

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

**DSc.04/30.12. 2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**НАЗАРОВА САДОКАТ ОДИЛОВНА**

**БОЛАЛАРДА ЦЕРЕБРАЛ ИНСУЛЬТ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ КЛИНИК-  
ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ - 2020**

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси  
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по  
медицинским наукам  
Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)**

**Назарова Садокат Одиловна**

Болаларда церебрал инсульт патогенезининг клиник-генетик  
хусусиятлари..... 3

**Назарова Садокат Одиловна**

Клинико-генетические особенности патогенеза церебральных  
инсультов у детей..... 23

**Nazarova Sadokat Odilovna**

Clinical and genetic features of the pathogenesis of cerebral strokes in  
children..... 41

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 45

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

**DSc.04/30.12. 2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**НАЗАРОВА САДОКАТ ОДИЛОВНА**

**БОЛАЛАРДА ЦЕРЕБРАЛ ИНСУЛЬТ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ КЛИНИК-  
ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ - 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib569 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

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

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Шамансуров Шаанвар Шамуратович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Маджидова Якутхон Набиевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Муратов Фахмитдин Хайритдинович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Самарқанд давлат тиббиёт институти</b>

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

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

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ 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 (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳонда болаларда ўткир цереброваскуляр патологиянинг долзарблиги, унинг кенг тарқалганлиги, ногиронликнинг юқори даражаси ва келгусида когнитив етишмовчилик юзага келиши тиббий-ижтимоий муаммо бўлиб, болалар инсулти билан касалланиш ҳолатлари дунё бўйича 100000 нафар бола ёшидаги аҳоли сонига 2,1 тадан 13,0 тагача тўғри келмоқда<sup>1</sup>. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...дунё бўйича 2025 йилга келиб инсулт касаллигининг кўпайиши, ушбу эпидемия билан курашиш бўйича фаол чоралар кўрилмаса, 30 % га касаллик ўсишини маълум қилинмоқда...»<sup>2</sup>. Инсулт касаллигини ўтказган болаларда неврологик етишмовчиликни прогноз қилиш имконияти, амалга оширилувчи терапевтик аралашувларнинг қонун-қоидаларини ишлаб чиқишда ёрдам беради. Шу билан бирга болалардаги инсулт, хусусан, инсултдан кейинги неврологик асоратлари ижтимоий аҳамиятга эга муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда болалардаги инсулт этиологияси, клиник кечуви ва генетик хусусиятларини намоён бўлишини таҳлил қилишга бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада церебрал инсулт билан оғриган беморларда фолат циклининг турли генлари (A2756G MTR, A66G MTRR ва C677T MTHFR) полиморфизмини аниқлаш; генлараро ўзаро таъсирларни таҳлил қилиш, генларнинг хусусиятларини асослаш; эрта ташхислаш ва даволашга замонавий ёндашиш ҳамда, беморларда ривожланиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш чораларини белгилаш долзарб муаммолардан иборатдир. Инсулт ўтказган болаларда неврологик статусининг кўрсаткичларини асослаш, ҳамда болаларда ҳаракат, когнитив бузилишларни баҳолаш шкалаларини қўллашга қаратилган чора-тадбирларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Бугунги кунда мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари асосида ривожлантириш, болалар популяциясида учрайдиган инсулт касаллиги кўпайиши, ҳамда унинг оқибатида юзага келадиган турли даражадаги ногиронликнинг ва келгусида когнитив етишмовчиликни самарали ташхислаш ва даволаш ҳал қилиниши зарур бўлган муаммолардан биридир. Бу борада «... тиббий генетикани, аёллар ва болаларга шошилиш ва ихтисослашган тиббий ёрдамни ривожлантириш асосида, замонавий скрининг дастурларини жорий этиш, «Она ва бола» ҳудудий кўп тармоқли тиббиёт мажмуалари ва маълумотлар тизимларини шакллантириш асосида оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини такомиллаштириш»<sup>3</sup>га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада аҳолига, айниқса

<sup>1</sup>National Stroke Foundation Clinical Guidelines for Stroke Management 2017

<sup>2</sup> World Health Report Geneva: World Health Organisation. Available from URL: <https://www.who.int/world-health-day/2017>

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

болаларга тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш болаларда учрайдиган инсульт касаллигини эрта аниқлаш ва асоратларининг олдини олишга қаратилган тадбирларни амалга ошириш, кейинчалик аҳолига тиббий-ижтимоий ёрдам тўлақонлигини ошириш, ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, ҳаёт сифати даражасини ошириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикасини соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2014 йил 1 августдаги ПҚ-2221-сон «Ўзбекистонда оналар, болалар ва ўсмирлар соғлигини муҳофаза қилиш бўйича 2014-2018 йилларга мўлжалланган Давлат дастури» қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг асосий устувор йўналишларига мувофиқлиги.** Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришининг VI – «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Болаларда церебрал инсультнинг тарқалганлиги, клиник жиҳатлари, ташхислаш, даво усулларини аниқлашга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилган, жумладан ишемик инсультнинг хавф омиллари, касаллик патогенези механизмлари, ҳамда ирсий мойиллигини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш лозимлиги тасдиқланган (Зыков В.П., Комарова И.Б., 2017). Болалардаги ўткир ишемик инсульт касаллигини муҳимлиги, эрта болалик даврида юқори даражада тарқалганлиги, ҳамда унинг асосий хавф омили 50% ҳолларда бош мия қон томирлар артериопатияси ҳисобланган (International Pediatric Stroke Study-IPSS, 2016, K.-L.Chiang, 2018, Nikil K. Rajani et.al, 2018, Royal College of Paediatrics and Child Health, 2017). Болаларда инсультдан кейинги эпилепсияни ўз ичига олган турғун неврологик ва когнитив етишмовчиликлар кузатилиши аниқланган (Rivkin M.J. et.al,2016; Yvon E. et. al, 2018; Щедеркина И.О., 2018). Болалардаги инсультнинг келиб чиқишида генетик мойиллик ҳам асосий омиллардан бири сифатида келтирилган (Roach E.S. et.al,2017; Burdenny A.M. et.al, 2017), бу катта ёшдаги беморлар орасида ҳам касалликнинг келиб чиқишига асосий сабаб сифатида қайд қилинган. Инсультни келиб чиқишига мойил ирсий турларни аниқлаш, ташхислашни такомиллаштириш ва даволашнинг инновацион усуллари ишлаб чиқилган (Bigi S. et.al, 2011; Deveber G.A. et.al, 2019).

Инсультни ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган қатор илмий ишлар олиб борилган, жумладан чақалоқларнинг бош миясида қон айланишини ўткир бузилиши ва уларнинг асоратларини эрта

реабилитациясига қаратилган тадбирлар оптималлаштирилган (Садикова Г.К., Кадырова З.А., 2011). Перинатал ишемик инсульт бўлган болалар учун туғруқ жараёнининг бузилиши билан боғлиқ бўлган асфиксия, кардиологик бузилишлар энг аҳамиятли хавф омиллари бўлиб ҳисобланади. Геморрагик инсульт бўлган болаларда узоқ чўзилган сариклик синдроми энг юқори аҳамиятга эга эканлиги исботланган (Туляганова Н.М., 2018). Катталардаги ишемик инсульт бўлган беморларда тромботик асоратларнинг ривожланиши генетик механизмлар туфайли юзага келган. МТНFR (С677Т) ва РАІ-I (4G/5G) генларини ўрганиш, ишемик инсультни олдини олишда ва оғир тромботик асоратлар сонини камайтиришда жуда катта аҳамиятга эга бўлган (Гафуров Б.Г., Мубараков Ш.Р., Бобоев К.Т., 2015)

Жаҳонда амалга оширилган тадқиқот натижалари таҳлилининг кўрсатишича, ҳозирги кунда болалардаги церебрал инсульт ва уларнинг асоратларига қарши курашиш замонавий неврологиянинг долзарб ва охиригача ҳал қилинмаган муаммоларидан бири ҳисобланади. Шу сабабдан болалар неврологик амалиётига эрта мослаштирилган ташхислаш ва болаларда церебрал инсультнинг салбий оқибатларини прогнозлаш факторларини ишлаб чиқиш заруриятини тақозо этади.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.23.4 «Эрта ёшдаги болаларда инсультнинг патогенетик ташхислаш усулларини яратиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш» (2015-2017 йилларда) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** болаларда церебрал инсультнинг клиник-ирсий жиҳатларини умумий таҳлил асосида ўрганиш ва касаллик оқибатлари натижаларини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

болаларда церебрал инсульт давридан келиб чиққан ҳолда клиник-неврологик кўринишини, касалликнинг анамнестик, этиологик маълумотларини ва ёшга доир ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда аниқлаш;

церебрал инсульт ўтказган болаларда ҳаракат ва когнитив бузилишларни баҳолаш шкалаларини қўллаш (PSOM-SNE-инсульт оқибатларини баҳолашнинг педиатрик шкаласи);

болаларда церебрал инсульт туридан келиб чиққан ҳолда касаллик тузилмаси ва функционал ўзгаришларни неврологик ҳолат билан ўзаро боғлиқлигини, нейрорадиологик хусусиятлари ва уларнинг маълумот таркибини аниқлаш орқали таҳлил асосида аниқлаш;

ўзбек аҳолисида болалардаги турли хил инсультлар орасида фолат цикли (A2756G MTR, A66G MTRR и C677T MTHFR) генларининг полиморфизмини аниқлаш учун молекуляр-ирсий тадқиқотлар натижаларининг қиёсий таҳлил асосида аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2015-2019 йилларда 1-шаҳар болалар клиник шифохонасида церебрал инсультнинг эрта/кечки тикланиш ва асоратлар давридаги ҳаётининг 21 кунидан 18 ёшгача бўлган 193 нафар болалар ва назорат гуруҳи эса 105 нафар неврологик касаллиги бўлмаган соғлом болалардан ташкил этган.

**Тадқиқотнинг предмети:** веноз қон ва қон зардоби намуналари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари:** клиник-неврологик, нейровизуализацион ва нейрофизиологик, генетик ва статистик тадқиқот усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

болаларда ўтказилган церебрал инсультнинг клиник-неврологик манзараси бола ёшига, инсульт турига ва унинг кечиш даврига боғлиқлиги аниқланган;

болалардаги гемorraгик инсультнинг тикланиш даврида шайтонлаш, псевдобульбар синдромлар, ишемик инсульт ўтказган болаларда эса ҳаракат ва нутқ бузилиши синдромлари устун келганлиги аниқланган;

гемorraгик инсульт ўтказган болаларда ишемик инсульт ўтказган беморларга нисбатан сенсомотор, когнитив, хулқ-атвор соҳасида оғир неврологик етишмовчилиги кузатилиши исботланган;

илк бор церебрал инсульт ўтказган болаларда касаллик ривожланиш хавфи ва патогенезининг молекуляр-ирсий хусусиятлари (A2756G MTR, A66G MTRR и C677T MTHFR) аниқланган;

илк бор ўзбек популяциясидаги болаларда ишемик инсульт ривожланишида A66G MTRR ва C677T MTHFR генларининг полиморфизми фолат циклини бузилишига олиб келиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

болаларда церебрал инсульт оқибатларини баҳолашнинг марказий асаб тизими аниқ бир соҳасини (сенсомотор, когнитив, нутқ, хулқ-атвор) шикастланганлиги ҳақида шифокорларга маълумотлар етказиб берувчи PSOM-SNE шкаласини қўллаш тавсия қилинди, бу эса ўз вақтида даволаш муолажаларни ўтказиш учун касалликнинг салбий оқибатлари бўлган болаларни янада тўғри саралаб танлаб олишга ёрдам берган;

марказий асаб тизимининг барча тўрт соҳаларида етишмовчиликнинг мавжудлиги, МРТ\КТ нинг тегишли манзарасида оғир зарарланиш борлиги, генетик тадқиқот усуллари ёрдамида фолат цикли генлари полиморфизмини текшириш талаб этилган;

қайталанувчи инсульт ҳолатларида касаллик ривожланишининг этиологик омилларидан бири ҳисобланган наслий тромбофилияларни аниқлаш учун метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) и метионин синтаза (MTR) генларида мутацияланишни аниқлаш билан генетик текширишларни ўтказиш лозимлиги аниқланган;

фолат цикли генларида мутациялар аниқланганда қондаги фоллий кислотасини миқдорини аниқлаш ва кейинчалик (керак бўлса) буюриш тавсия этилган.



**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** илмий ишда назарий ёндашув ва тадқиқот дизайни, мақсад, вазифалар, ҳамда тадқиқот усулларнинг тўғри қўлланилганлиги, тадқиқотнинг статистик усуллари билан тўғри қайта ишланганлиги, олинган натижаларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, шу билан бирга болалар инсульта оқибатлари бўйича олинган шкалаларни ташхислаш ва болаларда церебрал инсульт оқибатларини прогностлаш амалиётига тадбиқ этиш билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, касалликнинг турли босқичларида церебрал инсультни клиник-неврологик етишмовчиликлар ҳақидаги маълумотлар, нейрорадиологик хусусиятлари, ҳамда болаларда геморрагик инсульт (ГИ) ва ишемик инсульт (ИИ) оқибатлари ҳақидаги маълумотлар кўламини янада кенгайтирган, шунингдек илк марта замонавий молекуляр-ирсий технологиялар асосида церебрал инсультни болаларда ривожланишини прогностлаш, патогенетик жиҳатдан фолат цикли генларининг полиморфизм роли асослаб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, болаларда церебрал инсульт оқибатларини баҳолаш учун мослаштирилган шкаласи церебрал инсульт касаллигини ўтказган болаларда салбий оқибатларини прогност қилиш учун фойдаланилади ва болалар инсульта оқибатлари предикторлари аниқ бир соҳасининг шикастланиши ҳақида маълумот тақдим этишда ёрдам беради, бу эса ўз вақтида даволаш учун болаларни тўғри саралаш танловига ёрдам берганлиги билан изоҳланади.

**Олинган натижаларнинг жорий қилиниши.** Болаларда церебрал инсульт патогенезининг клиник-генетик хусусиятлари бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида:

«Болаларда церебрал инсульт оқибатларини баҳолашнинг модификацияланган шкаласи» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 8 июльдаги 8н-д/88-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда церебрал инсульт оқибатларини ўз вақтида прогностлаш, ҳамда сенсомотор, нутқ, когнитив ва ҳулқ соҳаларида, эҳтимол устун келувчи етишмовчиликдан бирининг устун келишини аниқлаш, ҳамда шундан келиб чиққан ҳолда ўз вақтида даволаш ўтказиш учун тўғри саралаш танлов тузиш имконини берган;

болаларда церебрал инсульт патогенезининг клиник-генетик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш соҳаси амалиётига, жумладан Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 23 октябрдаги 8н-з/126-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши орқали церебрал инсульт ўтказган болаларда нохуш оқибатларини тезлик билан олдиндан

аниқлашга, шунингдек профилактик чора тадбирларни ўз вақтида бошлашга имкон берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг чоп этилиши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 4 таси хорижий илмий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 111 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

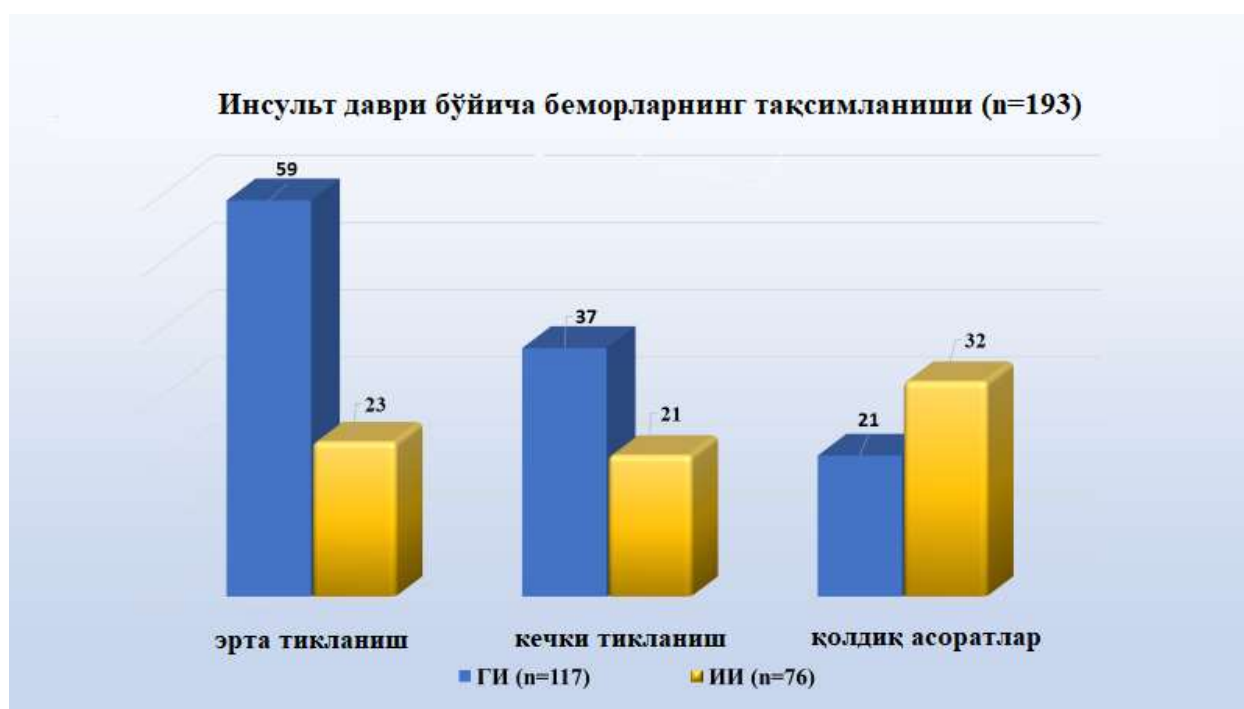
**Кириш** қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари шакиллантирилган. Тадқиқотнинг объекти, предмети, услубий асоси ва назарий базаси, тадқиқот усуллари тасвири асослаб берилган, тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги келтирилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги, назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган. Тадқиқотда олинган натижаларнинг ишончлилиги ва асосланганлиги, уларни апробация ва жорий қилиш соҳаси, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар акс эттирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда церебрал инсульт ҳақидаги замонавий маълумотлар**» деб номланган биринчи бобида адабиётларнинг катта шарҳи келтирилган, унда болаларда церебрал инсультнинг этиологияси, патогенези, хавф омиллари, клиник-неврологик хусусиятлари ҳақидаги замонавий қарашлар акс эттирилган. Болаларда инсульт патогенезида молекулар-генетик жиҳатларининг илмий асосланган маълумотлари келтирилган. Церебрал инсульт оқибатларини баҳолаш учун халқаро шкалалар диагностик аҳамиятга эга.

Диссертациянинг иккинчи «**Шахсий материалларнинг умумий тавсифи ва тадқиқотнинг асосий усуллари**» бобида тадқиқотнинг материаллари ва усуллари, инструментал ташхислашнинг замонавий усуллари ёрдамида амалга оширилган клиник материалнинг умумий тавсифи, PSOM-SNE шкаласи ёрдамида инсультнинг турли даврларида мотор ва когнитив етишмовчиликни баҳолаш, тадқиқотнинг нейровизуализацион, генетик усуллари қўлланилган. Ушбу илмий иш 193 нафар церебрал инсульт ўтказган болаларнинг «бир маротабалик» ва «ҳолат-назорат» типидagi проспектив текшируви маълумотларига асосланган. Тадқиқотни амалга оширишда 2015–2019 йилларда ТВМОИ болалик даври асаб касалликлари кафедраси ходимлари ва Тошкент шаҳар 1-сон болалар клиник шифохонаси невролог мутахассислари кузатувидаги беморлар бўлган. Текширилганлар

орасида 123 нафар (63,7%) ўғил болалар ва 70 нафар (36,2%) қиз болалар бўлди. Беморларнинг ёши ҳаётининг 21-кунидан 18 ёшгача бўлган даврни ўз ичига олган. Инсулт ўтказган асосий гуруҳдаги беморларнинг ўртача ёш кўрсаткичи 27,3 (2,5; 39,8) ойга тўғри келди (Ме-медиана, Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>-квартиллараро кенглик).

Тадқиқотнинг мақсадидан келиб чиққан ҳолда барча беморлар қуйидаги гуруҳларга бўлинди. Биринчи гуруҳни КТ/МРТ усули ёрдамида тасдиқланган геморрагик инсулт (ГИ) билан оғриган 117 нафар (60,6%) 21 кунликдан то 18 ёшгача бўлган беморлар ташкил этди. Болаларнинг инсулт бўлган вақтдаги ўртача ёши – 2,06 ойлик, ушбу гуруҳда ўғил болалар сони 82 (66,6%), қизлар сони эса – 35 (28,4%) ташкил қилди. Иккинчи гуруҳни - ишемик инсулт билан касалланган 76 (39,4%)та 21 кунликдан то 18 ёшгача бўлган беморлар ташкил этиб, жинси бўйича биринчи гуруҳ билан мос бўлган . Ўртача ёш – 14,5 ойлик, ўғил болалар ва қиз болалар сони бир ҳил – 35 нафардан (50%) бўлган. Геморрагик ва ишемик инсулт даври бўйича беморларнинг тақсимланиши қуйидагича булган: эрта тикланиш даврда (21 кундан 6 ойгача) - 59 (50,4%) ва 23 (30,2%) ҳолатда; кечки тикланиш даврда (6 ойдан то 2 ёшгача) - 37 (31,6%) ва 21(27,6%) беморда; қолдиқ асоратлар даврида (касалликнинг бошланганидан 2 ва ундан ортиқ йилдан сўнг) - 21 (17,9%) геморрагик инсулт ҳамда 32 (42,1%) ҳолатда ишемик инсулт ўтказган беморлар ташкил қилди.



1-расм. Беморларни инсулт даври бўйича тақсимланиши (n=193)

Текширилаётган болалар гуруҳининг маълумотлари Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг болалик даври асаб касалликлар неврологияси кафедрасида инсулт бўлган беморлар учун ишлаб чиқилган касалликнинг стандартлашган касаллик тарихида қайд этилди ва

беморлардан анамнез йиғиш мобайнида касалликнинг даврига боғлиқ ҳолда соматик ва неврологик ҳолатларга алоҳида эътибор қаратилди.

Олинган натижалар Statistical Package for Social Science-19 (SPSS, IBM, USA) дастурий мажмуасини қўллаган ҳолда статистик таҳлил қилинди. Гуруҳларда текширилаётган миқдорий кўрсаткичлар тақсимланишининг нормал тақсимланиш билан мослигини текширишда Колмогоров–Смирнов мувофиқлик мезонидан фойдаланилди. Икки кўрсаткич ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш мақсадида Спирмен корреляцияси нопараметрик коэффициенти (rs) қўлланилди. Узлуксиз миқдорий маълумотлар таърифий статистикаси: нормал тақсимланишда ўртача қиймат (M), стандарт чекланиш қиймати ( $\pm SD$ ) ва ўртача қийматнинг стандарт хатолиги (m) кўринишида; шунингдек, нормадан фарқли жойлашувда медиана (Me), қуйи ( $Q_1-25\%$ ) ва юқори ( $Q_3-75\%$ ) чораклар қиймати кўринишида тақдим этилди. Барча тестлар учун статистик кўрсаткич  $p < 0,05$  даражаси билан тан олинди.

Диссертациянинг «**Болалардаги церебрал инсультнинг PSOM-SNE шкаласи билан клиник-анамнестик ва инструментал текшириш натижаларининг ўзаро боғлиқлиги**» учинчи бобида қуйидаги кўрсаткичларни баҳолаш амалга оширилди: ёш ва жинсий ўзига хосликларни, онанинг ҳомиладорликгача ва ҳомиладорлик даврида ўтказган касалликлари, касаллик даврига боғлиқ ҳолда неврологик ўзгаришлар, шу билан бирга бош мия қон айланиши бузилишининг кўринишига боғлиқ ҳолда церебрал инсульт оқибатларини баҳолаш амалга оширилди.

Болалардаги церебрал инсультни хавф омили сифатида онанинг ҳомиладорликгача бўлган соматик саломатлиги ва бошдан кечирган касалликларининг таҳлили мобайнида болаларда ГИ ҳолатида 37,9% ва ИИ ҳолатида 25% буйрак касалликларининг, ҳамда ИИ ҳолатида 38,2% ва ГИ ҳолатида 27% эндокрин патологияларнинг устунлиги қайд этилди. Ҳомиладорликгача ўтказилган вирусли гепатитлар ГИ касаллигида 30,8% ҳолатларда, ҳомиладорлик даврида ўткир/сурункали TORCH инфекциянинг мавжудлиги ИИ касаллигида 30,3% ҳолатларда кузатилди, бу эса ўз навбатида кейинчалик цереброваскуляр бузилишларнинг инфекцион генези мавжуд бўлиши мумкинлигини инкор қилмайди. Иккала гуруҳда ҳам анемиянинг (кам қонликнинг) устун эканлигини қайд этиш мумкин (55,3% ва 61,5%). Бу қон айланишининг бузилишларнинг хавфли омили сифатида хизмат қилиши эҳтимоли бўлиб, шу билан бирга сурункали гипоксия омилининг келиб чиқишини таъминлаши мумкин.

1-жадвал

**Бош мия шикастланган ярим шари ва ҳаракат бузилишлари ўртасидаги боғлиқлик**

Ҳаракат бузилишлари	Ўнг ярим шар		Чап ярим шар		Иккала ярим шарлар	
	ГИ	ИИ	ГИ	ИИ	ГИ	ИИ

Гемипарез D	5 (20,8%)	0 (0%)*	22 (57,8%)	19 (70,3%)*	3 (10,3%)	3 (21,4%)
Гемипарез S	13(54,1%)	17 (85%)*	5 (13,1%)	6 (22,2%)*	8 (27,5%)	7 (50%)
Тетрапарез	3 (12,5%)	1 (5%)	10 (26,3%)	0 (0%)*	15 (51,7%)	4 (28,5%)

Изох. Гуруҳлараро фарқлар ишончилиги даражаси: \* ( $\chi^2$ - 16,572;  $p < 0,001$ )

Биз томондан церебрал инсульт ривожланишининг боланинг туғилишдаги гестацион ёшига боғлиқлиги таҳлил қилинди. 28,9% ҳолатларда ишемик инсульт муддатидан аввал туғилган чақалоқларда кузатилди. Беморларнинг аксарият сони (82,1% ГИ ва 69,7% ИИ) 38-42 ҳафталик гестация даврида туғилганлар, бу эса ўз муддатига етиб туғилган чақалоқ ўлчамларига тўғри келади. Шунини қайд этиш керакки, текширалаётган гуруҳларда боланинг муддатидан аввал ёки муддатидан ўтиб туғилишининг касаллик манифестациясига таъсири кузатилмади, бу эса адабиёт маълумотлари билан деярли корреляцияланади.

Церебрал инсульт ўтказган беморларни синчковлик билан текширилганда ўчоқли симптомлардан ҳаракат етишмовчилиги, марказий генезли нимфалажлар ва фалажлар устун бўлгани аниқланди.

1-жадвалдан кўриниб турганидек, беморларнинг иккала гуруҳида ҳам ўчоқнинг чап томонга жойлашишида кўпроқ ўнг томонлама гемипарез (57,8% ГИ ва 70,3% ИИ) қайд қилинган. Чап томонлама қўл ва оёқларда ҳаракатларининг чегараланиши мувофиқ ҳолда 13 (54,1%) ва 17 (85%) ҳолатларда қайт этилди ( $\chi^2$ - 16,572;  $p < 0,001$ ). Ҳаракат етишмовчилигининг оғир кўринишидаги тетрапарез иккала ярим шарларда ўчоғ жойлашган болаларда аниқланди, хусусан, геморрагик инсультда 51,7% ҳолатларда қайд этилди.

Болалардаги инсультнинг турли босқичларидаги неврологик етишмовчилик таҳлилида, касалликнинг тикланиш даврида клиник симптом ва синдромлар оғир кечишини кўрсатди. ГИ эрта тикланиш давридаги неврологик етишмовчилик кўпинча ҳаракат бузилишлари синдроми (79,6%), псевдобульбар (72,4%) ва талваса синдромларининг (69,4%) биргаликда келиши, бу синдромлар қўл-оёқларнинг нимфалаж ва фалажи, ютинишнинг қийинлашиши, ҳамда талвасалар билан биргаликда учраши кузатилди. ИИ гуруҳидаги беморларига келсак, эрта ва кечки тикланиш давларида юқорида келтирилган синдромлар билан биргаликда клиник синдромлардан юз нервининг марказий турининг шикастланиш синдромлари (70,2% ва 66,6%) устун бўлган. Беморларни динамик кузатиш жараёнида қолдиқ асоратлар даврида, яъни церебрал инсультдан кейин 2 йил ва ундан ортиқ ўтгач, иккала текширилаётган гуруҳларда ҳам ўчоқли мотор неврологик етишмовчилик мавжудлигини кўрсатди (100% ва 96,7%).

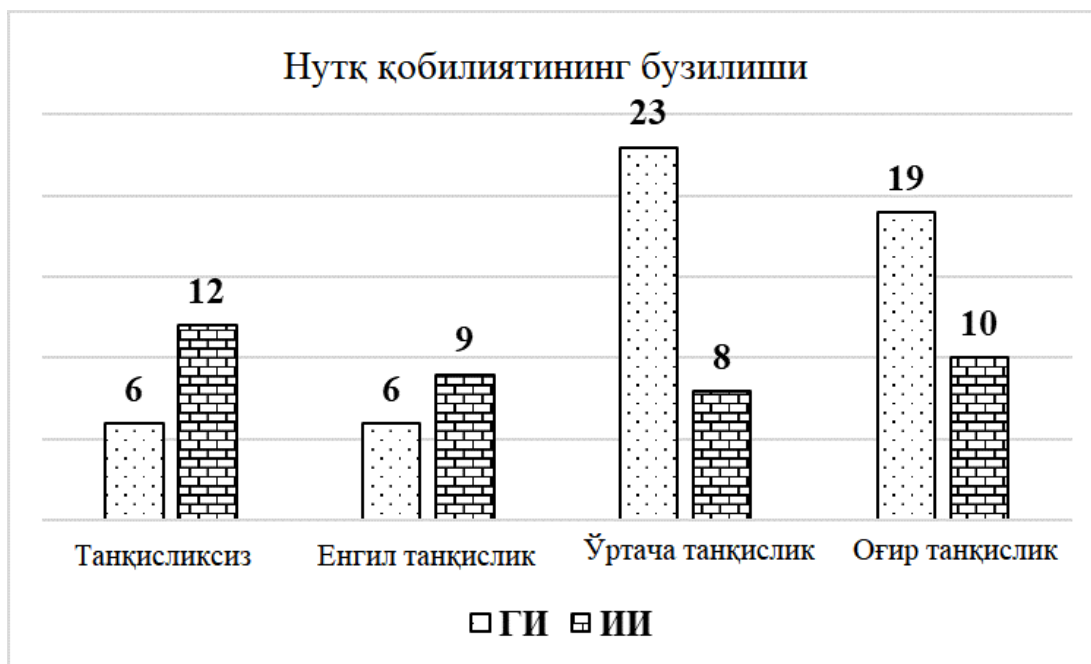
Бош мия қон айланишининг ўткир бузилишини кўзғатувчи омили сифатида хизмат қилган структуравий генезли инсультдан кейинги эпилепсия, қолдиқ асоратлар даврида ҳар учинчи беморда кузатилди. Биз томондан а/дисфазия кўринишидаги нутқ бузилишлари синдроми, кўп ҳолатларда ўтказилган церебрал инсультнинг қолдиқ асоратлар даврига

мувофиқ ҳолда 38% ГИ ҳолатида ва 35,4% ИИ ҳолатида юзага келиши аниқланди.

Олинган маълумотлар касалликнинг ҳамма даврида мотор етишмовчилик, айниқса болаларда инсультнинг қолдиқ асоратлар даврида доимий ҳаракат етишмовчилиги устунлигидан далолат беради, бу эса ўз навбатида касалликнинг эрта босқичларида терапевтик чора тадбирларни режалаштиришда беморларни эрта реабилитация қилишни жорий қилиш зарурлигини кўрсатади.

Илмий-тадқиқот ишлари жараёнида инсультнинг эрта/кечки тикланиш ва қолдиқ асоратлар даврида 93 нафар беморда неврологик оқибатларини мотор ва когнитив соҳаларни динамик баҳолаш шкаласи қўлланилди (PSOM-NSE халқаро шкаласи). Церебрал инсульт ўтказган беморларнинг ўртача ёши –36,9 (10,5; 48,0) ойни (Me-медиана, Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>-квартиллар оралиғи) ташкил қилди. Текширилганларнинг ҳаммасида ҳаракат бузилишлари қайд этилди, хусусан: монопарез 4 нафар (4,3%) беморда, гемипарез 79 нафар (84,9%) ва тетрапарез 10 нафар (10,8%) беморда аниқланди.

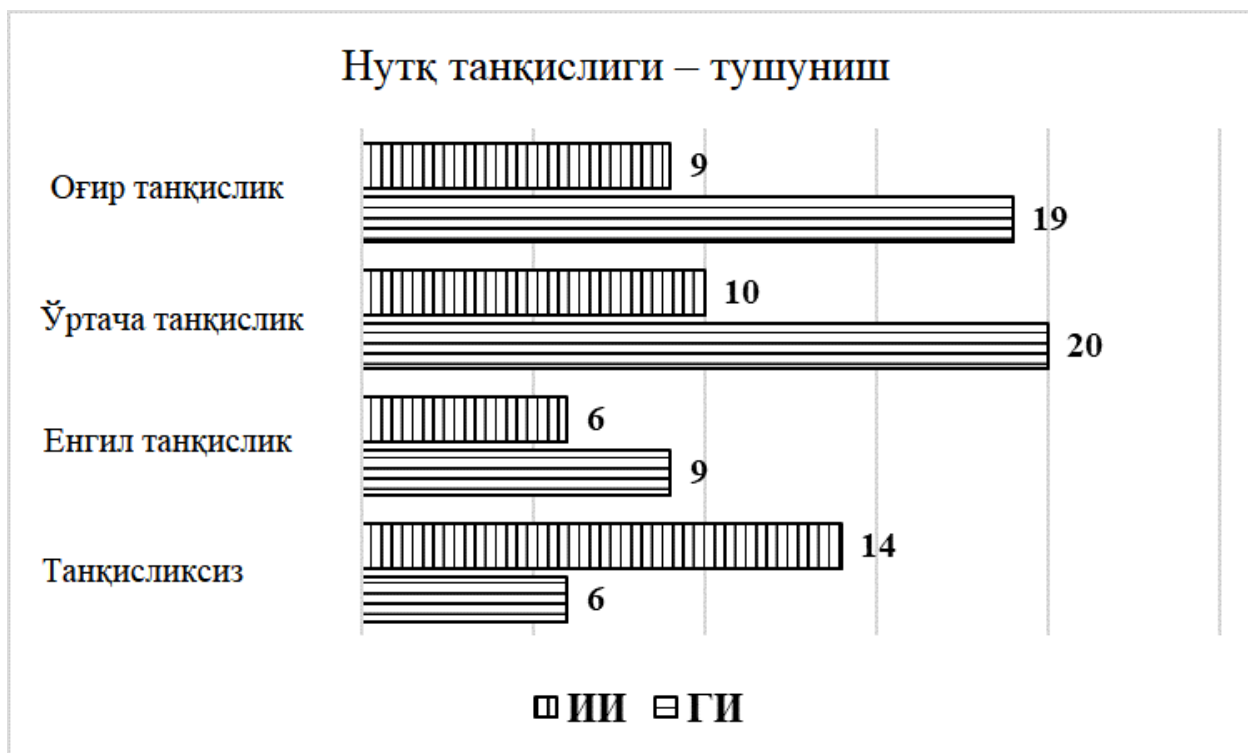
Болалар инсулти оқибатларини баҳолаш PSOM-SNE халқаро шкаласи ёрдамида бешта соҳада (чап ва ўнг сенсомотор етишмовчилик, нутқ маҳсулотининг бузилиши, нутқни тушунишнинг бузилиши, когнитив ёки ҳулқий бузилишлар) баҳолаш амалга оширилди. PSOM-SNE касаллик оқибатлари шкаласи қўлланилганда сенсомотор соҳада ишемик инсульт ўтказган 1 та беморда ва геморрагик инсульт ўтказган битта беморда сенсомотор етишмовчилик йўқлигини аниқланди. Енгил сенсомотор етишмовчилик 8 нафар геморрагик ва 6 нафар ишемик инсульт ўтказган беморларда аниқланди. Ўртача сенсомотор етишмовчилик геморрагик инсульт ўтказган беморларда 32 ҳолатда, 22 ҳолатда эса ишемик инсульт ўтказган болаларда аниқланди. 13 нафар геморрагик инсульт ўтказган, ҳамда 10 нафар ишемик инсульт ўтказган беморларда оғир сенсомотор етишмовчилик кузатилди.



**2-расм.** Инсулт тури бўйича гапириш ва нутқ қобилиятининг бузилиши оқибатлари.

Нутқ танқислигининг таҳлили мобайнида (гапириш ва нутқ қобилиятининг бузилиши) геморрагик инсултли беморлар гуруҳида ўртача (23 ҳолатда) ва оғир даражадаги (19 ҳолатда) етишмовчиликка эътибор қаратиш лозим (2-расм). Шунини қайд этиш керакки, ишемик инсултли гуруҳнинг 12 нафар болаларида гапиришида ўзгариш йўқ, ҳамда қолган беморларда нутқ танқислигининг енгил, ўртача ва оғир кўриниши бир хил сонда аниқланди. Нутқ танқислигини баҳолашда (тушуниш) геморрагик турдаги инсултда 19 нафар беморда мотор ва сенсомотор афазиялар устунлиги билан нисбатан янада оғир етишмовчилик аниқланди (3-расм).

Бундан ташқари, геморрагик инсултнинг 6 ҳолатида – тушунишда нутқ танқислиги кузатилмаган, бу эса касалликнинг нутқ соҳасида ижобий якунидан далолат беради. Ишемик инсултларга келсак, оқибатларни баҳолаш шкаласини манзарасида нутқ танқислиги-гапириш билан ўхшашдир.



Изоҳ. Гуруҳлараро фарқлар ишончилиги даражаси:  $\chi^2 = 8,507$   $df = 3$ ,  $p=0,03$

**3-расм.** Инсулт тури бўйича нутқ танқислигини(тушуниш) оқибатлари.

Корреляцион таҳлил жараёнида нутқ танқислиги (тушуниш) ва нутқ танқислиги (гапириш (дизартрия бундан мустасно)) ўртасида боғлиқликнинг юқори даражада аҳамиятли ўртача ижобий боғлиқлиги аниқланди -  $\chi^2 = 5,258$   $df = 2$ ,  $p=0,15$ .

PSOM-SNE шкаласи бўйича когнитив ва ҳулқ-атвор танқисликларни таҳлил этиш мобайнида шуни қайд этиш керакки, иккала текширилувчи гуруҳларда ушбу соҳаларнинг ўртача даражадаги етишмовчилиги устунлик қилди (ГИ – 15 ва ИИ 22 ҳолатларида). Когнитив танқисликнинг нутқ, гапириш ҳамда тушунишга таъсири юқори даражада аҳамиятли ўртача ижобий боғлиқликни кўрсатди  $\chi^2 = 5,258$   $df = 2$ ,  $p=0,15$ , демак, инсулт билан оғриган болаларнинг когнитив танқислиги қанчалик юқори даражада бўлса, танқислик ҳам шу даражада юқори бўлар экан.

Шу тарзда, церебрал геморрагик инсулт билан оғриган болаларда, оқибатлар шкаласи натижаларига мувофиқ, мотор ва сенсомотор афазияларнинг устунлиги билан ўртача ва янада оғирроқ етишмовчилик сифатида баҳоланувчи сенсомотор, когнитив ва ҳулқ-атвор соҳаларда янада юқори даражадаги оғир танқислик аниқланди. Геморрагик инсултлар билан таққослаганда ишемик инсулт ҳолатида танқисликга мувофиқ ҳолда нисбатан паст даражада намоён бўлган.

Ташхисни верификациялаш, ҳамда геморрагик ва ишемик церебрал инсултнинг структур ўзгаришларини аниқлаш учун, асосий гуруҳнинг 166 нафар (86%) беморларига ( $n=193$ ) касалликнинг турли даврларида МРТ/КТ текширишлари ўтказилди. Кўп ҳолларда МРТ текширувида ГИ билан



оғриган 37,6% ва ИИ билан оғриган 31,5% болаларда кистоз дегенерация устун бўлган. Бизнинг натижаларимизга кўра, МРТ ва КТ белгилари инсултнинг турига боғлиқ ҳолда статистик ишончли бир биридан фарқ қилган, хусусан: геморрагияларнинг мавжудлиги (ГИ – 41%; ИИ – 1,3%;  $\chi^2=38,353$   $p<0,001$ ), глиоз майдонлари (ГИ-5,1%; ИИ-17,1%-  $\chi^2 =7,447$   $p<0,006$ ), ишемия (ГИ–6,83%; ИИ-17,1%  $\chi^2=5,009$   $p<0,025$ ), энцефаломалация ( ГИ-2,5%; ИИ-13,1%;  $\chi^2=8,231$   $p<0,004$ ), чандиқ-атрофик ўзгаришлар (ГИ-6,83%; ИИ-17,1%  $\chi^2=5,009$   $p<0,025$ ), кадоксимон тана гипогенезияси (ГИ-5,1%; ИИ-0%  $\chi^2=4,022$   $p<0,045$ ).

Статистик таҳлил жараёнида инсулт турлари ва бош мия бўлаклари бўйича ўчоқларнинг жойлашуви ўртасида бош миянинг кўп ўчоқли шикастланиши аниқланди, гуруҳлараро фарқлар ишончилиги даражаси  $p<0,05$ . Шунини қайд этиш керакки, кўпинча бош мия чакка соҳаси ГИ 10,2% ҳолатида ва ИИ 13,1% ҳолатларда шикастланиши қайд этилади, бунда кўпинча зарарланиш чап томонда кузатилади. МРТ маълумотларига кўра инсулт тури ва бош мияни қон билан таъминлашнинг зарарланган соҳасининг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш, бош мияни аралаш ҳовузини қон билан таъминлашини шикастланишининг бунда 29 ҳолат (24,7%) устунлигини кўрсатди, ГИ 22 ҳолатда (28,9%) ИИ кузатилди. Зарарланиш томонига тўхталсак, бунда чап томон зарарланиши устун эканлигини кузатамиз (32,47% ГИ; 35,5% ИИ

Церебрал инсулт клиник оқибатларининг таҳлилида, церебрал инсултларнинг оғир оқибатларида, айнан невростатусида геми/тетрапарезлари инсултдан кейинги оғир резистент эпилепсия билан бирга келган ҳолатлар бўлган болалар ИИ билан оғриган 28 нафар (14,5%) бемор билан таққослаганда одатда ГИ билан оғриган болалар гуруҳида кўпроқ учраган – 42 нафар (21%). ).

Беморлар орасида инсултнинг ўртача оғирлик ва оғир кечиши шу каби ГИ билан оғриган болалар гуруҳида 56 ҳолатда (29%) устунликда кузатилган, ҳамда инсулт касаллиги юзага келган вақтда беморларнинг ўртача ёши  $6,3 \pm 1,4$  ойликни ташкил қилган. Ҳам оғир ва ўртача оғирликдаги ҳолатларда ўчоқнинг чап томонлама жойлашиши кузатилди. Церебрал инсулт касаллигининг енгил шакли билан оғриган беморлар гуруҳида, уларнинг ўртача ёши  $-10,9 \pm 5,6$  ойлик бўлиб, ГИ (10 та назоратда – 5,1%) билан таққослаганда ИИ билан оғриган беморлар (12 та назоратда – 6,2%) сони устун бўлган.

ИИ билан оғриган болаларда касалликнинг нисбатан ижобий кечиши (12 нафар беморда – 6,2%) билан таққослаганда ўта оғир кечиши (51 нафар беморда – 43,5%) сонининг кўплиги ГИ билан оғриган беморлар гуруҳида кўпроқ кузатилди.

Умуман олганда болаларда церебрал инсултларнинг салбий оқибатини асосий прогноз белгиси бу қон-томир шикастланиши вақтида бош мия иккала ярим шарларининг зарарланиши бўлиши мумкин. Биз ўтказилган

церебрал инсултдан кейинги нейрорадиологик тузилмалар ўзгаришларини PSOM-SNE ҳалқаро шкала натижалари билан таққослашни амалга оширдик.

Церебрал инсултлар оқибатларини баҳолаш шкаласи бўйича тўртта соҳада, қайта тикланиш ва касалликнинг якуний даврларида 93 нафар болаларда баҳолаш ўтказилди. Касалликнинг қайта тикланиш ва якуний даврида бажарилган нейровизуализациядан биз олган натижалар аксарият ҳолатларда МРТ маълумотларига кўра бош миянинг кўп ўчоқли шикастланиш характериға эға бўлган. Шундай қўлланилган шкалага кўра, ўртача ва яққол намоён бўлган когнитив етишмовчиликлар нисбатан кўпроқ учровчи беморларда пешона-бош суягининг тепа қисми-чакка бўлимларининг иштироки билан диффуз характеридаги шикастланиш ўрин олган. Агар ушбу ҳолатларда касаллик прогнози ҳақида сўз юритадиган бўлсак, касалликнинг салбий когнитив оқибатини тахмин қилиш мумкин ( $\chi^2=39,136$ ,  $p=0,062$ ). Пешона, чакка ёки энса қисмларидаги изоляцияланган ўчоқли шикастланишлари бўлган беморларда инсулт оқибатларини баҳолаш шкаласи бўйича когнитив соҳадаги етишмовчилик қайд қилинмади, бу эса ўз навбатида кичик ёшдаги болаларда юқори даражадаги мослашиш ва компенсаторлик қобилиятидан далолат беради.

Сенсомотор етишмовчилик натижаларини шкала бўйича ва МРТ текширувида бош мия бир қисмға оид структуравий ўзгаришларини таҳлил қилиш давомида аксарият ҳолатларда (9,2% ҳолатлар) гардан қисми шикастланиши ва сенсомотор етишмовчиликларнинг биргаликда уюшиб келиши аниқланди, бу эса ўз навбатида таҳлил этилаётган соҳада касалликнинг ижобий якунининг элчиси ҳисобланади.

PSOM-SNE шкаласи бўйича гапириш ва нутқ қобилиятининг фаолиятиға нисбатан шуни қайд этиш керакки нутқининг оғир дараждаги бузилишларида (тушуниш ва гапириш) 11 нафар (39,2%) церебрал инсулт билан оғриган беморда бир хил частота билан магнитли-резонанс томографияда аниқланган бош мия пешона-бош суяги тепа қисми чаккасининг шикастланиши кўринишидаги бузилишлар учраган. Шу билан бирға, алоҳида қайд этиш керакки, нутқнинг минимал бузилишлари (гапира олиш ва тушуниш) бўлган беморларнинг чакка ва бош суягининг тепа қисми соҳаларида алоҳидаланган шикастланишлар шкаладан олинган маълумотларға кўра кузатилмаган. Шу тарзда, неврологик етишмовчиликнинг барча тўрттала соҳадаги энг кўп учрайдиган тури бу бош миянинг пешона-бошнинг тепа қисми-чакка қисмларининг шикастланиши ҳисобланади, ҳамда болалардаги церебрал инсулт касалликларининг салбий якунининг келажакдаги белгиси деб ҳисобланиши мумкин.

Диссертациянинг «**Болаларда инсулт касалликларини ташхислашда MTHFR (C677T), MTR (A2756G), MTRR (A66G) генларининг полиморфизми вариантларининг аҳамияти**» деб номланган тўртинчи бобида церебрал инсултнинг геморрагик ва ишемик инсулт турлари билан оғриган болаларда флот цикли A2756G MTR, A66G MTRR ва

C677T MTHFR генлари полиморфизми молекуляр-генетик таҳлилининг натижалари келтирилган. Молекуляр-генетик тадқиқотлар ЎРССВ гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида бажарилди (раҳбар, профессор Каримов Х.Я.).

MTR гени A2756G полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотасининг таҳлилида бемор болаларнинг асосий гуруҳида А аллель частотаси 76,7%, G аллель частотаси эса – 23,3% ташкил қилади; бунда минорли G тури популяция гуруҳ ва ўзаро статистик аҳамиятли фарқларсиз ИИ (18,2%) билан таққослаганда бир оз кўпроқ ГИ ўтказган болаларда (27,2%) учрайди. ГИ беморлар гуруҳида АА гомозиготалари 52,6%, гетерозиготалар эса – 40,4% ва GG гомозиготлари – 7 фоизни, ИИ беморлар гуруҳида эса мувофиқ ҳолда 63,6%, 36,4% ва 0% ташкил қилади.

Бунда, ҳамма гуруҳларда PXB генотипларининг тақсимланишида мувофиқлик кузатилади ( $\chi^2 < 3,841$ ;  $p > 0,05$ ). Шу билан бирга ГИ беморлар гуруҳида ўртача ген турлилиги  $N_{\text{exp}} = 0,396$  ( $0,3 < N_{\text{exp}} < 0,4$ ) ва гетерозигот меъёрдан ортиқлигининг оптимал даражаси кузатилади,  $D^* = 0,019$ , ИИ беморлар гуруҳида нисбатан суст даражадаги ген турлилиги  $N_{\text{exp}} = 0,298$  ( $0,2 < N_{\text{exp}} < 0,3$ ) ва гетерозиготларнинг меъёрдан ошиб кетишининг юқори даражаси қайд этилди,  $D^* = 0,222$ .

Асосий гуруҳда MTRR гени A66G полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотасининг таҳлили давомида асосий гуруҳда популяция гуруҳига нисбатан G минор аллели сезиларли даражада кўпроқ учрайди, 23,8% ( $p = 0,006$ ), А аллель частотаси эса 76,2 фоизни ташкил қилади. Бу кўрсаткичларнинг аҳамиятлилигига ИИ билан касалланган бемор болаларда G варианты частотасининг юқорилиги ҳисобига эришилди (28,4%). ГИ ўтказган болаларда минор аллель учраш даражаси умумий популяция билан таққослаганда юқоридир, 20,1%, бироқ кўрсаткичлар орасидаги фарқлар у даражада сезиларли эмас ( $p = 0,106$ ). Бемор болалар гуруҳлари ўртасида аллеллар частоталарининг таққосланиши давомида статистик муҳим фарқлар аниқланмади. ГИ билан оғриган беморлар гуруҳида АА гомозиготлар 61,4 фоизни ташкил қилади, гетерозиготлар – 36,8% ва GG гомозиготлар – 1,8 фоизни ташкил қилиб, умумий популяция кўрсаткичларидан унча катта фарқ қилмаган бўлса, генотиплар частотаси 50,0, 43,2 ва 6,6 фоизга тўғри келган ИИ беморлар гуруҳида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланди: гомозиготлар камроқ ( $p = 0,004$ ), лекин гетерозигот AG ( $p = 0,012$ ) ва GG гомозиготлар ( $p = 0,015$ ) кўпроқ. Бунда барча гуруҳларда PXB генотиплари тақсимланишининг мувофиқлиги кузатилади ( $\chi^2 < 3,841$ ;  $p > 0,05$ ).

C677T MTHFR полиморфизми аллеллари ва генотипларининг асосий гуруҳларда тақсимланиш частотасини таҳлил қилишда С аллель частотаси 75,7%, Т аллель частотаси эса – 24,3 фоизни ташкил қилади, бу кўрсаткичлар умумий популяциядан деярли фарқ қилмайди ( $p = 0,055$ ); ГИ ўтказган болалар

гуруҳида минор Т варианты унчалик тез-тез учрамайди ( $p=0,244$ ) ва 21,9 фоизни ташкил қилади. Бироқ ИИ билан касалланган бемор болаларда назорат гуруҳи билан таққослаганда Т полиморф вариантнинг сезиларли даражада тарқалганлиги аниқланди – 27,3% ( $p=0,036$ ), бу эса ТТ гомозигот сонининг сезиларли даражада ортишига олиб келди – 6,8% ( $p=0,025$ ), аммо гетерозигот улушининг кўпайиши (40,9%) ва гомозигот СС улушининг камайиши (52,3%) муҳим бўлмаган. Бунда асосий гуруҳда ва ИИ билан касалланган болалар гуруҳида РХВ генотиплари тақимланишининг мувофиқчилиги кузатилади ( $\chi^2 < 3,841$ ;  $p > 0,05$ ). ГИ ўтказган болалар орасида генотипларнинг тақсимланиши популяция термасидан деярли муҳим фарқ қилмаган ва СС 56,1% , СТ 43,95 ва ТТ 0% ташкил қилган, бироқ генотипларнинг кузатилаётган ва кутилаётган частоталари гуруҳларда статистик муҳим аҳамиятга эга даражага кўтарилди  $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,034$ , ҳамда бу фарқлар асосан минор Т аллель бўйича гомозиготнинг йўқлиги сабабли келиб чиққан бўлса, полиморф вариантнинг 0,22 частотасида эса ТТ гомозиготнинг кутилаётган частотаси 0,048 га тўғри келади.

Ўзбек популяциясига мансуб болаларда ГИ ва ИИ ривожланиш хавфига фолат цикли генлари полиморфизмларининг таъсирини тадқиқ этиш учун ушбу касалликлар билан А2756G MTR, А66G MTRR ва С677T MTHFR ташувчанлигининг эҳтимол ўзаро боғлиқлигининг статистик таснифи ўрганиб чиқилди. Бундан келиб чиқиши бўйича ўзбек популяциясига мансуб болаларда инсултнинг ривожланиш патогенези А2756G полиморфизми сабабли фолат цикли MTR ферменти функционал фаоллигидаги ўзаришлар билан боғлиқ эмас: А полиморфизми G полиморфизмига қарши, OR=0,90, 95%CI: 0,57–1,43,  $p=0,65$ . Маълум бир генотип ва инсулт ривожланиш хавфи ўртасида ҳам ўзаро боғлиқликлар аниқланмади: бунда АА полиморфизмида OR=0,94, 95%CI: 0,54-1,63,  $p=0,81$ ; АG полиморфизмида OR=1,02, 95%CI: 0,58-1,79,  $p=0,95$ ; GG полиморфизмида OR=2,14, 95%CI: 0,32-12,12,  $p=0,38$ .

Қуйидаги MTRR гени А66G полиморфизмининг инсултлар ривожланиш хавфга таъсирини баҳолаш натижалари келтирилди (2-жадвал). Ушбу полиморфизмнинг G минор аллели ташувчанлиги ва инсултлар ўртасида статистик муҳим аҳамиятга эга ўзаро боғлиқлик аниқланди (OR=2,03, 95%CI: 1,21–3,38;  $\chi^2= 7,44$ ,  $p=0,006$ ).

Бунда АG генотипи касаллик ривожланиш хавфини 2 мартадан кўпга оширса (OR=2,11, 95%CI: 1,15–3,84;  $\chi^2= 6,0$ ,  $p=0,01$ ), АА генотипи эса муҳим ҳимояловчи таъсирга эгадир (OR=0,45, 95%CI: 0,25–0,81;  $\chi^2=7,26$ ,  $p=0,007$ ).

2-жадвал.

**Ўзбек популяциясига мансуб болаларда MTRR гени А66G полиморфизми ва инсултлар ривожланиш хавфининг ўзаро боғлиқлиги.**

Текширилаётган гуруҳлар	Алеллар ва генотиплар	OR	95% CI:	$\chi^2$	p-value
Асосий гуруҳ (n=101)	A	0,49	0,30–0,82	<b>7,44</b>	<b>0,006*</b>
	G	2,03	1,21–3,38		
	AA	0,45	0,25–0,81	7,26	0,007
	AG	2,11	1,15–3,84	<b>6,0</b>	<b>0,01*</b>
	GG	5,47	0,60–50,29	2,8	0,094
Геморрагик инсульт (n=57)	A	0,61	0,33–1,12	2,61	0,106
	G	1,64	0,90–3,01		
	AA	0,55	0,28–1,10	2,91	0,088
	AG	1,8	0,89–3,62	2,74	0,097
	GG	2,23	0,14–36,66	0,33	0,56
Ишемик инсульт (n=44)	A	0,39	0,21–0,71	<b>9,64</b>	<b>0,002*</b>
	G	2,58	1,40–4,75		
	AA	0,35	0,17–0,72	<b>8,29</b>	<b>0,004*</b>
	AG	2,59	1,21–5,53	<b>6,26</b>	<b>0,012*</b>
	GG	10,64	1,05–107,4	<b>5,92</b>	<b>0,015*</b>

Изоҳ. Гуруҳлараро фарқлар ишончилиги даражаси: \*-  $p < 0,05$

Шундай қилиб, MTRR гени A66G полиморфизми ҳисобидан мустақил хатар омили сифатида ферментатив фаоллигининг ўзгаришлари ўзбек популяциясига мансуб болаларда G аллель моделининг A полиморфизмига қарши ГИ омили билан боғлиқ эмас  $OR=1,64$ ,  $95\%CI: 0,90-3,01$ ;  $\chi^2=2,61$ ,  $p=0,106$ . G минор аллелини ташувчилик болаларда ИИ хатарини статистик жиҳатдан аҳамиятли равишда 2,6 баравар оширади ( $OR=2,58$ ,  $95\%CI: 1,40-4,75$ ,  $p=0,002$ ), бу гетерозиготлар учун ҳам хосдир. GG гомозиготлар учун ушбу касаллик ривожланиш имконияти 10,6 баравар кўпроққа ортади ( $OR=10,64$ ,  $95\%CI: 1,05-107,4$ ;  $\chi^2= 5,92$ ,  $p=0,015$ ), гомозигот AA генотиби эса ИИ ривожланишига қарши ҳимояловчи таъсир намоён қилади ( $OR=0,35$ ,  $95\%CI: 0,17-0,72$ ,  $p=0,004$ ).

C677T полиморфизми сабабли MTHFR ферментатив фаоллиги пасайишининг инсультлар юзага келиш хатарига таъсирига оид маълумотларни таҳлил қилиш давомида беморлар асосий гуруҳи болаларда ва алоҳида ГИ билан касалланган беморлар гуруҳида ушбу полиморфизмнинг ўзаро боғлиқлиги аниқланмади: C полиморфизмига қарши T аллель модели учун  $OR=1,6$ ,  $95\%CI: 0,99-2,60$ ,  $p=0,055$  ва мувофиқ холда  $OR=1,4$ ,  $95\%CI: 0,79-2,49$ ,  $p=0,244$ . Кўриб чиқилган моделларнинг

хаммасида (доминант, рецессив, гетерозигот) популяциядан танлаб олинган ва бемор болаларнинг асосий гуруҳи ўртасида полиморфизм бўйича генотиплар частотасидаги фарқлар статистик аҳамиятлиликга эга эмас ( $\chi^2 < 3,841$ ,  $p > 0,05$ ). Худди шундай ҳолат ГИ билан оғриган болалар гуруҳида ҳам кузатилади, бу эса ўз навбатида MTHFR ген C677T полиморфизмини ўзбек популяциясига мансуб болаларда ГИ хатарининг мустақил омили сифатида истисно қилинади.

ИИ билан оғриган болалар гуруҳида эса аксинча ушбу полиморфизмнинг таъсири кўрсатилган: минор Т аллелни ташувчанлик ҳолатида ИИ ривожланиш имконияти статистик аҳамиятли равишда деярли 2 бараварга ортади (OR=1,88, 95%CI: 1,04–3,39,  $p=0,036$ ). ТТ гомозигот учун уюшма кўрсаткичлари статистик аҳамиятлилик даражасига етмади (OR=9,26, 95%CI: 0,92–93,44,  $\chi^2=2,147$ ,  $p=0,143$ ), бунга сабаб танлаб олинган беморлар сонининг камлиги бўлиши ҳам мумкин (44 нафар бола).

Шу тарзда, MTRR A66G (OR=2,58, 95%CI: 1,40–4,75;  $p=0,002$ ) ва C677T MTHFR (OR=1,88, 95%CI: 1,04–3,39;  $p=0,036$ ) полиморфизмлари гендер фарқларсиз ўзбек популяциясига мансуб болаларда ИИ ривожланиш хатарининг муҳим мустақил омили ҳисобланади, шу билан гипергомоцистеинемия бирга касаллик ривожланиш хавфи 2,6 ва 1,9 баравар ошади. Шу билан бирга MTRR A66G полиморфизмларининг болада бутунлай йўқ бўлиши (AA гомозигот генотиби) унда ИИ ривожланиш хатарини деярли 3 баравар камайтиради (OR=0,35, 95%CI: 0,17–0,72,  $p=0,004$ ). ИИ билан оғриган беморлар гуруҳида фолат циклининг A2756G полиморфизми бўлган учинчи гени MTR ҳам муҳим эканлиги маълум бўлди, бунда полиморфизмнинг ёввойи тури кўпроқ ўғил болалар орасида учрайди (OR=3,50, 95%CI: 1,13–10,75,  $p=0,004$ ), бу эса гендер фарқларнинг касаллик патогенезига таъсирини исботлайди.

ГИ билан касалланган беморлар ўртасида ўтказилган тадқиқотлар гипергомоцистеинемиянинг мустақил хатар омили сифатида ўзбек популяциясига мансуб болаларда ГИ ривожланишига таъсир этмаслигини яққол намоён қилди, бу кўпроқ ГИ асосий сабаби томирлар шаклланишининг бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. ГИ ва ИИ билан касалланган бемор болаларнинг иккала гуруҳида кейинчалик ўтказилган қиёсий таҳлил яна бир бор бу иккала инсулт турлари патогенезида фарқлар мавжудлигини тасдиқлади, бунда маълум бўлишича, фаолиятининг ўта кучли даражадаги пасайиши қайд этилган MTHFR C677T полиморфизмининг ТТ гомозиготлари ГИ билан таққослаганда ИИ билан касалланган беморлар гуруҳи болаларида учрайди ( $\chi^2=3,89$ ;  $p=0,048$ ), бу билан ИИ ривожланиши учун гипергомоцистеинемиянинг аҳамияти яна бир бор тасдиқланади.

Бундан ташқари ГИ билан касалланган болалар гуруҳида ИИ беморлар гуруҳи бемор болалар сони (88,7%) билан таққослаганда 1,2 ва/ёки 3 полиморфизмларни ташувчилар сони бир вақтда камлиги аниқланди (75,4%).

Бизнинг тадқиқотларимиз натижалари яна бир бор фолат цикли фермент генлар (A2756G MTR, A66G MTRR ва C677T MTHFR) полиморфизмларининг муҳимлигини кўрсатади, сабаби бунинг оқибатида юзага келувчи фолат цикли бузилишлари, гипергомоцистеинемия болаларда ИИ ривожланишида мустақил омиллар ҳисобланади.

### ХУЛОСАЛАР

1. Болаларда ўтказилган церебрал инсультларнинг клиник-неврологик манзараси бола ёшига, инсульт турига ва унинг кечиш даврига, ҳамда бош мия қон томир хавзасининг зарарланиш соҳасига боғлиқ. Геморрагик инсульт билан оғриган болаларда касалланишнинг юқори чўққиси ўртача 2,06 ойликка, ишемик инсультда эса – 14,05 ойликка тўғри келган.
2. Геморрагик инсульт ўтказган болаларда инсульт оқибатларини баҳолаш шкаласи (PSOM-SNE) натижаларига мувофиқ сенсомотор, когнитив, нутқ ва ҳулқ-атвор соҳаларида оғир неврологик етишмовчилик аниқланди. Ишемик инсультда эса неврологик етишмовчилик нисбатан енгил даражада кечган.
3. Бош миянинг МРТ/КТ текширувида ўчоқ жойлашган соҳасига қараб инсульт оқибатларини клиник баҳолаш шкаласида неврологик етишмовчиликнинг тўрттала соҳасини таққослаш таҳлилида энг кўп учрайдиган тури бош мияни пешона-тепа-чакка соҳаларида зарарланиш кузатилди, бу эса церебрал инсульт салбий оқибатини белгиси ҳисобланиб, бемор болаларда ногиронликга олиб келган.
4. Ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари бўйича ўзбек популяциясига мансуб болаларда геморрагик инсульт ривожланишига фолат цикли генлари (A2756G MTR, A66G MTRR ва C677T MTHFR) полиморфизмини аниқлаш таъсир этмаслигини кўрсатган.
5. Фолат цикли генлар ферментлари полиморфизми (A2756G MTR, A66G MTRR ва C677T MTHFR) ушбу циклни бузилишига олиб келади, болаларда ишемик инсульт ривожланишида мустақил хавф омили ҳисобланади, шунингдек касаллик ривожланиш эхтимоли хавфини 2-3 баровар оширади. C677T MTHFR ген полиморфизми ( $\chi^2=3,89$ ;  $p=0,048$ ) юқори статистик аҳамияти аниқланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ  
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**НАЗАРОВА САДОКАТ ОДИЛОВНА**

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА  
ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТАШКЕНТ – 2020**



**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.1.PhD/Tib569.**

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

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

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

**Официальные оппоненты:** **Маджидова Якутхон Набиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Муратов Фахмитдин Хайритдинович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12. 2019.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей. Адрес: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz).

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

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

**Х.А.Акилов**  
председатель Научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.Н.Убайдуллаева**  
ученый секретарь Научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Б.Г.Гафуров**  
председатель научного семинара при Научном  
совете по присуждению учёных степеней, доктор  
медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Актуальность острой цереброваскулярной патологии у детей обусловлена распространённостью её в современном мире, высокой степенью инвалидности и когнитивного дефицита в последующем, распространённость инсультов в детском возрасте составляет от 2,1 до 13 случаев на 100000 детского населения<sup>1</sup>. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...число случаев инсультов вероятно увеличится на 30% к 2025 году, если не принимать меры по борьбе с данной сосудистой патологией...»<sup>2</sup>. Возможность прогнозировать неврологический дефицит у детей с церебральным инсультом способствует врачам в разработке принципов терапевтических вмешательств у детей.

Во всем мире проводится ряд научных исследований для анализа этиологии, клинического течения и генетических особенностей инсульта у детей. В этой связи, определение полиморфизма различных генов фолатного цикла (A2756G MTR, A66G MTRR и C677T MTHFR) у пациентов с церебральным инсультом; анализ межгенных взаимодействий, обоснование особенностей генов; современный подход к ранней диагностике и терапии, а также меры по предотвращению последствий инсульта признаются актуальной проблемой. Кроме того, особое значение имеет обоснованность показателей неврологического статуса у детей, перенесших инсульт, а также разработка мероприятий, направленных на использование шкал для оценки двигательных и когнитивных нарушений у детей.

В нашей республике на сегодняшний день остро стоит проблема поднятия качества медицинской помощи, предотвращения резкого возрастания церебральных инсультов в детской популяции, эффективной диагностики и лечения когнитивного дефицита, а также возникающая различная степень инвалидизации, вызванных их последствиями. В связи с этим государством поставлены такие первостепенные задачи, как «...совершенствование системы охраны материнства и детства на основе развития медицинской генетики, экстренной и специализированной медицинской помощи женщинам и детям, внедрения современных программ скрининга, создания в регионах многопрофильных медицинских комплексов и информационных систем «Мать и дитя»<sup>3</sup>. Данные мероприятия позволят повысить уровень оказания медицинской помощи населению, особенно детям, принять меры, направленные на раннее выявление и предотвращение осложнений инсульта у детей, повысить уровень медико-социальной помощи, снизить инвалидность и улучшить качество жизни в детской популяции.

---

<sup>1</sup> National Stroke Foundation Clinical Guidelines for Stroke Management 2017

<sup>2</sup> World Health Report Geneva: World Health Organisation. Available from URL: <https://www.who.int/world-health-day/2017>

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан "О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан" от 7 декабря 2018 года.

Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах». Постановление Правительства Республики Узбекистан от 1 августа 2014 года № ПП-2221 «О мерах по дальнейшему развитию вещания», «Государственная программа по охране здоровья матери, ребенка и подростка в Узбекистане на 2014-2018 годы» и другие задачи, связанные с этой деятельностью, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** При анализе проведенных работ установлено, что при подозрении артериального ишемического инсульта у детей необходимо диагностировать с учетом этиологии, механизмов патогенеза, клинико-неврологических проявлений, оценить значимость факторов, ассоциированных с тромбозом у детей с цереброваскулярными заболеваниями (Зыков В.П., Комарова И.Б., Ушакова Л.В., 2018). Важность изучения детских инсультов предопределена высокой распространенностью в раннем детском возрасте, кроме того, основным фактором риска в 50% случаев считается артериопатии сосудов головного мозга у детей (International Pediatric Stroke Study-IPSS, 2016, K.-L.Chiang, 2018, Nikil K. Rajani et.al, 2018, Royal College of Paediatrics and Child Health, 2017). Констатируют факт стойкого неврологического и когнитивного дефицита, включая постинсультную эпилепсию у детей (Rivkin M.J. et.al, 2016; Yvon E. et. al, 2018; Щедеркина И.О., 2018). Кроме того, одной из причин инсультов у детей называлась генетическая предрасположенность (Roach E.S. et.al, 2017; Burdenny A.M. et.al, 2017), отмеченная и среди взрослых больных с инсультами. Выявление генетических вариантов, предрасполагающих к возникновению инсульта, является ключевым шагом к улучшению диагностики и разработке инновационных методов лечения, которые помогут снизить бремя заболевания ( Bigi S. et.al, 2011; Deveber G.A. et.al, 2019).

Проведен ряд научных исследований по диагностике, лечению и профилактике инсульта, в том числе по оптимизации мероприятий при острых нарушениях кровообращения у новорожденных и ранней реабилитации его последствий (Садыкова Г.К., Кадырова З.А., 2011). Для детей с перинатальным ишемическим инсультом наиболее важным фактором риска является асфиксия, связанная с нарушением течения родов и кардиальные нарушения. Доказано, что синдром затянувшейся желтухи имеет наибольшее значение в генезе геморрагических инсультов у детей (Туляганова Н.М., 2018). Развитие тромботических осложнений у пациентов с ишемическим инсультом у взрослых обусловлено генетическими

механизмами. Изучение генов MTHFR (C677T) и PAI-I (4G / 5G) имело большое значение для профилактики ишемического инсульта и снижения количества тяжелых тромботических осложнений (Гафуров Б.Г., Мубараков Ш.Р., Бобоев К.Т., 2015)

Не взирая на вышеперечисленные научные исследования, сфокусированные на борьбу с церебральными инсультами и его последствиями у детей, целый ряд вопросов остаётся дискуссионным и подлежит дальнейшему тщательному изучению. В связи с этим ранняя персонализированная диагностика и прогнозирование исходов инсультов у детей актуально и практически значимо.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ.** Данное научное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей прикладного проекта АДСС 15.23.4 «Разработка патогенетических методов диагностики инсультов у детей раннего возраста и оптимизация принципов терапии» (2015-2017 годах).

**Цель исследования:** на основании комплексного анализа изучить клинико-генетические аспекты и оценить исходы последствий церебральных инсультов у детей.

**Задачи исследования:**

изучить клинико-неврологическую картину церебральных инсультов, у детей в зависимости от периода заболевания, с учетом анамнестических, этиологических данных и возрастных особенностей;

оценить двигательные и когнитивные расстройства у детей, перенесших церебральный инсульт с использованием шкал (PSOM-SNE-педиатрическая шкала оценки исходов инсульта);

провести анализ структурных и функциональных изменений в корреляции с неврологическим статусом путем выявления нейрорадиологических особенностей и определения их информативности у детей в зависимости от типа церебральных инсультов;

провести сравнительный анализ результатов молекулярно-генетических исследований по определению полиморфизма генов фолатного цикла (A2756G MTR, A66G MTRR и C677T MTHFR) между различными типами инсультов у детей в узбекской популяции.

**Объектом исследования** явились 193 ребёнка с 21 дня жизни до 18 лет в раннем/позднем восстановительном, остаточном периодах церебрального инсульта, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении городской клинической детской больницы №1 в период с 2015 по 2019 год, контрольную группу составили 105 здоровых детей без неврологических заболеваний.

**Предмет исследования:** явились образцы венозной крови и сыворотки крови детей.

**Методы исследования:** в исследовании применены клинико-неврологические и анамнестические данные, нейровизуализационные и нейрофизиологические, генетические и статистические методы

исследования.

**Научная новизна исследования:**

выявлена клинико-неврологическая картина перенесенных церебральных инсультов у детей в зависимости от возраста ребенка, типа инсульта и его периода, а также в зависимости от поражённого сосудистого бассейна;

у детей с геморрагическими инсультами в восстановительном периоде превалировал судорожный и псевдобульбарный синдром, а у детей с ишемическими инсультами выявлены синдромы двигательных и речевых нарушений;

у детей с геморрагическими инсультами наблюдался тяжёлый сенсомоторный, когнитивный и поведенческий дефицит по сравнению с ишемическим инсультом;

впервые у детей с церебральным инсультом, определены молекулярно-генетические особенности патогенеза и риска развития заболевания;

впервые у детей в узбекской популяции доказано влияние полиморфизма генов фолатного цикла A66G MTRR и C677T MTHFR в развитии ишемического инсульта.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

предложено применение оценки исходов церебрального инсульта у детей PSOM-SNE предоставит дополнительную информацию врачам о заинтересованности и дефиците конкретной сферы деятельности ЦНС (сенсомоторной, когнитивной, поведенческой, речевой), что будет способствовать более адекватному дифференцированному терапевтическому вмешательству, психологической и логопедической коррекции;

при наличии дефицитарности во всех четырёх сферах деятельности ЦНС в совокупности с соответствующей картиной МРТ/КТ, свидетельствующая о грубом повреждении, вызывает необходимость проведения генетических методов исследования на наличие полиморфизма генов фолатного цикла;

рекомендовано определять концентрацию фолиевой кислоты в крови с последующим (при необходимости) её восполнением.

**Достоверность результатов исследований** обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода и дизайна исследования, цели, задачам и методам исследования, корректной обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами, а также эффективным внедрением полученной шкалы исходов детского инсульта в практику совершенствования диагностики и прогнозирования исходов церебрального инсульта у детей.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования расширил научные сведения о клинико-неврологических дефицитах церебральных инсультов в различных периодах заболевания, о нейрорадиологических особенностях, а также исходах ГИ и ИИ у детей, а также на основе

современных молекулярно-генетических технологий, патогенетически обоснована роль полиморфизма генов фолатного цикла при прогнозировании развития заболевания у детей с церебральными инсультами.

Практическая значимость исследования заключается в том, что внедрённая модифицированная шкала оценки исходов церебрального инсульта у детей инсультов может быть использована для прогнозирования неблагоприятных исходов у детей, перенесших церебральный инсульт, а также будет способствовать врачам в адекватной терапии, направленной на выздоровление.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных данных по клинико-генетическим особенностям патогенеза церебральных инсультов у детей:

разработана методическая рекомендация «Модифицированная шкала оценки исходов церебральных инсультов у детей» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-д\88 от 8 июля 2020 года). Данная рекомендация позволила своевременно прогнозировать исходы церебральных инсультов у детей, а также определить превалирование одного из возможного доминирующего дефицита в сенсомоторной, речевой, когнитивной и поведенческой сферах, исходя из этого составить правильный и дифференцированный отбор для своевременного терапевтического вмешательства;

результаты научных исследований по клинико-генетическим особенностям патогенеза церебральных инсультов у детей внедрены в практику здравоохранения, в частности в клинику Ташкентского Педиатрического Медицинского института и Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-з/126 от 23 октября 2020 года). Результаты внедрения позволили ускорить и повысить точность прогноза неблагоприятных исходов у детей с церебральными инсультами, а также своевременно начать профилактические мероприятия.

**Апробация результатов исследования.** Основные концепции диссертации были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе 3 республиканских и 4 зарубежных.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, из них 8 статей в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 4 – в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 111 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные данные о церебральных инсультах у детей»** приводится большой обзор литературы, в котором отражены современные представления об этиологии, патогенезе, факторах риска, клинико-неврологических особенностях церебрального инсульта у детей. Приведены научно обоснованные данные молекулярно-генетических аспектов в патогенезе инсульта у детей. Представлена диагностическая ценность международных шкал в оценке исходов церебральных инсультов.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика собственного материала и основные методы исследования»** представлены материалы и методы исследования, общая характеристика клинического материала с использованием современных методов инструментальной диагностики, оценка моторного и когнитивного дефицита в различных периодах инсульта с применением шкалы PSOM-SNE, нейровизуализационных, генетических исследований. В основу настоящей работы положено проспективное исследование 193 пациентов с последствиями церебральных инсультов по типу «одномоментное» и «случай-контроль». Исследуемые являлись либо первичными пациентами, либо уже находящимися под наблюдением сотрудников кафедры неврологии детского возраста ТашИУВ и неврологов детской клинической городской больницы №1 в период с 2015 по 2019 годы.

Среди исследованных было 123 мальчика (63,7%) и 70 девочек (36,2%). Возраст пациентов варьировал с 21 дня жизни до 18 лет. Средний возраст на момент инсульта в основной группе пациентов приходился на 27,3 (2,5; 39,8) месяцев жизни (Me-медиана, Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>- межквартильный размах).

В зависимости от поставленных задач все пациенты были разделены на следующие группы. Первую группу составили дети с верифицированным геморрагическим инсультом (ГИ), выявленный методом КТ\МРТ, составили 117 (60,6%) больных с 21 дня жизни до 18 лет. Средний возраст на момент инсульта - 2,06 мес, количество мальчиков в данной группе составило 82 (66,6%), девочек – 35 (28,4%). Вторую группу - дети с ишемическим инсультом (ИИ) в количестве 76 (39,4%) из общего числа больных с 21 дня жизни до 18 лет, по полу соответствовавшие пациентам первой группы. Средний возраст на момент инсульта – 14,05 мес, количество мальчиков и девочек было одинаково – по 35 (50%) Распределение больных по периодам течения заболевания при геморрагическом и ишемическом инсульте составило: в раннем восстановительном (от 21 суток до 6 месяцев)

- 59 (50,4%) и 23 (30,2%) случаев; в позднем восстановительном (от 6 месяцев до 2х лет) - 37 (31,6%) и 21(27,6%); в периоде остаточных явлений (более 2х лет от начала заболевания) - 21 (17,9%) и 32 (42,1%) случаев при ГИ и ИИ соответственно.



**Рис.1** Распределение пациентов по периодам заболевания (n=193)

При сборе анамнеза особое внимание уделялось соматическому и неврологическому статусу в зависимости от периода заболевания, кроме того, данные исследуемых групп пациентов были зафиксированы в стандартизированной истории болезни, подготовленной для больных инсультом на кафедре неврологии детского возраста ТашиУВ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программы Statistical Package for Social Science-19 (SPSS, IBM, USA). Для проверки совпадения распределения в группах исследуемых количественных показателей с нормальными пользовались критерием согласия Колмогорова–Смирнова. Для оценки взаимосвязей между двумя показателями использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M), стандартного отклонения ( $\pm SD$ ) и стандартной ошибки среднего значения (m) при нормальном распределении, а также в виде медианы (Me), значений нижнего ( $Q_1-25\%$ ) и верхнего ( $Q_3-75\%$ ) квартилей при распределении, отличном от нормального. Для всех тестов статистически значимым признавался уровень  $p < 0,05$ .

В третьей главе диссертации «**Результаты клинико-анамнестического и инструментального обследования церебральным инсульта у детей в корреляции со шкалой PSOM-SNE**» проведена оценка следующих показателей: возрастных и половых особенностей, перенесенные заболевания матери до и во время беременности, неврологический дефицит в зависимости



от периода заболевания, а также проведена оценка исходов церебральных инсультов в зависимости от вида нарушений мозгового кровообращения.

При анализе соматического здоровья и перенесенных заболеваний матери до беременности, как факторов риска церебральных инсультов у детей отмечена доминация болезней почек в 37,9% при ГИ и 25% при ИИ, а также эндокринной патологии в 38,2% при ИИ и в 27% при ГИ. Перенесенные вирусные гепатиты до беременности регистрировались в 30,8% случаев при ГИ, а наличие острой/хронической TORCH инфекции в период беременности наблюдалось в 30,3% случаев при ИИ, что не исключает наличие инфекционного генеза цереброваскулярных нарушений в последующем. Можно отметить превалирование анемии в обеих группах (55,3% и 61,5%). Это могло служить фактором риска сосудистых нарушений, обеспечивая тем самым факт хронической гипоксии.

Нами была проанализирована зависимость развития церебрального инсульта от гестационного возраста ребёнка при рождении. В 28,9 % случаях ишемический инсульт наблюдался у недоношенных новорождённых. Преимущественное число пациентов (82,1% ГИ и 69,7% ИИ) были рождены в гестационном периоде 38-42 недель, что соответствует параметрам доношенного новорождённого. Следует отметить, что не было отмечено влияния недоношенности или переносимости ребёнка на манифестацию заболевания в исследуемых группах, что вполне коррелирует с данными литературы.

Таблица 1.

### Сторонность двигательных расстройств в корреляции с полушарной локализацией

Двигательные расстройства	Правое полушарие		Левое полушарие		Оба полушария	
	ГИ	ИИ	ГИ	ИИ	ГИ	ИИ
Гемипарез D	5 (20,8%)	0 (0%)*	22 (57,8%)	19 (70,3%)*	3 (10,3%)	3 (21,4%)
Гемипарез S	13 (54,1%)	17 (85%)*	5 (13,1%)	6 (22,2%)*	8 (27,5%)	7 (50%)
Тетрапарез	3 (12,5%)	1 (5%)	10 (26,3%)	0 (0%)*	15 (51,7%)	4 (28,5%)

Примечание. Достоверность межгрупповых различий на уровне  $(\chi^2 - 16,572; p < 0,001)$

При детальном обследовании пациентов, после перенесенного церебрального инсульта выявлено, что в составе очаговой симптоматики превалировал двигательный дефицит, как парезы и параличи центрального генеза. Как видно из табл.1, в обеих группах пациентов чаще отмечен правосторонний гемипарез (57,8% ГИ и 70,3% ИИ) при левосторонней локализации очага. Ограничение движения в левых конечностях отмечались в 13 (54,1%) и 17 (85%) случаях соответственно. ( $\chi^2 - 16,572; p < 0,001$ ). Тетрапарез, как тяжёлый двигательный дефект, зафиксирован чаще у детей с обополушарной локализацией очага, при геморрагических инсультах в 51,7% случаев.

Анализ неврологического дефицита в различных периодах инсульта у

детей показал, клинические синдромы и симптомы заболевания в восстановительном периоде заболевания протекали тяжелее. Так, самым частым проявлением неврологического дефицита в раннем восстановительном периоде при ГИ, было сочетание синдрома двигательных нарушений (79,6%), псевдобульбарного (72,4%) и судорожного синдрома (69,4%), проявлявшиеся парезами и параличами конечностей, трудностью глотания, а также судорогами. Что касается пациентов группы ИИ, преобладающими клиническими синдромами в комбинации с вышеуказанными, были синдромы поражения лицевого нерва (70,2% и 66,6%) в раннем и позднем восстановительном периодах. Динамическое наблюдение за пациентами в периоде остаточных явлений, то есть через 2 и более лет после перенесенного церебрального инсульта, показало ожидаемое наличие очагового моторного неврологического дефицита в обеих исследуемых группах (100% и 96,7%).

Постинсультная эпилепсия структурного генеза, для которой ОНМК стало пусковым механизмом, наблюдалась у каждого третьего пациента в остаточном периоде заболевания. Оценка речи и её нарушений требовала проведения классифицируемости по периодам развития у детей грудного возраста. Так, в наших исследованиях элементы задержки речевого развития были выявлены у детей до шести месяцев в раннем восстановительном периоде заболевания при ГИ в 1,6% случаев и при ИИ в 8,3% случаев, что касается детей от шести месяцев до года, задержка предречевого развития наблюдалась при 13,5% случаев и при ИИ 14,2 % случаев в позднем восстановительном периоде заболевания. Помимо того, нами выявлена поздняя реализация синдрома речевых нарушений в виде афазии и дисфазии, чаще у детей дошкольного и школьного возраста в остаточном периоде перенесенного церебрального инсульта в 38% случаев при ГИ и в 35,4% при ИИ соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о преобладании моторного дефицита во всех периодах заболевания, особенно стойкого двигательного дефицита в остаточном периоде инсультов у детей, что свидетельствует о необходимости введения ранней реабилитации пациентов при планировании терапевтических мероприятий на ранних этапах заболеваемости.

В ходе научно-исследовательской работы 93 пациентам была применена шкала динамической оценки неврологических исходов моторной и когнитивной сферы в раннем/позднем восстановительном и остаточном периодах инсульта (международная шкала PSOM-NSE). Средний возраст пациентов составил – 36,9 (10,5; 48,0) месяцев (Me-медиана, Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>-межквартильный размах), с последствиями церебрального инсульта. Двигательные нарушения у всех обследованных, отмечались по типу: монопарез у 4 (4,3%), гемипарез у 79 ( 84,9%) и тетрапарез у 10 (10,8%) пациентов.

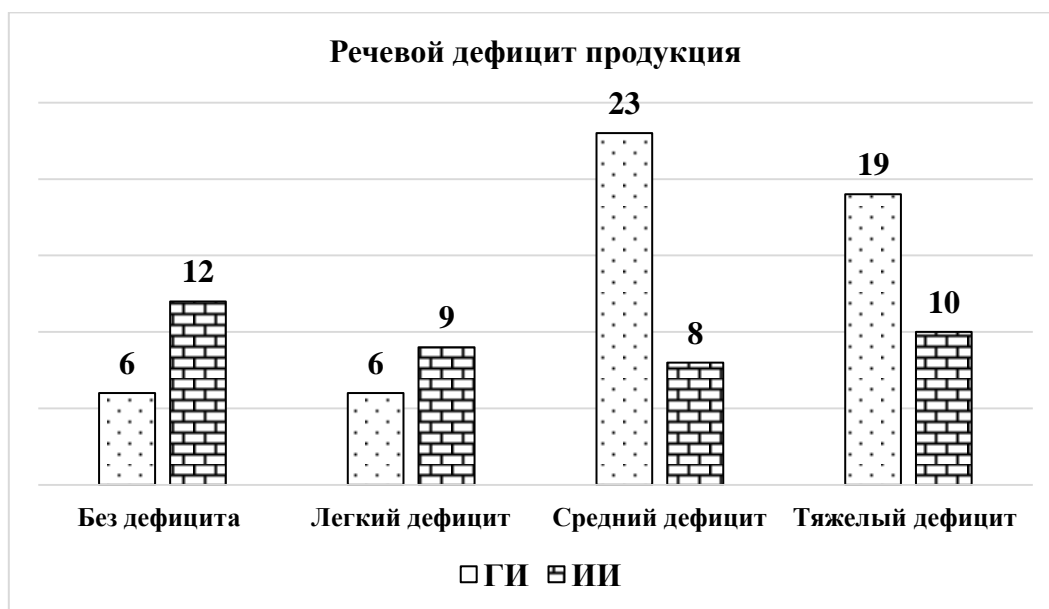
При помощи международной шкалы исходов детского инсульта PSOM-SNE (Pediatric Stroke Outcome Measure) произведена оценка в пяти сферах (левый и правый сенсомоторный дефицит, нарушение речевой продукции, нарушение понимания речи, когнитивные или поведенческие нарушения).

Так, использование шкалы исходов в сенсомоторной сфере по PSOM-SNE,

выявило отсутствие сенсомоторного дефицита всего у 1 пациента, перенесшего ишемический и одного пациента, перенесшего геморрагический инсульт. Легкий сенсомоторный дефицита был определен у 8 пациентов с геморрагическими и у 6 пациентов с ишемическим инсультом. Умеренный сенсомоторный дефицит обнаружен в 32 случаях у пациентов с геморрагическим инсультом, в 22 случаях у детей с ишемическим инсультом.

Тяжелый сенсомоторный дефицит наблюдался у 13 пациентов с геморрагическим инсультом, также у 10 пациентов с ишемическим инсультом.

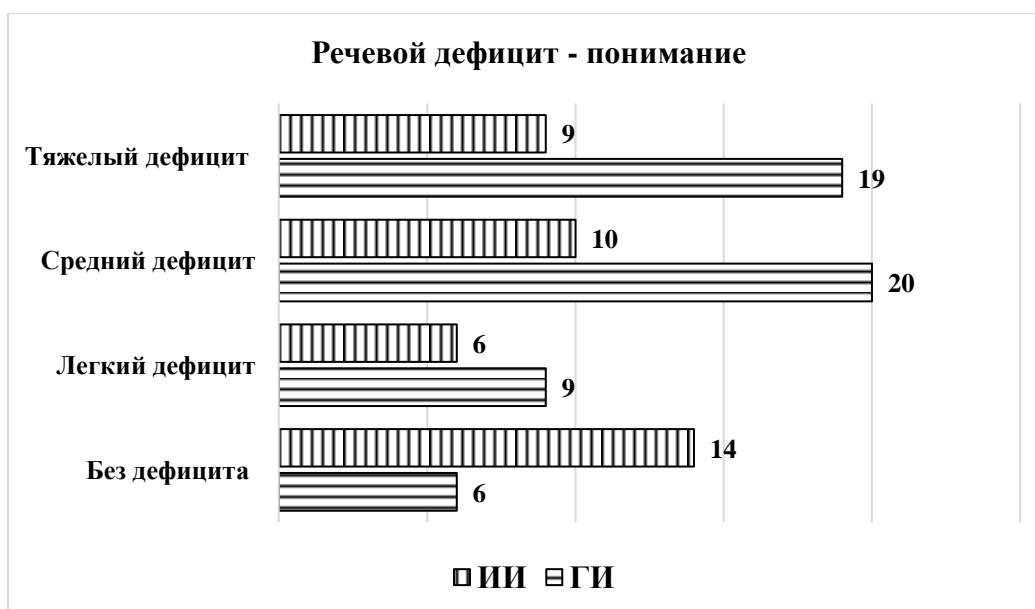
При анализе речевого дефицита (продукция или воспроизведение речи), следует обратить внимание на умеренную (у 23 случаях) и тяжёлую (19 случаях) дефицитарность в группе пациентов с геморрагическим инсультом (рис.2). Следует отметить, что у 12 детей в группе ишемических инсультов нет дефицита в воспроизведении речи и у оставшихся пациентов выявлено одинаковое количество случаев с легким, средним и тяжёлым речевым дефицитом.



**Рисунок 2.** Исходы речевого дефицита (продукция) по типу инсульта

При оценке речевого дефицита (понимание) был выявлен более грубый дефицит у 19 пациентов с геморрагической катастрофой с превалированием моторной и сенсомоторной афазиями (рис.3). Кроме того, в 6 случаях с геморрагическим инсультом - без дефицита речи в понимании, что говорит о благоприятном исходе заболевания в речевой сфере.

Что же касается ишемических инсультов, картина оценки исходов по шкале аналогична речевому дефициту – продукция.



Примечание. Достоверность межгрупповых различий на уровне  $\chi^2 = 8,507$   $df = 3$ ,  $p=0,03$

**Рисунок 3.** Исходы речевого дефицита (понимание) по типу инсульта

В процессе корреляционного анализа была выявлена умеренная положительная связь на высоком уровне значимости между речевым дефицитом (понимание) и речевым дефицитом (продукция (исключения дизартрия)) -  $\chi^2 = 5,258$   $df = 2$ ,  $p=0,15$ .

Анализируя когнитивный и поведенческий дефицит по шкале PSOM-SNE, нужно отметить, что в обоих исследуемых группах (при ГИ – в 15 и ИИ – в 22 случаях) превалировал средний или умеренный дефицит данных сфер.

Влияние когнитивного дефицита на нарушения речи, как продукции, так и понимания показал умеренную положительную связь на высоком уровне значимости  $\chi^2 = 5,258$   $df = 2$ ,  $p=0,15$  значит, чем выше когнитивный дефицит у детей с инсультом, тем выше уровень дефицита.

Таким образом, у детей с церебральными инсультами по геморрагическому типу, согласно результатам шкалы исходов, был выявлен более грубый дефицит в сенсомоторной, когнитивной и поведенческой сферах, оцениваемый как средний и более тяжёлый дефицит с превалированием моторной и сенсомоторной афазий. По сравнению с геморрагическими инсультами при ишемическом инсульте дефицитарность соответственно носила менее выраженный характер.

Для верификации диагноза, а также выявления структурных изменений геморрагического и ишемического церебрального инсульта, 166 (86%) больным основной группы ( $n=193$ ), проводились МРТ/ КТ исследования в различных периодах заболевания. Чаще всего преобладало наличие кистозной дегенерации на МРТ в 37,6% у детей с ГИ и 31,5% с ИИ. Согласно нашим результатам, МРТ и КТ признаки в зависимости от вида инсульта статистически достоверно отличались, а именно: выявлено наличие геморрагий ( ГИ - 41%; ИИ - 1,3%  $\chi^2=38,353$   $p<0,001$ ), участки глиоза (ГИ-5,1%; ИИ-17,1%-  $\chi^2 =7,447$   $p<0,006$ ), ишемия (ГИ–6,83%; ИИ-17,1%  $\chi^2=5,009$   $p<0,025$ ), энцефаломалация ( ГИ-2,5%; ИИ-13,1%;  $\chi^2=8,231$   $p<0,004$ ), рубцово-атрофические изменения (ГИ-6,83%; ИИ-17,1%  $\chi^2=5,009$   $p<0,025$ ), гипогенезия мозолистого тела (ГИ-5,1%;

ИИ-0%  $\chi^2=4,022$   $p<0,045$ ). В процессе статистического анализа между видами инсульта и локализацией очагов по долям головного мозга, выявлено многоочаговое поражение головного мозга, достоверность межгрупповых различий на уровне  $p < 0,05$ . Стоит подчеркнуть о частом поражении височного отдела головного мозга при ГИ в 10,2% случаев и ИИ-13,1%, причём чаще - левосторонней локализации.

Анализ зависимости вида инсульта и поражённой зоны кровоснабжения по данным МРТ показал, что преобладало поражение смешанного бассейна кровоснабжения в 29 (24,7%) случаях при ГИ и 22 случая (28,9%) при ИИ. Что касается, стороны поражения, то чаще преобладала левосторонняя локализация (32,47 ГИ; 35,5% ИИ).

При анализе клинических исходов церебральных инсультов у детей мы сфокусировали своё внимание на взаимосвязи степени клинических исходов от следующих параметров: пола, возраста в момент инсульта, вида инсульта и поражённой стороны головного мозга. Выявлено, что среди детей, с тяжёлыми исходами церебральных инсультов, а именно, наличием в невростатусе геми/тетрапарезов в сочетании с тяжёлой резистентной постинсультной эпилепсией, чаще встречались в группе с ГИ 51 (43,5%) в сопоставлении с ИИ 30 (39,4%). Среднетяжёлое течение инсульта среди пациентов также преобладало в группе пациентов с ГИ в 56 случаях (29%) и средний возраст больных в момент инсульта составлял 6,3+ 1,4 мес. Как при тяжёлом, так и при среднетяжёлом случаях, чаще всего наблюдалась левосторонняя локализация очага. В группе больных с лёгким течением церебральных инсультов среди пациентов, средний возраст которых -10,9+ 5,6мес, превалировали дети с ИИ (12 наблюдений - 6,2%) в сопоставлении с пациентами ГИ (10 наблюдений - 5,1%).

Наиболее тяжело (у 51 пациентов – 43,5%) церебральных инсультов протекала в группе с ГИ по сравнению с наиболее благоприятным течением ИИ у детей (12 наблюдений - 6,2%). По всей вероятности, предиктором неблагоприятного исхода церебральных инсультов у детей является поражение обоих полушарий головного мозга в момент сосудистой катастрофы.

Нами проводилось сравнение нейрорадиологических структурных изменений после перенесенного церебрального инсульта с результатами международной шкалы PSOM-SNE. Была проведена оценка по шкале оценки исходов церебральных инсультов у 93 детей (PSOM-SNE) по четырём сферам, в восстановительном и остаточном периодах заболевания. Полученные нами результаты нейровизуализации, выполненные в восстановительном и остаточном периодах заболевания, имели в большинстве случаев характер многоочагового поражения головного мозга по данным МРТ. Так, у пациентов с наиболее часто встречающимся умеренным и выраженным когнитивным дефицитом согласно применявшейся шкале (в 35,1% и 30,4% случаях), имело место поражение более диффузного характера с вовлечением лобно-теменно-височных отделов головного мозга. Если говорить о прогнозе заболевания в данных случаях, то можно предположить неблагоприятный когнитивный исход

заболевания ( $\chi^2=39,136$ ,  $p=0,062$ ). У пациентов с изолированным очагом поражения в лобной, височной или затылочной долях по шкале оценки исходов инсульта дефицит в когнитивной сфере не отмечался, что может свидетельствовать о высокой адаптивной и компенсаторной способности детей раннего возраста.

При анализе результатов сенсомоторного дефицита по шкале и монодолевых структурных изменений головного мозга на МРТ, чаще всего (в 9,2% случаях) выявлено сочетание поражения теменной доли и сенсомоторного дефицита, что является предиктором благоприятного исхода заболевания в анализируемой сфере.

В отношении функции воспроизведения речи по шкале PSOM-SNE ( $\chi^2=40,704$ ,  $p=0,044$ ), следует отметить, что при тяжёлых нарушениях речи (понимание и воспроизведение) с одинаковой частотой у 11 (39,2%) пациентов встречалось лобно-теменно-височное поражение головного мозга на магнитно-резонансной томографии больных с церебральным инсультом. А также, необходимо подчеркнуть, что изолированное поражение в височных и теменных отделах среди пациентов с минимальными нарушениями речи (воспроизведение и понимание) по данным шкалы не наблюдалось. Таким образом, самым частым вариантом во всех четырёх сферах неврологического дефицита является поражение лобно-теменно-височной доли головного и мозга и может считаться предиктором неблагоприятного исхода церебральных инсультов у детей.

В четвертой главе диссертации «**Значение вариантов полиморфизма генов MTHFR (C677T), MTR (A2756G), MTRR (A66G) в диагностике инсультов у детей**» приведены результаты молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов фолатного цикла A2756G MTR, A66G MTRR и C677T MTHFR у детей с церебральными инсультами геморрагического и ишемического типа. Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий (руководитель, профессор Каримов Х.Я.) НИИ гематологии и переливания крови МЗРУз.

При анализе частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма A2756G гена MTR в основной группе больных детей частота А аллеля составляет 76,7%, G аллеля – 23,3%; при этом минорный G вариант встречается незначимо чаще среди детей с ГИ (27,2%), чем с ИИ (18,2%) без статистически значимых различий от популяционной группы и между собой. В группе с ГИ гомозиготы AA составляют 52,6%, гетерозиготы - 40,4% и гомозиготы GG – 7%, в группе с ИИ – 63,6, 36,4 и 0%, соответственно. При этом во всех группах наблюдается соответствие распределения генотипов РХВ ( $\chi^2<3,841$ ;  $p> 0,05$ ). Также в группе с ГИ наблюдается умеренное генное разнообразие  $H_{exp}=0,396$  ( $0,3 < H_{exp} < 0,4$ ) и оптимальный уровень избытка гетерозигот,  $D^*=0,019$ , в группе с ИИ отмечено относительно низкое генное разнообразие  $H_{exp}=0,298$  ( $0,2 < H_{exp} < 0,3$ ) и высокий уровень избытка гетерозигот,  $D^*=0,222$ .

При анализе частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма A66G гена MTRR в основной группе статистически значимо чаще, чем в популяционной группе ( $p=0,006$ ), встречается минорный аллель G, 23,8%,

частота А аллеля составляет 76,2%. Значимость достигнута ( $p=0,002$ ) за счет высокой частоты G варианта у больных детей с ИИ (28,4%). Среди детей с ГИ встречаемость минорного аллеля также выше, чем в общей популяции, 20,1%, но различия незначимы ( $p=0,106$ ). При сопоставлении частот аллелей между группами больных детей статистически значимых различий не обнаружено. В группе с ГИ гомозиготы АА составляют 61,4%, гетерозиготы - 36,8% и гомозиготы GG – 1,8% без значимых различий от общей популяции, тогда как в группе с ИИ, где частоты генотипов соответствуют 50,0, 43,2 и 6,8%, выявлены статистически значимые отличия: меньше гомозигот ( $p=0,004$ ), но больше гетерозигот AG ( $p=0,012$ ) и гомозигот GG ( $p=0,015$ ). При этом во всех группах наблюдается соответствие распределения генотипов РХВ ( $\chi^2 < 3,841$ ;  $p > 0,05$ ).

При анализе частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма С677Т МТНFR в основной группе больных детей частота С аллеля составляет 75,7%, Т аллеля – 24,3% без значимых отличий от общей популяции ( $p=0,055$ ); в группе с ГИ минорный Т вариант также встречается незначимо чаще ( $p=0,244$ ), составляя 21,9%. Но среди больных детей с ИИ выявлено значимое распространение полиморфного варианта Т по сравнению с контрольной выборкой - 27,3% ( $p=0,036$ ), что привело к значимому увеличению числа гомозигот ТТ – 6,8% ( $p=0,025$ ), но увеличение доли гетерозигот (40,9%) и уменьшение доли гомозигот СС (52,3%) значимым не оказалось. При этом в основной группе и среди детей с ИИ наблюдается соответствие распределения генотипов РХВ ( $\chi^2 < 3,841$ ;  $p > 0,05$ ).

Среди детей с ГИ распределение генотипов значимо не отличалось от популяционной выборки, составляя 56,1% СС, 43,9% СТ и 0% ТТ, но различия наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов в группе достигли статистической значимости,  $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,034$ , и эти различия опосредованы в основном отсутствием гомозигот по минорному Т аллелю, тогда как при частоте 0,22 полиморфного варианта ожидаемая частота ТТ гомозигот соответствует 0,048.

Для исследования влияния полиморфизмов генов фолатного цикла на риск развития ГИ и ИИ у детей узбекской популяции были рассчитаны статистические характеристики возможной ассоциации носительства А2756G MTR, А66G MTRR и С677Т МТНFR с данными заболеваниями. Как оказалось, патогенез развития инсультов у детей узбекской популяции не связан с изменением функциональной активности фермента МТR фолатного цикла из-за полиморфизма А2756G: А против G OR=0,90, 95%CI: 0,57–1,43,  $p=0,65$ . Не выявлено ассоциации и между определенным генотипом и риском инсульта: при АА OR=0,94, 95%CI: 0,54-1,63,  $p=0,81$ ; при AG OR=1,02, 95%CI: 0,58-1,79,  $p=0,95$ ; при GG OR=2,14, 95%CI: 0,32-12,12,  $p=0,38$ .

Далее представлены результаты оценки влияния полиморфизма А66G гена MTRR на риск развития инсультов (табл.2). Выявлена статистически значимая ассоциация между носительством G минорного аллеля данного полиморфизма и инсультами (OR=2,03, 95%CI: 1,21–3,38;  $\chi^2= 7,44$ ,  $p=0,006$ ).

При этом AG генотип увеличивает риск развития заболевания более чем в 2 раза (OR=2,11, 95%CI: 1,15–3,84;  $\chi^2= 6,0$ ,  $p=0,01$ ), тогда как АА генотип обладает значимым протективным эффектом (OR=0,45, 95%CI: 0,25–0,81;

$\chi^2=7,26$ ,  $p=0,007$ ). Для GG генотипа не показано значимого влияния на риск развития инсультов ( $p=0,094$ ).

Таблица 2.

**Ассоциативная связь между полиморфизмом A66G гена MTRR и риском развития инсультов у детей узбекской популяции**

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	OR	95% CI:	$\chi^2$	p-value
Основная группа (n=101)	A	0,49	0,30–0,82	<b>7,44</b>	<b>0,006*</b>
	G	2,03	1,21–3,38		
	AA	0,45	0,25–0,81	7,26	0,007
	AG	2,11	1,15–3,84	<b>6,0</b>	<b>0,01*</b>
	GG	5,47	0,60–50,29	2,8	0,094
Геморрагический инсульт (n=57)	A	0,61	0,33–1,12	2,61	0,106
	G	1,64	0,90–3,01		
	AA	0,55	0,28–1,10	2,91	0,088
	AG	1,8	0,89–3,62	2,74	0,097
	GG	2,23	0,14–36,66	0,33	0,56
Ишемический инсульт (n=44)	A	0,39	0,21–0,71	<b>9,64</b>	<b>0,002*</b>
	G	2,58	1,40–4,75		
	AA	0,35	0,17–0,72	<b>8,29</b>	<b>0,004*</b>
	AG	2,59	1,21–5,53	<b>6,26</b>	<b>0,012*</b>
	GG	10,64	1,05–107,4	<b>5,92</b>	<b>0,015*</b>

Примечание. Достоверность межгрупповых различий на уровне \* ( $p < 0,05$ )

Как оказалось, изменение ферментативной активности MTRR за счет полиморфизма A66G, как самостоятельный фактор риска, не связано с риском ГИ у детей узбекской популяции, для аллельной модели G против A OR=1,64, 95%CI: 0,90–3,01;  $\chi^2=2,61$ ,  $p=0,106$ . Носительство G минорного аллеля статистически значимо увеличивает риск ИИ у детей в 2,6 раз (OR=2,58, 95%CI: 1,40–4,75,  $p=0,002$ ), как и для гетерозигот. У гомозигот GG шанс развития данного заболевания возрастает более 10,6 раз (OR=10,64, 95%CI: 1,05–107,4;  $\chi^2= 5,92$ ,  $p=0,015$ ), тогда как гомозиготный генотип AA проявляет протективный эффект на развитие ИИ (OR=0,35, 95%CI: 0,17–0,72,  $p=0,004$ ).

При анализе данных по влиянию снижения ферментативной активности MTHFR из-за полиморфизма C677T на риск инсультов у детей в основной группе больных и отдельно в группе с ГИ не выявлено ассоциативной связи данного полиморфизма: для аллельной модели T против C OR=1,6, 95%CI: 0,99–2,60,  $p=0,055$  и OR=1,4, 95%CI: 0,79–2,49,  $p=0,244$ , соответственно. Во всех рассмотренных моделях (доминантной, рецессивной, гетерозиготной) различия частот генотипов по полиморфизму между популяционной выборкой и основной группой больных детей не имеют статистической значимости ( $\chi^2 < 3,841$ ,  $p > 0,05$ ). Такая же ситуация наблюдается и в группе детей с ГИ, что исключает полиморфизм C677T гена MTHFR как самостоятельный фактор риска ГИ у детей узбекской популяции.

В группе с ИИ наоборот показано влияние данного полиморфизма: статистически значимо шанс развития ИИ при носительстве минорного T



аллеля увеличивается почти в 2 раза (OR=1,88, 95%CI: 1,04–3,39, p=0,036).

Для ТТ гомозигот показатели ассоциации не достигли статистической значимости (OR=9,26, 95%CI: 0,92–93,44,  $\chi^2=2,147$  p=0,143), возможно из-за малого размера выборки (44 ребенка).

Таким образом, полиморфизмы A66G MTRR (OR=2,58, 95%CI: 1,40–4,75; p=0,002) и C677T MTHFR (OR=1,88, 95%CI: 1,04–3,39; p=0,036) без гендерных различий являются значимыми независимыми факторами риска развития ИИ у детей узбекской популяции, при этом риска развития данного заболевания увеличивается в 2,6 и 1,9 раз. Также показано, что полное отсутствие полиморфизма A66G MTRR у ребенка (гомозиготный генотип AA) почти в три раза уменьшает риск развития ИИ у него (OR=0,35, 95%CI: 0,17–0,72, p=0,004). В группе с ИИ оказался важным и третий ген фолатного цикла MTR с полиморфизмом A2756G, при этом дикий тип полиморфизма встречается чаще среди мальчиков (OR=3,50, 95%CI: 1,13–10,75, p=0,004), что доказывает влияние гендерных различий на патогенез заболевания.

Проведенные исследования среди больных с ГИ показали четко, что как самостоятельный фактор риска гипергомоцистеинемия не влияет на развитие ГИ у детей узбекской популяции, что скорее всего связано с основной причиной ГИ: нарушение формирования сосудов. Дальнейший сравнительный анализ двух групп больных детей с ГИ и ИИ еще раз подтвердил наличие различий в патогенезе этих двух видов инсульта, при этом, как оказалось, гомозиготы ТТ полиморфизма C677T MTHFR, для которых отмечено более грубое снижение функции, статистически значимо встречаются чаще среди больных детей с ИИ по сравнению с ГИ ( $\chi^2=3,89$ ; p=0,048), подтверждая значимость гипергомоцистеинемии для развития ИИ. Кроме этого, в группе детей с ГИ носителей 1, 2 и/или 3 полиморфизмов одновременно оказалось меньше (75,4%), чем в группе с ИИ (88,7%), но без значимых различий.

Результаты наших исследований еще раз показывают важность полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла (A2756G MTR, A66G MTRR и C677T MTHFR), поскольку возникающие вследствие этого нарушения фолатного цикла являются независимыми факторами риска в развитии ИИ у детей, повышая вероятность риска данного заболевания в 2-3 раза.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-неврологическая картина перенесенных церебральных инсультов у детей зависит от возраста ребенка, вида, типа и периода инсульта, а также от поражения области сосудистого бассейна. У детей с геморрагическими инсультами в среднем пик заболеваемости приходился на -2,06 мес, а при ишемических инсультах – 14,05 мес.
2. У детей с геморрагическим типом церебрального инсульта, согласно результатам шкалы оценки исходов инсульта (PSOM-SNE) был выявлен более грубый дефицит в сенсомоторной, когнитивной и поведенческой сферах. При ишемическом инсульте дефицит носил менее выраженный характер. Оцениваемый как средний и более тяжёлый речевой дефицит с

превалированием моторной и сенсорной афазий наблюдался при ГИ в 77,7% случаев.

3. При сравнительном анализе клинической оценки по шкале исходов инсульта у детей и локализации очага на МРТ/КТ головного мозга самым частым вариантом неврологического дефицита во всех четырёх сферах является поражение лобно-теменно-височной доли головного мозга, что может считаться предиктором неблагоприятного исхода церебральных инсультов, формирующим инвалидизацию больных детей.

4. Результаты молекулярно-генетических исследований по определению полиморфизма генов фолатного цикла (A2756G MTR, A66G MTRR и C677T MTHFR) у детей показали отсутствие их влияния на развитие ГИ в узбекской популяции.

5. Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла (A2756G MTR, A66G MTRR и C677T MTHFR) приводят к его нарушениям, являясь независимым фактором риска в развитии ИИ у детей с повышенной вероятностью риска данного заболевания в 2-3 раза. Более высокая статистическая значимость ( $\chi^2=3,89$ ;  $p=0,048$ ) отмечена при полиморфизме C677T MTHFR.

**SCIENTIFIC COUNCIL NO. DSc.04/30.12. 2019.Tib.31.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF  
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

---

**TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

**NAZAROVA SADOKAT ODILOVNA**

**CLINICAL - GENETIC FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF  
CEREBRAL STROKE IN CHILDREN**

**14.00.13 – Neurology**

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

**TASHKENT – 2020**

**The subject of the doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2018.1.PhD/Tib569.**

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

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is available on the web-site of the Scientific Council ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) and on Informational-educational portal «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific advisor:** **Shamansurov Shaanvar Shamuratovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Madjidova Yakutkhan Nabiyevna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Muratov Fakhmitdin Khayritdinovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Samarkand State medical institute**

The defence of the doctoral dissertation will be held on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council No. DSc.04/30.12. 2019.Tib.31.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./Fax: (+99871) 268-17-44), e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

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

The abstract of dissertation was distributed on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020.  
(Registry record №. \_\_\_\_ dated «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020.)

**Kh.A. Akilov**  
Chairman of the scientific council on award scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**N.N. Ubaydullaeva**  
Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, associate professor

**B.G. Gafurov**  
Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD thesis)

**The aim of the research** to study the clinical, genetic aspects and evaluate the outcomes of the consequences of cerebral strokes in children based on a comprehensive analysis.

**The tasks of the research** are:

to study clinical and neurological features in different periods of cerebral stroke in children, taking into account anamnestic, etiological data and age characteristics;

to assess motor and cognitive impairment in children after cerebral stroke using scales (PSOM-Pediatric Stroke Outcome Measure);

to analyze structural and functional changes in correlation with neurological status by identifying neuroradiological features and determining their information content in children, depending on the type of cerebral stroke;

to conduct a comparative analysis of the results of molecular genetic studies to determine the polymorphism of folate cycle genes (A2756G MTR, A66G MTRR and C677T MTHFR) between different types of stroke in children in the Uzbek population

**The object of the research** were 193 children in the age from 21 day of life to 18 years old who were hospitalized in the Urban Children's Clinical Hospital № 1, in the early / late recovery and residual periods of cerebral stroke from 2017 to 2019.

**Scientific novelty of the research** is as follows:

revealed a clinical and neurological picture of cerebral stroke in children, depending on the age of the child, the type of stroke and its prescription, as well as the interest of a particular vascular pool;

for the first time, a pediatric cerebral stroke outcome assessment scale (PSOM-SNE) was used to detect lesions in a specific area of the central nervous system (sensory-motor, cognitive, speech) and predict disease in children in the recovery and residual periods of cerebral stroke;

for the first time in Uzbekistan, in children with cerebral stroke were determined the molecular genetic features of the pathogenesis and risk of developing of the disease, it was found that the presence of A66G MTRR and C677T MTHFR polymorphisms without gender differences are significant independent risk factors for ischemic stroke in children of the Uzbek population.

**Implementation of the research results.** The scientific results on predicting the outcome of stroke in children were introduced in the form of guidelines “A modified scale for assessing the outcomes of cerebral stroke in children” in the practice of healthcare, was developed (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-d/88 dated July 8, 2020). This recommendation made it possible to predict in a timely manner the outcomes of cerebral stroke in children, as well as to determine the prevalence of one of the possible dominant deficits in the sensorimotor, speech, cognitive and behavioral spheres, based on this, to draw up a correct and differentiated selection for timely therapeutic intervention;

the results of scientific research on the clinical and genetic characteristics of the pathogenesis of cerebral strokes in children have been introduced into health care practice, in particular, in the clinic of the Tashkent Pediatric Medical Institute and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-z/126 of 23 October 2020). The results of the implementation made it possible to accelerate and improve the accuracy of predicting unfavorable outcomes in children with cerebral stroke, as well as to initiate preventive measures in a timely manner.

The implementation results made it possible to predict the outcome of cerebral stroke in children in a timely manner, as well as to determine the prevalence of one of the possible dominant deficits in the sensorimotor, speech, cognitive and behavioural spheres, based on this to make the correct and differentiated selection for timely therapeutic intervention.

**The structure and the volume of dissertation.** The dissertation is presented on 111 pages consisting of introduction, four chapters, a conclusion and a list of references.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Nazarova S.O., Tulyaganova N.M., Shamansurov Sh.Sh., Shadybekova O.B., Nasimov S.T. Hemorrhagic stroke in children: link between clinic-anamnestic data and hemostasis // European Science Review. Vienna.-2016.-№5-6.- P.124-127. (14.00.00 - №19)
2. Назарова С. О., Туляганова Н.М., Саидазизова Ш.Х. Картина гемостаза в различные периоды геморрагического инсульта у детей // Вестник Ташкентский медицинской академии. – Ташкент, 2016. - №4 - С. 120-123. (14.00.00 - №13)
3. Nazarova S.O., Tulyaganova N.M., Shamansurov Sh.Sh., Saidazizova Sh.H. Hemorrhagic Stroke in Infancy: Risk Factors and Short-Term Outcome // American Journal of Medicine and Medical Sciences. –USA. -2017. - № 7(1) – P. 20-24. (14.00.00 - №2)
4. Назарова С.О., Шамансуров Ш.Ш. Динамическая оценка исходов моторной и когнитивной сферы в восстановительном периоде инсульта у детей // Педиатрия - Ташкент, 2017. -№2 – С.75-78. (14.00.00 - №16)
5. Назарова С.О., Шамансуров Ш.Ш., Саидазизова Ш.Х. Клинико-нейросонографические параллели внутричерепных кровоизлияний/геморрагий у детей раннего возраста // Медицинская визуализация – Москва, 2018 год. - №6 – С.116-122. (14.00.00 - №78)
6. Назарова С.О., Шамансуров Ш.Ш. Клинические особенности и молекулярно-генетические механизмы развития церебральных инсультов у детей // Биомедицина ва амалиёт - Ташкент, 2019 год. - №4 - С.116-128. (14.00.00 - №24)
7. Назарова С.О., Шамансуров Ш.Ш., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Влияние носительства полиморфизмов генов фолатного цикла на риск развития инсультов в узбекской популяции // Нейрохирургия и неврология детского возраста – Санкт-Петербург, 2019. - № 2–3 (60–61) – С.44-52. (14.00.00 - №90)
8. Назарова С.О., Шамансуров Ш.Ш., Саидазизова Ш.Х., Туляганова Н.М., Усманова П.Т. Идентификация перинатальных инсультов: анализ причинно-следственной связи // Неврология – Ташкент, 2020. - №1 (81) – С.18-20 (14.00.00 - №4)

**II бўлим (II часть; part II)**

9. Шамансуров Ш.Ш., Саидазизова Ш.Х., Назарова С.О. Причинно-следственные связи кистозной дегенерации головного мозга при инсульте у детей // Сборник материалов “V Юбилейный балтийский Конгресс по детской неврологии, Россия, Санкт-Петербург. - 2015. С. 395

10. Шамансуров Ш.Ш., Саидазизова Ш.Х., Туляганова Н.М., Назарова С.О. Гематологические факторы риска у детей грудного возраста, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу // XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Давиденковские чтения». Россия, Санкт-Петербург. - 2015. С. 290-291.
11. Шамансуров Ш.Ш., Туляганова Н.М., Назарова С.О. Анализ эпилептических приступов у детей, перенесших инсульт // Сборник материалов конференции «Эпилептология в системе нейронаук». – СПб., 2015. – С.184.
12. Саидазизова Ш.Х., Туляганова Н.М., Назарова С.О. Характер геморрагического инсульта у детей раннего возраста // VI Балтийский конгресс по детской неврологии Сборник тезисов. Санкт-Петербург.- 2016. С.364-365
13. Саидазизова Ш.Х., Шамансуров Ш.Ш., Гулямова М.К., Назарова С.О. К манифесту ишемического инсульта у детей раннего возраста // VI Балтийский конгресс по детской неврологии Сборник тезисов. Санкт-Петербург. -2016. С.310-311
14. Шамансуров Ш.Ш., Туляганова Н.М., Назарова С.О., Насимов С.Т. Оценка тяжести состояния и прогноза острых геморрагических инсультов у детей раннего возраста // Материалы конференции анестезиологов и реаниматологов Узбекистана, Бухара. – 2016. С. 248-249
15. Назарова С.О., Шамансуров Ш.Ш., Саидазизова Ш.Х., Туляганова Н.М. Роль генетического фактора в развитии церебрального инсульта у детей // “Актуальные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний”. Узбекистан, Ташкент. – 2016. С.98
16. Shamansurov Sh.Sh., Saidazizova Sh.H., Tulyaganova N.M., Nazarova S.O. The analysis of indicators of haemostasiogramm at children with a hemorrhagic stroke // ICNC Amsterdam.-2016. Stoke P.158.
17. Tulyaganova N.M., Nazarova S.O., Samadov F.N., Abduyaminova Z.D. Some aspects of neuro-psychological development in children with post-stroke epilepsy // 11<sup>th</sup> Asian and Oceanian epilepsy congress. Hong Kong. -2016. P. 174.
18. Shamansurov Sh.Sh., Tulyaganova N.M., Nazarova S.O., Usmanova P.T. Long-term functional and cognitive outcomes after pediatric stroke // Abstracts of EPNS 2017 12th European Paediatric Neurology Society Congress, Lyon, France. - 2017, P1-2.
19. Шамансуров Ш.Ш., Саидазизова Ш.Х., Назарова С.О., Туляганова Н.М. Сопоставимость шкалы PSOM-SNE (Pediatric Stroke Outcome Measure) и данных МРТ в оценке исходов детского инсульта // VII Балтийский конгресс по детской неврологии. Россия, Санкт-Петербург. -2017. С.67.
20. Саидазизова Ш.Х., Туляганова Н.М., Назарова С.О., Усманова П.Т. Современные особенности в диагностике инсульта у детей // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции



«Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребёнка, достижения и перспективы» Бухара. – 2018. С.207-208.

21. Шамансуров Ш.Ш., Назарова С.О., Туляганова Н.М. Ценность генетических маркёров в идентификации генеза детских инсультов // Научно-практический журнал Неврология №4(80), Ташкент. - 2019 год. С. 167.
22. Шамансуров Ш.Ш., Назарова С.О. Модифицированная шкала оценки исходов церебральных инсультов у детей: методические рекомендации, Ташкент, 2020. – 22 с.

Автореферат «\_\_\_\_\_» журнали таҳририятида  
таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро  
мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 231.

Гувоҳнома № 10-3719  
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.  
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.