

Динамика нейрокогнитивных показателей на фоне нейропротективной терапии вертебро-базиллярной недостаточности с симптомами церебральной венозной дисциркуляции

*О. В. КИМ, Ё. Н. МАДЖИДОВА, Ф. Р. ШАРИПОВ

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Dynamics of Neurocognitive Indicators Against the Background of Neuroprotective Therapy of Vertebrobasilar Insufficiency With Cerebral Venous Discirculation Symptoms

* OLGA V. KIM, YAKUTKHON N. MADJIDOVA, F. R. SHARIPOV

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель исследования — оценка влияния цитофлавина на выраженность нейрокогнитивных показателей у пациентов с хронической ишемией мозга, вертебро-базиллярной недостаточностью с симптомами церебральной венозной дисциркуляции. Исследованы 60 пациентов, которые были разделены на две группы. В основной группе был назначен цитофлавин: 1 раз в сутки утром внутривенно медленно капельно по 10,0 мл на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, длительность инфузии в среднем составляла 40–60 мин курсом 10 дней с переходом на таблетированную форму — по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 30 дней на фоне стандартной базисной терапии (ацетилсалициловая кислота и антигипертензивные препараты). Пациенты группы сравнения получали только базисную терапию. Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, для оценки неврологического статуса использовались оценочные шкалы — головной боли (ВАШ) и астении (ШАС). Выявлено, что основными клинико-неврологическими проявлениями у пациентов с симптомами церебральной венозной дисциркуляции являются головные боли (48 (80%) пациентов) и головокружения (53 (88,3%) пациента). С прогрессированием стадии хронической ишемии мозга увеличивалась и частота встречаемости головокружения, например, при I стадии головокружение встречалось в 57% случаев, при II стадии — в 78% и при III стадии — в 100%. При проведении исследования динамики выраженности головной боли по шкале ВАШ было отмечено снижение интенсивности головных болей у пациентов получивших цитофлавин в 1,7 раза (с $5,68 \pm 0,62$ до $3,23 \pm 0,56$ баллов, $p < 0,05$), в то время как у пациентов группы сравнения интенсивность боли снизилась незначительно. Кроме того, включение препарата в схемы терапии пациентов с данной патологией показало достоверное уменьшение частоты жалоб, в том числе специфических «венозных», выраженности цефалгического синдрома, астенических и вегетативных расстройств, что положительно повлияло на качество жизни пациентов. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение препарата в схемы терапии пациентов с симптомами церебральной венозной дисфункции.

Ключевые слова: цитофлавин; хроническая ишемия мозга; вертебрально-базиллярная недостаточность; венозная дисциркуляция; церебральная гемодинамика

Для цитирования: Ким О. В., Маджидова Ё. Н., Шарипов Ф. Р. Динамика нейрокогнитивных показателей на фоне нейропротективной терапии вертебро-базиллярной недостаточности с симптомами церебральной венозной дисциркуляции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 39–43. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-39-43.

Abstract

The aim of the study was to assess the effect of Cytoflavin on the severity of neurocognitive parameters in patients with chronic cerebral ischemia, as well as vertebrobasilar insufficiency with symptoms of cerebral venous circulation. The study involved 60 patients who were divided into two groups. Cytoflavin was prescribed in the treatment group: once per day in the morning, slow intravenous drip of 10.0 ml per 200 ml of 0.9% sodium chloride solution, the duration of the infusion averaged 40–60 minutes for a course of 10 days with the transition to a tablet form — 2 tablets twice per day for 30 days against the background of standard basic therapy (acetylsalicylic acid and antihypertensive drugs). Patients in the comparison group received only basic therapy. The rating scales for headache (visual analogue scale) and asthenia (asthenic state scale) were used to assess the neurological status in addition to the standard clinical and labo-

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Богишамол, 223, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан, 100140. E-mail: ao-kim@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 223 Bogishamol st., Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, 100140 Uzbekistan. E-mail: ao-kim@mail.ru

ratory examination. It was revealed that the main clinical and neurological manifestations in patients with symptoms of cerebral venous discirculation are headaches (48 (80%) patients) and dizziness (53 (88.3%) patients). The incidence of dizziness increased with the progression of chronic cerebral ischemia, for example, at stage I dizziness occurred in 57% of cases, at stage II — in 78%, and at stage III — in 100%. When conducting a study of the headache severity dynamics on the VAS scale, a decrease in the intensity of headaches by 1.7 times (5.68 ± 0.62 to 3.23 ± 0.56 points, $p < 0.5$) was noted in patients who received Cytoflavin, while only a slight decrease in the intensity of pain was noted in patients of the comparison group. In addition, the inclusion of the drug in the therapy regimens for patients with this pathology showed a significant decrease in the frequency of complaints, including specific «venous» complaints, the severity of cephalic syndrome, as well as asthenic and autonomic disorders, which had a positive effect on the patients' quality of life. The results obtained make it possible to recommend the inclusion of the drug in the therapy regimens for patients with symptoms of cerebral venous dysfunction.

Keywords: cytoflavin; chronic cerebral ischemia; vertebrobasilar insufficiency; venous discirculation; cerebral hemodynamics.

For citation: Kim O. V., Madjidova Ya. N., Sharipov F. R. Dynamics of neurocognitive indicators against the background of neuroprotective therapy of vertebrobasilar insufficiency with cerebral venous discirculation symptoms. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 11–12: 39–43. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-39-43.

Введение

В последнее время всё больше внимания уделяется проблеме нарушения кровообращения в вертебрально-базиллярной системе (ВБС), которая считается тяжёлым и наиболее часто встречающимся вариантом цереброваскулярной патологии. Количество пациентов с признаками хронической ишемии головного мозга (ХИМ) неуклонно растёт: согласно статистике, в Узбекистане ежегодно выявляется более 60 тыс. случаев инсульта, которые являются основной причиной инвалидизации [1].

По данным ВОЗ, нарушения гемодинамики в вертебро-базиллярном бассейне (ВББ) составляет более 30% от всех сосудистых заболеваний головного мозга, при этом около 70% преходящих нарушений мозгового кровообращения приходится на циркуляторные расстройства в ВБС.

Важную роль в развитии цереброваскулярной патологии играют нарушения кровотока в венозном русле. Различные факторы, затрудняющие отток венозной крови из полости черепа, приводят к переполнению сосудистого русла головного мозга кровью и повышению внутричерепного венозного давления [2], что приводит к сосудистым поражениям головного мозга и вертеброгенным заболеваниям нервной системы [3, 4].

Роль венозной дисциркуляции в происхождении, течении и клиническом определении сосудистой патологии головного мозга длительное время недооценивалась, и до настоящего времени эти расстройства часто не распознаются. Несмотря на это, не вызывает сомнения тот факт, что длительно существовавшее нарушение венозного оттока может быть причиной развития характерных клинических синдромов, которые со временем приводят к ухудшению работоспособности пациента и качества его жизни.

Клиническая картина церебральной венозной дисциркуляции переменна, а клинические и диагностические методы сравнительно

ограничены. В связи с этим затрудняется выявление патологии на раннем этапе. Тяжесть клинической картины при венозной дисциркуляции во многом зависит от несвоевременной диагностики процесса [5–7].

Особенности строения и функций вертебрально-базиллярной артериальной системы и своеобразие клинической симптоматики при дисциркуляции в ней обусловили выделение в последней версии Международной классификации болезней (МКБ-Х) [8] «синдрома вертебрально-базиллярной артериальной системы» в рамках «преходящих транзиторных церебральных ишемических приступов (атак) и родственных синдромов» (МКБ-Х, G 45.0) [8].

Основой терапии, направленной на улучшение самочувствия пациента с данной патологией и улучшение качества его жизни, являются препараты, воздействующие на мозговое кровообращение на микроциркуляторном уровне и препараты, улучшающие обменные процессы в головном мозге. Одним из таких средств является цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия), компоненты которого известны и широко используются в медицинской практике. В состав препарата входят: инозин — производное пурина, предшественник АТФ; обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса, стимулируя синтез ключевых ферментов-нуклеотидов; ослабляет реакции эксайтотоксичности; янтарная кислота — эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса, выполняющий универсальную энергосинтезирующую функцию; стимулирует аэробный гликолиз и синтез АТФ в клетках; улучшает тканевое дыхание за счёт активации транспорта электронов в митохондриях; является важным компонентом процессов биосинтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС); рибофлавин — флавиновый кофермент, активирующий окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса; обес-

печивает полноценную реализацию дыхательной функции митохондрий, входя в состав ферментов дегидрогеназ; никотинамид — витаминный препарат РР, путём каскада биохимических реакций в клетках трансформируется в форму никотинамидадениннуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ), активируя ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ; ингибирует индуцируемый ишемией процесс апоптоза нейронов. Особенностью цитофлавина является одностороннее действие всех его составляющих через различные рецепторные, ферментные и медиаторные системы. Основными эффектами препарата являются: антиишемический, антигипоксический, антиоксидантный, нейротрофический, нейромедиаторный, антиапоптозный [9].

Цель исследования — оценить влияние цитофлавина на выраженность нейрокогнитивных показателей у пациентов с ХИМ и ВБН с симптомами церебральной венозной дисциркуляции.

Материал и методы

Нами изучена клиническая картина состояния 60 пациентов с ХИМ, ВБН с симптомами нарушений церебрального венозного кровообращения.

Из коморбидных состояний у пациентов были выявлены: у большинства (85% — 51 больной) атеросклероз, остеохондроз шейного отдела позвоночника (75% — 45 человек), ИБС (41,6% — 25 человек), ожирение (21,7% — 13 человек) и сахарный диабет 2 типа (21,7% — 13 человек).

Пациенты были разделены на две группы. Основная группа — 30 пациентов (20 лиц женского пола и 10 лиц мужского пола) с диагнозом ХИМ, ВБН и симптомами нарушения церебрального венозного кровообращения на фоне гипертонической болезни. Средний возраст составил $61 \pm 5,87$ лет. В группу сравнения вошли 30 больных (15 женщин и 15 мужчин). Средний возраст — $59,8 \pm 8,7$ лет.

В основной группе больные получали цитофлавин по 2 таблетки 2 раза в день на фоне стандартной базисной терапии (ацетилсалициловая кислота и антигипертензивные препараты), больные группы сравнения — только базисную терапию.

Всем пациентам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Для оценки неврологического статуса использовался комплекс оценочных шкал головной боли (ВАШ) и астении (ШАС).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы «Statistica 8.0».

Результаты и обсуждение

Одной из самых распространённых при ВБН, является головная боль как субъективное проявления чувствительности человека к развивающейся гипоксии. Она выявлялась до начала терапии практически у всех больных и характеризовалась возникновением в ночные или утренние часы, с ощущением тяжести в затылке, с иррадиацией в лобно-глазничную область, давлением изнутри на глазные яблоки.

С нарастанием интенсивности головная боль становилась распирающей, приобретала характер диффузной, постоянной.

В основной группе головная боль отмечалась большинством (26 — 86,2%) больных, чаще носила двусторонний характер, преимущественно локализовалась в теменно-затылочной (52,2%) или лобно-височной (39,3%) областях. В 36% случаев локальная головная боль переходила в диффузную. Больше чем у половины больных (53,75%) головная была постоянной и проявлялась чувством тяжести в голове. Периодически на фоне слабой и диффузной возникала приступообразная интенсивная головная боль, которую больные характеризовали как сжимающую (35%), распирающую (27%), давящую (20%), пульсирующую (18%). Анализ суточной динамики головной боли показал, что чаще всего боль возникала в первой половине дня (43% больных). В 36% наблюдений головная боль возникала в утренние часы, после пробуждения, уменьшалась после подъёма с постели и исчезала к середине дня.

В группе сравнения головная боль отмечалась у 72,5% обследованных. Основными факторами, влияющими на головную боль, в данном случае были психоэмоциональное (32% больных) или физическое напряжение, связанное с большим мышечным усилием, работой в наклонном положении (10% больных) или длительным горизонтальном положении. Головная боль носила распирающий (31%), сжимающий (22%), давящий (19%) и пульсирующий (9%) характер. Головная боль чаще была диффузного характера (61%), у 39% пациентов головная боль локализовалась в теменно-затылочной области. Анализируя время возникновения цефалгии, было выявлено, что чаще всего боль возникала в первой половине дня (53% больных). В 43% наблюдений головная боль возникала в утренние часы, после пробуждения, уменьшалась после подъёма с постели и исчезала к середине дня.

При оценке динамики головной боли с помощью опросника ВАШ (табл. 1), отмечено, что у пациентов основной группы произошло уменьшение интенсивности боли в 1,7 раза ($5,68 \pm 0,62$ до $3,23 \pm 0,56$ баллов) и она оценивалась как «слабая», в то время как в группе сравнения — только в 1,3 раза ($5,6 \pm 0,78$ до $4,3 \pm 0,68$ баллов) — «умеренная» ($p > 0,05$).

Второй по частоте была жалоба на головокружение. Головокружение в основной группе встречалось в 28 (93,3%) случаев, а в группе сравнения — у 25 (83,3%) человек и носило несистемный характер с чувством неустойчивости, ощущением проваливания.

Следует отметить, что с прогрессированием стадии ХИМ увеличивалась и частота встречаемости головокружения. Например, при ХИМ I ста-

Таблица 1. Динамика головной боли в зависимости от схемы лечения по шкале ВАШ (баллы, $M \pm m$)
Table 1. Headache dynamics depending on the treatment regimen according to the VAS scale (points, $M \pm m$)

Интенсивность, баллы	Основная группа, $n=30$	Группа сравнения, $n=30$
До лечения	5,68±0,62	5,6±0,78
После лечения	3,23±0,56	5,0±0,68

Таблица 2. Динамика астенизации пациентов в зависимости от схемы терапии (баллы, $M \pm m$)
Table 2. Dynamics of patients' asthenization depending on the therapy regimen (points, $M \pm m$)

Показатель	Основная группа, $n=30$		Группа сравнения, $n=30$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Шкала астенического состояния (30–120 баллов)	86,71±6,91	44,25±3,02	87,74±11,15	65,55±3,19

дии головокружение встречалось в 57% случаев, при II стадии — в 78%, при III стадии — в 100%. У большинства пациентов оно носило постоянный характер, («где-то внутри головы»), и не зависело от положения тела.

Больные основной группы чаще жаловались на шум в ушах и голове, чем больные группы сравнения — 52,5 и 53,5%, соответственно. Пациенты описывали это как чувство гула и свиста в ушах, расширение в ушах, чувства закладывания ушей.

В обеих группах головная боль сопровождалась характерными «венозными» жалобами: отёчность лица и век в утренние часы (52,5% — в основной группе и 58,5% — сравнения). Отличительной жалобой у пациентов были изменения зрения в виде ощущения «пелены» и возникновение «мушек» перед глазами, возникновение симптома «песка в глазах» (33,75 и 17,5%, соответственно), симптома «высокой подушки» (11,25 и 7,5%, соответственно), которые уменьшались к вечеру. Кроме того, пациенты отмечали расширение сети вен на голове, расширение подкожных вен на шее и лице, инъекция склер и синюшность конъюнктивы.

Также больные предъявляли характерные для ВБН жалобы на неустойчивость и пошатывание при ходьбе, нарушение равновесия при поворотах. Шаткость ходьбы встречалась в 43,75% случаев в основной и в 27,5% случаев — в группе сравнения. В тяжёлых стадиях ХИМ отмечались падения у 3 пациентов основной группы. У четверти пациентов основной группы были жалобы на нарушения координации при повседневной жизнедеятельности, тогда как в группе сравнения это показатель составил лишь 5%.

При проведении клиничко-неврологического обследования были выявлены симптомы, характерные для рассеянного поражения головного мозга: установочный или мелкокоразмашистый нистагм (33 пациента — 55%), проба Ромберга была положительной у 54 (90%) больных, нарушения походки — у половины (30 человек), рефлекс орального автоматизма (хоботковый, Маринеску-Радович) оказались положительными у 47 (78,3%) пациентов, а патологические стопные знаки — у 29 (48,3%) обследованных. Повышение мышечного тонуса отмечено у 31 (51,6%) пациента, а анизорексия — у 51 (85%) больного.

С учётом того, что одним из критериев включения в исследование было наличие у пациентов вертебро-базиллярной недостаточности, мозжечково-дискоординаторные расстройства носили преобладающий характер среди неврологических синдромов. Координаторная патология при выполнении пальце-носовой пробы проявлялась чаще всего промахиванием и немного реже — интенционным тремором и была выявлена у 70% больных основной группы, и незначительно меньше у больных группы сравнения (67,5%) случаев, коленно-пяточной — у 27,5 и 15%, соответственно.

Одним из наиболее часто встречающихся синдромов при ВЭ является астенический синдром. В исследуемых группах у 40% больных отмечали раздражительность, у 28% — тревожность, появлялась вегетоллабильность (12,5%), плаксивость (8,75%), эмоциональная лабильность (23,75%), сон становился нарушенным, с частыми пробуждениями — у 33,75%.

На фоне проведённой терапии отмечена положительная динамика показателей, более выраженная у пациентов, получавших в схеме терапии цитофлавин (табл. 2): показатель снизился в 1,9 раза (с 86,71±6,91 баллов до 44,25±3,02 баллов), $p \leq 0,05$. В то время как в группе сравнения — только в 1,3 раза (с 87,74±11,15 баллов до 65,55±3,19 баллов), $p \geq 0,05$.

Нежелательных явлений на приём препарата выявлено не было, все пациенты получили терапию в полном объёме.

Заключение

Основными клиничко-неврологическими проявлениями у пациентов с симптомами церебральной венозной дисциркуляции являются головные боли (48 пациентов — 80%) и головокружения (53 пациента — 88,3%). С прогрессированием стадии ХИМ увеличивалась и частота встречаемости головокружения, например, при ХИМ I стадии головокружение встречалось в 57% случаев, при II стадии — в 78%, при III стадии — в 100%. При проведении исследования динамики выраженности головной боли по шкале ВАШ было отмечено снижение интенсивности головных болей

у пациентов получивших цитофлавин в 1,7 раза ($5,68 \pm 0,62$ до $3,23 \pm 0,56$ баллов), $p < 0,5$, в то время как у пациентов группы сравнения интенсивность боли снизилась незначительно. Кроме того, включение цитофлавина в схемы терапии пациентов с данной патологией показало достоверное уменьшение частоты жалоб, в том числе специ-

фических «венозных», выраженности цефалгического синдрома, астенических и вегетативных расстройств, что положительно повлияло на качество жизни пациентов. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение препарата в схемы терапии пациентов с симптомами церебральной венозной дисфункции.

Литература/References

1. Материалы Республиканской научной конференции «Современные вопросы хронической сосудисто-мозговой недостаточности» г. Ташкент, 2–3 октябрь, 2018; 167. [Materialy Respublikanskoj nauchnoj konferentsii «Sovremennye voprosy khronicheskoy sosudisto-mozgovoy nedostatochnosti» g. Tashkent, 2–3 oktyabr', 2018; 167.]
2. Sparaco M., Ciolli L., Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke—a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol Sci.* 2019; 40 (10): 1995–2006. doi: 10.1007/s10072-019-03977-2. Epub 2019 Jun 20.
3. Камчатнов П. Р., Чугунов А. В. Хронические цереброваскулярные заболевания. Доктор Ру. 2017; 130 (1): 11–15. [Kamchatnov P.R., Chugunov A. V. Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolevaniya. Doktor Ru. 2017; 130 (1): 11–15. (in Russian)]
4. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Абрарова Г.Ф., Есин О.Р. Болезнь церебральных мелких сосудов и бессимптомные цереброваскулярные болезни: современные стандарты диагностики, профилактики, перспективы лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2019; 4: 81–87. doi: 10.17116/jnevro201911904181. [Esin R.G., Khajrullin I.Kh., Abrarova G.F., Esin O.R. Bolezni' tserebral'nykh melkikh sosudov i bessimptomnye tserebrovaskulyarnye bolezni: sovremennoe standarty diagnostiki, profilaktiki, perspektivy lecheniya. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2019; 4: 81–87. doi: 10.17116/jnevro201911904181. (in Russian)]
5. Mehanna R., Review J.J. Movement disorders in cerebrovascular disease. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (6): 597–608. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70057-7. Epub 2013 Apr 19.
6. Кудеш А.А., Шестаков В.В. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (3): 68–75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75. [Kulesh A.A., Shestakov V.V. Sosudistye nedementnye kognitivnye narusheniya: diagnoz, prognoz, lechenie i profilaktika. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2017; 9 (3): 68–75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75. (in Russian)]
7. Исакова Е.В. Алгоритм диагностики и терапии цереброваскулярных болезней в практике амбулаторного врача. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 84–89. [Isakova E.V. Algoritm diagnostiki i terapii tserebrovaskulyarnykh boleznej v praktike ambulatornogo vracha. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 84–89. (in Russian)]
8. Международная классификация болезней (МКБ-Х) [International classification of diseases (ICD-X)]. <https://mkb-10.com/> [International classification of diseases (ICD-X)]. <https://mkb-10.com/> (in Russian)]
9. Маджидова Ё.Н., Юсупалиев Б.К., Шарипов Ф.Р., Азимова Н.М., Мухаммадсолих Ш. Б. Эффективность цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний. *Клиническая медицина.* 2020; 98 (6): 456–460. [Madzhidova E.N., Jyusupaliev B.K., Sharipov F.R., Azimova N.M., Mukhammadsolikh Sh. B. Efektivnost' tsitoflavina u patsientov s vysokim riskom razvitiya tserebrovaskulyarnykh zabolevanij. *Klinicheskaya meditsina.* 2020; 98 (6): 456–460. (in Russian)]

Информация об авторе

Ким Ольга Владиславовна — ассистент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0003-2481-4183.

Маджидова Ёкютхон Набиевна — д. м. н., профессор, Главный невролог Минздрава РУз., заведующая кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института идентификатор, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0002-2464-0315

Шарипов Ф. Р. — Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан.

About the authors

Olga V. Kim — Assistant of the Department of Neurology, Pediatric Neurology, and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0003-2481-4183

Yakutkhon N. Madjidova — D. Sc. in medicine, Professor, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0002-2464-0315

Sharipov F.R. — Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan