.Р. Динамические наблюдения гормональных показателей первой недели жизни при перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Медицинские новости Грузии. – Тбилиси–Нью-Йорк, 2008. – №2 (155). – С. 7–9.

14. Сайфутдинова С.Р. Клинические и иммунологические показатели прогноза при перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Медицинские новости Грузии. – Тбилиси–Нью-Йорк, 2008. – №2. – С. 10–12.

15. Сайфутдинова С.Р. Клинико-иммунологическая характеристика врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Международный неврологический журнал. – Донецк, 2008. – №3 (19). – С. 143–146.

16. Сайфутдинова С.Р. Современные подходы генетического исследования при перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей в узбекской популяции // Молодой учёный. – Чита, 2010. – Том 2, №5 (16). – С. 216–219.

17. Сайфутдинова С.Р. Особенности молекулярно-генетического исследования при перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей узбекской популяции // Успехи современного естествознания. – Москва, 2010. №11. – С. 97–98.

18. Сайфутдинова С.Р., Шамансуров Ш.Ш. Молекулярно-генетические исследования при перивентрикулярной лейкомаляции у детей в узбекской популяции // Международный неврологический журнал. – Донецк, 2010. – №1 (31). – С. 24–26.

19. Сайфутдинова С.Р. Некоторые клинико-иммунологические соотношения гипоксически-ишемической энцефалопатии с перивентрикулярной лейкомаляцией у детей // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской неврологии и использование новых технологий в диагностике неврологических заболеваний». Тез. док. – Ташкент, 2007. – С. 98.

20. Сайфутдинова С.Р. Влияние гормональных показателей первой недели жизни при перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской неврологии и использование новых технологий в диагностике неврологических заболеваний». Тез. док. – Ташкент, 2007. – С. 99.

21. Сайфутдинова С.Р. Клинико-электроэнцефалографические факторы риска развития перивентрикулярной лейкомаляции // Материалы IV съезда неврологов Узбекистана. – Ташкент, 2008. – С. 166–167.

22. Сайфутдинова С.Р. Электро-клинические параллели у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Материалы IV съезда неврологов Узбекистана. – Ташкент, 2008. – С. 167–168.

23. Сайфутдинова С.Р. Молекулярно-генетические исследования при перивентрикулярной лейкомаляции у детей // Вестник врача, VII съезд акушеров-гинекологов. Тез. док. – Ташкент, 2009. – С. 85–87.
24. Сайфутдинова С.Р. Особенности параклинических исследований судорожного синдрома у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Второй Балтийский конгресс по детской неврологии. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 85–86.
25. Сайфутдинова С.Р. Молекулярный анализ генетических маркеров гена при перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей в узбекской популяции // Второй Балтийский конгресс по детской неврологии. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 86–87.
26. Сайфутдинова С.Р., Шамансуров Ш.Ш. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей раннего возраста. Монография. – Ташкент, 2010. – 124 с.
27. Сайфутдинова С.Р., Шамансуров Ш.Ш., Студеникин В.М. Неврология раннего детства. Монография коллективная. – Ташкент, 2010. – 614 с.
28. Сайфутдинова С.Р., Шамансуров Ш.Ш., Студеникин В.М. Неонатальная неврология. Монография коллективная. – Москва, 2014. – 479 с.
29. Сайфутдинова С.Р., Шамансуров Ш.Ш., Мирсаидова Н.А. Бир ёшгача бўлган болаларда перивентрикуляр лейкомаляцияси: Методические рекомендации. – Ташкент, 2009. – 40 с.
30. Сайфутдинова С.Р., Шамансуров Ш.Ш. Лечебно-диагностический алгоритм в ведении перивентрикулярной лейкомаляции у детей. Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 20 с.

Автореферат “Til va adabiyot ta’limi” журналі тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.