

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТУХТАБАЕВА КАМИЛА АБРАРОВНА

**PANDAS СИНДРОМИНИНГ КЛИНИК-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯСИ
ВА ТАВСИФИ**

14.00.13 –Неврология

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

ТОШКЕНТ - 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy(PhD)

Тухтабаева Камила Аббаровна

PANDAS синдромининг клиник нейровизуализацияси

ва тавсифи.....3

Тухтабаева Камила Аббаровна

Клиническая нейровизуализация и характеристика

синдрома PANDAS.....19

Tukhtabaeva Camila Abrarovna

Clinical neuroimaging and characterization of the

PANDAS syndrome35

Эълонқилинганишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works38

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТУХТАБАЕВА КАМИЛА АБРАРОВНА

**PANDAS СИНДРОМИНИНГ КЛИНИК-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯСИ
ВА ТАВСИФИ**

14.00.13 –Неврология

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

ТОШКЕНТ - 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib311 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг (www.tipme.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг (www.ziyounet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Садикова Гулчехра Кабуловна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Шамансуров Шаанвар Шамуродович, тиббиёт фанлари доктори, профессор Раимова Малика Мухамеджановна, тиббиёт фанлари доктори, доцент
Етакчи ташкилот:	Самарканддавлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри МирзоУлуғбек тумани 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 (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент шаҳри МирзоУлуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.А.Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Б.Г. Гафуров

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

КИРИШ (фалсафа (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Болалар ёшида стрептакок инфекцияси нервли тиква обсессив-компульсивбузилишлар, беморларнинг ижтимоий лаёқатсизлиги билан кузатилувчи психоневрологик касалликлар ривожланишининг тўғридан-тўғри сабабчисидр. Бу каби ҳолатларни «PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection) – стрептакок инфекцияси билан ўзаро уюшган болалар аутоиммун нейрпсихиатрик бузилишлари сифатида белгилаш лозим»¹. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертлари маълумотларига кўра, «PANDAS синдромининг учраш частотаси 2000 нафар боладан 1 тасига тўғри келади, ушбу синдром қизларга нисбатан кўпроқ ўғил болаларда кузатилади, ҳамда жинсий ривожланиш ёшига боғлиқ бўлади»². Шу билан бирга болаларда PANDAS синдромининг асоратлари ижтимоий аҳамиятга эга муаммо ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида PANDAS синдромини ташхислаш ва даволаш чоратadbирлари самарадорлигини ошириш мақсадида касалликнинг неврологик асоратлари ривожланишининг фундаментал асосларини аниқлаш ва замонавий тадқиқот усулларини қўллаш билан ташхислаш усулларини ишлаб чиқиш ҳамда уларни такомиллаштиришга йўналтирилган кенг қўламдаги илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. PANDAS синдромини эрта ташхислаш муаммоларини аниқлаш; даволашнинг қониқарсиз натижалари сабабларини аниқлаш; клиник курилишларнинг ноаниқлиги ва бошқа неврологик белгилар билан ухшашлигини ҳисобга олиб замонавий тадқиқот усулларига таянган ҳолда касалликни олдини олиш усулларини такомиллаштириш масалаларига катта эътибор қаратилмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини самарали тизимини ривожлантириш юзасидан, жумладан аҳолининг турли катламлари орасида неврологик касалликларни эрта ташхислаш ва уларнинг асоратларини камайтириш, асоратларини олдини олиш бўйича кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...касалликларнинг олдини олиш ва диагностика қилиш, замонавий технологияларни кенг жорий этиш, юқори малакали ва сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш»³га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Болаларда нерв системаси касалликларини эрта аниқлаш ва асоратларининг олдини олишга қаратилган тадбирларни амалга ошириш, кейинчалик аҳолига тиббий-ижтимоий ёрдам тўлақонлигини ошириш,

¹Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of pediatric acuteonset neuropsychiatric disorder in a large survey population // J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018;28(2):92–103.

²Weekly epidemiological record of WHO // N369, 2017, 93, 521-540.

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

ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, ҳаёт сифатини даражасини ошириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сон «Шошилиш тиббий ёрдам тизимини жадал такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фанватеchnологияларивожланишинингустуворйўналишларигамослиги. Мазкуртадқиқот республика фанва технология ривожланишинингVI «Тиббиётва фармакология» устуворйўналишигамувофиқбажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. PANDAS синдромининг тарқалганлиги, клиник нейровизуализациясива тавсифи, даво усулларини аниқлашга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилган, жумладан, стрептокок инфекцияси кўп ҳолларда психоневрологик касалликларнинг, хусусан тиклар ва обсессив-компульсив бузилишлар (ОКБ) ривожланишига тўғридан тўғри таъсир этиши аниқланган (Евтушенко С.К., 2005; S.E. Svedo, L.Klesling, 2014; Roger Kurlan et al., 2018). PANDAS клиник сиптомлари намоён бўлишининг аутоиммун механизмларига эмас, балки бундан кенг намоён бўлиш доирасигаэга деган фикрни илгари сурадилар, шу сабабдан ушбу касалликни даволашда иммунологик дори воситаларини тайинлаш мақсадга мувофиқ хсобланмайди. Касалликнинг оғирлашиши нафақат БГСА инфекциясининг мавжудлиги билан, балки аксарият ҳолатларда одам организмнинг стрессга нисбатан носпецификжавоби билан боғлиқлиги аниқланган(Макеева Н. И. и соавт., 2017; Singer H.S. et al., 2015).

PANDAS клиник симптоматикаси гиперфаоллик, импульсивлик, парижон хотирлик, ҳиссиётлар лабиллиги, ёшга хос бўлмаган ҳулқ-атвор, эътиборнинг бузилиши, уйқуга кетишнинг қийинлашиши, тиклар ва васвасаҳаракатлар каби носпецифик бузилишлар билан уюшиб келган ОКБ ривожланиши билан тавсифланади. Шу сабабли, PANDAS синдроми аксарият ҳолатларда педиатрлар томонидан бурун-ҳалкуминфекцион касалликлари билан боғлиқ бўлмаган психоневрологик бузилишлар сифатида таснифланади (Костик И. А., Костик М.М., 2019; Murphy T. K. et al., 2015).

PANDAS синдромининг этиопатогенетик механизмлари, унинг клиник симптоматикасининг ўзгарувчанлигига, бошқа неврологик намоён бўлишлар ўхшашлигига оид бир бирига қарама-қарши қарашлар мавжудлигидан далолат беради, шу сабабли ушбу масалаларни болалар неврологияси нуқтаи

назаридан ҳар томонлама таҳлил қилинмоқда (Orefici G, et al., 2016; Tromba V. et al., 2017; Hesselmark E, Bejerot S., 2019).

Шундай қилиб, ҳозирги кунда болаларда PANDAS синдроми клиник-неврологик хусусиятларини ва унинг кечишини аниқлаш, нейрофизиологик ва нейровизуализациявий тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш, биокимёвий кўрсаткичларининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш ва синдромини ташхислашнинг алгоритмини ва профилактик чораларини ишлаб чиқишга бағишланган илмий тадқиқотлар долзарб ҳисобланади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Неврологик касалликларда асоратлар ривожланишининг асосий механизмларини ўрганиш. Касаллик клиникаси, ташхиси, умумий даволаш ва уни олдин олиш масалалари» (2011-2017йй.) мавзуси доирасида бажарилди.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда PANDAS синдромининг клиник-неврологик ва нейровизуализациявий ўзига хос хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда PANDAS синдроми клиник-неврологик хусусиятларини ва унинг кечишини аниқлаш;

болаларда PANDAS синдроми нейрофизиологик ва нейровизуализациявий тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш;

болаларда PANDAS синдроми биокимёвий кўрсаткичларининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

болаларда PANDAS синдромини ташхислашнинг алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объектисифатида 2011-2017 йилларда Тошкент шаҳри 4-чи шаҳар болалар шифохонасида даволанган 6 ёшдан 16 ёшгача бўлган 89 нафар бола олинди. Назорат гуруҳига 20 нафар соғлом болалар киритилди.

Тадқиқотнинг предмети: сифатида веноз қони, бурун ва бўғиздан суртма, шунингдек неврологик статуснинг комплекс текшируви, функционал текширувлар ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари: диссертация ишида клиник-неврологик текширишлар, лаборатория тадқиқотлари, тадқиқотнинг нейрофизиологик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

илк бор PANDAS синдромида неврологик кўринишларнинг обсессив-компульсив бузилишлари учраш частотаси аҳамиятли дифференцирланган фарқлари аниқланган;

PANDAS синдромининг лаборатор-биокимёвий ўзгаришлари қон суръати меъерий кўрсаткичлари фонида АСЛ-О кўрсаткичларининг кўтарилиши билан кечиши аниқланган;

PANDAS синдроми билан касалланган болалардаталвасагатайёрликнинг мавжудлиги ва кўпроқ мия қобиғи ва қобик ости тузилмаларининг шикастланиши билан кечувчи аутоиммун церебрал энцефалопатия ривожланиши исботланган;

PANDAS синдромининг клиник-лаборатор ва клиник-морфометрик кўрсаткичларига асосланган объектив дифференциал-ташхислаш такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

PANDAS синдромини эрта ташхислашнинг ишлаб чиқарилган мезонлари ташхислаш, дифференциал ташхислаш сифатини оширишга, болаларни даволашнинг тўғри тактикасини танлаш, ҳамда касаллик прогнозини аниқлаш имконини берган;

ишлаб чиқилган алгоритм кичик хорейя кўринишлари, билан биргаликдаги ўткир ревматик иситмали (ЎРИ), МНТ тонзилген интоксикацияси ва PANDAS синдромига эга беморларни кузатиб боришда дифференциалланган ёндашув ўтказиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган ёндашувлар ва усуллар, назарий маълумотнинг қўлга киритилган амалий натижалар билан мувофиқлиги, методология нуқтаи назаридан амалга оширилган тадқиқотларнинг ишончлилиги, беморлар сонининг етарлилиги, маълумотларнинг статистик назорат усуллари билан қайта ишланганлиги, ҳамда тадқиқот натижаларининг ҳалқаро ва маҳаллий маълумотлар билан солиштириш, якуний хулоса ва қўлга киритилган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланиши билан аниқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти PANDAS синдроми ривожланишининг патогенетик механизмларини очиқ бериб, ишлаб чиқарилган дифференциал-ташхислаш мезонлари тўғри ташхис қўйиш ва турли назологияли тиклар ва обсессив-компульсив бузилишлари бўлган беморларни кузатиб боришга дифференциалланган ёндашув ўтказиш билан изоҳланади. билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти PANDAS синдромининг ишлаб чиқарилган эрта ташхислаш алгоритми тўғри дифференциалланган ёндашувни танлаш, ўз вақтида обсессив-компульсив бузилишларнинг коррекциясини амалга ошириш, PANDAS синдроми кечишига мослашиш ва уни прогнозлашни яхшилаш ва ушбу болалар гуруҳини кузатиб бориш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. PANDAS синдромини ташхислаш ва дифференциалланган ташхислаш бўйича олинган натижаларга асосланиб:

«PANDAS синдромини эрта ташхислаш тамойиллари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2019 йил 26 ноябрдаги 8н-д/287 сон маълумотномаси), Мазкур услубий тавсиянома

PANDAS синдромини эрта босқичларида ташхислаш ва киёсий ташхислашнинг сифатини ва даво эффективлигини оширишга хизмат килган;

«PANDAS синдромини дифференциалланган ташхиси алгоритми» услубий тавсиянома ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2019 йил 26 ноябрдаги 8н-д/287 сон маълумотномаси), Мазкур услубий тавсиянома PANDAS синдромини эрта босқичларида дифференциалланган ташхис сифатини оширишга хизмат килган;

PANDAS синдроми клиник эрта намоён бўлишларини аниқлаш ва уларни кичик хорей ва нейроинфекциядан фарқланиши, ҳамда дифференциал-ташхислаш чора-тадбирлари буйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан 1-, 3-, 4-шаҳар клиник болалар шифохоналари ва Тошкент вилоят кўптармоқли болалар маркази амалиётларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2020 йил 14 февралдаги 8н-з/21 сон маълумотнамаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши PANDAS синдромини эрта ташхислаш мезонларини жорий қилиш тўғри ташхис қўйиш ва киёсий ташхислаш олиб борилаётган даво эффективлигини оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 2 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси буйича жами 12 та илмий иш, жумладан, 2 та методик тавсиянома чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, 3 асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 102 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида бел соҳасидаги носпецифик оғриқларнинг учраш частотаси ва муаммонинг ўрганилганлиги даражаси асосида диссертация ишининг долзарблиги асослаб берилган. Тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари белгиланган, тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқотнинг асосий натижалари апробацияси ва эълон қилинганлиги, диссертация тузилиши ва ҳажми буйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда PANDAS синдроми**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётларга асосланиб ушбу муаммонинг ҳозирги кундаги ҳолати таҳлил қилинган. Болаларда PANDAS синдроми этиологияси, птогенези ва ривожланиш механизми ҳақидаги

илмий-амалий маълумотлар келтирилган. Инструментал ташхиснинг мавжуд усуллари ва уларнинг натижалари, афзалликлари ва камчиллари тасвирлаб берилган. Келгусидаги тадқиқотларни талаб этувчи бахс-мунозарали масалалар келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи «**Болаларда PANDAS синдроми тадқиқотларининг материал ва усулларининг умумий характеристикаси**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари тавсифи келтирилган, у клиник материалнинг умумий тавсифини, тадқиқотнинг инструментал ва статистик усулларини ўз ичига олади. Тадқиқот олдида қўйилган вазифаларни бажариш учун биз томондан 2011 йилдан 2017 йилгача стационар шароитда 6 ёшдан 16 ёшгача бўлган 89 нафар болалар текширувдан ўтказилди.

Текширилаётган клиник гуруҳга PANDAS синдроми билан оғриган 37 нафар бола (1-гуруҳ), 25 нафар кичик хорея белгилари мавжуд бўлган ўткир ревматик иситмали болалар (2-гуруҳ) ва 27 нафар МНТ тонзилоген интоксикацияси бўлган болалар киритилди.

Назорат гуруҳи бемор болаларнинг жинси ва ёши билан бир хил бўлган 20 нафар соғлом болалардан ташкил қилинди.

Бу болаларда мақсадга мувофиқ клиник-неврологик, лаборатор ва инструментал текширувлар ўтказилди.

Клиник ва нейрофизиологик (ЭЭГ, компьютерли ва магнитли-резонанс томография), ҳамда биокимёвий ва микробиологик тадқиқотлар асосида ташхис қўйилди.

Жинси ва ёшига кўра гуруҳлар таҳлил қилинганда биз томондан ҳамма таҳлил қилинаётган гуруҳларда ўғил болаларнинг қиз болалардан устунликлари аниқланди, яъни 1-, 2- ва 3-гуруҳларда ўғил болалар мувофиқ холда 50,5% (37 нафардан 22); 76% (25 нафардан 19) ва 75% (27 нафардан 20) ташкил қилган бўлса, қизлар эса мувофиқ холда 40,5%, 25% ва 24 фоизни ташкил қилдилар.

Беморларнинг қайси гуруҳда эканликларига кўра уларнинг ўртача ёши мувофиқ холда $10,0 \pm 0,5$ ёш, $8,8 \pm 0,7$ ёш ва $11,0 \pm 0,5$ ёшни ташкил қилди.

Обсессив-компульсив бузилишларни (ОКБ) баҳолаш Йель-Браун шкаласи асосида ўтказилди (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y - BOCS), (Goodman et al., 1989).

Тикоз гиперкинезлари оғирлиги даражасини баҳолаш учун халқаро Йель шкаласи қўлланилди (YGTSS. Leckman et al., 1989).

ЭЭГ текшируви 16 каналли «Нейрокартограф-1-МБН» аппаратида доимий вақти 0,3 секундли спектрал карталаш (хариталаш) билан ўтказилди.

ЭКГ ва ЭхоКГ 4-шаҳар болалар клиник шифохонаси базасида меъёрий усуллар бўйича ўтказилди.

МРТ текшируви T1 (640/15мсек) ва T2 (4500/80мсек) тартибларида магнит майдонининг 1,5 Т кучланиши билан импульс кетма-кетликларининг меъёрий пакети бўйича ўтказилди.

Лаборатор текширувлар 4-шаҳар болалар клиник шифохонаси базасида меъерий усуллар бўйича ўтказилди. Қоннинг умумий таҳлили лейкоцитлар даражасини, лейкоцитар формула ва эритроцитлар чўкиш тезлигини (ЭЧТ) аниқлаш билан ўрганилди.

Бета-гемолитик А гуруҳ стрептококкини (БГАГС) аниқлаш меъерий микробиологик усул воситасида ўтказилди. Суртмалар алоҳида бурун ва бўғиздан (томоқ тешиги) олинди.

Антистрептолизин-О (АСЛ-О), РО (ревматоид омил), СРО (С-реактив оқсил) текширувлари умумқабул қилинган меъерлар бўйича иммунотурбидиметрик усули воситасида ўтказилди.

Олинган натижалар статистик таҳлилнинг қўшимчадастурлар пакетини қўллаш билан статистик қайта ишланди. Статистик аҳамиятга эга ўзгаришлар учун ишончлилиқ даражаси $P < 0,05$ қабул қилинди.

Диссертациянинг учинчи «PANDAS синдромини ташхислаш ва дифференциал ташхислаш мезонлари» бобида клиник-неврологик, лаборатор-биокимёвий, нейрофизиологик ва нейровизуализациявий текширувлардан олинган маълумотлар тақдим этилган.

Анамнез маълумотларига кўра 2-гуруҳдаги 52% болаларда, «PANDAS» гуруҳи беморларининг эса 97,3% ҳолатларида юқори нафас йўллари ва ЛОР-аъзоларининг сурункали инфекциялари қайд қилинган, 3-гуруҳ болаларда юқори нафас йўллари ва ЛОР-аъзоларининг инфекциялари 96,3% ҳолатларда (7 нафар болада) қайд қилинган.

Юқорида келтирилган маълумотлардан кўришиб турибтики гуруҳларда инфекциянинг сурункали ўчоғи учраш суръати бўйича аниқ ишончли фарқлар йўқ, бу эса ўз навбатида сурункали инфекция ўчоғининг мавжудлиги «PANDAS» синдроми ривожланишининг илк белгиси бўлмаслигидан далолат беради.

Текширувдан ўтказилган болаларнинг ҳаммаси стационарга тиришишлар билан келтирилган. 1-жадвалдан кўришиб турганидек, 1-гуруҳ болаларда аксарят ҳолатларда генерализацияланган тиришишлар учрайди – 40,5% ҳолат, 2- ва 3-гуруҳларда эса бу кўрсаткич – сурункали оддий мотор тиришишлар кўринишида мувофиқ ҳолда 32% ва 63% бўлган.

1-жадвал

Текширувдан ўтказилган болаларни тик шакиллари ва турлари бўйича тақсимланиши

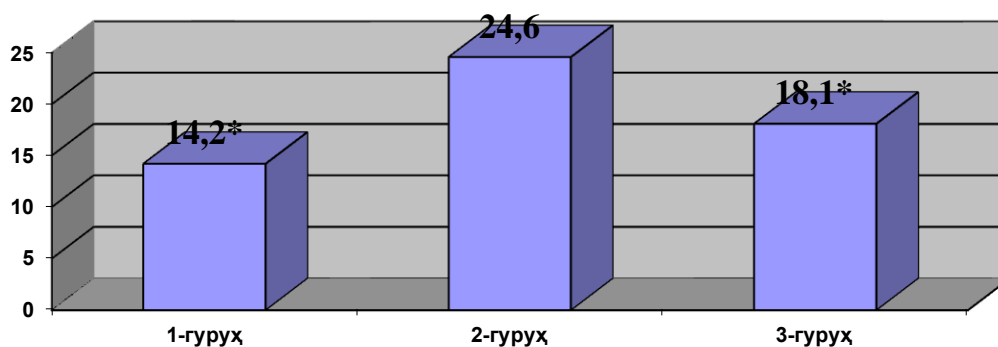
Тиришиш шакиллари ва турлари	1-гуруҳ (n=37)		2-гуруҳ (n=25)		3-гуруҳ (n=27)	
	Тек .	%	Тек .	%	Тек .	%
Генерализацияланган	15	40,5	4	16	0	0
Сурункали оддий мотор	11	29,7	8	32	17	63
Сурункали оддий ва мураккаб мотор	7	18,9	5	20	0	0

Вокал	3	8,1	6	24	10	37
Транзитор	1	2,7	2	8	0	0

Сурункалисодда ва мураккаб мотор тиришишлар 1-гурухнинг 18,9% болаларида ва 2-гурухнинг 20% болаларида қайд қилинди, 3-гурух болаларида эса бу турдаги тиришишларкузатилмади. Вокал тиришишлараксарият холларда 2-гурух (24%) ва 3-гурухда (37%) қайд қилинган бўлса, 1-гурух болаларида эса бу турдаги тиришишларкамрок кузатилиб, фақатгина 8 фоизни ташкил қилди.

Транзитор тиришишларэнг кам фоизда бўлиб, улар фақатгина 1-гурух ва 2-гурух болаларида – мувофиқ холда 2,7% ва 8,0% қайд этилди.

Ўз навбатида, тикох гиперкинезлар оғирлиги даражасини баҳолашда YGTSS ҳалқаро шкаласига мувофиқ 1-, 2- ва 3-гурух боаларида ўртача баллар: $14,2 \pm 0,4$, $24,6 \pm 0,8$ ва мувофиқ холда $18,1 \pm 0,9$ бални ташкил қилди (1-расм).



Изох: * - 2-гурух кўрсаткичларига нисбатан маълумотлар ишончилиги ($P < 0,05$)

1-расм. Тикоз гиперкинезлар оғирлиги даражасини баҳолаш кўрсаткичлари

Клиник-неврологик текширувлар давомида биз томондан дифференциалланган хусусиятлар аниқланди, улар кичик хорейя кўринишларига эга бўлган ўткир ревматик иситма, МНТ тонзилген интоксикацияси ва PANDAS синдромлари ўртасидаги чегараларни белгилаш имконини беради (2-жадвал).

2-жадвал

Текширилган болалар ўртасида неврологик ҳолатнинг ўзига хосликлари

Неврологик намоён бўлиш	1-гурух (n=37)		2-гурух (n=25)		3-гурух (n=27)	
	Тек.	%	Тек.	%	Тек.	%
Чўчиш	4	10,8	19	76,0*	0	0
Мускул тонуси пасайган	8	21,6	20	80,0*	14	51,9*
Координатор бузилишлар	5	13,5	7	28,0*	0	0
Пай рефлексларининг ошиши	30	81,1	6	24,0*	4	14,8*

Гордон феномени	0	0,0	23	92,0	0	0
-----------------	---	-----	----	------	---	---

Изох: * - 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан маълумотлар ишончилиги ($P<0,05$)

Жадвалдан кўриб турганидек 2-гуруҳ болаларда аксарият ҳолатларда чўчишқайд этилса, бу ҳолат 1-гуруҳда 7 мартта камроқ ($P<0,01$) ва 3-гуруҳда умуман кузатилмайди. Мускул тонусининг пасайиши 1-гуруҳ болаларга нисбатан ишончли равишда кўпроқ 2- ва 3-гуруҳ болаларда қайд этилди ($p<0,05$), бунда 2-гуруҳда у 1-гуруҳ маълумотларига нисбатан 4 мартта ва 3-гуруҳга нисбатан 1,5 мартта кўпроқ учрайди ($p<0,05$).

Координатор бузилишлар 1- ва 2-гуруҳларда қайд этилиб, бунда 1-гуруҳда 2 мартта кўпроқ кузатилган ($p<0,05$). Пай рафлексларининг ошиши аксарият ҳолатларда 1-гуруҳда қайд этилган, бунда 2-гуруҳга нисбатан 3,4 мартта ва 3-гуруҳга нисбатан 4,4 мартта кўроқ кузатилган.

Айниқса Гордон феномени учраш суръатини алоҳида ажратишни истардик, сабаби у фақатгина кичик хорея кўринишлари билан биргаликдаги ЎРИ билан оғриган болаларда кузатилади ва ушбу патология учун ўзига хос рефлекс ҳисобланади.

1-гуруҳнинг ҳамма болаларида биз васваса фикрлар, хавотирлилик, васваса ҳаракатлар ва ўз-ўзини эҳтиёт қилиш учун одат қилган тартиблар кўринишидаги ОКБ қайд этганимизни ҳисобга олсак, ОКБ баҳолаш мураккаблиги 21 дан (ОКБ – оғирликнинг ўртача даражаси) 38 бал (оғирлиги ўта оғир даражадаги ОКБ) атрофида ўзгариб турди, гуруҳ бўйича ўртача бал $32,4\pm 0,67$ бални ташки қилди (3-жадвал).

2-гуруҳ боаларда ОКБ 36% (8 нафар болада) кузатилган, балларнинг ўзгариб туриш катори 4 дан (ОКБ субклиник кечиши) 12 балгача (ОКБ енгил даражадаги намоён бўлиши) кўрсаткични ташкил қилган; гуруҳ бўйича ўртача бал – $8,4\pm 2,1$ бал бўлди. 3-гуруҳ болаларда ОКБ қайд этилмади, уларнинг бал бўйича баҳоланиши ўртача – $0,57\pm 0,18$ бални ташкил қилган (0 дан 3 балгача).

3-жадвал

«Обсессив-компульсив» бузилишларнинг учраш частотаси (суръати)

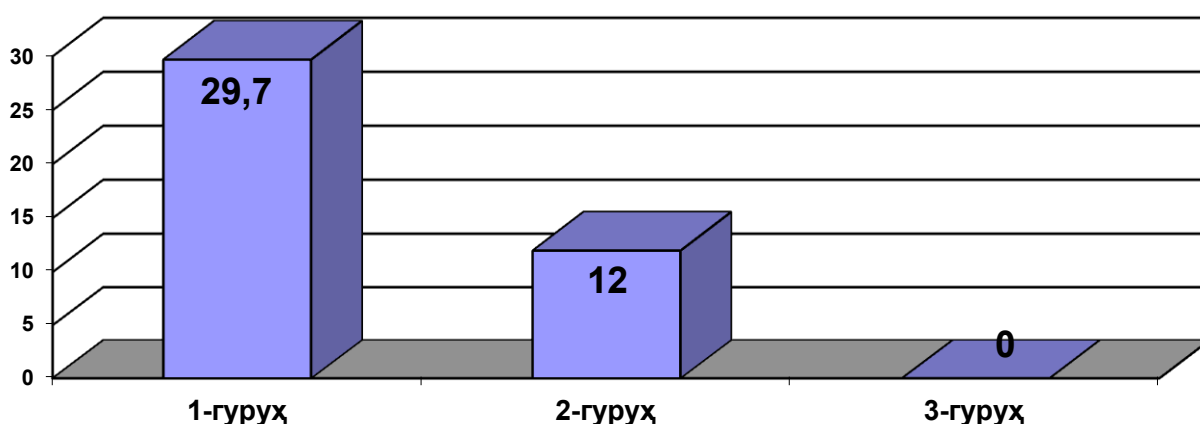
Ўлчамлар	«PANDAS» (n=37)	КХ (n=25)	МНТ интоксикацияси (n=27)
Ўртача балл	$32,4\pm 0,67$ 22-37 бал	$8,4\pm 2,1^*$ 8-12 бал	$0,56\pm 0,22^{*\wedge}$ 0-3 бал
Субклиник ҳолатлар	0 (0,0%)	8 (36,0%)	0 (0,0%)
Енгил даражадаги ОКБ	0 (0,0%)	17 (68%)	0 (0,0%)
Ўртача даражадаги ОКБ	12 (32,4)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Оғир даражадаги ОКБ	25 (67,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Изох: * - «PANDAS» ҳолатида кўрсаткичларга нисбатан маълумотлар ишончилиги; \wedge - КХ ҳолатида кўрсаткичларга нисбатан маълумотлар ишончилиги ($P<0,05$)

Корреляцион таҳлил асосида PANDAS синдроми бўлган болаларда ОКБ намоён бўлиш даражаси ва тикоз гиперкинезлар оғирлик даражаси ўртасида тўғридан-тўғри кучли ўзаро боғлиқлик аниқланди ($r=0,778$, $p<0,001$) ва аксинча, 2- хамда 3-гуруҳ болалари ўртасида корреляцион ўзаро боғлиқликлар аниқланмади (мувофиқ холда $r=0,101$ ва $r=0,162$).

PANDAS ва кичик хорей билан биргаликдаги ЎРИ билан оғриган болаларнинг ҳаммасида АСЛ-О кўрсаткичларининг 400 дан 800 МЕ/л гача кўтарилганлиги қайд этилди, МНТ тонзилоген интоксикацияси бўлган боалларда эса АСЛ-О кўрсаткичлари меъёردа сақланиб қолди (200 МЕ/л).

β -гемолитик стрептокок PANDAS билан оғриган 11 нафар (29,7%) беморда униб чиқди; 3 нафар (12%) ЎРИ билан оғриган беморда, МНТ тонзилгон интоксикацияси бўлган беморларда β -гемолитик стрептококнинг униб чиқиши қайд этилмади (2-расм).



2-расм. β -гемолитик стрептококнинг униб чиқиш частотаси.

Текширилган болалар периферик қон кўрсакичларининг интерпретациясида аксарият кўрсаткичлар текшириш гуруҳларидан келиб чиққан холда ўзига хос хусусиятларига эга бўлгани аниқланди, олнган маълумотлар 4-жадвалда тақдим этилган.

Жадвалдан кўриниб турганидек, PANDAS билан оғриган болаларда лейкоцитлар, СОЭ, СРО ва РО меъерий кўрсаткичлари фонида АСЛ-О кўрсаткичларининг 3 мартта ошиши қайд этилди. ЎРИ ва кичик хорей намоён бўлиши билан оғриган болаларда АСЛ-О кўрсаткичларининг 3 мартта ошиши билан бир қаторда СОЭ, СРО ва РО кўрсаткичларининг ишончли кўтарилиши қайд этилди. МНТ тонзилоген интоксикацияси болаларда лейкоцитлар, СОЭ, СРО кўрсаткичларининг 2 барабар кўтарилиши тавсифланади, бироқ бунда АСЛ-О ва РО кўрсаткичлари меъёр чегарасида сақланиб қолган.

4-жадвал

Текширилган беморларнинг лаборатор текшириш кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	«PANDAS» (n=37)	МХ (n=25)	МНТ интоксикацияси (n=27)
Лейкоцитлар, $\times 10^9$ /л	5,33±0,1	5,2±0,2	12,1±0,9 [^]
СОЭ, мм.симб.уст.	3,89±0,3	20,0±2,8*	16,3±4,6* [^]
СРБ, мг/л	5,0±0,2	10,9±2,2*	8,1±0,21* [^]
Ревматоид омил, МЕ/л	8,5±0,1	21,5±0,2*	7,6±0,2 [^]
АСЛ-О, МЕ/л	610±10,8	716,7±20,1	199,3±0,7

Изох: * - «PANDAS» ҳолатида кўрсаткичларга нисбатан маълумотлар ишончилиги; [^] - КХ ҳолатида кўрсаткичларга нисбатан маълумотлар ишончилиги (P<0,05)

Юракдаги ўзгаришларни аниқлаш мақсадида муҳим аҳамиятга эга бўлган ЭКГ ва ТовКГ тадқиқотлари амалга оширилди. ЭКГ текширувида 1-гурух 10,8% (4/37) болаларда тахиаритмия, 4% болаларда (1/37) қоринчалар реполяризацияси аниқланиб, 89,2% болада (33/37) эса патологик ўзгаришлар аниқланмади; 2-гурухда 92,0% болада (23/25) Т тиш чизигининг ва ST сегментининг пасайиши, қоринчалар реполяризациясининг бузилиши, QT интервалининг чўзилиши, дисплатик ёки метаболик кардиопатия белгилари қайд этилди, 88,0% (22/25) беморларда эса тахикардия ва тахиаритмия аниқланди, 8% (2/25) болада ЭКГ ўзгаришсиз; 3-гурух болаларда ритм (юрак маромининг) бузилиши 11,1% (3/27), қоринчалар рекутиблациясининг бузилиши 3,7% (1/27) ҳолатларда қайд этилган бўлса, 85,2% (23/27) ҳолатларда эса ўзгаришлар умуман қайд этилмаган (3-расм).

ТовКГ маълумотларига кўра PANDAS синдроми ва МНТ тонзилоген интоксикацияси ҳолатида ҳеч қандай патологик ўзгаришлар аниқланмади: кичик хорейли ЎРИ ҳолатида эса 12 нафар болада аорта(11,1; 3/27) ва митрал (33,3%; 9/27) клапанлар регургитацияси қайд этилди.

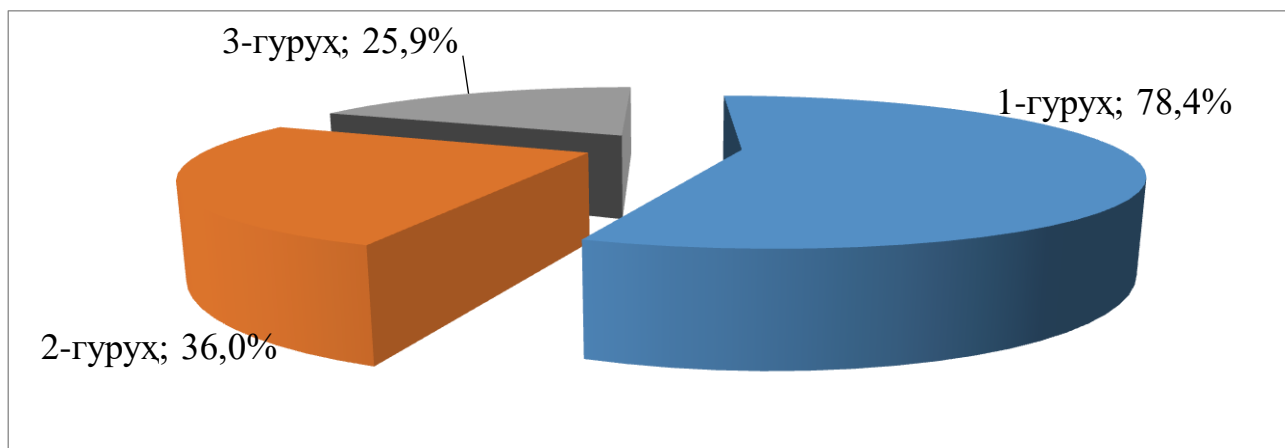


3-расм. Текширилган болаларнинг ЭКГ тавсифи

Электроэнцефалограммалар маълумотларини интерпретациясида 1-гурух болаларда ҳолатларнинг барчасида бош мия пешона тузилмаларида бета-фаолликнинг пасайиши фонида аста-секин тўлқинли фаолликнинг кучайишининг қайд этилганлиги аниқланди. 1-гурух болаларидан фарқли

равишда 2- ва 3-гуруҳ болаларда бош мия энса бўлимларида альфа-ритм кучланиш ҳажмининг пасайиши қайд этилади.

Бош мия ўрта тузилмаларида патологик фаолликлар учраш частотасининг қиёсий тавсифи гуруҳларда ўзининг алоҳида ўзига хосликларига эга бўлган (3-расм), масалан, 1-гуруҳ болаларда ушбу ўзгаришлар 78,4% (29/37), 2-гуруҳда 2 мартта камроқ – 36,0% (9/25), 3-гуруҳда эса – 3 мартта камроқ қайд этилган (4-расм).



4-расм. Текширилган болалар ўртасида бош мия ўрта тузилмаларида патологик фаолликнинг учраш частотаси

PANDAS синдроми бўлган болаларда 24,3% (9/37) ҳолатда клиник намоён бўлишлари бўлмаган эпилепсисимон фаоллик қайд этилган. Ушбу болаларда тета ва дельта тўлқинлар отилиши билан тавсифланувчи билатерал-синхрон фаоллик аниқланди, 5 нафар беморда ўткир тўлқин - сокин тўлқин мажмуаси, 2 нафар беморда эса – бош мия ўрта тузилмаларидан спайк-тўлқин отилиши қайд этилган.

МРТ текширувининг маълумотлари PANDAS синдромили биринчи гуруҳ беморларида базал ганглиялар ва қобик тузилмаларининг ҳеч қандай органик шикастланишлари аниқланмаганлигини кўрсатди, бироқ 13 нафар (35,1%) болада бурун олди бўшлиқларида яллиғланиш жараёнларининг белгилари қайд этилди, шу билан бирга ЎРИ 2-гуруҳда 7 нафар (28,1%) болада ганглиялар ва қобик тузилмаларининг органик шикастланишлари қайд этилди, 4 нафар (16,0%) болада бурун олди бўшлиқларида яллиғланиш жараёнларининг белгилари қайд этилди.

1-, 2- ва 3-гуруҳ болаларда МРТ сурати бош мия ички гипертензияси белгиларининг аниқланиши билан тавсифланди, бунда мувофиқ ҳолда 32,4% (12/37), 12% (3/25) ва 7,4% (2/27) қайд этилди.

Энцефалопатия белгилари кичик хорейя намоён бўлишлари билан ЎРИ 16% болада ва PANDAS ҳолатида 5,4% болада қайд этилган.

Шу тарзда, аниқланган ўзгаришлар БГСАГ мавжудлиги билан келиб чиққан вегетатив асаб тизимининг сегментар юзаси аппаратининг дисфункцияси оқибатида юзага келган бўлиши мумкин.

БГСАГ мавжудлиги бош мия таркиблари билан иммунопатологик ўзаро боғлиқликка эга, бу эса ўз навбатида аутоиммун церебрал энцефалопатиянинг қобик-қобик усти таркиблари ва стриатум бузилишлари билан биргаликдаги ривожланишига таъсир кўрсатади.

Олинган клиник, лаборатор ва инструментал маълумотлар асосида «PANDAS» синдромини ташхислашнинг қуйидаги мезонларини ажратиш мумкин:

- Бета гемолитик стрептокок А гуруҳи юзага келтирган ўтказилган ангина билан ўзаро боғлиқлиги;

- БГСАГ ажратиш, ретроспектив тадқиқотда эса – қон таркибида БГСАГ маркерлари: АСЛО титрларини ошириш

- Антибактериал даволаш (пенициллин қаор антибиотиклари) тайинлангани ҳолатида деярли изсиз ўтувчи касаллик симптомларининг нивелирланиши қайд этилади;

- Коморбид ҳолатида обсессив-компульсив бузилишлар мавжудлигининг шарт бўлиши.

- Касаллик манфестининг 5 дан 12 ёшгача эканлиги, касаллик ўткир бошланиш ва кечишга эга;

- Касалликнинг клиник суратида ўткир ревматик иситма – ревматик тугунчалар, ҳалқали эритема, полиартрит, кардит намоён бўлишининг йўқлиги қайд этилади;

- Бош мия таркибларининг органик бузилишларининг йўқлиги билан тавсифланади, бироқ титрашга тайёргарлик кўринишидаги ўзгаришлар мавжудлиги қайд этилади.

Шу тариқа олинган клиник, лаборатор ва инструментал маълумотлар асосида «PANDAS» синдромидифференциалланган ташхисининг алгоритми ишлаб чиқилди:

«PANDAS» синдроми, кичик хорей намоён бўлиши билан биргаликдаги ўРИ ва МНТ интоксикацияларининг дифференциалланган ташхиси

алгоритми

Намоён бўлиши	«PANDAS» синдромининг	Кичик хорей билан биргаликдаги ўРИ	МНТ тонзиллоген интоксикацияси
Касалликнинг илк кўриниши	5 дан 12 ёшгача	3 дан 5 ёшгача	Ёшига боғлиқ эмас
Анамнезда	БГСАГ келтириб чиқарган ўтказилган ангина билан аниқ ўзаро боғлиқлиги	БГСАГ келтириб чиқарган ўтказилган ангина билан аниқ ўзаро боғлиқлик эхтимоли	БГСАГ келтириб чиқарган ўтказилган ангина билан аниқ ўзаро боғлиқликнинг йўқлиги
Нервли-психологик ўзгаришлар	Обсессив-компульсив бузилишларнинг ёнгил ва ўрта даражасининг мавжудлиги	Обсессив-компульсив бузилишларнинг ёнгил даражасининг мавжудлиги эхтимоли	Обсессив-компульсив бузилишларнинг йўқлиги
Тиклар	Генирализацияланган	Сурункали оддий мотор тиклар	Сурункали оддий мотор ва вокал тиклар
Клиникаси	Маълум бмр даврийлик билан кечади. Хужум деб аталувчи ҳолатнинг вақти - 10 дан 15 ҳафтагача.	Ревматик тугунчалар, ҳалқали эритема, полиартрит, кардитларнинг	Ревматик тугунчалар, ҳалқали эритема, полиартрит, кардитларнинг

	Ревматик Наличие ревматических узелков, кольцевой эритемы, полиартрита, кардита отсутствует.	мавжудлиги кузатилади	мавжудлиги кузатилмайди
Лаборатор маълумотлар	Лейкоцитлар, СОЭ, СРО ва РО меъёрий кўрсаткичлари фонида АСЛ-О кўрсаткичларининг ошиши.	АСЛ-О, СОЭ, СРО ва РО ошиши.	Лейкоцитлар, СОЭ, СРО, АСЛ-О ва РО кўрсаткичларининг меъёр чегарасида ошиши.
ЭКГ ва товушлиКГ	ЭКГ ва ТовушлиКГ патологик ўзгаришларсиз	PR интервалининг ЭКГ кўрсаткичида узайиши— Допплер-товушлиКГ текширувида митралва/ёкиаорталрегургитация	ЭКГ ва товушлиКГ патологик ўзгаришларсиз
ЭЭГ	ЭЭГ да тиришишга тайёргарлик кўринишидаги ўзгаришлар мавжудлиги	Ўзгаришларсиз	Баъзан ЭЭГ да тиришишга тайёргарлик кўринишидаги ўзгаришлар мавжудлиги эхтимоли коморбидлик мавжудлиги холатида
МРТ	Базал ганглиялар ва қобик тузилмаларининг органик шикастланишларисиз	Базал ганглиялар ва қобик тузилмаларининг органик шикастланишлари мавжудлиги эхтимоли	Базал ганглиялар ва қобик тузилмаларининг органик шикастланишларисиз
Даволаш динамикаси	Антибактериал даволашни тайинлаш (пенициллин қатор антибиотиклари), касаллик деярли изсиз кечади	Узоқ муддатли даволаш ва кузатишни талаб этади	Этиопатогенетик даволаш самарали

ХУЛОСА

1. АСЛ-О юқори даражаси, БГСТАГ ташувчилигининг мавжудлиги билан бир қаторда PANDAS синдроми ҳолатида психоневрологик бузилишлар ривожланишида муҳим роль ўйнайди.
2. Обсессив-компульсив бузилишлар учрашининг нисбий катталикларининг ишончли аниқ фарқлари аниқланди, бунда PANDAS ҳолатида у ёки бу оғирликдаги ушбу бузилишлар PANDAS билан оғриган ҳамма болаларда кузатилган ва 22 дан (ОКБ – оғирликнинг ўртача даражаси) 37 балгача (ОКБ – оғирлигининг ўта оғир даражаси) атрофида ўзгариб туриши аниқланди.
3. Лейкоцитлар, СОЭ, СРО ва РО меъёрий кўрсаткичлари шароитида БГСТАГ тагувчилигининг мавжудлиги PANDAS беморлар гуруҳида психоневрологик бузилишлар ривожланишини белгилаб беради ва морфометрик фарқлари ЭЭГ ҳолатида тиришишга тайёргарлик кўринишидаги ўзгаришларнинг мавжудлиги билан тавсифланди.
4. PANDAS синдроми бош мия таркиблари билан иммунопатологик жиҳатдан боғлиқ персистентланувчи (сақланиб қолувчи, секинлашган орқага ривожланувчи) стрептокок инфекциясининг намоён бўлувчиси сифатида, ҳамда кўп жиҳатдан қобиқ-қобиқ ости тузилмалари ва стриатумнинг (чизиқли тананинг) шикастланиши билан аутоиммун церебрал энцефалопатияни келтириб чиқариши аниқланди.
5. PANDAS синдроми учун учта симптом тавсифланади: ОКБ, генерализацияланган тиклар ва АСЛО ошиши. Бунда кичик хорей намоён бўлишлари билан биргаликдаги ЎРИ учун эса симптомлар пентадаси (5 та симптом) ҳосдир – гиперкенетик гипотоник синдром, Гордон феномени, юрак ва тўқималарнинг ревматик шикастланиши, қон биокимёвий кўрсаткичларининг ўзгариши аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ТУХТАБАЕВА КАМИЛА АБРАРОВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ И
ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА PANDAS**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.3.PhD/Tib311.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научный руководитель: **Садикова Гулчехра Кабуловна,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шамансуров Шаанвар Шамуратович,**
доктор медицинских наук, профессор
Раимова Малика Мухамеджановна,
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей. Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz.

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки №__ от «__» _____ 2020 года).

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В детском возрасте стрептококковая инфекция является прямым виновником развития психоневрологических заболеваний, сопровождаемых нервным тиком и обсессивно-компульсивными расстройствами, социальной дезадаптацией пациентов. Подобные случаи, принято обозначать как синдром PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection)- детское аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией»¹. Частота встречаемости синдрома PANDAS по данным зарубежных источников составляет 1 на 2000 детей, хочется отметить, что данный синдром отмечается чаще у мальчиков, чем у девочек, и имеет зависимость от возраста полового созревания².

В мире, для повышения эффективности мероприятий по диагностике и лечению синдрома PANDAS, проводится широкий круг научных исследований, направленных на изучение фундаментальных основ развития неврологических осложнений, разработку и усовершенствование методов диагностики с применением современных методов обследования. Большое внимание уделяется вопросам изучения проблем ранней диагностики синдрома PANDAS; определению причин неудовлетворительных результатов лечения; усовершенствованию методов профилактики на основе современных методов исследования.

За годы независимости, в нашей стране, качественно улучшился уровень оказания медицинской помощи населению, осуществлены целенаправленные широкомасштабные меры для эффективного лечения заболеваний, внедрены современные технологии, позволившие получить ощутимые положительные результаты. В настоящее время, согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах, намечается дальнейшее улучшение оказания медицинской помощи населению страны, в том числе и при синдроме PANDAS, за счет расширения применения современных технологий, что позволит повысить качество жизни больных³.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №УП -4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания неотложной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, № УП-

¹Mullen S. Review of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections //Mental Health Clinician. – 2015. – Т. 5. – №. 4. – С. 184-188; Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of pediatric acute onset neuropsychiatric disorder in a large survey population. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018;28(2):92–103.

²What is PANS? Network. <https://www.pandasnetwork.org/understanding-pandas/pans/what-is-pans/>. Accessed 9/27/2018.

³Указ Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017 — 2021 г.г.»

5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан»⁴, №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Как утверждают многие исследователи стрептококковая инфекция в большинстве случаев имеет непосредственное влияние на развитие психоневрологических заболеваний, в частности таких как тики и обсессивно-компульсивными расстройствами (ОКР) [Евтушенко С.К., 2005; Svedo S.E., Klesling L., 2014; Roger Kurlan et al., 2018]. Однако есть такие авторы, которые склоняются к тому, что клинические симптомы PANDAS имеют более широкий спектр проявлений, а не аутоиммунный механизм, в связи с чем назначение иммунологических препаратов не целесообразно. Обострение заболевания связано не столько с наличием БГСА инфекции, а в большинстве случаев с неспецифическим ответом организма на стресс [Макеева Н. И. и соавт., 2017; Singer H.S. et al., 2015].

Клиническая симптоматика PANDAS характеризуется развитием ОКР сочетающимся с неспецифическими расстройствами, такими как гиперактивность, импульсивность, рассеянность, лабильность эмоций, не соответствующее возрасту поведение, нарушения внимания, трудности засыпания, тики и навязчивые движения. В связи с чем, синдром PANDAS в большинстве случаев педиатрами классифицируется как психоневрологические расстройства не связанные с инфекционными заболеваниями носоглотки [Костик И. А., Костик М.М., 2019; Murphy T. K. et al., 2015].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что в научном мире имеются противоречивые взгляды на этиопатогенетические механизмы синдром PANDAS, изменчивость клинической симптоматики, схожесть с другими неврологическими проявлениями в связи с чем, целесообразно всестороннее изучение данных вопросов со стороны детской неврологии [Orefici G. et al., 2016; Tromba V. et al., 2017; Hesselmark E, Bejerot S., 2019].

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Ташкентского

⁴Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП – 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

педиатрического медицинского института «Изучение основных патогенетических механизмов развития осложнений при неврологических заболеваниях. Вопросы клиники, диагностики, комплексной терапии и профилактики» (2011-2017гг.).

Целью исследования: изучить клинико-неврологические и нейровизуализационные особенности PANDAS синдрома у детей.

Задачи исследования:

изучить клинико-неврологические особенности и течение PANDAS синдрома у детей;

проанализировать результаты нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований PANDAS синдрома у детей;

изучить особенности биохимических показателей PANDAS синдрома у детей.

разработать алгоритм диагностики синдрома PANDAS у детей

Объект исследования: с 2011 по 2017 года в стационарных условиях было обследовано 89 детей в возрасте от 6 до 16 лет. В основную группу вошло 37 детей страдающих синдромом PANDAS, 27 – с тонзиллогенной интоксикацией ЦНС и 25 детей с острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) с проявлениями малой хореи. В контрольную группу вошли 20 здоровых детей, аналогичного с больными пола и возраста.

Предметом исследования является изучение процессаневрологических расстройств при синдроме PANDAS.

Методы исследования: в диссертационной работе приводятся данные клинико-неврологического осмотра, анамнеза, лабораторных исследований, нейрофизиологических и статистических методов исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые изучены неврологические проявления синдрома PANDAS, которые носят дифференцированный характер и заключаются в выявлении значимой разницы частоты встречаемости обсессивно-компульсивных расстройств имеющих точность прогноза более 89%;

доказаны лабораторно-биохимические особенности синдрома PANDAS, которые характеризуются 3-х кратным повышением показателей АСЛ-О на фоне нормативных показателей картины крови;

доказано, что носительство β -гемолитического стрептококка на фоне нормативных показателей картины крови определяют развитие психоневрологических расстройств при PANDAS, что подтверждается наличием судорожной готовности на электроэнцефалограмме и аутоиммунной церебральной энцефалопатии с преимущественным поражением корково-подкорковых структур на МРТ;

установлены клинико-лабораторные и клинико-морфометрические данные, которые служат объективными дифференциально-диагностическими критериями для характеристики пациентов с синдромом PANDAS.

Практические результаты исследования.

разработанные критерии ранней диагностики синдрома PANDAS способствует повышению качества диагностики, дифференциальной диагностики и выбору адекватного лечения у детей и определению прогноза болезни.

разработанный алгоритм позволяет проводить дифференцированный подход к ведению пациентов с острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) с проявлениями малой хореи, с тонзиллогенной интоксикацией ЦНС синдромом PANDAS;

установлены отличительные клинические проявления синдрома PANDAS от острой ревматической лихорадки: отсутствие ревматических узелков, кольцевой эритемы, артрита, кардита, а также манифест заболевания у детей старше 5 лет на фоне перенесенной ангины и сопровождающегося изменениями в виде гиперкинетического – гипотонического синдрома и ОКР, прогноз при правильном лечении благоприятный.

Достоверность результатов исследования определяется примененными подходами и методами, соответствием теоретической информации полученным практическим результатам, достоверностью проведенных исследований с точки зрения методологии, достаточностью количества больных, обработкой данных с помощью статистических контрольных методов, а также сверкой результатов исследования с международными и национальными данными, подтверждением заключения и полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования раскрывает существенные патогенетические механизмы развития синдрома PANDAS, а разработанные дифференциально-диагностические критерии позволят правильно поставить диагноз и провести дифференцированный подход к ведению пациентов с тиками различной нозологии и обсессивно-компульсивными расстройствами.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанный алгоритм ранней диагностики синдрома PANDAS позволит врачам первичного звена здравоохранения на этапах развития первичных симптомов выбрать адекватный дифференцированный подход и ведение данного контингента детей. Внедрение дифференцированного алгоритма синдрома PANDAS позволяет своевременно провести коррекцию обсессивно-компульсивных расстройств, улучшить адаптацию и прогноз течения синдрома PANDAS;

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по диагностике и дифференциальной диагностике синдрома PANDAS разработаны и внедрены методические рекомендации:

созданы методические рекомендации: «Принципы ранней диагностики синдрома PANDAS», заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/287 от 26.11.2019 г.). Данные рекомендации

способствуют повышению качества диагностики синдрома PANDAS на ранних этапах.

созданы методические рекомендации: «Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома PANDAS», (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/287 от 26.11.2019 г.). Данные рекомендации способствуют повышению качества дифференциальной диагностики синдрома PANDAS на ранних этапах.

Принципы выявления ранних клинических проявлений синдрома PANDAS и их дифференциация от малой хореи и нейроинфекции, а так же обоснованность дифференциально-диагностических мероприятий внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в 1-ую, 3-ую, 4-ую городские клинические детские больницы и ташкентский областной многопрофильный детский центр (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-3/21 от 14.02.2020 г.). Внедрение критериев ранней диагностики синдрома «PANDAS» способствует правильному постановлению диагноза, дифференциальной диагностики и выбору адекватного лечения на 24%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе 1 международной и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них: 6 журнальных статей, в том числе 5 - в республиканских и 1 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций для доктора философии

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 102 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы на основании частоты встречаемости и степени изученности проблемы неспецифических болей в спине. Определены цели и задачи исследования, показана научная и практическая значимость результатов исследования, приведены данные по апробации и публикациях по основным результатам исследования, структуре и объему диссертации.

В первой главе диссертации «**PANDAS синдром у детей (обзор литературы)**» на основе отечественной и зарубежной литературы проанализировано современное состояние данной проблемы. Приведены исчерпывающие научно-практические сведения об этиологии и патогенезе и механизме развития синдрома PANDAS у детей. Описаны существующие методы инструментальной диагностики и их результаты, преимущества и

недостатки. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейшего исследования.

Во второй главе диссертации «**Оценка материалов и методов исследования PANDAS синдром у детей**» приведена характеристика материалов исследования, включающая общую характеристику клинического материала, инструментальные и статистические методы исследования. Для решения поставленных задач с 2011 по 2017 года в стационарных условиях нами было обследовано 89 детей в возрасте от 6 до 16 лет.

В обследуемую клиническую группу вошло 37 детей страдающих синдрома PANDAS (1 группа), 25 детей с острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) с проявлениями малой хореи(2 группа) и 27– стонзиллогенной интоксикацией ЦНС (3 группа). Контрольная группа состояла из 20 здоровых детей, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Этим детям проводилось целенаправленное клинико-неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование.

На основании клинических и нейрофизиологических (ЭЭГ, компьютерной и магнитно-резонансной томографий), биохимических и микробиологических исследований устанавливался диагноз.

При анализе групп в зависимости от возраста и пола нами было установлено, что во всех анализируемых группах отмечается преобладание мальчиков над девочками, так в 1, 2 и 3 группах мальчики составили 50,5% (22 из 37); 76% (19 из 25) и 75% (20 из 27) соответственно, а девочки 40,5%, 25% и 24% соответственно.

Средний возраст пациентов в зависимости от группы составил $10,0 \pm 0,5$ лет, $8,8 \pm 0,7$ лет и $11,0 \pm 0,5$ лет соответственно.

Оценка обсессивно - компульсивных расстройств (ОКР) проводилась согласно шкале Йеля-Брауна (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y - BOCS), (Goodman et al., 1989).

Для оценки тяжести тикозных гиперкинезов была применена международная Йельская шкала (YGTSS, Leckman et al., 1989).

ЭЭГ исследование проводили на 16-ти канальном аппарате «Нейрокартограф-1-МБН» со спектральным картированием (2003 год) с постоянной времени 0,3сек.

ЭКГ и ЭхоКГ проводили на базе 4 городской детской клинической больницы по стандартным методикам.

МРТ исследования проводили по стандартному пакету импульсных последовательностей в режимах T1 (640/15мсек) и T2 (4500/80мсек) с напряжённостью магнитного поля 1,5 Т.

Лабораторные исследования проводились на базе 4 городской детской клинической больницы по стандартным методикам. Изучался общий анализ крови с определением уровня лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Выявление бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) проводилась стандартным микробиологическим методом. Мазки брали отдельно из носа и зева.

Антистрептолизин-О (АСЛ-О), РФ (ревматоидный фактор), СРБ (С-реактивный белок) проводили иммунотурбидиметрическим методом по общепринятым стандартам.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета прикладных программ статистического анализа. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации «Критерии диагностики и дифференциальной диагностики синдрома PANDAS» представлены данные клинико-неврологического, лабораторно-биохимического, нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования.

По данным анамнеза у 52% детей 2 группы регистрировались хронические инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, а у пациентов группы «PANDAS» в 97,3% случаев, в 3 группе детей инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов отмечались в 96,3% случаев (7 детей). Как показывают приведенные выше данные достоверной разницы по частоте встречаемости хронического очага инфекции в группах не отмечалось, что в свою очередь свидетельствует о том, что наличие хронического очага инфекции не может быть предиктором развития синдрома «PANDAS».

Все обследованные дети поступали в стационар с тиками. Как видно из таблицы 1 у детей 1 группы в большинстве случаев встречаются генерализованные тики - 40,5%, тогда как во 2 и 3 группах - хронические простые моторные 32% и 63% соответственно.

Хронические простые и сложные моторные тики отмечались у 18,9% детей 1 группы и у 20% детей 2 группы, в 3-ей группе данный тип тиков не регистрировался (табл. 1).

Таблица 1

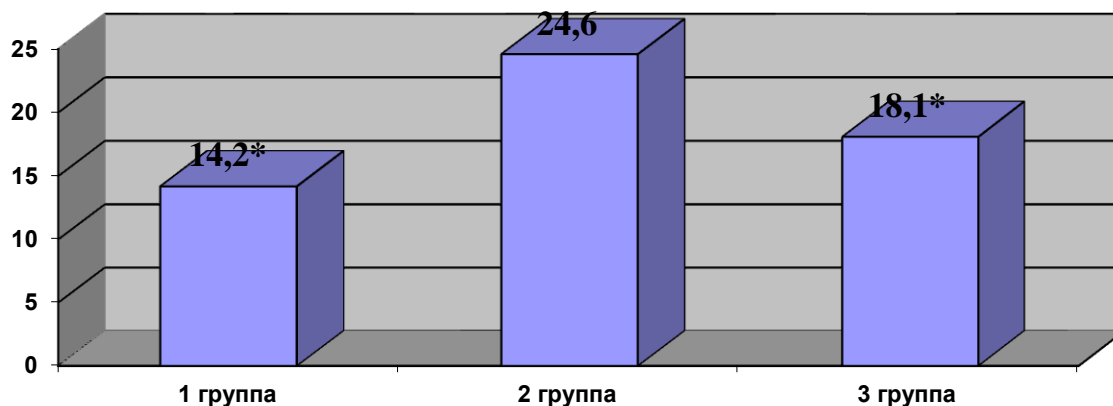
Распределение обследованных детей по формам и типам тиков

Формы и типы тиков	1 группа (n=37)		2 группа (n=25)		3 группа (n=27)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генерализованные	15	40,5	4	16	0	0
Хр. простые моторные	11	29,7	8	32	17	63
Хр. простые и сложные моторные	7	18,9	5	20	0	0
Вокальные	3	8,1	6	24	10	37
Транзиторные	1	2,7	2	8	0	0

Вокальные тики отмечаются в большинстве случаев во 2 группе (24%) и в 3-ей группе (37%), тогда как у детей 1 группы они встречались реже и составили только 8%.

Наименьший процент составили транзиторные тики, которые регистрировались только у детей 1 группы и 2 группы – 2,7% и 8,0% соответственно.

В свою очередь, при оценке тяжести тиковых гиперкинезов, средние баллы согласно международной шкале YGTSS у больных детей 1, 2 и 3 групп составили: $14,2 \pm 0,4$, $24,6 \pm 0,8$ и $18,1 \pm 0,9$ баллов, соответственно (рис. 1).



Примечание: * - достоверность данных к показателям 2 группы ($P < 0,05$)

Рис. 1. Показатели оценки тяжести тиковых гиперкинезов

При клинико-неврологическом осмотре нами были установлены дифференциальные особенности, позволяющие провести разграничения между острой ревматической лихорадкой с проявлениями малой хореи, тонзиллогенными интоксикациями ЦНС и синдромом PANDAS (табл. 2).

Таблица 2

Особенности неврологического статуса среди обследованных детей

Неврологические проявления	1 группа (n=37)		2 группа (n=25)		3 группа (n=27)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вздрагивание	4	10,8	19	76,0*	0	0
Мышечный тонус снижен	8	21,6	20	80,0*	14	51,9*
Координаторные нарушения	5	13,5	7	28,0*	0	0
Повышение сухожильных рефлексов	30	81,1	6	24,0*	4	14,8*
Феномен Гордона	0	0,0	23	92,0	0	0

Примечание: * достоверность данных к показателям 1 группы ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы у детей 2 группы в большинстве случаев отмечается вздрагивание, которое в 7 раз реже встречалось в 1 группе ($P < 0,01$) и не наблюдается в 3 группе. Снижение мышечного тонуса достоверно чаще отмечалось у детей 2 и 3 группы по отношению к 1 группе ($p < 0,05$), притом во 2 группе оно встречалась в 4 раза чаще по отношению к данным 1 группы и в 1,5 раза по отношению к 3 группе ($p > 0,05$).

Координаторные нарушения были зафиксированы в 1 и 2 группах, притом в 1 группе в 2 раза реже ($p < 0,05$). Повышение сухожильных рефлексов в большинстве случаев отмечалось в 1 группе, которое в 3,4 раза чаще регистрировалось по отношению ко 2 группе и в 4,4 раза – по отношению к 3 группе.

Особенно хочется выделить частоту встречаемости феномена Гордона, который наблюдался только у детей с ОРЛ спроявлениями малой хорей (0,001) и является специфических рефлексом для данной патологии.

С учетом того, что у всех детей 1 группы нами были отмечены ОКР в виде навязчивых идей, тревожности, навязчивых действий и ритуалов, тяжесть оценки ОКР варьировала от 21-го (ОКР – средней степени тяжести) до 38 баллов (ОКР крайне тяжелой степени тяжести), а средний балл по группе составил $32,4 \pm 0,67$ баллов (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости «обсессивно-компульсивных» расстройств

Параметры	«PANDAS» (n=37)	МХ (n=25)	Интоксикация ЦНС (n=27)
Средний балл	$32,4 \pm 0,67$ 22-37 балла	$8,4 \pm 2,1^*$ 8-12 балла	$0,56 \pm 0,22^{*\wedge}$ 0-3 балла
Субклиническое состояние	0 (0,0%)	8 (36,0%)	0 (0,0%)
ОКР легкой степени	0 (0,0%)	17 (68%)	0 (0,0%)
ОКР средней степени	12 (32,4)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ОКР тяжелой степени	25 (67,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание: * - достоверность данных к показателям при «PANDAS»; \wedge - достоверность данных к показателям при МХ ($P < 0,05$)

Среди детей 2 группы ОКР встречались в 36% (8 детей), бальный вариационный ряд составил от 4-х (субклинического течения ОКР) до 12 баллов (ОКР легкой степени выраженности); средний балл по группе- $8,4 \pm 2,1$ баллов. У детей 3 группы ОКР не регистрировались, их бальная оценка в среднем составила – $0,57 \pm 0,18$ баллов (от 0 до 3-х баллов).

На основании корреляционного анализа была установлена сильная прямая взаимосвязь между выраженностью ОКР и тяжестью тикозных гиперкинезов у детей с синдромом PANDAS ($r=0,778$, $p < 0,001$), и, наоборот, не выявлено корреляционных взаимосвязей среди детей 2 и 3 групп ($r=0,101$ и $r=0,162$ соответственно).

У всех детей с PANDASи ОРЛ спроявлениями малой хорей отмечалось повышение показателей АСЛ-О от 400 до 800 МЕ/л, у детей с тонзиллогеннойинтоксикацией ЦНС, показатели АСЛ-Ооставались в норме (до 200 МЕ/л).

β -гемолитический стрептококк высевался у 11 пациентов (29,7%) с PANDAS; у 3 пациентов (12%) с ОРЛ, у пациентов с тонзиллогеннойинтоксикацией ЦНС высевание β -гемолитического стрептококка не отмечалось (рис. 2)

При интерпретации показателей периферической крови обследованных детей выявлено, что многие показатели имели свои особенности в зависимости от группы обследования, полученные данные представлены в таблице 4.

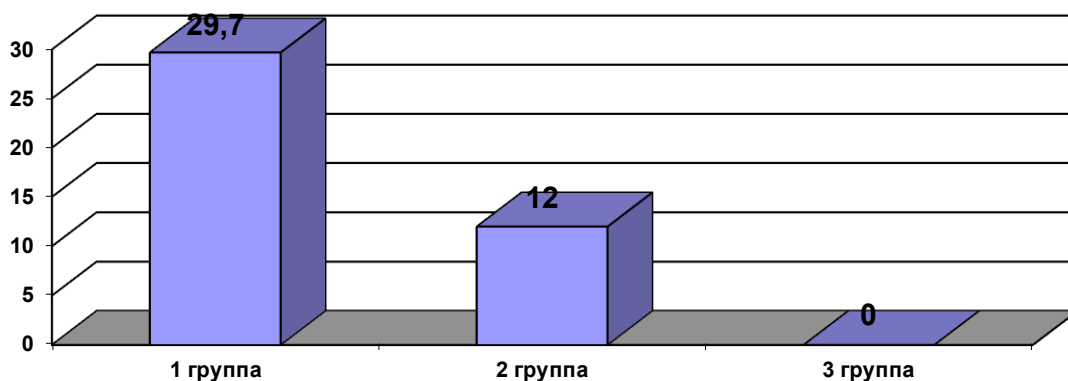


Рис. 2. Частота высева β -гемолитического стрептококка

Таблица 4

Лабораторные показатели обследованных пациентов

Показатели	«PANDAS» (n=37)	МХ (n=25)	Интоксикация ЦНС (n=27)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,33 \pm 0,1	5,2 \pm 0,2	12,1 \pm 0,9 [^]
СОЭ, мм.рт.ст	3,89 \pm 0,3	20,0 \pm 2,8*	16,3 \pm 4,6* [^]
СРБ, мг/л	5,0 \pm 0,2	10,9 \pm 2,2*	8,1 \pm 0,21* [^]
Ревматоидный фактор, МЕ/л	8,5 \pm 0,1	21,5 \pm 0,2*	7,6 \pm 0,2 [^]
АСЛ-О, МЕ/л	610 \pm 10,8	716,7 \pm 20,1	199,3 \pm 0,7

Примечание: * - достоверность данных к показателям при «PANDAS»; [^] - достоверность данных к показателям при МХ (P<0,05)

Как видно из таблицы у детей с PANDAS отмечается 3-х кратное повышение показателей АСЛ-О на фоне нормативных показателей лейкоцитов, СОЭ, СРБ и РФ. У детей с ОРЛ и проявлениями малой хореинаряду с 3-х кратными повышенными значениями АСЛ-О отмечается достоверное повышение СОЭ, СРБ и РФ. Дети с тонзиллогенной интоксикацией ЦНС характеризуются 2-х кратным повышением лейкоцитов, СОЭ, СРБ, однако показатели АСЛ-О и РФ у них в пределах нормы.

С целью изучения изменений в сердце были проведены ЭКГ и ЭхоКГ исследования, которые имеют важное значение. На ЭКГ в 1-ой группе – у 10,8% (4/37) детей выявлено тахикардия, у 4% (1/37) – нарушения реполяризации желудочков, у 89,2% детей (33/37) патологические изменения не выявлены; во 2-ой группе - у 92,0% (23/25) детей отмечалось снижение зубца Т и сегмента ST, нарушение реполяризации желудочков, удлинение интервала QT, признаки диспластической или метаболической кардиопатии, а у 88,0% (22/25) пациентов выявлено тахикардия и тахикардия, у 8% (2/25) детей ЭКГ без изменений; у детей 3-ей группы нарушения ритма отмечалось

у 11,1% (3/27), нарушение реполяризации желудочков – у 3,7% (1/27), а в 85,2% случаев (23/27) – без изменений (рис. 3).

По данным ЭхоКГ при синдроме PANDASитонзиллогенной интоксикации ЦНСникаких патологических изменений не выявлено; а при ОРЛ с проявлениями малой хореи у 12 детей регистрировалась регургитация аортального (11,1; 3/27) и митрального (33,3%; 9/27) клапана.

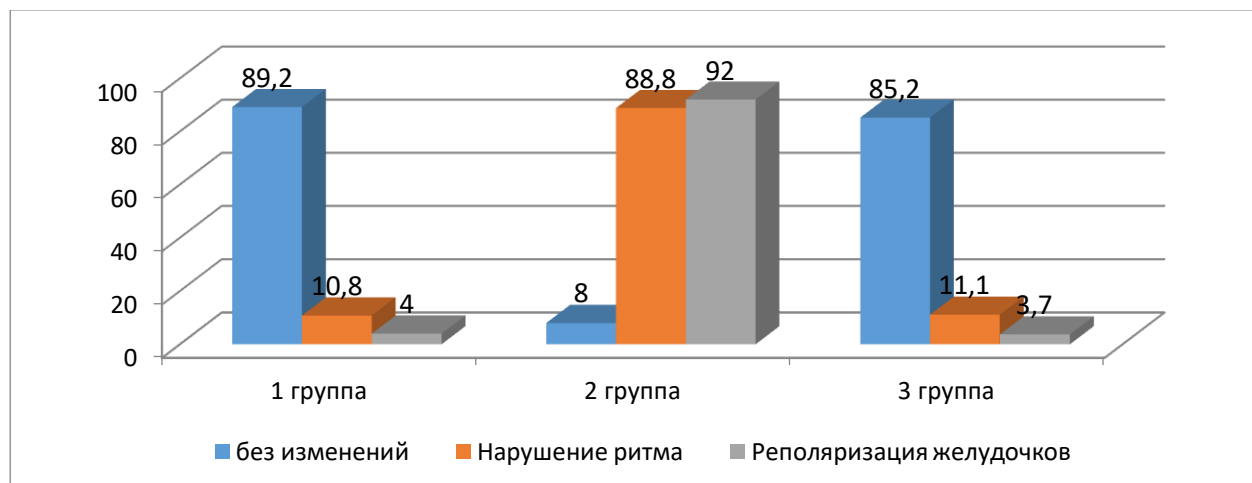


Рис. 3. ЭКГ характеристика обследованных детей

При интерпретации данных электроэнцефалограмм установлено, что у детей 1 группы отмечается во всех случаях усиление медленоволновой активности на фоне снижения бета-активности в лобных структурах головного мозга. У детей 2 и 3 групп в отличие от детей 1 группы отмечается снижение величины мощности альфа-ритма в затылочных отведениях головного мозга.

Сравнительная характеристика частоты встречаемости патологической активности в срединных структурах головного мозга также имела свои отличительные особенности в группах, так у детей 1 группы данные изменения регистрировались у 78,4% (29/37), во 2-ой группе в 2 раза реже – 36,0 (9/25), а в 3 группе – в 3 раза (рис. 4).

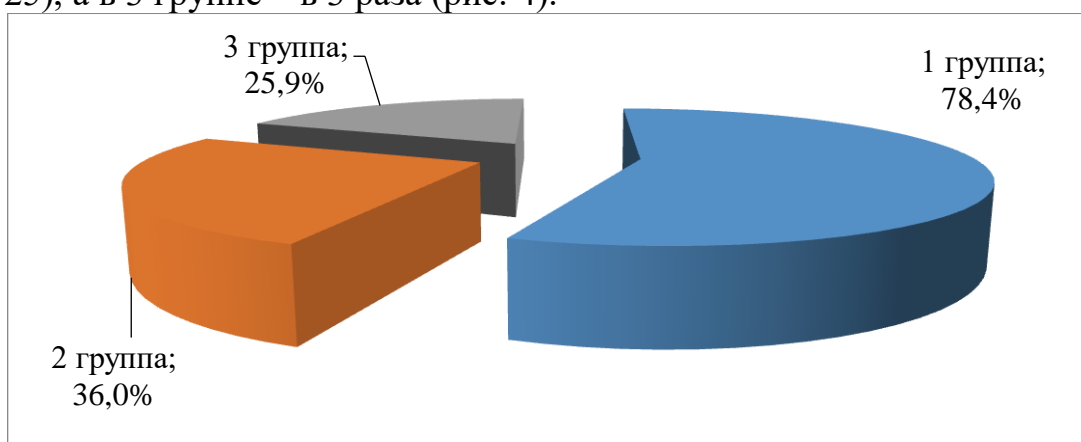


Рис. 4. Частота встречаемости патологической активности в срединных структурах головного мозга среди обследованных детей

У детей с синдромом PANDAS в 24,3% (9/37) регистрировалась эпилептоидная активность без клинических проявлений. У данных детей установлена билатерально-синхронная активность, характеризующаяся вспышками тета и дельта волн, у 5 пациентов регистрировался комплекс острая волна-медленная волна, у 2 больных – спайк-волна из срединных структур головного мозга.

Данные МРТ-исследования показали в первой группе с синдромом PANDAS никаких органических поражений базальных ганглиев и корковых структур не выявлено, но у 13 (35,1%) детей отмечалось признаки воспалительных процессов в околоносовых пазухах, во 2-ой группе с ОРЛ у 7 (28,1%) детей отмечались органические поражения базальных ганглий и корковых структур, у 4 (16,0%) детей выявлены признаки воспалительных процессов в околоносовых пазух (синуситы).

У детей 1, 2 и 3 групп МРТ картина характеризовалась выявлением признаков внутричерепной гипертензией в 32,4% (12/37), 12% (3/25) и 7,4% (2/27) соответственно. Признаки энцефалопатии были отмечены у 16% детей с ОРЛ с проявлениями малой хорей и у 5,4% при PANDAS.

Таким образом, установленные изменения, возможно, вызваны дисфункцией надсегментарного аппарата вегетативной нервной системы, которая вызвана наличием БГСА. Наличие БГСА имеет иммунопатологическую связь с мозговыми структурами, что в свою очередь влияет на развитие аутоиммунной церебральной энцефалопатии с поражением корково-подкорковых структур и стриатума.

На основании полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных можно выделить следующие критерии диагностики синдрома «PANDAS»:

- отмечается связь с перенесенной ангиной, вызванной бета гемолитическим стрептококком группы А;
- выделение БГСА, а при ретроспективном исследовании – увеличение титров в крови маркеров БГСА: АСЛЮ
- при назначении антибактериальной терапии (антибиотики пенициллинового ряда) отмечается нивелирование клинических симптомов заболевания, которое проходит практически бесследно;
- обязательное наличие в коморбидном статусе обсессивно-компульсивных расстройств;
- манифест заболевания в возрасте от 5 до 12 лет, заболевание имеет острое начало и течение;
- в клинической картине отмечается отсутствие проявлений острой ревматической лихорадки – ревматических узелков, кольцевой эритемы, полиартрита, кардита;
- характеризуется отсутствием органических поражений структур головного мозга, однако регистрируется наличие изменений в виде судорожной готовности.

Таким образом, на основании полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных был разработан алгоритм дифференциальной диагностики синдрома «PANDAS»:

Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома «PANDAS», ОРЛ проявлениями малой хореи и интоксикации ЦНС

Проявления	синдрома «PANDAS»	ОРЛ с проявлениями малой хореи	Тонзиллогенная интоксикация ЦНС
Дебют заболевания	от 5 до 12 лет	от 3 до 5 лет	Не зависит от возраста
В анамнезе	четкоотмечается связь с перенесенной ангиной, вызванной БГСА	Возможна связь с перенесенной ангиной, БГСА	Нет связи с перенесенной ангиной, вызванной БГСА
Нервно-психологические изменения	Наличие обсессивно-компульсивных расстройств легкой и средней степени	Возможны обсессивно-компульсивные расстройства легкой степени	Отсутствие обсессивно-компульсивных расстройств
Тики	Генирализованные	Хронические простые моторные тики	Хронические простые моторные и вокальные тики
Клиника	Протекает с определённой периодичностью. Время, так называемой атаки - от 10 до 15 недель. Наличие ревматических узелков, кольцевой эритемы, полиартрита, кардита отсутствует.	Наблюдается наличие ревматических узелков, кольцевой эритемы, полиартрита, кардита	Не наблюдается наличие ревматических узелков, кольцевой эритемы, полиартрита, кардита
Лабораторные данные	повышение показателей АСЛ-О на фоне нормативных показателей лейкоцитов, СОЭ, СРБ и РФ.	повышение АСЛ-О, СОЭ, СРБ и РФ.	повышение лейкоцитов, СОЭ, СРБ, АСЛ-О и РФ в пределах нормы.
ЭКГ и ЭхоКГ	ЭКГ и ЭхоКГ без патологических изменений	Удлинение интервала PR на ЭКГ — Признаки митральной и/или аортальной регургитации при Допплер-ЭХОКГ	ЭКГ и ЭхоКГ без патологических изменений
ЭЭГ	Наличием изменений в виде судорожной готовности при ЭЭГ	Без изменений	Иногда возможно наличие изменений в виде судорожной готовности на ЭЭГ при наличии коморбидности
МРТ	Без органических поражений базальных ганглиев и корковых структур	Возможно наличие органические поражения базальных ганглиев и корковых структур	Без органических поражений базальных ганглиев и корковых структур
Динамика	Назначение антибакте-	Требует длительного	Этиопатогенетическая

лечения	риальной терапии (антибиотики пенициллинового ряда), заболевание проходит практически бесследно	лечения и наблюдения	терапия эффективна
---------	---	----------------------	--------------------

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Повышенный уровень АСЛ-О, наряду с наличием носительства БГСГА, играют немаловажную роль в развитии психоневрологических расстройств при синдроме «PANDAS».

2. Установлена достоверная разница относительных величин встречаемости обсессивно-компульсивных расстройств, так при «PANDAS» данные расстройства той или иной тяжести встречались отмечалась у всех детей с «PANDAS» и варьировала от 22-х (ОКР – средней степени тяжести) до 37 баллов (обсессивно - компульсивного расстройства крайне тяжелой степени тяжести).

3. Наличие носительства БГСГА на фоне нормативных показателей лейкоцитов, СОЭ, СРБ и РФ определяют развитие психоневрологических расстройств у группы пациентов «PANDAS», ЭЭГ картина которых характеризуется в 78,4% случаях наличием изменений в виде эпилептоидной активностью в срединных структурах головного мозга.

4. PANDAS синдром является одним из проявлений персистирующей стрептококковой инфекции, которая имеет непосредственную иммунопатологическую связь с структурами головного мозга и вызывает церебральную энцефалопатию на фоне поражения корково-подкорковых структур и стриатума.

Для синдрома PANDAS характеризуется триада симптомов: ОКР, генерализованные тики и повышение АСЛЮ. Тогда как для ОРЛ с проявлениями Малой Хореи характерна пентада симптомов – гиперкенический и потонический синдром, феномер Гордона, ревматическое поражение сердца и суставов, изменение биохимических показателей крови.

**SCIENTIFIC COUNCIL NO. DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

TUKHTABAEVA CAMILA ABRAROVNA

**CLINICAL NEUROIMAGING AND CHARACTERIZATION OF
THE PANDAS SYNDROME**

14.00. 13 - Neurology

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

TASHKENT -2020

The theme of doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.3.PhD/Tib311.

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Tashkent Pediatric Medical Institute.

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

Scientific supervisor: **Sadikova Gulchehra Kabulovna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Shamansurov Shaanvar Shamuradovich**
Doctor of Medicine, Professor

Raimova Malika Mukhamedzhanovna
Doctor of Medicine

Leading organization: **Samarkand State Medical Institute**

The defence of the doctoral dissertation will be held on «___» _____ 2020, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./Fax: (+99871) 268-17-44), e-mail: info@tipme.uz).

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

The abstract of dissertation was distributed on «___» _____ 2020.
(Registry record №. ____ dated «___» _____ 2020.)

X.A. Akilov

Chairman of the Scientific Council Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

N.N. Ubaidullaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degree, Doctor of Medicine, Associate Professor

B.G. Gafurov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD thesis)

The aim of the research to study the clinical, neurological and neuroimaging features of PANDAS syndrome in children.

To achieve this goal, the following research objectives are identified:

to study the clinical and neurological features and the course of PANDAS syndrome in children;

to analyze the results of neurophysiological and neuroimaging studies of PANDAS syndrome in children;

to study the features of biochemical parameters of the PANDAS syndrome in children.

to develop an algorithm for diagnosing children's PANDAS syndrome

The object of the study From 2011 to 2017, 89 children aged 6 to 16 years were examined under stationary conditions. The main group included 37 children suffering from PANDAS syndrome, 27 - with tonsillogenic intoxication of the central nervous system and 25 children with acute rheumatic fever (ARL) with manifestations of small chorea. The control group included 20 healthy children, similar to patients of gender and age.

The scientific novelty of the study:

for the first time, the neurological manifestations of PANDAS syndrome were studied, which are differentiated in nature and consist in identifying a significant difference in the frequency of occurrence of obsessive-compulsive disorders and having a prediction accuracy of more than 89%;

laboratory and biochemical features of the PANDAS syndrome have been proved, which are characterized by a 3-fold increase in ASL-O values against the background of normative parameters of the blood picture;

it has been proved that carriage of β -hemolytic streptococcus against the background of normative indicators of the blood picture determines the development of neuropsychiatric disorders in PANDAS, which is confirmed by the presence of convulsive readiness on the electroencephalogram and autoimmune cerebral encephalopathy with a primary lesion of cortical-subcortical structures on MRI;

clinical, laboratory and clinical-morphometric data have been established that serve as objective differential diagnostic criteria for characterizing patients with PANDAS syndrome.

Implementation of research results: Based on the scientific results obtained in the diagnosis and differential diagnosis of the PANDAS syndrome, methodological recommendations have been developed and implemented:

methodological recommendations were created: "Principles for the early diagnosis of the PANDAS syndrome", conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 287 dated November 26, 2019). These recommendations help to improve the quality of diagnosis of PANDAS syndrome in the early stages.

methodological recommendations were created: "The algorithm for differential diagnosis of the PANDAS syndrome", (conclusion of the Ministry of

Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 287 of 11/26/2019). These recommendations help to improve the quality of the differential diagnosis of PANDAS syndrome in the early stages.

The principles for identifying the early clinical manifestations of PANDAS syndrome and their differentiation from minor chorea and neuroinfection, as well as the validity of differential diagnostic measures, have been introduced into practical public health, including the 1st, 3rd, 4th city clinical children's hospitals and Tashkent Regional diversified children's center (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-3/21 of 02/14/2020). The introduction of the criteria for the early diagnosis of the "PANDAS" syndrome contributes to the correct diagnosis, differential diagnosis and the selection of adequate treatment by 24%.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 3 main chapters, discussion of results, conclusions, practical recommendations and list references. The volume of the dissertation is 102 pages

ЭЪЛОНҚИЛИНГ АНИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

Ї бўлим (Ї часть; Part I)

1. Садиқова Г.К., Тухтабаева К.А. Pандас синдром у детей: обзор // Неврология. - 2012. - N 3-4. - С. 64-66. (14.00.00. №4)
2. Тухтабаева К.А. Клинико-неврологические особенности PANDAS синдрома: научное издание // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - 2013. - N 1. - С. 46-48.(14.00.00. №17)
3. Насырова И.Р., Садыкова Г.К., Тухтабаева К.А. Синдром PANDAS (педиатрическое аутоиммунное нейropsychитарическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией) в практике невролога // Неврология. - 2019. - N 2(78). - С. 51-53. (14.00.00. №4)
4. Tukhtabaeva K.A., Sadikova G.K. Diagnosis and differential diagnosis of PANDAS syndrome // Journal of Research in Health Science. –Israel, 2019. –P. 93-99.
5. Насырова И.Р., Садыкова Г.К., Тухтабаева К.А. Алгоритм диагностики синдрома PANDAS и малой хореи //Узбекский медицинский журнал. – 2020. - №1. – С. 20-26. (14.00.00. №8)

Ї бўлим (Ї часть; Part II)

6. Nasirova I., Madjidova Y., Sadikova G., Tuhtabaeva K. Clinical features and differential diagnostic criteria of PANDAS syndrome and Sydenham's chorea // XXII World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders/ - Vietnam, 2017. – P. 14.
7. Садыкова Г. К., Насырова И. Р., Тухтабаева К. А. Нервно-психическое состояние у детей при синдроме PANDAS: материалы конференции Инновации в клинической неврологии, 1 декабря, 2017 года, г.Ташкент // Nevrologiya. - 2017. - Том 72, N 4. - С. 108
8. Тухтабаева К. А., Абдумавлянова Н. А. Pандас синдром у детей // Неврология. - Ташкент, 2012. - N3-4. - С. 196-197
9. Тухтабаева К.А. Изменение уровня продукции интерлейкина-10 и гамма-интерферона у детей с PANDAS синдромом : научное издание // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. - Том 2 N3. - С. 98
10. Садыкова Г. К., Насырова И. Р., Тухтабаева К. А. Клинико-диагностический симптомокомплекс Pандас синдрома // Неврология. - Ташкент, 2013. - N2. - С. 114
11. Садиқова Г.К., Тухтабаева К.С. Клинико-лабораторные проявления синдрома PANDAS // Current Issues in Medical Science in the XXI century – 2019. - №2. – С.34-38.

Автореферат «Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени»
тахририятидатохрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлари мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди 23.01.2020 й. Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули.
Times гарнитураси. Шартли босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 15.

Гувоҳнома реестр №10-3719.
«Тошкент кимё-технология институти» босмаҳонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.