

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

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

МИРЗАЕВА ДИЛНОЗА ФАРХАДОВНА

ОИВ ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДА АСАБ
ТИЗИМИ ЗАРАРЛАНИШИНИНГ КЛИНИКАСИ ВА
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДИАГНОСТИКАСИНИНГ ЎЗИГА ХОС
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.13-Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА (PhD) ДОКТОРИ
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мирзаева Дилноза Фархадовна

ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларда асаб тизими зарарланишининг клиникаси ва дифференциал диагностикасининг ўзига хос хусусиятлари..... 3

Мирзаева Дилноза Фархадовна

Особенности клиники и дифференциальной диагностики поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей..... 23

Mirzaeva Dilnoza Farkhadovna

Features of the clinic and differential diagnosis of lesions nervous system in HIV-infected children..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 47

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

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

МИРЗАЕВА ДИЛНОЗА ФАРХАДОВНА

ОИВ ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДА АСАБ
ТИЗИМИ ЗАРАРЛАНИШИНИНГ КЛИНИКАСИ ВА
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДИАГНОСТИКАСИНИНГ ЎЗИГА ХОС
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.13-Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА (PhD) ДОКТОРИ
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2019.2.PhD/Tib922 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Шамансуров Шаанвар Шамуратович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Садикова Гулчехра Кабуловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ашуров Зарифжон Шарифович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси 51- уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси 51- уй. Тел./факс: +99871268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2021 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. Дунёда одам иммунтанқислиги вируси (ОИВ) жаҳон соғлиқни сақлаш тизимининг асосий муаммоларидан бири бўлиб, дунё аҳолисининг барча қатламларини қамраб олган. Бирлашган миллатлар ташкилотининг (БМТ) ОИВ UNAIDS қўшма дастурига кўра «...эпидемиянинг бутун даврида глобал 78 миллион ОИВ-инфекцияси ҳолатлари, 2019 йилда дунёда 38 миллион ОИВ билан хасталанганлар ва улардан 1,8 миллионини эса – 15 ёшгача бўлган болалар ташкил қилган...»¹. Иммун тизим зарарланиши билан бирга ОИВ асаб тизими хужайраларига ҳам таъсир қилади. Дунёнинг турли мамлакатларида «...ОИВ инфекция кечиши клиник хусусиятлари асосан оппортунистик касалликларнинг табиатига, турига ва кечишига боғлиқлиги муҳим ҳисобланади...»². Ушбу хасталикнинг асоратларини олдини олиш ва касалликни самарали даволаш тизимини амалга ошириш бугунги кунда соҳа ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Дунёда ОИВ инфекцияси билан хасталанган болаларда асаб тизими зарарланишининг клиникаси ва дифференциал диагностикасининг ўзига хос хусусиятларини баҳолашни такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ОИВ инфекцияси билан хасталанган болаларда клиник-анамнестик маълумотларни баҳолаш; касаллик босқичи ва юқиш йўлларида боғлиқ ҳолда неврологик статусни баҳолаш; асаб тизими зарарланиш даражаси қиёсий ташҳисоти нейрофизиологик параметрларини аниқлаш, давони оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда. Асаб тизими зарарланиши симптомларини касаллик босқичига ва юқиш йўлларида боғлиқ ҳолда болаларда ОИВ инфекцияда асаб тизими зарарланиши қиёсий-ташҳисот мезонларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, турли юқумли ва соматик касалликларни ташҳислаш, олдини олиш ва даволашга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташҳислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»³ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар ОИВ билан хасталанган болалар орасида асаб тизими зарарланишининг дифференциал ташҳислашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш натижасидаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

¹ Global AIDS Update, UNAIDS, 2019 йиллик ҳисоботлари

² Lauren N.Bowen, Bryan Smith, et al. HIV-1 associated opportunistic infection: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Review// Nat Rev Neuro. 2016 Oct 27; №12, Vol.11, P.662-674.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2016 йил 2 ноябрдаги ПҚ–2650–сон «Ўзбекистонда 2017-2020 йилларда оналик ва болалиқни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 25 январидagi ПҚ–3493–сон «Ўзбекистон Республикасида одамнинг иммун танқислик вируси томонидан чақириладиган касалликларни тарқалишига қарши таъсир тизимини келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъриёв-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда нерв тизимини зарарланишини тарқалганлиги, клиник хусусиятлари, диагностикаси ва даволашни оптималлаштириш масалалари кенг ёритилган, жумладан инфекцияни юқиш йўлини эътиборга олган ҳолда оппортунистик инфекциялар турини, патогенез механизмларини ва ҳавф омилларини аниқлашга қаратилган (Цинзерлинг В.А., 2014; Cohen S., Ter Stege J.A., 2015; Wagner GA, Chaillon A, Liu S, et al. 2016). ОИВ-инфекцияси билан касалланган болаларда 70-80% ҳолда асаб тизими зарарланиши, ўткир ости ОИВ-энцефалитни клиник кўринишлари бир қатор ишларда кўрсатилган (Valcour V., Chalermchai T., 2012; Williams D.W., Calderon T.M., 2013; Tauber S.C., Staszewski O., 2016). Болаларда перинатал ОИВ-инфекциясининг юқишини асосий ҳавф омилларидан бўлиб онадаги вирус юкламанинг юқори даражаси ва жиддий иммуносупрессия ҳолати бўлиб ҳисобланган (Gomez C., Archila M., 2009; Cohen S., Caan M., 2016;). Шунингдек, ОИВ билан касалланган болаларда бош миёни МРТ сида оқ модданинг ўчоқли зарарланишлари кўрсатилган (Клаус З., Стефан Х., 2009; Ackermann C, Andronikou S., 2014; Hoare J., Fouche J.P., 2015;).

ОИВ-инфекциясининг болалардаги полиморф клиник кўринишлари, юқиш йўлини эътиборга олган ҳолда оппортунистик инфекциялар: герпетик, цитомегаловирус инфекцияси, токсоплазмоз, хламидия, уреоплазма ва микоплазма инфекциялари билан зарарланиш аниқланган (Субханова Н.Р., 2007). Педиатрик ОИВ-инфекцияси масалалари (Ким О.В., 2012) болаларни парвариш қилишда мультидисциплинар ёндашувни жорий этишга бағишланган. ОИВ инфекция кечишининг клиник, иммунологик ва вирусологик ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, ОИВ билан зарарланган болалар ҳаёти сифатини яхшилашга қаратилган ташхислаш ва терапевтик тадбирлар мажмуаси такомиллаштирилган (Худайкулова Г.К., 2018).

Жаҳон ҳамжамиятининг ОИВ инфекция ва унинг оқибатларига қарши курашга қаратилган улкан саъй-ҳаракатлари ва ушбу соҳада мавжуд бўлган катта ютуқларга қарамай, ОИВ инфекцияли болаларда касаллик юқиш йўлини эътиборга олган ҳолда асаб тизими зарарланиш даражасини аниқлашга бағишланган илмий тадқиқотлар долзарб бўлиб қолмоқда. ОИВ да болалар асаб тизимини бирламчи ёки иккиламчи зарарланиши, клиник-неврологик хусусиятлари, эрта ташхислаш, ОИВ инфекцияси билан хасталанган болаларда асаб тизими зарарланиши эрта ташхисоти кетма-кетлиги ва қиёсий ташхисотига ёндашувларни такомиллаштиришни тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институти илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Асаб тизимининг перинатал шикастланиши» (2014-2018 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ОИВ инфекцияси билан зарарланган болаларда касаллик босқичи ва юқиш йўллариغا боғлиқ асаб тизими зарарланиши клиник-неврологик хусусиятларини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ОИВ инфекцияси билан касалланган болалар касаллик босқичи ва юқиш йўллариغا боғлиқ ҳолда клиник-анамнестик маълумотларини баҳолаш;

ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларда ОИВ инфекция клиник босқичи ва юқиш йўллариغا боғлиқ неврологик статус баҳолаш;

болаларда ОИВ инфекцисида асаб тизими зарарланиши ташхисоти ва қиёсий ташхисотида нейрофизиологик параметрлар (ЭЭГ, ЭМГ ва бош мия МРТ)ни баҳолаш;

асаб тизими зарарланиши симптомларини касаллик босқичига ва юқиш йўллариغا боғлиқ ҳолда болаларда ОИВ инфекцияда асаб тизими зарарланиши қиёсий-ташхисот мезонларини ишлаб чиқиш билан қиёсий баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти республика Вирусология илмий - текшириш институти клиникаси бўлимида ОИВ инфекцияси билан касалланган бир ёшдан 16 ёшгача 118 нафар болалар ва назорат гуруҳига эса 1-сон шаҳар болалар клиник шифохонасининг неврология бўлимида 23 нафар ОИВ инфекцияси бўлмаган болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қон намуналари, нейрофизиологик текширувлар намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-неврологик, лаборатор, нейровизуализацион, нейрофизиологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларда клиник-неврологик белгиларининг кўриниши ва кечиши ОИВ-инфекциясининг босқичига,

касалликнинг юқиш йўлига ва оппортунистик инфекциялар турига боғлиқлиги асосланган;

ОИВ инфекциянинг IV клиник босқичида парентерал йўл билан касалланган болаларда ўткир ОИВ-энцефалитлар, ЦМВ ва герпетик энцефалитлар, перинатал йўл билан касалланган болаларда эса периферик нерв тизими зарарланиш синдромлари - БМН нейропатиялари ва дистал симметрик полинейропатиялар устун келганлиги аниқланган;

ОИВ инфекциясини парентерал йўли билан касалланган болаларда неврологик етишмовчилик белгилари ва касаллик кечуви перинатал йўл билан касалланган болаларга нисбатан оғир кечиши исботланган;

илк бор ОИВ инфекцияси билан касалланган беморларда инфекциянинг юқиш йулини эътиборга олган ҳолда асаб тизими зарарланишининг қиёсий ташҳислаш мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

умумий амалиёт шифокори болалардаги зўрайиб боровчи демиелинловчи жараёнга шубҳа қилган ҳолларда, ташхисотни аниқлаш мақсадида ОИВ инфекциясига текшириш тавсия қилинган;

одам иммунтанқислик вируси билан касалланган болаларда клиник-нейрофизиологик текширувлар натижалари амалиёт шифокорларига ўз вақтида неврологик ўзгаришларни аниқлаш ва неврологик давони эрта бошлаш, бу эса ўз навбатида болалар ногиронлигини камайтириш имконини берган;

одам иммунтанқислик вируси билан касалланган болаларда амбулатор ва стационар шароитларда марказий ва периферик нерв системасини зарарланишини ташхисот ва қиёсий ташхисот мезонлари ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, ОИВ инфекцияси билан парентерал ва перинатал йўл билан зарарланган болаларда касалликнинг босқичларини эътиборга олган ҳолда асаб тизими зарарланиши эрта ташхисоти, клиник хусусиятлари, ва қиёсий ташхисотига самарадор ёндашувлар ишлаб чиқишга имкон берган ва олинган маълумотлар болаларда ОИВ-инфекцияда нерв тизими зарарланиши эрта ташхисоти ва қиёсий ташхисотини оптималлаштириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ОИВ билан касалланган болаларда неврологик бузилишларни эрта аниқлаш учун

ишлаб чиқилган кетма-кетлик ўз вақтида ташхислаш, неврологик асоратларни олдини олиш, сонини камайтириш, ҳамда комплекс тиббий-ижтимоий реабилитацияни амалга ошириш ва ОИВ-серопозитив ва серонегатив болаларда марказий ва периферик асаб тизими зарарланиши қиёсий-ташхисот жадвали ушбу муаммоларга замонавий ёндашувларни ишлаб чиқиш, уларнинг ҳаёт сифати ва ижтимоий мослашувининг яхшиланиши билан изоҳланади.

Олинган натижаларининг жорий қилиниши. ОИВ билан зарарланган болаларда асаб тизими зарарланиши клиникаси, ташхисоти хусусиятлари ва қиёсий ташхисоти бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«ОИВ билан зарарланган болаларда асаб тизими зарарланиши эрта ташхисоти» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-д/150-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ОИВ-инфекцияси билан касалланган болаларда марказий ва периферик асаб тизими зарарланишини ўз вақтида ташхислаш ҳамда комплекс тиббий-ижтимоий реабилитацияни амалга оширишга имкон берган;

ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларда асаб тизими зарарланишини эрта ташхислаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, ОИТС билан курашиш маркази хузуридаги ихтисослаштирилган юқумли касалликлар клиникаси ҳамда Самарқанд вилояти ОИТС билан курашиш маркази хузуридаги ихтисослаштирилган юқумли касалликлар шифохоналарнинг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 12 ноябрдаги 8н-з/151-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижалари клиник амалиётга жорий қилиниши орқали ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларда нерв тизими зарарланишини нохуш оқибатларини тезлик билан олдиндан баҳолаш ҳамда неврологик асоратлар сонини камайтириш ва болаларда касаллик оқибатида ногиронлик даражасини камайтириш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 109 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Болаларда ОИВ инфекцияси муаммосига замонавий карашлар**» деб номланган биринчи бобда хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг шарҳи келтирилган. ОИВ билан хасталанган болаларда асаб тизими зарарланиши эпидемиологик, патогенетик ва клиник хусусиятлари ёритилган. Лаборатор ўзгаришларнинг илмий асосланган маълумотлари ҳамда ОИВ-билан зарарланган болаларда оппортунистик инфекциялар илмий асосланган маълумотлари келтирилган. ОИВ инфекцияли болаларни даволашда ЭЭГ, ЭМГ ва МРТ натижалари тасвирланган ҳамда мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Шахсий материалларнинг умумий тавсифи ва тадқиқотнинг асосий усуллари**» деб номланган иккинчи бобда клиник материалнинг умумий тавсифи, замонавий ташхисот усуллари, нейровизуализацион, лаборатор текширувлардан фойдаланиш билан бирга тасвирланган. Ушбу тадқиқот асосида ОИВ инфекция билан 141 нафар бемор проспектив текшируви қўйилган. Ҳаммаси бўлиб 1 ёшдан 16 ёшгача бўлган ОИВ инфекция билан 141 бемор текширилган, улардан 118 (66%) болалар «ОИВ инфекция» ўрнатилган ташхиси билан, қиёсий гуруҳни эса 23 (34%) ОИВ-серонегатив «Лейкоэнцефалопатия» ташхиси бўлган болалар ташкил қилди. Текширилганлар бирламчи бемор ёки 2007 йилдан 2010 йилгача Вирусология ИТИ ходимлари, ҳамда ТошВМОИ болалар неврологияси кафедраси ва №1 шаҳар клиник болалар шифохонаси неврологлари назорати остида бўлганлар.

Тадқиқотнинг мақсадидан келиб чиққан ҳолда ЖССТ клиник таснифи асосида беморларга турли клиник босқичларга ажратилган. Демак, касаллик клиник белгилари I босқичда бўлмаслигини эътиборга олиб, шу клиник босқичи ҳеч бир болада аниқланмади. II клиник босқич 10 (8,5%) беморда, III клиник босқич - 56 (47,5%), IV клиник босқич эса - 52 (44,1%) ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларда ўрнатилган.

Қўйилган вазифаларга боғлиқ барча беморлар қуйидаги гуруҳларга бўлинган. **1-гуруҳга** 78 (66,1%) парентерал зарарланган болалар киритилган. **2-гуруҳни** перинатал йўл билан зарарланган 40 (33,9%) ОИВ зарарланган болалар ташкил этди.

1-жадвал

Гуруҳларда текширилган болаларнинг демографик кўрсаткичлари

	1 гуруҳ (=78)		2 гуруҳ (=40)		3 гуруҳ (=23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-3 ёш	25	32,1	18	45,0	6	26,2

4-7 ёш	44	56,4	16	40,0	12	52,1
8-16 ёш	9	11,5	6	15,0	5	21,7
Эркак	55	70,5	18	45,0	9	39,1
Аёл	23	29,5	22	55,0	14	60,9

1 гуруҳда неврологик кўринишлар манифестацияси 4-7 ёшдаги (56,4%) болаларда (1-жадвал) устунлик қилган, чунки парентерал йўлда зарарланган кўп болаларнинг анамнезида асоратланган преморбид фон туфайли кўкрак ёшида қон ва унинг препаратлари қуйилган. Шу билан бирга неврологик симптоматика билан 1-3 ёшдаги болаларда 45% ҳолатларда, 4-7 ёшдаги болаларда эса 2-гуруҳда 40% ни ташкил қилди ва бир хил частота билан устунлик қилган, бу эса эрта ёшдаги ОИВ перинатал мулоқотда бўлган болалар организми бир хил заифлигидан далолат беради.

1-гуруҳда ўғил болалар 55 (70,5%) устунлиги қайд қилинган, бу ҳолатни эркак жинсили болаларнинг ҳатто болалик ёшида ҳам заифлиги билан тушунтириш мумкин, 2-гуруҳда эса ишончли фарқ кузатилмади. Ўғил болалар 45%, қиз болалар эса 55% ни ташкил этган. ОИВ инфекциясиз “лейкоэнцефалопатия” болалар гуруҳида қиз болалар устунлигини қайд этилди, ўғил болалар эса – 39,1% ни ташкил қилди.

Беморларда оилавий, эпидемиологик анамнез, соматик ва неврологик статус ўрганилиб, касаллик тарихи бўйича анамнез йиғиш, стандартлар асосида беморлар кўриги ўтказилди. Кўрсатмалар бўйича TORCH инфекцияга қон олинди, кўрсатмаларга мувофиқ фтизиатр, вирусолог томонидан, зарурат бўлганда бошқа тор мутахассислар томонидан маслаҳатлар ўтказилди. Стационар даволанган болаларга умумий қон таҳлили учун периферик қон текшируви (кенгайтирилган шакл) ва CD4 хужайраларга қон текшируви амалга оширилди. Кейинчалик барча болалар амбулатор кузатилди. Қон клиник текшируви Вирусология ИТИ клиник лабораториясида умум қабул қилинган услубда амалга оширилди.

Статистик таҳлил Microsoft Excel 2013 и SPSS 19 (IBM, USA) дастуридан фойдаланиб ўтказилди. Ишда тавсифловчи ва вариацион статистика усуллари қўлланилди. Икки мустақил гуруҳларни таққослаш миқдор кўрсаткичлари учун Вилкоксон-Манн-Уитни нопараметрик мезони, уч мустақил гуруҳлар учун Краскел-Уоллис бўйича вариациялар ранг таҳлили ёрдамида амалга оширилди.

Сифат ўзгаришларини таққослаш учун χ^2 Пирсон мезони ишлатилди, керак бўлганда Йетсинг доимийлик учун тузатиши эътиборга олинди. Бир неча параметрлар таҳлили ҳолатида фарқлар статистик аҳамияти аниқланганда устун (қатор) ларни бирлаштириш натижасида олинган тўрт майдонли пастки жадвалларни таҳлил қилиш ўтказилди.

Натижалар таҳлилини амалга оширишда $p < 0,05$ даги миқдорлар статистик аҳамиятли деб ҳисобланди, гуруҳларнинг кўп сонли жуфт қиёсланишида Бонферонни тузатиши эътиборга олинди.

Диссертациянинг «**ОИВ билан касалланган болаларнинг клиник ва анамнестик текширув натижалари**» деб номланган учинчи бобида оналар

анамнези, ҳомиладорлик ва туғруқ асоратлари, янги туғилган чақалоқнинг туғилгандаги ҳолати, ОИВ инфекцияси билан зарарланган болаларда касаллик босқичи ва юқиш йўллариға боғлиқ клиник-неврологик ўзгаришларининг хусусиятлари ўрганилди.

ОИВ инфекцияси билан зарарланган болаларнинг оналарида анемия (55%), токсикоз (32,5%), ҳомила тушиш хавфи (25%) ОИВ серонегатив оналарға нисбатан ишончли кўпроқ қайд қилинган, бу эса ОИВ-серопозитив оналарда фон касалликларининг мавжудлиги, она ҳомиладорлик вақтида ОИВнинг IV босқичида бўлганлиги билан изоҳланади.

2-гуруҳ болаларнинг оналарида, яъни ушбу ҳомиладорликкача ОИВ зарарланганлар акушерлик анамнезида қуйидагилар аниқланди: 8% ОИВ зарарланган аёлларда 28 ҳафтада ўлик туғиш, 4% аёлда чуқур чала туғилиш оқибатида болалар ҳаётининг биринчи ҳафтасида нобуд бўлиш ҳоллари кузатилган.

Иккинчи гуруҳда гестация муддатининг кам бўлиши 28-37 (27,5% ҳолат) ҳафтасида болалар ишончли кўпроқ туғилган, бу эса зўрайиб борувчи антенатал ҳомила гипоксияси ҳақида далолат беради. 1 гуруҳда бу кўрсаткич 11,5% ни ташкил этган, қиёсий гуруҳда биз кам гестация муддати билан 4,3% туғилиш ҳолатларини қайд қилдик.

Соматик мойиллик ҳар икки гуруҳда намоён бўлиб, 1 ва 2 гуруҳларда анемия билан мос равишда 48,6% ва 50,0%, сепсис (32,5%) ва тез-тез ЎРВИ (30,0%) билан акс этган, улар ОИВ-серопозитив оналарда фон касалликлари ҳамда ҳомила ичи инфекциялари юқори фоизи ҳисобига перинатал зарарланган болалар гуруҳида ишончли юқори учраган. ОИВ инфекция кечишига преморбид фон таъсирини ҳам таъкидлаш зарур. Эрта даврда жаррохлик амалиётлари (ичак тутилиши, туғма пилоростеноз, туғма гидроцефалия) фақат парентерал зарарланган болалар гуруҳида учраган, уларға эрта ёшда жаррохлик аралашувлари амалға оширилган (зарарланиш эҳтимол операция вақтида бўлган). «Соматик наслийлик» таққослаш гуруҳида бошқа гуруҳларға нисбатан ишончли ($p < 0,001$) кам бўлган. Триггер механизми 3 гуруҳда ёпиқ бош мия жароҳатлари бўлган.

ОИВ инфекцияси муҳим хусусияти клиник кўринишларнинг турли манифестацияси ҳисобланади. Тарқоқ лимфаденопатия (75,0%), гепатоспленомегалия (75,0%), бронх-ўпка патологияси (100%) ва диарея (75%) перинатал зарарланган болаларда касаллик II клиник босқичи билан парентерал йўл билан зарарланган болаларға нисбатан ишончли ($p < 0,001$) юқори кузатилган. Тана вазни етишмовчилиги барча босқичларда перинатал зарарланган болалар гуруҳида ишончли юқори ($p < 0,001$) бўлган ва касаллик IV клиник босқичида 100% га етган. Бу маълумотларни 2-гуруҳда болалар туғилганда ишончли кам вазнга эгалиги билан тушунтириш мумкин. 2 гуруҳ болалари вазни секинлик билан қўшган, шу билан бирға 1 гуруҳ болалари касаллик нисбатан тез кечиши сабабли вазн қўшмаган.

Шундай қилиб, ОИВ-серопозитив оналардан туғилган болаларда парентерал зарарланган болаларға нисбатан анча яққол намоён бўлган сустлик кузатилган, у иммунтанқислик натижасида авж олиб, касалликнинг

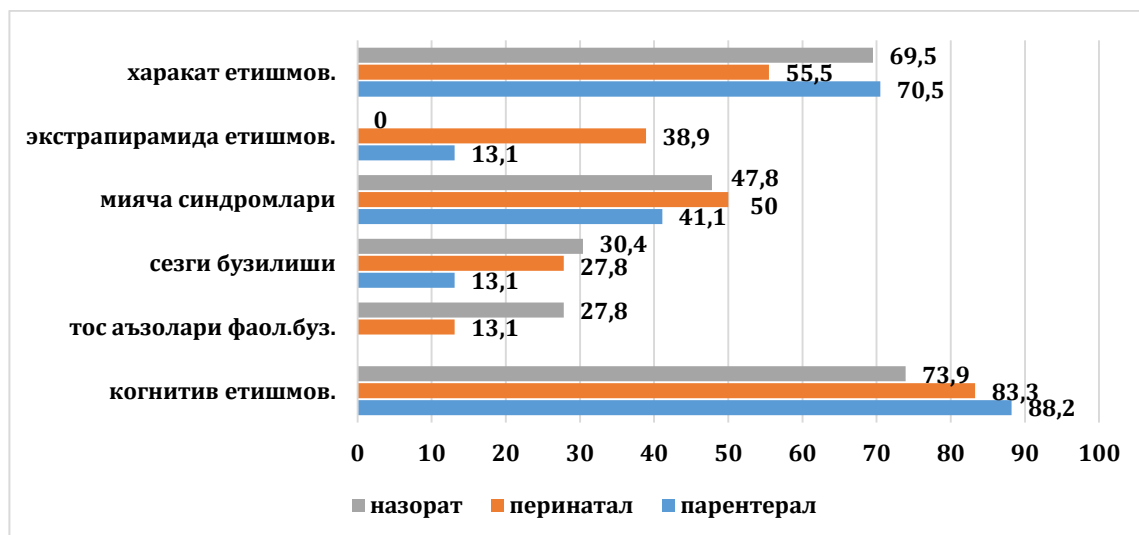
III ва IV клиник босқичларида яққол намоён бўлган. 3 гуруҳда соматик сустлик ишончли паст бўлган, ОИВ инфекциясига хос узок муддатли диарея, ҳарорат, кандидоз ва ҳк. каби симптомлар учрамаган.

Ҳар икки гуруҳда бош мия жуфт (БМЖ) нервлари томонидан II клиник босқичдаги болаларда юз ва тилости нервлари марказий парези кўринишида энгил ўзгаришлар қайд қилинган. Ҳаракат ўзгаришларида пай рефлексларининг ошиши ва уларнинг асимметрияси кузатилган. Жиддий ўчоқли ўзгаришлар кузатилмаган.

ОИВ зарарланган III клиник босқичли болаларга нисбатан 1 гуруҳ болаларида цитомегаловирус этиологияли ўтказилган ўткир энцефалит оқибатида кўрув нервнинг амавроз кўринишида зарарланиши қайд этилган, иккинчи гуруҳдаги болаларда кўриш ўткирлигининг пасайиши ва гемианопсия аниқланган, улар бош мия пўстлоғи энса қисми зарарланиши ҳисобига бўлиши мумкин. Яқинлашувчи страбизм кўринишида кўзни ҳаракатлантирувчи нерв зарарланиши 2 гуруҳда ишончли кўпроқ – 22,2%, узоклашувчи страбизм – парентерал зарарланган болаларда 10,5% ҳолатда кузатилган, бу бош миянинг бирламчи - ОИВ ёки иккиламчи - оппортунистик инфекциялар оқибатида органик зарарланишидан далолат беради.

Бурун-лаб бурмалари асимметрияси ва тил девиацияси VII ва XII жуфт бош мия нервлари марказий зарарланишидан далолат бериб, 2 гуруҳ беморларида ишончли кўпроқ кузатилган ва ҳақиқатдан перинатал даврда бу гуруҳ беморлари юқори заифлиги ҳақида далолат беради.

Юқиш йўлларига боғлиқ ОИВ инфекцияси III клиник босқичдаги болаларда ҳаракат тизимининг таҳлил натижалари, оёқ ва қўлларда мушаклар тонусини спастик типда ошиши - пирамидал етишмовчиликни кўрсатди ва касаллик барча босқичларида бир хил частота билан учраб, жараён авж олиши билан ошиб борди. Мушак тонуси пасайиши унинг ошишига нисбатан ишончли кўпроқ (II клиник босқич) кузатилган ва IV клиник босқичга келиб кўпайган, ва шунга мос равишда 1 гуруҳда – 55,8%, иккинчи гуруҳда – 61,2%. Дистония аломатлари 1 гуруҳда ишончли юқори бўлган ва энг юқори частотаси касаллик III клиник босқичида – 15,7% қайд қилинган.



1-расм. Неврологик танқисликни IV клиник босқичда гуруҳлараро учраш частотаси

Экстрапирамидал бузилишлар гипотоник-гиперкинетик синдром, юз, оёқ-қўллар миоклониялари, тремор кўринишида мажбурий ҳаракатлар ривожланиши билан 2 (5,2%) болада III клиник босқичда ва 1 гуруҳда касаллик IV клиник босқичда 13,1% ҳолатларда намоён бўлган.

Мияча зарарланиши динамик атаксия кўринишида (1-расм) касаллик эрта босқичларида, ҳам 1, ҳам 2 гуруҳда қайд қилинган, унда касаллик III клиник босқичда энг юқори фоизи кузатилган, координация тизими эрта зарарланишини тасдиқлайди. Бошида беморлар нозик ҳаракатларни бажаришда ноқулайлик сезган, манзилга аниқ йуналтира олмаслик, интенцион тремор кузатилган, кейин динамик атаксия белгилари юзага келган. Бир беморда статик атаксия ҳолати мустақил юра олмасликни юзага келтирган.

Айтиш лозим-ки, парестезия ва гипестезия кўринишида сезувчанлик бузилиши III клиник босқич билан 1 гуруҳда 4 (10,5%) беморда, IV клиник босқичда 7 беморда намоён бўлган, бу 13,1% ни ташкил этган. Иккинчи гуруҳда сезувчанлик бузилиши фақат касалликнинг кеч босқичларида (IV босқич) қайд қилиниб, бу кўрсаткич 27,8% ни ташкил этган.

Вегетатив ўзгаришлар тери қопламлари мармарсимонлиги, гипергидроз, дистал гипотермия, терморегуляция бузилиши, АБ ва пульс лабиллиги билан намоён бўлган. Улар ҳар икки гуруҳда касалликнинг III клиник босқичдан деярли бир хил даражада намоён бўлган. Ушбу кўринишлар вегетатив нерв тизими сегмент усти соҳаларининг зарарланишини далолатидир.

Беморларда тос аъзолари фаолиятининг бузилишларини ҳам қайд қилиш зарур: марказий типда тос бузилишлари фақат касаллик тарқоқ босқичда 1 гуруҳда – 5,9%, иккинчи гуруҳда – 5,6% ҳолатда кузатилган. Ҳар икки гуруҳда тос бузилишлари периферик типда ишончли кўп кузатилган. Демак, 1 гуруҳда бундай беморлар сони 3 (8,8%) ни ташкил қилган, иккинчи гуруҳда 4 (22,2%) беморда кузатилган. Ушбу ҳолат перинатал йўл билан зарарланган болаларда асаб тизими периферик қисмини зарарланишга мойиллигидан далолат беради.

III клиник босқичда гуруҳлараро когнитив функцияларда ишончли фарқ бўлмаган. 1 гуруҳдаги болалар сони 24 (63,2%) ни ташкил этган, 2 гуруҳдаги болаларда ушбу кўрсаткич 66,6% ни ташкил қилган. Болалар мактаб ёшидаги тенгқурларидан орқада қолган, ўқишга қизиқиши йўқолган, эрта ёшдаги болалар янги кўникмаларни эгаллашдан тўхтаган. IV клиник босқичда когнитив бузилишлари бўлган болалар ишончли ошган ($p>0,001$), аммо гуруҳлараро ишончли фарқ кузатилмаган, чунки парентерал зарарланган 30та (88,2%) болада ва перинатал зарарланган 15 (83,3%) болада когнитив бузилишлар аниқланган. Айтиш жоиз-ки, ОИВ-инфекцияси билан зарарланган болалар ота-онасида болалар неврологига мурожаат қилишига сабаб кўпгина ҳолларда рухий ва нутқ ривожланиши орқада қолиши бўлган.

Болаларнинг асосий гуруҳида (30%) мотор ва рухий (аввало - нутқ) функциялар ривожланиши орқада қолиши устунлик қилган. Уларни текшириш учун биз психологик тестлар ўтказдик. Биз томонимиздан рухий ва нутқ

ривожланишини баҳолаш «Бу расмларда нима етишмайди?», «Бу ерда нима ортикча?» каби идрок тестларини ва нутқ ривожланиши даражасини аниқлаш учун «Сўзларни айт» тестини қўлаб амалга оширилди, улар 1 гуруҳдаги 55% болаларда диққат, фикрлаш, мантиқ бузилиши мавжудлиги аниқланди.

Неврологик кўринишлар семиотикасини шартли равишда функционал ва органикга бўлиш мумкин. Функционал ўзгаришлар ҳар икки гуруҳларда (перинатал ва парентерал гуруҳлар) касаллик II клиник босқичига хос бўлди, II клиник босқичда ишончли фарқлар бўлмаган, шикоятлар, клиник тавсиф ва неврологик синдромлар функционал характерга эга бўлди, болаларда ўчоқли симптомлар кузатилмади.

ОИВ энцефалопатияси иккала гуруҳ беморларида кузатилди ва ўткир ости кечувга хос бўлди.

ОИВ билан касалланган 118 боладан биз 44 (37,2%) ни танлаб олдик, уларга CDC мезонлари бўйича «Ўткир ости ОИВ энцефалит» ташхиси қўйилди. 1 гуруҳда болаларда ОИВ энцефалопатия III клиник босқичда 15 (39,5%) беморда, IV клиник босқичда 17 (50,0%) беморда кузатилди. 2 гуруҳда ОИВ энцефалопатия бир хил миқдорда (8 беморда 44,4%) касалликнинг ҳам III, ҳам IV клиник босқичида қайд қилинди. ОИВ энцефалопатия клиник кўринишлари зўрайиб борувчи когнитив ва ҳаракат бузилишлари билан тавсифланди ва нейровизуализация усуллари билан тасдиқланди.

2-жадвал

Болаларда ўткир ости ОИВ-энцефалитнинг клиник кўринишлари

Зўрайиб борувчи характерга эга неврологик синдромлар	Абсолют кўрсаткичлар	%
Когнитив ўзгаришлар	35	76,0
Нутқдаги ўзгаришлар	38	82,6
Ҳаракат ўзгаришлар	33	71,7
• пирамида	28	60,9
• экстрапирамида	2	4,3
• мияча	3	6,5
Микроцефалия	5	10,8
Гипертензион-гидроцефал синдром белгилар	2	4,3
Тутқаноқ хуружлари	4	8,7

ОИВ энцефалит билан болалар зарарланишининг, асосий неврологик синдромлари зўрайиб борувчи нутқ, рухий ва мотор функцияларининг бузилиши билан ифодаланди. Бунда эътиборни шунга қаратиш керак-ки, ОИВ-зарарланган болалар нафақат янги кўникмаларни эгаллади, балки ўша даврдаги кўникмаларни ҳам йўқотди ҳамда рухий, нутқ ва мотор функцияларда ўзгариш кузатилди (2-жадвал). 35 (76,0%) беморда авж олувчи когнитив бузилишлар кузатилди. Болаларда нутқ бузилишлари ҳам аҳамиятлидир. Нутқ ривожланиши кечикиши 38 (82,6%) беморда ташхисланган. Авж олувчи ҳаракат бузилишлари 33 (71,7%) беморда намоён бўлган, улардан пирамидал етишмовчилик 28 (60,9%) беморда, авж олувчи экстрапирамидал етишмовчилик гиперкинезлар, мушак тонусларида

пластиклик, юриш ўзгариши кўринишида ОИВ-зарарланган 2 (4,3%) болада қайд қилинган, мияча симптоматикаси бизнинг тадқиқотимизда атаксия ва интенцион тремор кўринишида 3 (6,5%) беморда кузатилган. Ўткир ости ОИВ-энцефалит таркибида конвульсив синдром биз томонимиздан 4 (8,7%) беморда қайд қилинган. Хуружлар уч беморда фокал (мураккаб парциал) бўлса, бир беморда эса тарқоқ тоник-клоник хуружлар қайд қилинган.

Шундай қилиб, хулоса қилиш мумкин-ки, ОИВ полиморф неврологик симптоматика билан нейроинфекцион жараённи юзага келтиради. Ўткир ости ОИВ-энцефалит камроқ намоён бўлган клиник кўринишлар полиморфизми ва жумладан, рухий, нуткий ва мотор ривожланишдан ортда қолиш билан тавсифланади.

Ўткир ОИВ энцефалит 1 гуруҳ беморларда III клиник босқичда 1 (5,8%), IV клиник босқичда 3 (8,9%) беморда ривожланди, шу билан бирга 2 гуруҳда биз фақат IV клиник босқичда 1 нафар беморда касалликни кузатдик.

Бевосита инсон иммунтанқислиги вирус келтириб чиқарадиган асаб тизими касалликлари структурасида дистал симметрик полинейропатия алоҳида ўрин эгаллайди. Бизнинг тадқиқотимизда ушбу касаллик перинатал зарарланиш йўли билан 3 ёшдан катта 2 беморда қайд қилинган. Болаларда ушбу касаллик илк кўринишлари ва болалар неврологига мурожаатга сабаб оёқларда оғриқлар ва ҳаракат бузилишлари бўлган. Кейинчалик оёқларда дистал бўлимлари атрофияси кўзга ташланди. Айтиш лозим-ки, бу беморлар антиретровирус даволаш қабул қилмаган.

Нуклеозид нейропатиялар ретровирусга қарши дориларнинг ноҳуш таъсири сифатида бизнинг тадқиқотимизда 2 болада ташхисланган.

Бош мия нервлари ўткир монойропатиялари: парентерал зарарланган болаларда V бош мия жуфт нервлари ва VIII бош мия жуфт нервларининг 5,9% дан VII бош мия жуфт нервининг зарарланиши 11,8% кузатилди. Юз нерви периферик неврити икки беморда йил мобайнида қайталанди ва давомий кечувга эга бўлди. Юз неврити барча ҳолатларида этиологик омил герпес вирус инфекцияси бўлди.

Касалликнинг IV клиник босқичида фақат парентерал зарарланган болаларда эпилептик пароксизмлар 3 (8,8%) болада кузатилди. Мураккаб парциал хуружлар биз томонимиздан 2 (5,9%) беморда қайд қилинган, улар аниэпилептик препаратлар билан тўхтатилган. Бир беморда хуружлар тарқоқ характерда бўлиб ва ўтказилган давога резистентликка эга бўлган.

Болаларда марказий асаб тизими оппортунистик инфекциялари катталарга нисбатан камроқ қайд қилинади. Бизнинг тадқиқотимизда бу кўрсаткич 3,7% ни ташкил этган. Тарқоқ ОГВ-инфекция герпетик менингоэнцефалит кўринишида 1 гуруҳдаги 2 (5,8%) болада касалликнинг ривожланган босқичида ривожланган.

Биз 2 (5,9%) беморда ЦМВ-энцефалит ҳамда 2 (5,9%) беморда герпетик энцефалит кузатдик. Икки касаллик жуда оғир кечди, бу карлик, амавроз ва чуқур органик ўзгаришлар билан ифодаланиб, беморлар ногиронлигига олиб келди. Бунда 2 гуруҳдаги ўткир ЦМВ ва герпетик энцефалит ҳолатлари қайд қилинмагани эътиборни тортди.

3 гуруҳда фақат 2 (8,7%) боланинг қон таҳлилида биз ОГВ IgG кузатдик, ушбу ҳолат сурункали жараёндан далолат берди.

Мия қон айланишининг ўткир бузилиши биз томонимиздан ҳар бир гуруҳдан бир беморда IV клиник босқичда ташхисланди. 1 гуруҳ беморида ўрта мия артерияси ҳавзасида ишемик инсульт 14 ёшда яққол иммуносупрессия фонида юзага келди (CD4 ҳужайралар мутлақ сони 13 бўлди) ва ОИВ-инфекция асосий кўриниши ва болалар неврологига муружаат учун шошилиш сабаб бўлди. Иккинчи гуруҳдаги болада БМҚАЎБ (бош мия қон айланиши ўткир бузилиши) 6 ёшда геморрагик типда қайд этилди.

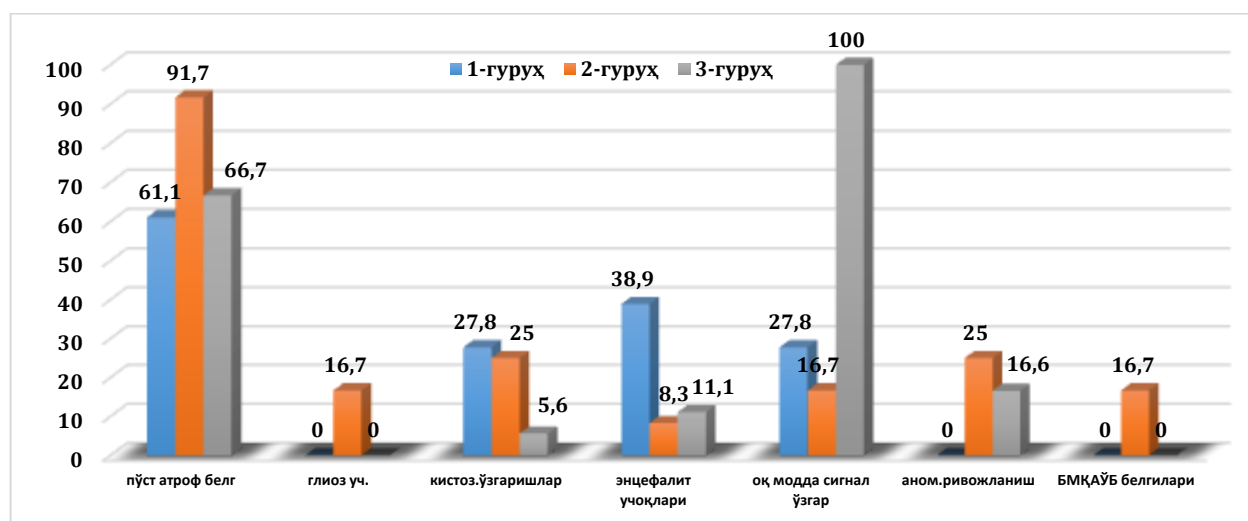
Юқиш йўллариға боғлиқ ОИВ-инфекция неврологик кўринишларининг таҳлилида қайд қилиш мумкин-ки, яққоллиги ва частотаси касаллик босқичига боғлиқ ошиб борган, яъни иммунтанқислик жараёни зўрайиб бориши мобайнида. Бу айниқса, ОИВ III ва IV клиник босқичидаги болаларда кўзга ташланади.

Хулоса ўрнида айтиш мумкин-ки, парентерал йул билан зарарланган болаларда ОИВ нинг клиник кўринишлари яққол ўзгаришлар билан ифодаланиб, анча тажавузкорроқ кечади. Бундай беморларнинг структурасида перинатал йул билан зарарланганларга нисбатан асаб тизими томонидан гетероген ва мультифокал ўзгаришлар хос бўлиб, ҳаёт давомийлиги ҳам анча ккиска бўлиши хусусиятлидир. Ўз ўрнида перинатал контактга эга болаларда демиелинловчи касалликлар билан ва ОИВ-серонегативликка эга болаларга нисбатан кўпинча ривожланиш нуқсонлари, чала туғилиш, кандидоз, тарқоқ лимфаденопатия, гепатоспленомегалия аниқланади.

Диссертациянинг «**ОИВ-инфекциясида асаб тизими зарарланиши ташхисотининг нейрофизиологик ва лаборатор жихатлари**» тўртинчи бобида МРТ-текширувларнинг хусусиятлари ўрганилган, асаб тизими ҳолатини баҳолаш, ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларда касалликнинг босқичи ва юқиш йўллариға боғлиқ топикаси ва қиёсий ташхисоти учун ЭЭГ ва ЭМГ ўтказилган.

Бош мия МРТ текшируви 48 беморга кўрсатма бўйича ўтказилган. Парентерал зарарланиши бўлган болаларда кўпинча биз субарахноидал сатхлари кенгайиши (55,6%), вентрикуломегалия (55,6%) ни кузатдик. 2 гуруҳдаги болаларда ушбу ўзгаришлар учраш частотаси 91,7% ни ташкил этган ва ишончли юқори бўлди ($p > 0,01$). Юқорида кўрсатилган белгилар комбинирланган гидроцефалиядан далолат беради ҳамда мия моддаси глобал атрофияси мавжудлигини тавсифлайди. 5 (27,8%) болада оқ модда ва пўстлок ости тугунларини ўчоқли зарарланишини перифокал шишисиз аниқланди. Тадқиқотимизда перинатал йул билан зарарланган болаларда миелинизацияни секинлашиши 8 (66,7%) болада устунлик қилди, бу ҳомила ичи инфекцияси фонида болаларда морфофункционал етилмаганликни тавсифлайди.

Биз 2 гуруҳ болаларида ишончли юқори бўлган перивентрикуляр глиоз ўзгаришлар (16,7%) ни кузатдик ($p < 0,05$), улар бош мия перинатал зарарланиши билан корреляция қилинди.



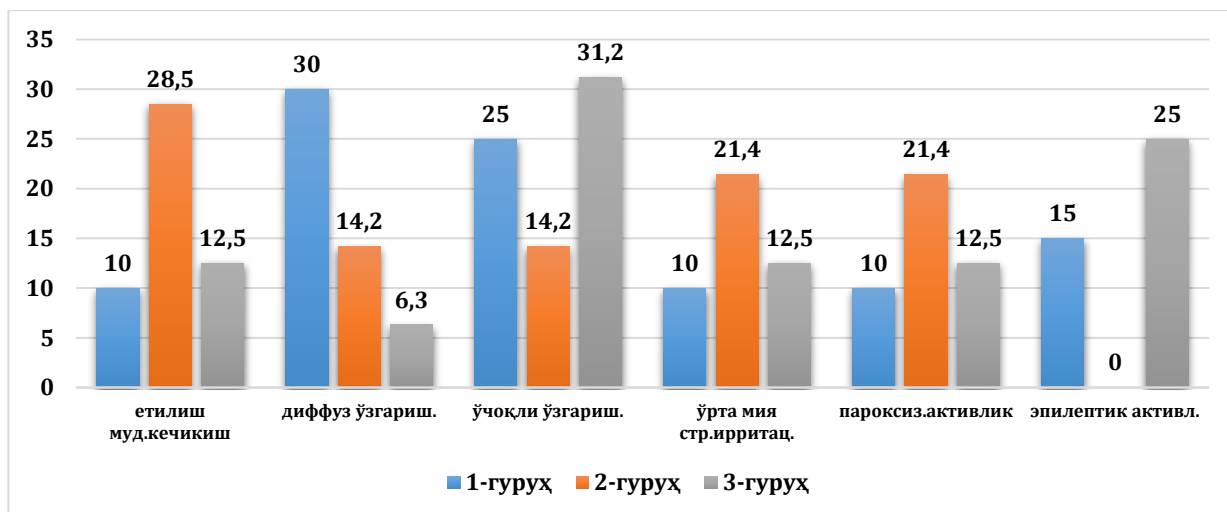
2-расм. Гуруҳлараро болаларда бош мия МРТ хусусиятлари

Мультифокал энцефаломалация ўчоқлари оппортунистик инфекциялар билан зарарланиш белгиси сифатида 1 гуруҳ болаларида ишончли юқори бўлган, улар 16,7% ни ташкил қилди.

Болаларда қиёслаш гуруҳида мияча атрофияси ва дегенерацияси (16,6%) каторида экстрапирамида тизимининг кўпроқ зарарланиши кузатилди, бу ҳолат текширилаётган беморларнинг клиник-неврологик статусидаги ўзига хос ўзгаришлар билан корреляцияланади.

ЭЭГ текшируви парентерал ва перинатал йўл билан зарарланган 30 (22%) текширилган болаларда ҳамда ОИВ-инфекция турли босқичларида ўтказилган.

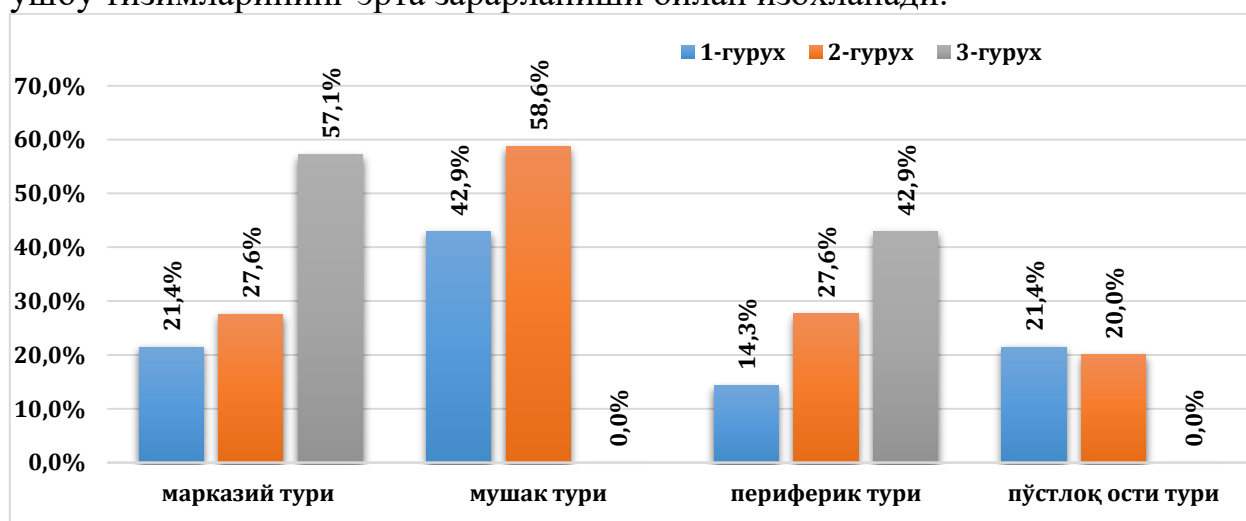
ЭЭГ текширувлар маълумотларини таҳлил қилганда (3-расм) биз қуйидаги натижаларга келдик: кўрсатилишича, касалликнинг III клиник босқичида бемор болаларда неврологик симптоматика яққоллиги ва прогрессивлиги ЭЭГ да ҳам ўз аксини топган. Электроэнцефалографик бузилишлар бу гуруҳ аксарият беморларида биоэлектрик фаоллик мўътадил диффуз ўзгаришлари, ёш ритми шаклланиши ортда қолиши билан намоён бўлган. 70% беморларда ЭЭГ билатерал асимметрияси ва асинхронияси аниқланган ва енгил ҳамда мўътадил оғирликдаги регулятор ва органик генездаги ўзгаришлар кенг диапазони ташхисланган. Ёш меъёри варианты 30% беморда қайд этилган.



3-расм. Текширилаётган гуруҳларда мианинг биоэлектрик фаоллигининг хусусиятлари

ОИВ-инфекцияли болаларнинг IV клиник босқичида олинган ЭЭГ кўрсаткичлари, ОИВ-инфекциясининг II ва III клиник босқичларга нисбатан а бош мия ярим шарлари биоэлектрик фаоллигининг яққолроқ ўзгаришлар қайд қилинди. Ўчоқли ўзгаришлар асосан суст-тўлқинли фаоллик чакнаш билан ифодаланади.

Юзаки ЭМГ текширувлари (4-расм) 50 беморга шикоятлар характерига боғлиқ ҳолда ўтказилган. ОИВ-инфекцияси босқичлари ва юқиш йўллариға боғлиқ ЭМГ таҳлили натижаларига кўра, ОИВ-инфекцияси билан касалланган 1 ва 2 гуруҳ беморларида мушак тип патологияси устунлик қилган. Таққослаш гуруҳида мушак тип патологияси қайд қилинмаган. Таққослаш гуруҳида 57% марказий тип қайд қилинади, бу МАС зарарланишини тавсифлайди ҳамда периферик типда зарарланиш юқори фоизи қайд қилинган (42%). ЭМГ да пўстлоқ ости тип зарарланиши фақат перинатал йул билан касалланган болаларда қайд қилинган, ОИВ-инфекция ушбу тизимларининг эрта зарарланиши билан изоҳланади.



4-расм. Гуруҳлараро юзаки ЭМГ турлари

Касаллик босқичи ва юқиш йўллариға боғлиқ ОИВ билан касалланган болаларда хужайра иммунитетни кўрсаткичларини текшириш ўтказилди.

**ОИВ билан касалланган болаларнинг юқиш йўллари ва касаллик
босқичларини CD-4 хужайра кўрсаткичларига боғлиқлиги**

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ	2 гуруҳ
	CD4 хужайра мутлақ сони	CD4 хужайра мутлақ сони
II босқич	860,1	784,2
III босқич	723,7	832,6
IV босқич	391,5	333,8

CD4-хужайралар мутлақ қийматлари ўзгаришлари анча яққол бўлган (3-жадвал). 2 гуруҳ болаларида ОИВ-инфекция II клиник босқичида 1 мкл да 784,2 ни ташкил этган, III клиник босқичида 1 мкл да 832,6 ва ОИВ IV босқичида болаларда 1 мкл да 333,8 ни ташкил этган (3-жадвал). 1 гуруҳда болаларда ОИВ-инфекция II босқичида CD4 хужайралар танқислиги қайд қилинмаган, мутлақ сони эса 1 мкл да 860,1 ни ташкил қилган (бу кўрсаткичлар меъерий микдорлар чегарасида). Кейинчалик 3-жадвалдан кўринишича, CD4-лимфоцитлар мутлақ ва нисбий микдори аста камайиш бошлади (1 мкл да 723,7) – ОИВ-инфекция II босқичига ва IV босқич (ОИТС) да меъердан 3 марта кам бўлган ва 1 мкл да 391,5 ни ташкил қилган.

CD4-лимфоцитлар даражаси орасида, яъни иммун статус кўрсаткичлари ва ОИВ-инфекция асосий клиник кўринишлари билан ўзаро боғлиқлик ўрнатилган. Кўрсатилишича, ОИВ-энцефалит, зўраючи мультифокал лейкоэнцефалопатия, дистал симметрик полинейропатия ва оппортунистик инфекциялар яққол иммун танқислик ҳолатига мос ҳисобланади.

Шундай қилиб, неврологик симптомлар ОИВ-инфекция босқичига боғлиқ бўлиб, иммун супрессия ривожланиши билан авж олиши кўрсатилган.

ОИВ-зарарланган болаларда қиёсий гуруҳга нисбатан периферик қон кўрсаткичлари таҳлилида анча яққол ва статистик ишончли ўзгаришлар қайд қилинган.

Турли зарарланиш йўллари билан болалар гемограммаси кўрсаткичлари қиёсий таҳлилида кўрсатишича, ОИВ билан зарарланган болаларда қиёсий гуруҳга нисбатан гемограмма кўрсаткичлари анча яққол ўзгаришлари қайд қилинган. Ушбу ўзгаришлар гипохром анемия ва тромбоцитопения кўринишида акс этган, улар ўз навбатида ОИВ-зарарланган болаларда геморрагик синдромларга олиб келади. 1 ва 2 гуруҳлар орасида лаборатор кўрсаткичларда ишончли фарқлар бўлмаган, перинатал контактли болалар гуруҳида тромбоцитопения даражаси ишончли кам бўлган. Қиёсий гуруҳда лейкоцитоз, лимфоцитоз, ЭЧТ сони ошишисиз моноцитлар камайиши кузатилган, бу ушбу гуруҳдаги болаларда аутоиммун жараёнларни тавсифлайди.

Юқорида санаб ўтилган барча маълумотлар асосида бизлар томонимиздан ОИВ-инфекцияси бўлган болаларда асаб тизими зарарланишини юқиш йулига боғлиқ ҳолда қиёсий ташхислаш жадвали ишлаб чиқилди (4-жадвал). Ушбу қиёсий ташхислаш жадвали болани анамнестик маълумотлари, клиник-неврологик маълумотлари ва оппортунистик инфекциялар кўрсаткичларини

ҳисобга олган ҳолда ривожланишнинг ҳар хил бузилишларини ажратиб олишга имкон беради.

4-жадвал

Касалликнинг юқиш йўлига боғлиқлигини фарқини қиёсловчи жадвал

Белгилари	ОИВ инфекцияси мавжуд болалар		ОИВ мавжуд бўлмаган болалар
	Парентерал йул орқали юққанда	Перинатал йул орқали юққанда	Лейкоэнцефалопатиялар
Пайдо бўлиш ёши	Ўртача 4-7 ёш	Бола ёши аҳамиятли эмас	Ўртача 4-7 ёш
Жинси	Аксарияти ўғил болаларда	Аксарияти қиз болаларда	Қиз болаларда кўпроқ
Соматик статус ўзгаришлари	Шкл.босқичдан бошлаб яққолроқ намоён бўлади: диарея, тарқалган лимфаденопатия	II кл.босқичдан бошлаб намоён бўлади	Характерли эмас
Преморбид фон	Анемия, бактериал инфекцияларнинг рецидивлари	Дизэмбриогенез стигмалари, анемия, ЎРВИ, сепсис	Вирусли инфекциялар ва бош мия жароҳатлари
Оппортунистик инфекциялар	ЦМВ и ВПГ IgM (ўткир жараён)	ЦМВ IgG (сурункали жараён), туберкулёз	ЦМВ IgG (сурункали жараён)
Бош мия нервларини зарарланиши	Кўзни харакатлантирувчи нервлар, кўприк-мияча бурчаги нервларини (5,6,7,8 жуфт) периферик парезлари, булбар синдром	Кўзни харакатлантирувчи нервлар, 7 ва 12 бош мия нервларини марказий парези	Кўрув нерви, 7 ва 12 бош мия нервларини марказий парези, псевдобульбар синдром
Ақлий ва нутқий ривожланиш ўзгаришлари	Соматик ўзгаришларни бошланиши билан ривожланади	Эта ёшдан ривожланишдан орқада қолиш аниқланади	Касаллик белгилари авж олишигача/ўчоқли белгилар пайдо бўлгунгача кузатилади ва мутгасил кучаяди
Харакат ва координатор бузилишлар	Марказий характердаги ўзгаришларни устунлиги, спастика ва гиперкинетик синдромларни намоён бўлиши	Марказий турдаги ўзгаришлар билан бир қаторда периферик мотонейроннинг шикастланиши ва координатор симптомларни яққол намоён бўлиши	Хам марказий, хам периферик симптоматика, аксарияти координатор ўзгаришлар ва гиперкинетик бузилишлар билан бошланади
Электроэнцефалографик кўрсаткичлар	Биоэлектрик фаолликнинг диффуз ўзгаришлари, ўчоқли белгилар билан	Бош миядаги тарқалган (диффуз) ўзгаришлар билан бир қаторда биоэлектрик фаолликнинг ўзгариши	Бош миядаги тарқалган (диффуз) ўзгаришлар белгилар характерли
Электромиографик кўрсаткичлар	Мушаклар зарарланишини ифодаловчи ва	Мушаклар зарарланишини ифодаловчи ва	Марказий ва периферик турдаги ўзгаришлар;

	марказий турдаги ўзгаришлар; Демиелинлашувчи тур	марказий турдаги ўзгаришлар; Аксонал тур	Аралаш тури
Бош мия МРТ си	Бош мия ярим шарлари пўстлоғи атрофия белгилари, энцефалит белгилари ва кўплаб энцефаломалаяция ўчоқлари	Бош мия ярим шарлари пўстлоғи атрофия белгиларининг устунлигида қўшимча глиоз ўзгаришлар	Бош мия оқ модда сигналини ўзгариши, мияча атрофияси ва дегенерацияси, демиелинизация ўчоқлари
СД4 - хужайралар	Шкл. босқичдан бошлаб, аста-секин миқдори камайиб боради	Шкл. босқичдан бошлаб миқдори камайиб боради	Миқдор ўзгаришлари бўлмади
Умумий қон тахлили	Анемия, тромбоцитопения, ЭЧТ ошиши	Анемия, яққол тромбоцитопения, ЭЧТ ошиши	Лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитлар миқдорини пасайиши
Касаллик кечиши	Коморбид ҳолатни эътиборга олган ҳолда- оғир кечув	Инфекция интранатал ва постнатал даврларда юққанда- ўрта оғир кечув	Ўрта оғир кечуви, зўрайиб борувчи
Оқибати ва натижаси	Яхши эмас	Антенатал зарарланишда яхши эмас, интранатал ва постнатал нисбатан яхши	Яхши эмас

ХУЛОСАЛАР

1. Болаларда ОИВ инфекцияси тасдиқлангунга қадар текширилувчиларнинг клиник-анамнестик кўрсаткичлари 70% ҳолатларда неврологик етишмовчилик устунлигини кўрсатди. Демиелинловчи жараёнга шубҳа қилинган илк бор мурожаат қилган беморлар ОИВ инфекциясига текширилган ва аксарият ҳолларда лаборатор тасдиғини топган.

2. ОИВ инфекциясининг II клиник босқичида иккала гуруҳда асаб тизимининг зарарланиши функционал кўринишда кечган, III ва IV клиник босқичларга келиб асаб тизими зарарланиш семиотикаси парентерал йул билан касалланган болаларда ўткир ОИВ энцефалитлар (14,5%), ЦМВ ва герпетик энцефалитлар (8,9%) билан, перинатал йул билан касалланган болаларда эса БМН нейропатиялари ва дистал симметрик полинейропатиялар (11,7%) билан ифодаланган.

3. ОИВ инфекциясини парентерал йул билан юқтирган болалар гуруҳида биоэлектрик фаоллик ҳолатини тахлили диффуз ўзгаришлар

устунлигини, перинатал ОИВ гурухида эса, ёш ритмини шаклланишини ортда қолиши билан намоён бўлган. ЭНМГ текширувида парентерал ОИВ да демиелинловчи жараён белгилари, парентерал ОИВ да эса аксонал турдаги ўзгаришлар билан кузатилган.

4. Бош миянинг МРТ текширувида касалликни IV босқичига хос бўлган бош мия оқ моддасини зарарланиши, мультифокал энцефаломалаяция ўчоқлари, кортикал, субкортикал тузилмалар атрофияси, мияча ва мия устун дегенерациялари билан ифодаланди.

5. СД4-хужайралар миқдорини камайиши ОИВ инфекциясида бирламчи (ОИВ туфайли) ёки иккиламчи (оппортунистик инфекциялар) этиологияли касалликлар келиб чиқиш эхтимоли юзага келишини аниқлаш учун мезон бўлиб хизмат қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/03.12.2019.Tib.31.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ИНСТИТУТЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

МИРЗАЕВА ДИЛНОЗА ФАРХАДОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВИЧ-
ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан, за №В2019.2.PhD/Tib922.

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.tipme.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научные руководитель:

Шамансуров Шаанвар Шамуратович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Садикова Гулчехра Кабуловна
доктор медицинских наук, профессор

Ашуров Зарифжон Шарифович
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

**Самаркандский государственный
медицинский институт**

Защита состоится « ____ » _____ 2021 г. в ____ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей по адресу: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, info@tipme.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирован за № ____). Адрес: 100007, г. Ташкент, ул Паркентская, 51. Телефон /факс: (+99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2021 года).

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

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

Б.Г. Гафуров

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. ВИЧ-инфекция (инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека) остаётся одной из главных проблем системы общественного здравоохранения, которая охватывает все слои населения в мире. По данным объединенной программы ООН по ВИЧ UNAIDS, за все время эпидемии глобально зарегистрировано 78 миллионов случаев ВИЧ - инфекции, в 2019 году в мире насчитывалось 38 млн ВИЧ- инфицированных, из них 1,8 млн – дети в возрасте до 15 лет¹. Наряду с поражением иммунной системы, ВИЧ затрагивает и клетки нервной системы. В разных странах мира «...особенности клинического течения ВИЧ-инфекция в основном зависят от возбудителя, течения и вида оппортунистических инфекций...»². Одной из актуальных проблем среди специалистов этой области являются профилактика осложнений и оптимизация лечения данного заболевания.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение особенностей клиники и дифференциальной диагностики поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей. В этой связи проводятся исследования по изучению клинико-анамнестических данных детей с ВИЧ-инфекцией, оценка их неврологического статуса в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции и путей заражения; оценка нейрофизиологических параметров (ЭЭГ, ЭМГ и МРТ головного мозга) в диагностике и дифференциальной диагностике поражений нервной системы, а также оптимизация лечения. Особое значение имеет выявление специфических изменений и информативность методов нейровизуализации у детей в зависимости от стадии заболевания и путей заражения с разработкой дифференциально-диагностических критериев поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции у детей.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по мировым стандартам, диагностики, профилактики и лечения заболеваний нервной системы среди детей определены задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, за счет создания эффективных моделей патронажа поддержание здорового образа жизни и профилактики заболеваний и эффективной диагностики...»³. Данные задачи способствуют сократить частоту инвалидности и показателей смертности среди детей за счет совершенствования и использования современных технологий при разработке профилактических мер, направленных на оптимизацию дифференциальной диагностики и лечения среди детей с поражением

¹ Global AIDS Update, UNAIDS, годовой отчёт за 2019 год.

² Lauren N.Bowen, Bryan Smith, et al. HIV-1 associated opportunistic infection: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Review// Nat Rev Neuro. 2016 Oct 27; №12, Vol.11, P.662-674.

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

нервной системы, ее клинико-диагностических аспектов и течения среди ВИЧ-инфицированных детей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Республики Узбекистан №ПП - 2650 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2017–2020 годы» от 2 ноября 2016 года, №ПП - 3493 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы противодействия распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека в республике Узбекистан» от 25 января 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день в зарубежной литературе широко освещены проблемы распространения, клинических особенностей, диагностики и оптимизации лечения неврологических проявлений у ВИЧ-инфицированных детей, также приводится необходимость изучения видов оппортунистических инфекций, механизмов патогенеза, факторов риска в зависимости от путей инфицирования (Цинзерлинг В.А., 2014; Cohen S., Ter Stege J.A., 2015; Wagner GA, Chaillon A, Liu S, et al. 2016). Встречаемость поражений нервной системы в 70-80% случаев у ВИЧ-инфицированных детей, ранние проявления неврологической симптоматики, клиническая характеристика подострой ВИЧ-энцефалопатии встречаются в нескольких работах (Valcour V., Chalermchai T., 2012; Williams D.W., Calderon T.M., 2013; Tauber S.C., Staszewski O., 2016). У детей, инфицированных перинатальным путём основным фактором заражения были высокая вирусная нагрузка и выраженная иммуносупрессия у матери (Gomez C., Archila M., 2009; Cohen S., Caan M., 2016;). Также у ВИЧ-инфицированных детей на МРТ показаны очаговые поражения белого вещества головного мозга (Клаус З., Стефан Х., 2009; Ackermann C, Andronikou S., 2014; Hoare J., Fouche J.P., 2015;).

В Республике Узбекистан проводились комплексные исследования по изучению видов оппортунистических инфекций в зависимости от путей инфицирования, где у детей раннего возраста встречались герпетические, цитомегаловирусные инфекции, токсоплазмоз, хламидии, уреоплазма и микоплазма (Субханова Н.Р., 2007). Задачи педиатрической ВИЧ-инфекции, внедрение мультидисциплинарного подхода при оказании помощи ВИЧ-инфицированным детям (Ким О.В., 2012) и комплекс диагностических, лечебных и профилактических мероприятий при перинатальной ВИЧ-

инфекции у детей (Худайкулова Г.К., 2018), где не осязаны проблемы поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей.

Несмотря на огромные усилия мирового сообщества, направленные на борьбу с ВИЧ-инфекцией и его последствиями, а также имеющиеся существенные достижения в данной области, целый ряд вопросов до сих пор остается спорным и неясным, требуя дальнейшего изучения. В связи с этим совершенствование подходов к ранней диагностике и дифференциальной диагностике поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей актуально и практически значимо.

Связь работы с государственными программами или тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполняется по плану НИР кафедры неврологии детского возраста, ТашиУВ.

Цель исследования: является изучение клинических особенностей неврологических проявлений поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей с разработкой дифференциально-диагностических критериев в зависимости от стадии заболевания и путей заражения.

Задачи исследования:

изучить клиничко-анамнестические данные детей с ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии ВИЧ и от путей инфицирования;

изучение неврологического статуса у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции и путей заражения;

оценить нейрофизиологические параметры (ЭЭГ, ЭМГ и МРТ головного мозга) в диагностике и дифференциальной диагностике поражений нервной системы при ВИЧ-инфекции у детей;

дифференцированная оценка симптомов поражения нервной системы в зависимости от стадии заболевания и путей заражения с разработкой дифференциально-диагностических критериев поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции у детей.

Объектом исследования явились 118 ВИЧ-инфицированных детей от 1 года до 16 лет, которые находились на стационарном лечении в клинике республиканского научно-исследовательского института Вирусологии, контрольную группу составили 23 ребёнка без ВИЧ-инфекции, находившиеся в 1- Городской клинической детской больнице, в отделение неврологии.

Предметом исследования явились: Образцы венозной крови и образцы нейрофизиологических исследований.

Методы исследования: В работе использованы клиничко-неврологические данные, тщательный сбор анамнеза, нейровизуализационные исследования (магнитно-резонансная томография), нейрофизиологические исследования (рутинная ЭЭГ, ЭМГ), лабораторные исследования крови, в частности, общий анализ крови и кровь на CD4 клетки.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлена связь между клиническими проявлениями и течением заболевания у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от путей инфицирования, стадии ВИЧ-инфекции и вида оппортунистических инфекций;

у детей с парентеральным путём инфицирования неврологические нарушения проявлялись в виде острых ВИЧ-энцефалитов, ЦМВ и герпетических энцефалитов, а у детей с перинатальным путём инфицирования наблюдали чаще нейропатии ЧМН и дистальные симметричные полинейропатии;

у детей с парентеральным путём инфицирования признаки неврологического дефицита и течение заболевания было более тяжёлым, чем у детей с перинатальным путём инфицирования;

впервые разработаны дифференциально-диагностические критерии неврологических расстройств у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от путей заражения.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

врач общей практики при подозрении у детей на прогрессирующий демиелинизирующий процесс, для уточнения диагноза должен рекомендовать исследование крови на ВИЧ.

полученные результаты клинико-нейрофизиологических исследований у ВИЧ инфицированных детей позволят практическим врачам своевременно выявить неврологические расстройства и, соответственно, будут способствовать раннему началу терапии этих расстройств, что существенно снизит частоту инвалидизации детей;

разработанные дифференциально-диагностические критерии улучшат результаты диагностики и дифференциальной диагностики ВИЧ-инфекции у детей с поражением ЦНС и ПНС, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Достоверность результатов исследований обеспечена обоснованностью методологии и дизайна исследования; проведением исследования на практическом уровне; методами, адекватными предмету, цели и задачам исследования; использованием современных апробированных, корректных методов медицинской статистики; качественной и количественной оценки результатов; эффективным внедрением разработанного алгоритма в практику для раннего выявления и дифференциальной диагностики неврологических поражений у ВИЧ-инфицированных детей.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научное значение результатов исследования заключается в том, что проведенные анализы позволили разработать эффективные подходы к ранней диагностике и дифференциальной диагностике поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от стадий и путей заражения. Полученные данные способствовали улучшению ранней диагностики, дифференциальной диагностики поражений ЦНС и ПНС при ВИЧ-инфекции у детей.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработанный алгоритм для раннего выявления неврологических нарушений у ВИЧ-инфицированных детей, а также дифференциально-диагностическая таблица

поражений ЦНС и ПНС у ВИЧ-серопозитивных и серонегативных детей с ВИЧ послужит разработке новых подходов к своевременной диагностике и дифференциальной диагностике данных проблем. Разработанные дифференциально-диагностические критерии позволяют вовремя диагностировать неврологические нарушения, что, в свою очередь, приведёт к улучшению их качества жизни и социальной адаптации.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по особенностям клиники и дифференциальной диагностики поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей:

разработана методическая рекомендация «Ранняя диагностика поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-д/150 от 9 октября 2020 года). Данная рекомендация позволила адекватно и своевременно заподозрить поражения как центральной, так и периферической нервной системы, вовремя провести лечение с существенным повышением эффективности комплексной медико-социальной реабилитации;

результаты научных исследований по особенностям клиники и дифференциальной диагностики поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей внедрены в практику здравоохранения, в частности, в практику Специализированной инфекционной клиники г. Ташкента при РЦ по борьбе со СПИДом, а также в Самаркандский областной центр по борьбе со СПИДом (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-з/151 от 12 ноября 2020 года). Результаты внедрения позволили ускорить диагностику, уменьшить число неврологических осложнений и снизить инвалидность среди ВИЧ-инфицированных детей.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 109 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы исследования, рассмотрена степень разработанности проблемы, сформулированы цель и научная задача исследования. Определены объект, предмет, методологические основания и теоретическая база, методы исследования, приведено соответствие исследований приоритетным

направлениям развития науки и технологий республики. Раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Отражены достоверность и обоснованность полученных в исследовании результатов, сфера их апробации и внедрения, сведения по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные взгляды на проблему ВИЧ-инфекции у детей**» приводится большой объёмный обзор литературы, в котором отражены современные представления о патогенезе и клинических особенностях поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей. Приведены научно обоснованные данные лабораторных изменений, а также оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей. Представлены результаты ЭЭГ, ЭМГ и МРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

Во второй главе диссертации «**Характеристика клинического материала и методов исследований**» представлены общая характеристика клинического материала с использованием современных методов инструментальной диагностики, нейровизуализационных, лабораторных исследований. В основу настоящей работы положено проспективное исследование 141 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Всего обследован 141 ребёнок в возрасте от 1 года до 16 лет, из которых 118 (66%) детей с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», а группу сравнения составили 23 (34%) ВИЧ-серонегативных детей с диагнозом «Лейкоэнцефалопатия». Исследуемые являлись либо первичными пациентами, либо уже находящимися под наблюдением сотрудников НИИ Вирусологии, а также кафедры неврологии детского возраста ТашИУВ и неврологов детской клинической городской больницы №1.

На основе клинической классификации ВОЗ были установлены различные клинические стадии. Так, ранняя I клиническая стадия не была установлена ни у одного ребёнка, учитывая, что на данной стадии отсутствуют клинические признаки заболевания, II клиническая стадия установлена у 10 (8,5%) больных, III клиническая стадия - у 56 (47,5%), IV клиническая стадия - у 52 (44,1%) ВИЧ-инфицированных детей.

В зависимости от поставленных задач все пациенты были разделены на следующие группы. В **1-ю группу** были включены 78 (66,1%) детей с парентеральным путём инфицирования. **2-ю группу** составили 40 (33,9%) ВИЧ-инфицированных детей с перинатальным путём инфицирования.

Таблица 1

Демографические показатели обследованных детей в группах

	1 группа (=78)		2 группа (=40)		3 группа (=23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст						
1-3 года	25	32,1	18	45,0	6	26,2
4-7 лет	44	56,4	16	40,0	12	52,1
8-16 лет	9	11,5	6	15,0	5	21,7
Муж. пол	55	70,5	18	45,0	9	39,1
Жен. пол	23	29,5	22	55,0	14	60,9

В 1 группе манифестация неврологических проявлений преобладала у детей в возрасте 4-7 лет (56,4%), так как в анамнезе у большинства детей с парентеральным путём инфицирования фигурировало переливание крови и её препаратов в грудном возрасте, в связи с отягощенным преморбидным фоном. Тогда как во 2 группе дети с неврологической симптоматикой в возрасте 1-3 лет (45%) и 4-7 лет (40%) встречались без достоверной разницы, что свидетельствует об одинаковой уязвимости организма детей раннего возраста с перинатальным путём заражения ВИЧ.

Также в 1 группе отмечается преобладание мальчиков 55 (70,5%), что можно объяснить уязвимостью мужского пола даже в детском возрасте, а во 2 группе достоверной разницы мы не наблюдали. Так, мальчики составили 45%, а девочки - 55%. В группе детей без ВИЧ-инфекции, нами отмечено преобладание девочек - 60,9%, а мальчики составили - 39,1%.

У пациентов изучались: семейный и эпидемиологический анамнез, соматический и неврологический статусы. Сбор анамнеза, осмотр пациентов проведены по стандартизированной истории болезни. По показаниям взята кровь на TORCH инфекции, по показаниям пациенты были осмотрены фтизиатром, вирусологом, по необходимости другими узкими специалистами. Детям, получавшим стационарное лечение, проводилось исследование периферической крови (общий анализ крови, развернутая формула) и исследование крови на CD4 клетки. В дальнейшем все дети наблюдались амбулаторно. Клинические исследования крови проводились по общепринятым методикам в клинической лаборатории НИИ вирусологии.

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

Для сравнения качественных значений использовался критерий χ^2 Пирсона, при необходимости учитывалась поправка Йетса на непрерывность. В случае анализа нескольких параметров при выявлении статистической значимости различий проводился анализ четырехпольных подтаблиц, полученных путем объединения столбцов (строк).

При проведении анализа результатов статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$, при процедуре множественных парных сравнений групп учитывалась поправка Бонферони.

В третьей главе диссертации «**Результаты клинико-анамнестического обследования ВИЧ-инфицированных детей**» изучены анамнез матерей, осложнения беременности и родов у женщин, состояние новорожденного при рождении, особенности клинико-неврологических изменений у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от стадий заболевания и путей заражения.

У ВИЧ-инфицированных матерей достоверно чаще отмечались анемия (55%), токсикоз (32,5%), угроза прерывания (25%), чем у матерей

серонегативных по ВИЧ, что объясняется фоновыми заболеваниями ВИЧ-инфицированных матерей, развёрнутой стадией ВИЧ-инфекции во время беременности.

Акушерский анамнез матерей 2 группы, то есть ВИЧ-инфицированных, до настоящей беременности показал: мертворождения в 28 недель зафиксированы у 8% ВИЧ-инфицированных женщин, а у 4% женщин в связи с глубокой недоношенностью дети умерли в первые недели жизни.

Наиболее достоверно чаще дети рождались с низким сроком гестации 28-37 (27,5% случаев) недель во второй группе, что означало уже развившуюся антенатальную гипоксию плода. В 1 группе этот показатель составил - 11,5%, а в группе сравнения нами отмечено 4,3% случаев рождения детей с низким сроком гестации.

Соматическая отягощённость была выражена в обеих группах и выражалась анемией в 48,6% и 50,0% в 1 и во 2 группе соответственно, сепсисом (32,5%) и частыми ОРВИ (30,0%), которые достоверно выше встречались в группе перинатально инфицированных детей за счёт фоновых заболеваний ВИЧ-инфицированных матерей и высокого процента внутриутробных инфекций. Следует отметить влияние преморбидного фона на течение ВИЧ-инфекции. Хирургические вмешательства в ранний период (непроходимость кишечника, врождённый пилоростеноз, врождённая гидроцефалия) встречались только в группе парентерально инфицированных детей, которым были произведены оперативные вмешательства в раннем возрасте «Соматическая отягощенность» в группе сравнения была достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в других группах. Пусковым механизмом 3 группы были закрытые черепно-мозговые травмы.

Важной особенностью течения ВИЧ инфекции является разнообразная манифестация клинических проявлений. Генерализованная лимфаденопатия (75,0%), гепатоспленомегалия (75,0%), бронхолегочная патология (100%) и диарея (75%) достоверно чаще ($p < 0,001$) наблюдались у перинатально инфицированных детей уже со II клинической стадии заболевания, чем у детей с парентеральным путём инфицирования. Дефицит массы тела отмечался достоверно выше ($p < 0,001$) в группе перинатально инфицированных детей во всех стадиях и достигал 100% к IV клинической стадии заболевания. Эти данные можно объяснить тем, что дети во 2 группе имели достоверно низкий вес уже при рождении. Дети 2 группы медленно набирали в весе, тогда как дети 1 группы не набирали вес в связи со сравнительно быстрым течением заболевания.

Таким образом, у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, отмечалась более выраженная соматическая ослабленность по сравнению с детьми, инфицированными парентерально, которая прогрессировала по мере развития иммунодефицита и была ярко выражена в III и IV клинических стадиях заболевания. В 3 группе соматическая ослабленность наблюдалась достоверно ниже, некоторые симптомы же: такие как длительная диарея, температура, кандидоз и т.д. не встречались.

У детей со II клинической стадией со стороны ЧМН в обеих группах отмечались лёгкие изменения в виде центрального пареза лицевого и подъязычного нервов. Двигательные изменения проявлялись в виде оживления сухожильных рефлексов, их асимметрии. Грубых очаговых изменений не наблюдали.

В отношении ВИЧ-инфицированных детей с III клинической стадией отмечалось поражение зрительного нерва у детей 1 группы в виде амавроза вследствие перенесенного энцефалита цитомегаловирусной этиологии, во второй группе больных было выявлено снижение зрения и гемианопсии, которые возможно были обусловлены поражением затылочных долей коры головного мозга. Также отмечалось поражение глазодвигательных нервов в виде сходящегося страбизма, который достоверно чаще встречался во 2 группе - 22,2%, а расходящийся страбизм - в 10,5% случаев у парентерально инфицированных детей, что свидетельствует об органическом поражении головного мозга вследствие первичного поражения - ВИЧ или вторичного поражения - оппортунистическими инфекциями.

Асимметрия носогубных складок и девиация языка, которые свидетельствуют о центральном поражении VII и XII пар ЧМН, достоверно чаще наблюдались во 2 группе пациентов, данный факт также говорит о резидуальных гипоксически-ишемических изменениях детей данной группы в перинатальном периоде.

Исследование двигательной системы у детей с III стадией ВИЧ в зависимости от путей заражения показало пирамидную недостаточность в верхних и нижних конечностях в виде повышения тонуса по спастическому типу, с одинаковой частотой во всех стадиях, которая возрастала по мере прогрессирования процесса. Снижение мышечного тонуса наблюдалось достоверно чаще, чем его повышение (уже со II клинической стадии) и увеличилось к IV клинической стадии, в 1 группе - 55,8%, а во второй группе - 61,2% соответственно. Дистония наблюдалась достоверно выше в 1 группе и наиболее высокая частота поражения отмечена в III клинической стадии заболевания – 15,7%.

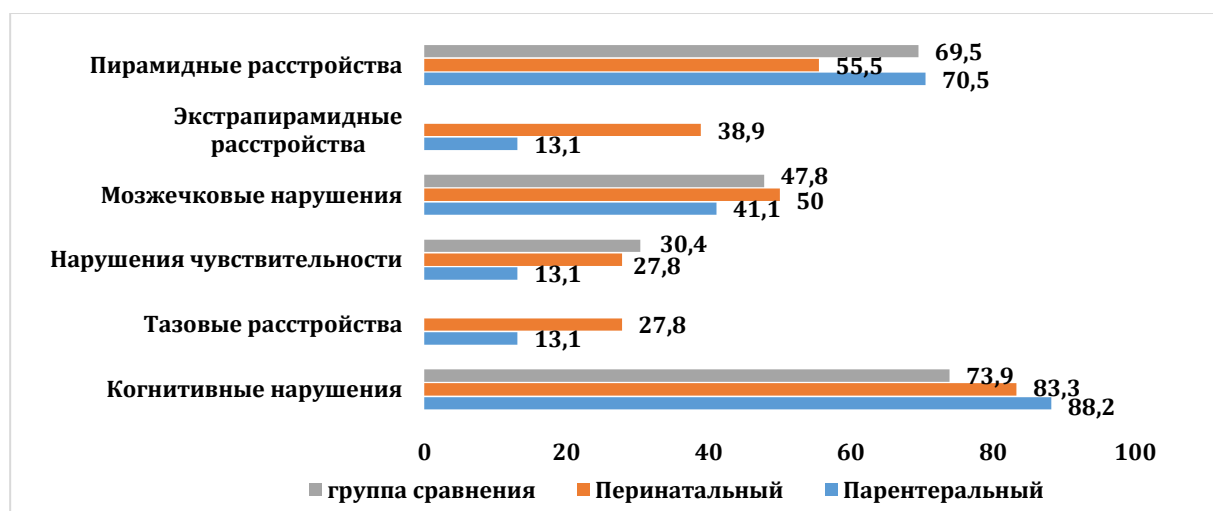


Рис. 1. Частота неврологического дефицита в группах на IV клинической стадии заболевания

Экстрапирамидные нарушения выражались гипотонически-гиперкинетическим синдромом с развитием насильственных движений в виде миоклоний лица, конечностей, тремора, который наблюдался у 2 (5,2%) детей в III клинической стадии и у 3 (8,8%) детей в IV клинической стадии заболевания в 1 группе.

Поражение мозжечка в виде динамической атаксии отмечено нами уже на ранних стадиях заболевания как в 1, так и во 2 группе, где наблюдался самый высокий процент в III клинической стадии заболевания, что подтверждает раннее повреждение координаторной системы. Вначале пациенты испытывали неловкость при выполнении тонких движений, то есть отмечалось мимопопадание, интенционный тремор, а затем проявлялись признаки динамической атаксии. У одного пациента явления статической атаксии делали невозможной самостоятельную ходьбу.

Следует отметить нарушение чувствительности в виде парестезий и гипестезий, которые выявлялись в 1 группе с III клинической стадией у 4 (10,5%) пациентов, а в IV клинической стадии у 7 пациентов, что составило 13,1%. Во второй группе нарушения чувствительности отмечены только на поздних стадиях заболевания (IV стадия), что составило 27,8%.

Вегетативные изменения проявлялись большей частью мраморностью кожных покровов, гипергидрозом, дистальной гипотермией, нарушением терморегуляции, лабильностью АД и пульса. Они проявлялись с III клинической стадии заболевания в обеих группах с почти одинаковой частотой. Данные проявления указывали на надсегментарный уровень поражения вегетативной нервной системы.

Необходимо также отметить характер тазовых нарушений: тазовые расстройства по центральному типу наблюдались только в развёрнутой стадии заболевания в 1 группе – 5,9%, а во второй группе – 5,6% случаев. Достоверно чаще наблюдались тазовые расстройства по периферическому типу в обеих группах. Так, в 1 группе количество больных составило 3 (8,8%), а во второй группе наблюдалось у 4 (22,2%) больных. Данное состояние свидетельствует о большей подверженности периферических структур нервной системы у детей, инфицированных перинатальным путём.

В когнитивных функциях в III клинической стадии между группами не было достоверной разницы. Так, количество детей из 1 группы составило 24 (63,2%), а у детей 2 группы этот показатель составил 66,6%. Дети отставали от своих сверстников, у детей школьного возраста терялся интерес к обучению, дети раннего возраста переставали приобретать новые навыки. К IV клинической стадии число детей с когнитивными нарушениями достоверно возрос ($p > 0,001$), но между группами достоверной разницы не наблюдали, так у 30 (88,2%) парентерально инфицированных детей и у 15 (83,3%) детей, инфицированных перинатально, имели место когнитивные нарушения. Необходимо отметить, что у родителей ВИЧ-инфицированных детей поводом для обращения к детскому неврологу в большинстве случаев были задержка психического и речевого развития.

Основная группа детей (30%) наблюдалась впоследствии по поводу задержки развития моторных и психических (прежде всего - речевых) функций. Нами проводилась оценка психического и речевого развития с использованием тестов на восприятие «Чего не хватает на этих рисунках?», «Что здесь лишнее?» и для определения уровня развития речи тест «Назови слова», которые выявили, что у 55% детей 1 группы имелись нарушения внимания, логики и т.д.

Семиотику неврологических проявлений можно было условно разделить на функциональные и органические. Функциональные изменения были характерны для II клинической стадии заболевания: так в обеих группах (перинатальный и парентеральный пути) во II клинической стадии достоверных различий не было, так как жалобы, клинические характеристики и неврологические синдромы носили функциональный характер, очаговых симптомов у детей не наблюдали.

ВИЧ энцефалопатия как проявление самой ВИЧ инфекции встречалась у пациентов в обеих группах и носила подострый характер.

Таблица 2

Клиническая характеристика подострого ВИЧ-энцефалита у детей

Неврологические синдромы прогрессирующего характера	Абсолютные показатели	%
Когнитивные нарушения	35	76,0
Речевые нарушения	38	82,6
Моторные нарушения	33	71,7
• пирамидные	28	60,9
• экстрапирамидные	2	4,3
• мозжечковые	3	6,5
Микроцефалия	5	10,8
Признаки гипертензионно-гидроцефального синд	2	4,3
Эпилептические пароксизмы	4	8,7

Из 118 ВИЧ инфицированных детей, мы отобрали 44 ребенка (37,2%), которым поставили диагноз «подострый ВИЧ энцефалит» по критериям CDC. В 1 группе детей ВИЧ энцефалопатия наблюдалась в III клинической стадии у 15 (39,5%) больных, а в IV клинической стадии у 17 (50,0%) больных. Во 2 группе ВИЧ энцефалопатия отмечена в одинаковых количествах (у 8 больных 44,4%) как в III, так и в IV клинической стадии заболевания. Так, клинические проявления ВИЧ энцефалопатии характеризовались медленно нарастающими когнитивными и двигательными нарушениями и подтверждались методами нейровизуализации.

Исследование детей с подострым ВИЧ энцефалитом показало, что основные неврологические синдромы характеризовались в прогрессирующих речевых, психических и моторных функций. При этом нужно обратить внимание на то, что ВИЧ-инфицированные дети не только перестали приобретать новые навыки, но и теряли имеющиеся на тот момент навыки, а также отмечалось прогрессирование психических, речевых и моторных нарушений. У 35 больных (76,0%) наблюдали прогрессирующие когнитивные

расстройства. Немаловажное значение имеет нарушение у детей развития речи. Задержка речевого развития диагностирована у 38 (82,6%) пациентов. Прогрессирующие двигательные нарушения проявились у 33 больных (71,7%), из которых пирамидная недостаточность проявлялась у 28 (60,9%) больных, прогрессирующая экстрапирамидная недостаточность в виде появления гиперкинезов, нарушения пластичности, изменение походки отмечена у 2 (4,3%) ВИЧ инфицированных детей, мозжечковая симптоматика в виде атаксий и появления интенционного тремора наблюдалась у 3 (6,5%) больных в наших исследованиях. Судорожный синдром в структуре подострого ВИЧ-энцефалита отмечен нами у 4 (8,7%) больных. Приступы наблюдались у трёх больных по типу фокальных (сложно парциальные), а у одного больного отмечались генерализованные тонико-клонические приступы.

Таким образом, можно заключить, что ВИЧ вызывает нейроинфекционный процесс с полиморфной неврологической симптоматикой. Подострый ВИЧ-энцефалит характеризуется менее выраженным полиморфизмом клинических проявлений и, в частности, отставанием в психоречевом и моторном развитии.

Острый ВИЧ энцефалит развился в 1 группе больных в III клинической стадии у 1 (5,8%), а в IV клинической стадии у 3 (8,9%) больных, тогда как во 2 группе мы наблюдали у 1 больного только в IV клинической стадии заболевания.

К заболеваниям нервной системы, вызванным непосредственно вирусом иммунодефицита человека, относят также дистальную симметричную полинейропатию. В нашем исследовании данное заболевание зарегистрировано у 2 пациентов в возрасте старше 3-х лет с перинатальным путём инфицирования. У детей первыми проявлениями данного заболевания и поводом для обращения к детскому неврологу стали боли в нижних конечностях и двигательные расстройства. В дальнейшем стали заметными атрофии дистальных отделов конечностей. Следует отметить, что дети не получали антиретровирусной терапии.

Относительно нуклеозидных нейропатий, как основных нежелательных проявлений антиретровирусной терапии, в наших наблюдениях диагностированы у 2 детей на фоне приема антиретровирусных препаратов.

Острые мононейропатии ЧМН: тройничного и слухового по 5,9% и лицевого 11,8% наблюдались только в группе парентерально инфицированных детей. Периферический неврит лицевого нерва у двух больных рецидивировал в течение года и имел более затяжное течение. Такие дети трудно поддавались терапии.

В развёрнутой стадии заболевания только у парентерально инфицированных детей наблюдались эпилептические пароксизмы у 3 (8,8%) детей. Сложные парциальные приступы отмечены нами у 2 больных, которые купировались антиэпилептическими препаратами. У одного больного приступы носили генерализованный характер и имел резистентность к проводимой терапии.

Оппортунистические инфекции центральной нервной системы у детей регистрируются реже, чем у взрослых. В нашем исследовании этот показатель составил 3,7%. Генерализованная ВПГ-инфекция в виде герпетического менингоэнцефалита развилась у 2 детей (5,8%) среди пациентов 1 группы на развёрнутой стадии заболевания.

Мы наблюдали у 2 (5,9%) больных ЦМВ энцефалит, а также у 2 (5,9%) больных герпетический энцефалит. Оба заболевания протекали очень тяжело, что привело впоследствии к глухоте, амаврозу и инвалидизации больных. Причём обращает на себя внимание, что во 2 группе случаи острого ЦМВ и герпетического энцефалита не были зарегистрированы.

В 3 группе только у 2 детей (8,7%) мы наблюдали ВПГ IgG, что свидетельствует о хроническом процессе.

Острое нарушение мозгового кровообращения нами диагностировано по одному больному в каждой группе, в IV клинической стадии. У пациента 1 группы возник ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии в возрасте 14 лет на фоне выраженной иммуносупрессии (абсолютное количество CD4 клеток было 13) и являлся основным проявлением ВИЧ-инфекции и экстренным поводом для обращения к детскому неврологу. У ребёнка во второй группе исследования ОНМК было отмечено в 6 лет по геморрагическому типу.

При анализе неврологических проявлений ВИЧ-инфекции в зависимости от путей инфицирования, можно отметить, что их выраженность и частота возрастали в зависимости от стадии заболевания, т.е. по мере прогрессирования иммунодефицита. Это было особенно заметно у детей с III и IV клиническими стадиями ВИЧ.

Таким образом, можно заключить, что парентеральный путь заражения ВИЧ у детей проявляется более выраженной и полиморфной симптоматикой, со значительным поражением нервной системы на различных уровнях, протекает более агрессивно, с меньшей продолжительностью жизни нежели, чем у детей с перинатальным контактом. У детей же с перинатальным путём заражения в сравнении с детьми с демиелинизирующими заболеваниями и имеющие ВИЧ-серонегативность, чаще выявлялись пороки развития, недоношенность, морфофункциональная незрелость, а также кандидоз, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия.

В четвертой главе диссертации **«Нейрофизиологические и лабораторные аспекты диагностики поражений нервной системы при ВИЧ-инфекции»** изучены особенности параклинических исследований: МРТ исследования, проведена ЭЭГ и ЭМГ для оценки состояния нервной системы, топики и дифференциальной диагностики в зависимости от стадий и путей заражения у ВИЧ-инфицированных детей.

МРТ исследование головного мозга проведено 48 больным по показаниям. У детей с парентеральным путём инфицирования в большинстве случаев мы наблюдали расширение субарахноидальных пространств (55,6%), вентрикуломегалию (55,6%). Частота встречаемости данных изменений у детей 2 группы составила 91,7% и была достоверно выше ($p > 0,01$).

Вышеуказанные признаки свидетельствуют о комбинированной гидроцефалии, а также характеризуют наличие глобальной атрофии мозгового вещества. У 5 (27,8%) детей выявляли очаговое поражение белого вещества и подкорковых узлов без перифокального отёка. В нашем исследовании у детей с перинатальным путём инфицирования превалировало замедление миелинизации у 8 детей (66,7%), что характеризует нарушение созревания нервной ткани у детей на фоне внутриутробной инфекции.

Также, достоверно выше ($p < 0,05$) у детей 2 группы мы наблюдали перивентрикулярно глиозные изменения (16,7%), которые свидетельствовали о перинатальном поражении головного мозга.

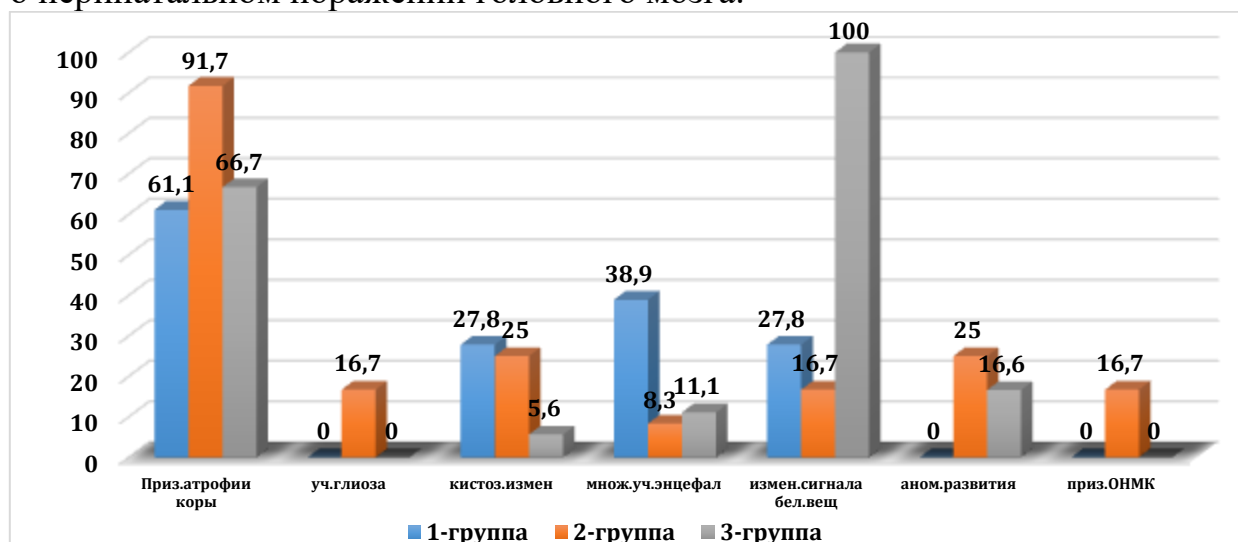


Рис. 2. Сравнительный анализ МРТ-картины в группах

Множественные участки энцефаломалиции как признак поражения оппортунистическими инфекциями нами отмечены достоверно выше у детей 1 группы, которые составили 16,7%.

В группе сравнения у детей наблюдали атрофию и дегенерацию мозжечка (16,6%), что показывает наибольшую уязвимость экстрапирамидных структур, что коррелирует с клиническими данными.

ЭЭГ исследование было проведено у 30 (22%) обследованных детей с парентеральным и перинатальным путём заражения, а также на различных стадиях ВИЧ-инфекции.

Интерпретируя данные ЭЭГ исследований, мы пришли к следующим результатам: показано, что у детей с III клинической стадией заболевания выраженность и прогрессивность неврологической симптоматики также отражалась на ЭЭГ. Электроэнцефалографические нарушения у большинства больных этой группы (рисунок 3), представлены умеренными диффузными изменениями биоэлектрической активности, задержкой формирования возрастного ритма.

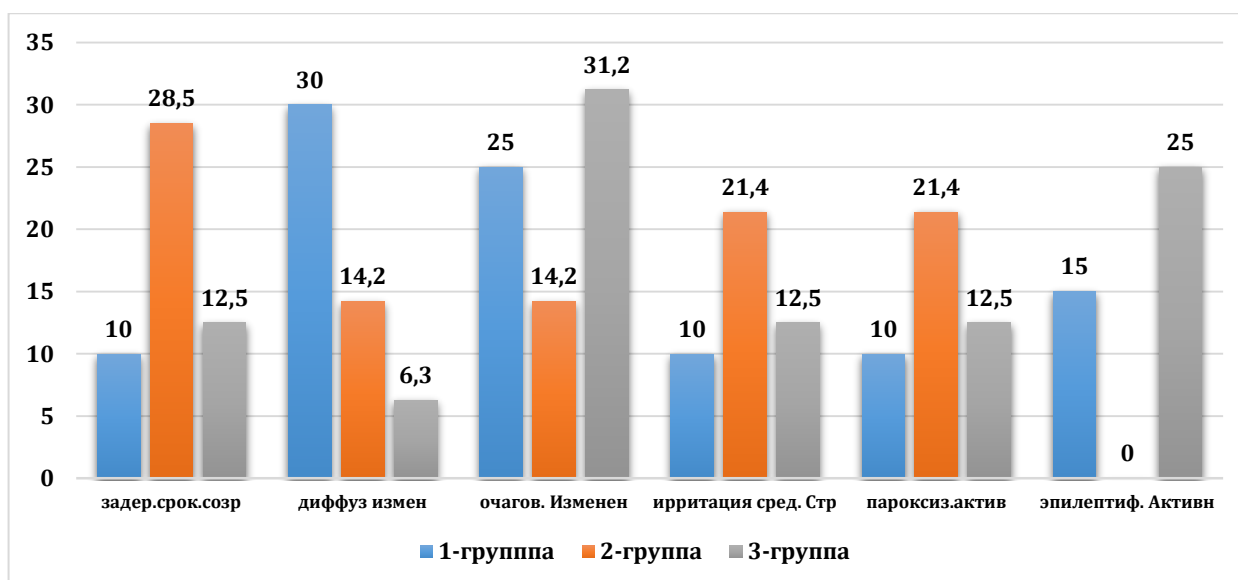


Рис. 3. Характеристика БЭА головного мозга у детей по группам

У 70% больных выявлена билатеральная асимметрия и асинхрония ЭЭГ и диагностирован широкий диапазон изменений регуляторного и органического генеза легкой и умеренной степени тяжести. Вариант возрастной нормы отмечен у 30% пациентов.

Полученные на IV клинической стадии ЭЭГ данные свидетельствуют о том, что у ВИЧ-инфицированных детей отмечаются более значительные изменения биоэлектрической активности больших полушарий головного мозга, чем у детей на других клинических стадиях ВИЧ-инфекции. Характерными являлись значительные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, с преобладанием органического характера изменений. Отмечалось отставание формирования возрастного ритма. Очаговые изменения представлены, в основном, вспышками медленно-волновой активности.

Поверхностная ЭМГ проведена 50 больным в зависимости от характера жалоб. Нами проведен анализ ЭМГ в зависимости от стадий и от путей заражения ВИЧ инфекцией. Как видно из рисунка 4, у детей 1 и 2 группы с ВИЧ-инфекцией преобладал мышечный тип патологии, достоверно выше у детей с парентеральным путём заражения. Тогда как в группе сравнения мышечный тип патологии не зарегистрирован. В группе сравнения отмечается в 57% центральный тип, что характеризует поражение ЦНС, а также отмечается высокий процент поражения по периферическому типу (42%). Подкорковый тип поражения на ЭМГ отмечен только у детей с перинатальным контактом, который объясняется ранним повреждением данных структур ВИЧ-инфекцией.

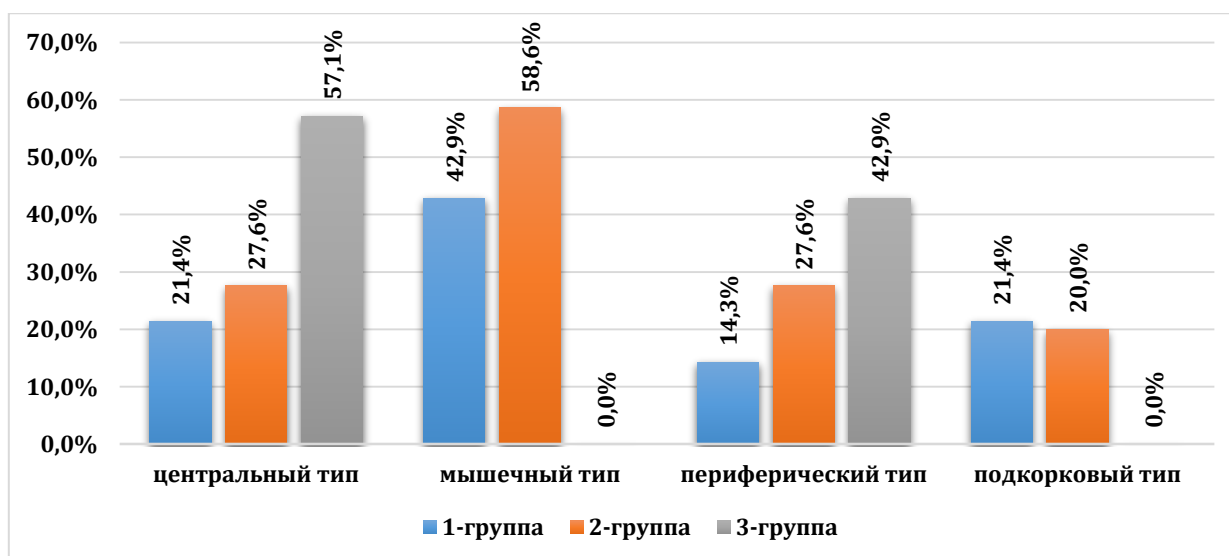


Рис. 4. Интерпретация типов поверхностной ЭМГ в группах

Учитывая, что изменения в клеточном иммунитете играют ведущую роль в патогенезе ВИЧ-инфекции, особый интерес представляет их изучение у ВИЧ-инфицированных детей с поражением нервной системы при различных клинических стадиях для выявления корреляционной связи.

Исследование показателей клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных детей проводилось в зависимости от стадии заболевания и путей заражения.

Таблица 3

Показатели CD-4 клеток у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от путей заражения и стадии заболевания

Показатели	1 группа	2 группа
	Абс. кол-во CD4 клеток	Абс. кол-во CD4 клеток
II стадия	860,1	784,2
III стадия	723,7	832,6
IV стадия	391,5	333,8

Более выраженными были изменения абсолютных значений CD4-лимфоцитов. Их количество (таблица 3) у детей 2 группы со II клинической стадией ВИЧ-инфекции составило 784,2 в 1 мкл, в III клинической стадии 832,6 в 1 мкл, и 333,8 в 1 мкл у детей в IV стадии ВИЧ-инфекции (табл. 3). У детей же 1 группы во II стадии ВИЧ-инфекции дефицит CD4 клеток не отмечался, а абсолютный показатель составил 860,1 в 1 мкл, что в пределах нормативных значений. В дальнейшем, абсолютное и относительное содержание CD4-лимфоцитов стало постепенно падать – (723,7 в 1 мкл) по сравнению со II стадией ВИЧ-инфекции и к IV стадии (СПИД) стало в 3 раза меньше нормы, и составило 391,5 в 1 мкл.

Установлена взаимосвязь между уровнем CD4-лимфоцитов, то есть показателями иммунного статуса и основными клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции. Показано, что ВИЧ-энцефалит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, дистальная симметричная

полинейропатия и оппортунистические инфекции являются характерными при выраженном иммунодефицитном состоянии.

Таким образом, показано, что неврологические симптомы зависят от стадии ВИЧ-инфекции и прогрессируют по мере развития иммуносупрессии.

При анализе показателей периферической крови у ВИЧ-инфицированных детей были отмечены более выраженные и статистически достоверные изменения, чем в группе сравнения.

Сравнительный разбор показателей гемограммы детей с различными путями заражения показал, что у детей, инфицированных ВИЧ отмечались более выраженные изменения показателей гемограммы по сравнению с группой сравнения. Данные изменения выражались в виде гипохромной анемии и тромбоцитопении, которые приводят, в свою очередь, к геморрагическим синдромам у ВИЧ-инфицированных детей. Достоверной разницы между 1 и 2 группами в лабораторных показателях не было, хотя уровень тромбоцитопении был достоверно ниже в группе детей с перинатальным контактом. А в группе сравнения наблюдали лейкоцитоз, лимфоцитоз, снижение моноцитов без повышения количества СОЭ, что характеризует аутоиммунные процессы у детей данной группы.

На основании всего выше перечисленного, нами разработана дифференциально диагностическая таблица (таблица 4) поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от путей инфицирования. Данная дифференциально диагностическая таблица позволит дифференцировать различные виды нарушения развития ребенка с учетом анамнестических данных, данных клинко – неврологических, психолого-нейрофизиологических показателей.

Таблица 4

Дифференциально-диагностическая таблица неврологических нарушений, связанных с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ.

Признаки	Дети с ВИЧ-инфекцией		Дети без ВИЧ
	Парентеральный путь	Перинатальный путь	Лейкоэнцефалопатии
Возраст манифестации	В среднем 4-7 лет	Значения не имеет	В среднем 4-7 лет
Пол	Чаще мальчики	Чаще девочки	Чаще девочки
Соматическая ослабленность	Более выраженная начиная с III кл. стадии, диарея, генерал. лимфаденопатия	Более выраженная начиная со II кл. стадии	Чаще не характерна
Преморбидный фон	Анемия, рецидив бактериальные инфекции	Анемия, стигмы дизэмбриогенеза, ОРВИ, сепсис	ОРВИ, черепно-мозговые травмы
Оппортунистические инфекции	ЦМВ и ВПГ IgM (острый процесс)	ЦМВ IgG (хронический процесс), туберкулёз	ЦМВ IgG (хронический процесс)
Поражение ЧМН	Глазодвигательные нервы, периферические парезы нервов мостомозжечкового угла, бульбарный синдром	Глазодвигательные нервы, центр парез 7 и 12 пар	Зрительный нерв, центральный парез 7 и 12 пар псевдобульбарный синдром
Функциональные нарушения	Астенизация, СДВГ	Астенизация, АРП	-

Психоречевое развитие	С началом соматических расстройств	Отставание отмечается с раннего возраста	Чаще всего до манифеста заболевания/появления очаговых симптомов
Двигательные и координаторные нарушения	Превалирование центрального характера нарушений с формированием спастичности и гиперкинетическ синдрома	Наряду с центральным типом нарушений отмечаются признаки поражения периферического мотонейрона с более выраженными координаторными нарушениями	Как центральная, так и периферическая симптоматика, чаще всего начинающаяся с координаторных нарушений и гиперкинетических расстройств
ЭЭГ	Диффузные изменения БЭА, с наличием очаговых изменений	Диффузные изменения на фоне задержки сроков созревания БЭА головного мозга	Диффузные изменения БЭА, а также очаговые изменения
ЭМГ	Мышечный и центральный тип патологии Демиелинизирующий тип	Мышечный и подкорковый тип патологии Аксональный тип	Центральный и периферический тип патологии Смешанный тип
МРТ головного мозга	Признаки атрофии коры больших полушарий, множественные участки энцефаломалации, признаки энцефалита	Превалируют признаки атрофии коры больших полушарий, глиозные изменения	Изменение сигнала белого вещества, атрофия и дегенерация мозжечка
СД4 клетки	Постепенное снижение с III кл. стадии	Более низкое значение начиная со II кл. стадии	Не характерно
Общий анализ крови	Анемия, тромбоцитопения, повышение СОЭ	Анемия, выраженная тромбоцитопения, повышение СОЭ	Лейкоцитоз, лимфоцитоз, снижение моноцитов
Тяжесть течения	Тяжелое течение с учётом коморбидности	При заражении интранатально и постнатально - средне тяжелое течение	Средне тяжелое, прогрессирующее течение
Прогноз и исход	Неблагоприятный	При антенатальном пути заражения - неблагоприятный; При интранатальном и постнатальном - более благоприятный	Неблагоприятный

ВЫВОДЫ

1. Клинико-anamnestические данные детей с ВИЧ-инфицированием в большинстве случаев (70%) показали превалирование неврологических нарушений у обследуемых до констатации ВИЧ-инфицирования. Вероятность специфического, связанного с ВИЧ-инфицированием процесса, была обнаружена при первичном обращении с указанием на демиелинизирующий процесс, что в последующем нашло лабораторное подтверждение.

2. У ВИЧ-инфицированных детей на II клинической стадии заболевания в обеих группах наблюдались функциональные изменения, на III и на IV клинических стадиях заболевания у детей, инфицированных парентеральным путём наблюдали острые ВИЧ энцефалиты (14,5%), ЦМВ и герпетические энцефалиты (8,9%), а у детей с перинатальным путём инфицирования нейропатии ЧМН и дистальные симметричные полинейропатии (11,7%).

3. Анализ состояния биоэлектрической активности головного мозга (ЭЭГ) указывает на превалирование значительных диффузных изменений у ВИЧ-инфицированных детей в группе с парентеральным путём инфицирования. У детей с перинатальным путём инфицирования отмечено в большей степени отставание формирования возрастного ритма, что укладывалось в рамки клинических проявлений. ЭМГ данные позволили выявить признаки демиелинизирующего процесса у детей с парентеральным путём инфицирования и аксонального поражения периферических нервов в группе детей с перинатальным инфицированием.

4. МРТ у обследованных пациентов выражалось в наличии различных структурных изменений в виде перивентрикулярного глиоза, множественных участков энцефаломалации, атрофии кортикальных, субкортикальных структур и дегенерации мозжечка и ствола, что являлось отражением уже развёрнутого процесса со стороны ЦНС.

5. Степень снижения CD4-клеток может служить критерием развития первичных этиологических (вследствие ВИЧ) или вторичных (оппортунистические инфекции) прогрессирующих неврологических отклонений у ВИЧ-инфицированных детей.

**SCIENTIFIC COUNCIL 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

MIRZAEVA DILNOZA FARKHADOVNA

**FEATURES OF THE CLINIC AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF
LESIONS NERVOUS SYSTEM IN HIV-INFECTED CHILDREN**

14.00.13 – Neurology

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

TASHKENT – 2021

The theme of PhD dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under №B2019.2.PhD/Tib922.

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

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is published on the website of the Scientific Council (www.tipme.uz) and on the Information educational portal «ZiyoNet» web-site www.ziynet.uz.

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

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

Ashurov Zarifjon Sharifovich
Doctor of Medicine, Docent

Leading organization: **Samarkand State medical institute**

The defense will be held on "___" _____ 2021 y. at the meeting of Scientific Council 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. Phone/fax: (+99871) 268-17-44), e-mail: info@tipme.uz).

The PhD dissertation can be reviewed at the Information-resource center of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (is registered under № __). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+99871) 268-17-44).

Abstract of dissertation sent out on "___" _____ 2021 year.
(Registry record № __ from "___" _____ 2021 year.)

Kh.A. Akilov
Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medicine, professor

N.N. Ubaydullaeva
Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medicine, docent

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

INTRODUCTION (abstract of the doctor of philosophy (PhD) dissertation)

The aim of the research work is to establish the clinical features of the neurological manifestations of lesions of the nervous system in HIV-infected children with the development of differential diagnostic criteria depending on the stage of the disease and the routes of infection.

The object of the research work is an analysis of the results of observation of clinical neurological, neurophysiological and laboratory studies of 118 HIV-seropositive and 23 HIV-seronegative children aged 1 month to 16 years.

Scientific novelty of the research are followings:

a relationship was revealed between clinical manifestations and the course of the disease in HIV-infected children, depending on the routes of infection, the stage of HIV infection and the type of opportunistic infections;

in children with the parenteral route of infection, neurological disorders manifested themselves in the form of acute HIV encephalitis, CMV and herpetic encephalitis, and in children with the perinatal route of infection, CNS neuropathies and distal symmetric polyneuropathies were more often observed;

in children with the parenteral route of infection, the signs of neurological deficit and the course of the disease were more severe than in children with the perinatal route of infection;

for the first time, differential diagnostic criteria for neurological disorders in HIV-infected children were developed, depending on the routes of infection.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the characteristics of the clinic and differential diagnosis of lesions of the nervous system in HIV-infected children:

developed a methodological recommendation "Early diagnosis of lesions of the nervous system in HIV-infected children" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-d / 150 dated October 9, 2020). This recommendation made it possible to adequately and timely suspect lesions of both the central and peripheral nervous systems, to carry out treatment on time with a significant increase in the effectiveness of complex medical and social rehabilitation;

the results of scientific research on the specifics of the clinic and differential diagnosis of lesions of the nervous system in HIV-infected children have been introduced into public health practice, in particular, into the practice of the Specialized Infectious Disease Clinic in Tashkent under the Republican AIDS Center, as well as in the Samarkand Regional Center for Combating AIDS (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-z / 151 dated November 12, 2020). The results of the implementation made it possible to speed up the diagnosis, reduce the number of neurological complications and reduce disability among HIV-infected children. The structure and volume of the dissertation.

The structure and the volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations, a list of used literature. The volume of dissertation contains 109 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (часть I; part I)

1. Шамансуров Ш.Ш., Гулямова М.К., Мирзаева Д.Ф. ВИЧ-ассоциированная периферическая невропатия // Журнал «Неврология». – Ташкент, 2011. - № 1 – С. 74-75. (14.00.00; №4).
2. Мирзаева Д.Ф. Неврологические аспекты у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией // Бюллетень ассоциация врачей Узбекистана. Ташкент. - 2013.- №2- С.44-46. (14.00.00; №17).
3. Комилжонов У., Мирзаева Д.Ф. Синдром рассеянного энцефаломиелита при ВИЧ-инфекции // Бюллетень ассоциация врачей Узбекистана. Ташкент. - 2019. - №2- С. 116-120 (14.00.00; №17).
4. Шамансуров Ш.Ш., Мирзаева Д.Ф. Подострый ВИЧ-энцефалит в структуре неврологических поражений нервной системы у детей. // Journal of biomedicine and practice 2020 special issue, pp.511 (14.00.00; №24).
5. Shaanvar Sh. Shamansurov, Dilnoza F. Mirzaeva. To the question of the characteristics of the neurological status in children at different stages of HIV infection // International Journal of Advanced Science and Technology Vol. 29 No.05 (2020): P.1705-1711.

II бўлим (часть II; part II)

6. Шамансуров Ш.Ш., Мирзаева Д.Ф. Характеристика неврологических расстройств у ВИЧ-инфицированных детей с парентеральным путем инфицирования // «Врач-аспирант». - Москва. - 2012. - №1.4 (50) - С. 593-597.
7. Шамансуров Ш.Ш., Нурматова Д.А., Мирзаева Д.Ф. Особенности поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста // Сборник тезисов научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской неврологии и использование новых технологий в диагностике неврологических заболеваний». - Ташкент, - 2007. - С.125-126.
8. Шамансуров Ш.Ш., Гулямова М.К., Мирзаева Д.Ф. Особенности клиничко-неврологического течения ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста // Научно-практическая конференция «Молодые учёные практическому здравоохранению», - Ташкент. - 2008. - С. 224.
9. Мирзаева Д.Ф. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных детей // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний». - Ташкент. - 2010. - С.
10. Шамансуров Ш.Ш., Гулямова М.К., Мирзаева Д.Ф. Неврологические проявления при 2 клинической стадии ВИЧ-инфекции // Сборник тезисов научно-практической конференции «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра». - Ташкент. - 2012. - С.
11. Шамансуров Ш.Ш., Мирзаева Д.Ф. Поражение нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей с парентеральным путем инфицирования //

Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых «XXI век-век интеллектуальной молодежи». - Ташкент. - 2012. - С.

12. Mirzaeva D.F. Clinic-neurologic status of HIV infected children depending on the routes of infection // Journal of Japanese Society of Child Neurology. - Vol.45. - Japan, Oita - 2013. - P. 190

13. Шамансуров Ш.Ш., Мирзаева Д.Ф. Клиническая характеристика неврологических проявлений у детей инфицированных ВИЧ парентерально // Материалы научно-практической конференции «Современные основы диагностики и лечения неврологических заболеваний». - Ташкент. - 2019. - С. 167.

14. Mirzaeva Dilnoza F., Gulyamova Durдона, Agzamhodjaeva Nasiba. Brain magnetic resonance imaging on HIV-infected // Materials of the XVI international scientific and practical conference. England- 2020. - Volume 9. - P.108-110.

15. Шамансуров Ш.Ш., Мирзаева Д.Ф., Гулямова М.К. Ранняя диагностика поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных детей // Методические рекомендации. - Ташкент, 2020. - 25с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 30 декабря 2020 года
Объем – 2,6 уч. изд. л. Тираж – 30. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0854 -2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru