

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БЕРДИБАЕВА САОДАТ УЛУГБЕКОВНА

**НАСЛИЙ МОТОСЕНСОР НЕЙРОПАТИЯЛАРНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ МАСАЛАЛАРИ, ТАШХИСЛАШ,
ДАВОЛАШНИ КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.13–Неврология

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

ТОШКЕНТ–2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Бердибаева Саодат Улугбековна

Наслий мотосенсор нейропатияларни оптималлаштириш
масалалари, ташхислаш, даволашни клинко-нейрофизиологик
хусусиятлари 3

Бердибаева Саодат Улугбековна

Клинко-нейрофизиологические особенности наследственной
мотосенсорной нейропатии, вопросы оптимизации диагностики
и терапии..... 25

Berdibayeva Saodat Ulugbekovna

Clinical and neurophysiological features of hereditary motosensory
neuropathy, issues of optimizing diagnosis and therapy 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 49

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БЕРДИБАЕВА САОДАТ УЛУГБЕКОВНА

**НАСЛИЙ МОТОСЕНСОР НЕЙРОПАТИЯЛАРНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ МАСАЛАЛАРИ, ТАШХИСЛАШ,
ДАВОЛАШНИ КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2022

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2020.2.PhD/Tib1334 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Маджидова Якутхон Набиевна,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шамансуров Шоанвар Шамуратович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти.

Диссертация ҳимояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «_____» _____ кuni соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44; e-mail: info@tipme.uz).

Диссертация билан Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44.

Диссертация автореферати 2022 йил «_____» _____ кuni тарқатилди.

(2022йил «_____» _____ 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
кошидаги Илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда бутун дунёда наслий ва ген касалликлари билан болаларни туғилиши бутун жамият учун тиббий ижтимоий иқтисодий ва психологик муаммо сифатида катта аҳамият касб этмокда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «.. 10–15% га яқин янги туғилган чақалоқларда туғма ва ирсий касалликлар мавжуд бўлади. Уларнинг тахминан ярмида эрта болалар ўлими ва ногиронликнинг учраши турли генетик сабабларга боғлиқ. Аниқланишича, болалар шифохоналарининг 30–40% ётиб даволаниш фондини генетик касалликлар билан оғриган беморлар доимий равишда эгаллаб туради. Бундай беморларни бир неча марта шифохонага ётқизиш талаб этилиб, уларни даволаш қийин кечади».¹ Шу сабабли наслий мотосенсор нейропатияли беморларда касалликнинг илк клиник белгиларини эрта аниқлаш, клиник-неврологик ва нейрофизиологик хусусиятларини ташхислаш орқали самарали даволаш тартибини такомиллаштириш неврологиянинг муҳим муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда болалар наслий мотосенсор нейропатиялари (НМСН)ни ташхислаш ва даволаш бўйича чора-тадбирлар самарадорлигини оширишга йўналтирилган кенг қамровли илмий тадқиқотлар олиб борилмокда. Бу борада наслий генетик ва ноёб (орфан) касалликларига чалинган болаларни ўз вақтида ташхислаш ва даволаш ва хар томонлама соғломлаштиришга қаратилган, замонавий текшириш усулларидан фойдаланган ҳолда анамнестик, клиник-генеалогик, генетик тадқиқот усуллари, шунингдек мушаклар ва нервларни гистологик, иммунологик ва иммуногистокимёвий таҳлил билан морфологик текширувлар мажмуаси зарурлиги таклиф этилган ташхисот усулларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштиришга қаратилган клиник-неврологик, нейрофизиологик хусусиятларини оптималлаштириш ҳамда самарали даволаш тартибини такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмокда. НМСНнинг клиник-нейрофизиологик ва генетик, биокимёвий хусусиятларини аниқлаш, ташхисоти ва терапиясини оптималлаштириш масалаларини ишлаб чиқиш масалаларига катта эътибор берилмокда.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини тубдан яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмокда. Бу борада «...юқумли бўлмаган касалликлар ривожланиш омилларини, шу жумладан бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасаларида хавф остидаги гуруҳга кирадиган беморлар орасида диспансеризация ва скрининг-тадқиқотларни, патронаж ва диспансеризациянинг самарали моделларини жорий этиш, реабилитация тиббиётини ривожлантириш, «уйда стационар» хизматини кенгайтириш

¹ЖССТХужжатлар маркази. – 2016. http://www.who.int/nutrition/media_page/backgrounders_1_rus.pdf

орқали эрта аниқлаш»²каби вазифалар белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда наслий мотосенсор нейропатияларнинг клинико-патогенетик ва нейрофизиологик хусусиятларининг аниқ диагностикаси, беморларни эффектив даволаш самарадорлигини оширишни ишлаб чиқиш, наслий касалликлар асоратини камайтириш долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2019 йил 7 сентябрдаги ПФ-4440-сон «Ноёб (орфан) ва бошқа наслий генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий-ижтимоий ёрдамни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари», 2021йил 12 ноябрдаги ПФ- 9 сон "Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш ва соғлиқни сақлаш соҳасида кадрлар салоҳиятини янада ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида" фармонлари, 2018 йил 30 августдаги ПҚ–3925-сон «Аҳолига неврологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш тўғрисида» 2021 йил 20 июлдаги ПҚ–5198-сон «Аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади .

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Наслий мотосенсор нейропатиялар оғир генетик гетероген касалик бўлиб у периферик нерв тизимини зарарланиши билан кечади ва клиник полиморф касаллик сифатида намоён бўлади (Adams D., 2016).бу касалликда периферик асаб тизимининг типик дистал зарарланиш даражасини батафсил клиник ва неврологик тавсифи таклиф этилган (Casares-Crespo L., 2018). НМСНни ташхислашда клиник электронейромиография усулини ва касалликни турли босқичларида миелин ва аксонопатик ўзгаришларни аниқлаш учун узок муддатли ЭМГ-мониторингини етакчи усуллари сифатида таклиф этилган (BalkeM., Wunderlich G., Brunnetal A., 2016). НМСН билан оғриган беморларда бош миянинг магнит-резонанс томографиясини такомиллаштиришга бағишланган бўлиб, унда миянинг оқ моддасида вақтинчалик ўзгаришларни кейинчалик тўлиқ клиник тикланиши аниқланди (Allen J., 2017; Дадали Е.Л., Макаов А.Х., Галкина В.А. 2016). НМСНни аниқ ташхислаш бўйича олиб борган тадқиқотларида анамнестик, клиник-генеалогик, генетик, клиник-неврологик, нейрофизиологик тадқиқот усуллари, шунингдек мушаклар ва нервларни

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдагиПФ–5590 сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

гистологик, иммунологик ва иммуногистохимёвий таҳлил билан морфологик текширувлар мажмуаси зарурлиги таклиф этилган (ХіеС. et al., 2016; Kim J., 2017). Периферик нервларнинг клиник, нейрофизиологик ва сонографик текширувлари комбинациясидан фойдаланган ҳолда НМСНни тўғри дифференциал ташхис қилиш имконини беради (Дружинин Д.С., 2019).

Шундай қилиб, НМСНнинг эрта ташхисоти касаллик ривожланиши суръатини секинлаштиришга ёрдам берадиган терапевтик ва реабилитация чораларини ўз вақтида кўриш, наслий генетик ва ноёб (орфан) касалликларига чалинган болаларни ўз вақтида ташхислаш ва даволашга қаратилган, замонавий текшириш усулларида фойдаланиб клиник-неврологик ва нейрофизиологик хусусиятларини оптималлаштириш ва самарали даволаш тартибини такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан периферик нерв системасининг ген мутацияси туфайли келиб чиқадиган наслий мотосенсор нейропатия касаллиги патогенези етарли ўрганилмаган ва диагностикаси мураккаблиги жиддий муаммо ҳисобланади, бу эса ушбу патологиянинг самарали даволаш усуллари ва ташхисоти кейинги тадқиқотларни талаб қилади, НМСН касаллиги бўлган беморларда касалликнинг прогрессив кечиши клинко-неврологик ва нейрофизиологик хусусиятларини аниқлашга қаратилган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Асаб касалликларнинг қон-томир, яллиғланиш, дегенератив ва наслий нерв мушак касалликларнинг патогенетик хусусиятлари» мавзусидаги илмий йўналишдоирасида бажарилган (2018-2020 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади НМСНнинг клиник-нейрофизиологик ва биохимёвий хусусиятларини аниқлаш, ташхисоти ва терапиясини оптималлаштириш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

НМСН ли беморларни анамнестик маълумотларини ҳисобга олган ҳолда улар орасида гениологик таҳлил ўтказиш ;

НМСНнинг клиник хусусиятларини нейроинфекция асоратлари билан қиёслаш;

НМСН билан оғриган болалар ва нейроинфекция асоратлари мавжуд болаларда КФК, ЛДГ ва қон микроэлементлари (кальций, магний, фосфор)нинг биохимёвий ўзгаришларни баҳолаш;

НМСН ва нейроинфекция асоратлари мавжуд болаларда ЭНМГ хусусиятларини қиёсий жиҳатдан баҳолаш ташхисот мезонларини ишлаб чиқиш;

ташхисот ва терапевтик алгоритмни ишлаб чиқиш орқали НМСН билан касалланган болалар эрта ташхисот ва терапиясини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 5 ёшдан 14 ёшгача бўлган НМСН ташхиси қўйилган 70 та ва нейроинфекция асоратлари мавжуд 30 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предметини неврологик текширув натижалари, веноз қон, электронейромиография текшируви маълумотлари ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-неврологик текширувлар, нейрофизиологик (ЭНМГ), қоннинг биокимёвий текшируви (Криатининфосфокиназа, Лактатдегидрогеназа, микроэлементлар Са, Mg, Р.) ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

наслий мотосенсор нейропатиялар билан касалланган болалар гениалогик шажарасини шархлашда аутосом доминант тип устунлик қилиши ҳамда гетерозиготали ҳолатларда оғир кечиши исботланган;

наслий мотосенсор нейропатияларда сезгининг барча турлари бузилиши (юзаки ва чуқур) полиневротик типда бўлиб, нейроинфекция асоратларида юзаки сезги бузилишлари аниқланган;

инфекцион генезли нейропатияларда жараён тўлиқ тикланиши, наслий нейропатияларда мушакларнинг мотор ва сезги бузилишлари хисобига секин прогрессив орқага қайтмас жараён ривожланиши аниқланган;

наслий мотосенсор нейропатиялар клиник ривожланиши эрта предикторлари булган мушак маркерларининг ташхисот кўрсаткичлари (Криатининфосфокиназа, Лактатдегидрагиназа ва кальций, магний фосфор алмашинуви) аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Резидуал латентлик кўрсаткичлари, периферик нервларнинг турли қисмларида импульс ўтказиш тезлиги, М-жавобнинг амплитудаси ва давомийлиги ҳисобга олинган ҳолда электромиографик тадқиқот усуллариининг юқори ташхисот самарадорлиги исботланган;

амалий соғлиқни сақлаш учун болаларда ушбу патология ривожланишининг дастлабки босқичларида ташхисот ва дифференциал ташхисот усуллари таклиф этилган;

НМСНнинг биокимёвий ва нейрофизиологик мезонлари ишлаб чиқилган ҳамда болаларда учрайдиган ушбу патология бўйича профилактик ва терапевтик чора-тадбирлар таклиф этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи, тўғри бажарилган клиник, лаборатория, нейрофизиологик ва статистик усуллардан фойдаланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, илмий тадқиқот натижаларининг маҳаллий ва халқаро тадқиқотчиларнинг клиник ва неврологик параллелларни ўрганиш борасидаги тажрибалари билан таққосланганлиги, НМСНнинг клиник–неврологик, прогностик хусусиятлари ва уларни коррекциялаш усуллари оптималлаштирилганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли органлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти НМСНнинг турли клиник кечишида патофизиологик механизмларнинг кенгайганлиги, уларнинг динамикаси

аниқлаштирилганлиги, ушбу патология ташхисоти ва дифференциал ташхисотининг аниқ мезонлари белгилаб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти НМСН дифференциал ташхисоти мезонлари ишлаб чиқилганлиги, шунингдек, эрта ташхис қўйиш ва адекват терапияни ўз вақтида бошлашда катта ёрдам берадиган комплекс ташхисотнинг оптимал алгоритми яратилганлиги, бу ремиссия ва ногиронликка чиқиш даврини узайтириш орқали даволаш натижаларини яхшилаганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда НМСНни эрта ташхислаш ва даволаш тамойилларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

наслий мотосенсор нейропатия ташхиси аниқланган беморларда диагностика усуллари оптималлаштириш бўйича олинган илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Наслий мотосенсор нейропатияни диагностик алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 17 февралдаги 8н-з/71-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда ташхисот, дифференциал ташхисот ва адекват даволаш сифатини ошириш имконини берган;

наслий мотосенсор нейропатия ташхиси бўлган беморларни комплекс даволаш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Наслий мотосенсор нейропатияни даволаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 17 февралдаги 8н-з/71-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома даволашнинг иқтисодий, тиббий ва ижтимоий самарадорлигини ошириш, энг кам харажат ва асоратлар ривожланиши хавфи билан кўпроқ беморларга ёрдам бериш, НМСН билан касалланган болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

болаларда НМСН ни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича тадқиқот натижалари Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази, Самарқанд тиббиёт институти, У.Қ.Қурбонов номидаги Республика болалар руҳий-асаб шифохонаси ва Бухоро вилояти «Насриддин Шамс Мед» хусусий клиникаси амалиётларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 1 июлдаги 08-19173-сон маълумотномаси). Таклиф этилган услубий тавсияномалар болаларда наслий мотосенсор нейропатияни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш ва стандартлаштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий амалий анжуманларда, жумладан 2 халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 16 та илмий иш нашр этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та

мақолалар, жумладан, 3 та республика ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган ҳамда тадқиқотнинг илмий янгилиги, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти баён қилинган, ишончлилиги асосланган, шунингдек, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, апробацияси, эълон қилиниши, диссертациянинг тузилиши ва ҳажми бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Наслий мотосенсор нейропатиялар ҳақидаги замонавий тушунчалар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида адабиётларнинг аналитик шарҳи келтирилган бўлиб, ушбу патология этиологияси, патогенези, клиник кўринишлари, ташхисоти, дифференциал ташхисоти тамойиллари ва уни даволаш тактикаси ҳақидаги ҳозирги тушунчалар таҳлил қилинган. Ушбу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилган ва муаммонинг долзарблиги асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Наслий мотосенсор нейропатияларни оптималлаштириш масалалари, ташхислаш ва даволашни клинко-нейрофизиологик хусусиятлари тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида муаммонинг ечимини топишга имкон берувчи методологик ёндашувлар ва усуллар келтирилган.

Тадқиқот ҳар хил турдаги периферик нейропатиялар билан касалланган 70 нафар бемор текшируви натижаларига асосланган бўлиб, улар асосий гуруҳни ташкил қилди. Дифференциал ташхисот мезонларини белгилаш учун нейроинфекция асоратлари мавжуд ва оёқлар функцияси бузилган 30 нафар бемордан иборат таққослаш гуруҳи тузилди.

Кириши мезонлари: Оёқларда нормал ёки пасайган тонус билан бирга ўткир ва прогрессив ҳолсизликнинг мавжудлиги, GMFCS ва FMS мезонларига мувофиқлиги, гениалогик шажара билан тасдиқланган наслий мотосенсор нейропатия мавжудлиги.

Истисно қилиш мезонлари: қандли диабет ва бириктирувчи тўқима тизимли касалликлар билан боғлиқ НМСН, генетик жихатдан қандли диабет фонида метаболик полинейропатия, қалқонсимон безнинг шикастланиши, сурункали жигар ва буйрак касалликлари.

Тадқиқот усули— когорт-истикболли тадқиқот. Тадқиқот субъекти— тиббий хужжатлар (касаллик тарихлари, касаллик тарихларидан

кўчирмалар), анамнез, клиник баҳолаш, нейрофизиологик ва биокимёвий тадқиқотлар натижалари.

Нейрософт (Россия) аппарати ёрдамида электронейрофизиологик тадқиқот ўтказилди. Ҳаракатга келтирувчи толаларни ўрганиш методикаси периферик нервларнинг ҳаракатлантирувчи нуқталарини (нерв тери юзасига энг яқин жойлашган жойларни) 0,05–0,5 мс узунликдаги тўртбурчак импульсли биполяр стимулятор электрод билан қўзғатишдан иборат бўлиб, бунда катод аноддан узокроқда жойлашади (антидромик электр стимуляцияси усули).

Биокимёвий тадқиқотлар DiguiCS-300В ускунасида амалга оширилиб, у соатига 300 тагача тест ўтказиш қобилияти билан ажралиб туради. Текширув бемор болаларда кальций, магний ва фосфор, шунингдек, АЛТ (аланинтрансфераза), АСТ (аспартаттрансфераза), КФК (креатинфосфокиназа), ЛДГ (лактатдегидрогеназа) ва ишқорий фосфатаза таркибини терапиядан олдин ва кейин ўрганишни ўз ичига олиб, натижалар соғлом болалар билан солиштирилди.

Патогенетик терапия олаётган НМСН билан оғриган беморлар белгиланган баённомага мувофиқ қабул пайтида ва даволаш курси тугагандан сўнг (ўртача 1,5–2 ойдан кейин) текширувдан ўтказилди.

Кузатув баённомасига неврологик ҳолат баҳоси, ҳаракатлантирувчи функцияларнинг махсус тестлари, электрофизиологик ва биокимёвий кўрсаткичлар киритилди.

Бемор болаларнинг ёши 5–14 ёшни ташкил этиб, 51% ўғил бола, 49% қиз боладан иборат бўлди.

Текширувдан ўтказилган беморларнинг ўртача ёши $8,6 \pm 3,1$ (95% ИО: 8,0–9,2) йилни, касалликнинг ўртача давомийлиги $4,5 \pm 2,9$ (95% ИО: 3,9–5,1) йилни ташкил этди. Кузатиш гуруҳлари жинс ва ёш хусусиятлари ҳамда одам сони бўйича таққосланди ($p \leq 0,05$).

НМСН билан оғриган беморлар бироз каттароқ бўлишига қарамай, биз текширган гуруҳлар ёш бўйича бир-бирига мос келди. Нейроинфекция асоратлари (НИА) мавжуд беморлар орасида ўғил болалар, НМСН билан касалланган беморлар орасида қизлар сони устунлик қилиб, фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз бўлди. НИА мавжуд болаларда касалликнинг ўртача давомийлиги юқорироқ бўлиб, $6,3 \pm 4,2$ (95% ИО: 4,5–8,0) йилни, НМСН билан касалланган болаларда эса $3,9 \pm 2,0$ (95% ИО: 3,4–4,3) йилни ташкил этди.

Олинган маълумотларга Pentium-4 шахсий компьютерида статистик функциялар кутубхонасидан фойдаланган ҳолда EXCEL пакетида ишлаб чиқилган дастурлар ёрдамида статистик ишлов берилди. Ўртача қийматлардаги фарқлар $p < 0,05$ аҳамиятлилиқ даражасида ишончли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Наслий мотосенсор нейропатиянинг клиник кечиши характеристикаси**» деб номланган учинчи бобида НМСН нинг клинко гениологик таҳлил натижалари ва НМСН ва НИАнинг дифференциал ташхисот хусусиятлари ва касалликнинг давомийлиги ва

огирлигини прогностик ахамиятини баҳолаш учун логистик регрессия усули келтирилган. 68 та оиланинг 70 нафар фарзандлари орасида гениологик таҳлил утказилди, улар орасида суровнома утказилиб насл насаб шажараси тузилди. Натижада 53 та оилада 55 нафар беморда касаллик оилавий характерга эга қолган 15 та оилада (15 нафар бемор) касаллик даврий характерга эга эканлиги аниқланди.

Кўрик вақтида шикоятлар тингланганда (1-жадвал) НМСН билан оғриган беморлар кўпроққадам ташлашнинг бузилиши (91,4%болалар)дан шикоят қилишган.

1- жадвал

Беморларнинг шикоятлари таҳлили

Кўрсаткичлар	Ташхис		p
	НМСН	МЭА	
Вегето-трофикбузилишлар	61,4	23,3	<0,001
Қадам ташлашнинг бузилиши	91,4	73,3	0,026
Тез-тезйиқилиб тушиш	51,4	10	<0,001
Оёқлар ҳолсизлиги	55,7	63,3	0,479
Ҳаракатларнинг чекланганлиги	27,1	66,7	<0,001
Тез толиқиш	52,9	36,7	0,479
Оёқларда оғрик	62,9	0	<0,001
Оёқларнинг увишиб қолиши	55,7	33,3	0,040
КМСдеформацияси	72,9	66,7	0,532

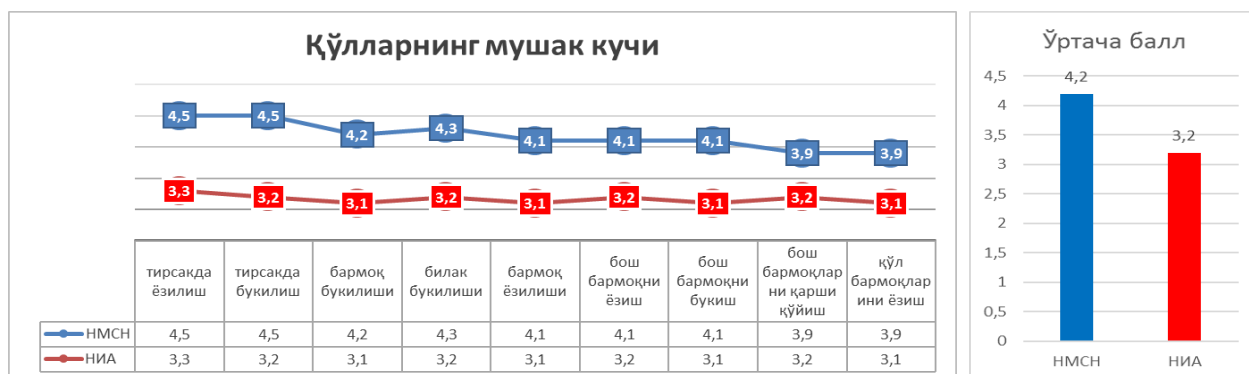
НИА билан оғриган беморлар шикоятлари НМСН гуруҳидаги беморларники билан солиштирилганда қуйидаги фарқлар аниқланди. НИА мавжуд беморларда вегето-трофик бузилишлар деярли 3 баравар кам (ИН=0,191; 95% ИО: 0,072–0,506) учраб, 23,3% ни ташкил этди. Қадам ташлашнинг бузилишига келсак, шуни таъкидлаш керакки, беморларнинг ярмидан кўпи (56,7%) мустақил равишда ҳаракат қилмаган, қолган 13 нафар беморда эса қадам ташлашнинг бузилиши бироз камроқ беморларда (p=0,026) содир бўлган ва 73,3% ташкил этган. Бунда, бу беморлар орасида фақат 10% тез-тез йиқилиб тушишдан шикоят қилган. Оёқлар ҳолсизлиги НИА мавжуд болаларнинг 63,3% да қайд этилиб, бу НМСН билан оғриган болаларга қараганда бир оз юқори (p=0,479) бўлган (95% ИО: 0,570–3,309). НИА мавжуд болалар орасида тез толиқиш бироз камроқ учраган (ИН=0,728; 95% ИО: 0,302–1,755) ва 36,7% ни ташкил этган (p=0,479), аммо НИА мавжуд беморларнинг 66,7% (p<0,001) сезиларли даражада кўпроқ (2 мартадан ортиқ) ҳаракатларнинг чекланишидан шикоят қилишган (95% ИО: 1,869–11,654). Беморларнинг 1/3 қисмини сезувчанликнинг бузилиши безовта қилган, бу НМСН билан оғриган беморларга қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада кам бўлган (ИН=0,397; 95% ИО: 0,163–0,971), бунда НИА мавжуд болаларнинг деярли ҳеч бири оёқ оғриғидан шикоят қилмаган. Суяк тизими деформацияларига келсак, бу ҳолда улар камроқ кузатилган (ИН=0,745; 95% ИО: 0,296–1,877) ва 66,7% ни ташкил этган, аммо фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятсиз бўлган (p=0,532).

Қўллар тонуси текширилганда, маълум даражада статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди. Масалан, НМСНда периферик нерв тизими шикастланишини ҳисобга олсак, беморларнинг 37,1% да тонуснинг пасайиши, бунда беморларнинг 32,9% да гипотония, қолган 4,3% да эса атония кузатилган.

НИА мавжуд беморларда хамасосан асаб тизимининг периферик қисмлари шикастланади ва, натижада, бу беморларда асосан тонуснинг пасайиши кузатилади, бизнинг тадқиқотимизда бу кўрсаткич 56,7% ни ташкил этган бўлса, НИА билан оғриган 23,3% болаларда тонус ўзгаришларсиз, 20% болаларда эса гипотония қайд этилди ($p < 0,001$).

Трофика масаласига келсак, бу ҳолатда гуруҳлар ўртасида фарқ қайд этилди. Наслий нейропатиялари мавжуд гуруҳ беморларининг ярмидан кўпида (60%) қўллар трофикаси бузилмаган, 35,7% беморда гипотрофия, 4,3% беморда эса атрофия кузатилди. НИА мавжуд гуруҳда, аксинча, фақат 20% болалардагина нормал трофика бўлди, тез-тез гипотрофия (43,3%) ва бироз камроқ атрофия (36,7%) кузатилди ($p < 0,001$). Пай рефлекслари текширилганда асаб тизими шикастланишининг ҳар хил турига хос хусусиятлар ҳам аниқланди. Масалан, НМСН билан оғриган беморларда бузилишлар орасида гипорефлексия устунлик қилган (41,4%), арефлексия эса беморларнинг атиги 4,3% да учраган, қолган 54,3% беморда рефлекслар кўзғалган. НИА билан оғриган беморларга келсак, бу ҳолда фақат 36,7% болалардагина рефлекслар пасайган. Беморлар орасида рефлекслар (63,3%), кузгалган. ($p < 0,001$).

Қўллардаги 9 тамушак гуруҳининг мушаклар кучи ҳам батафсил ўрганилди (1-расм).



1-расм. Текширилган болалар қўлларининг мушак кучи кўрсаткичлари

Кўриқдан ўтказиш давомида ҳар иккала қўлдаги мушаклар кучи текширилиб, заифроқ томоннинг кучи асос қилиб олинди. Олинган маълумотлардан келиб чиққан ҳолда таххисга қараб мушаклар кучи солиштирилганда сезиларли фарқлар аниқланди ($p < 0,001$).

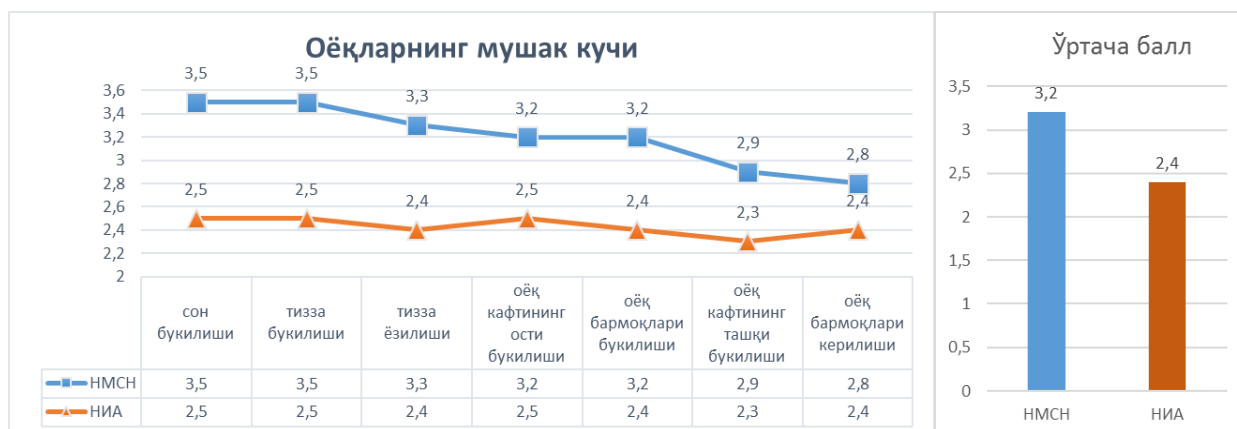
Кейинчалик, НМСНда биринчи навбатда зарарланадиган оёқларнинг ҳаракатланувчи соҳаси текширилди. НМСН билан касалланганда у нерв тизимининг периферик қисмига таъсир қилади, беморларнинг аксариятида – 92,9% беморда мушаклар тонусининг пасайиши кузатилди, бунда 85,7%

беморда гипотонус, 7,1% беморда атония аниқланган бўлса, қолган 7,1% беморда эса тонус ўзгаришларсиз кечди. НИА билан оғриган болаларда ҳам асосан нерв тизимининг периферик қисми шикастланади, шунинг учун мазкур беморларда асосан гипотонияни тонуснинг пасайиши аниқланади. Бизнинг тадқиқотимизда бу кўрсаткич 73,3% гатенг бўлган бўлса, НИА билан оғриган 23,3% болаларда тонус пасайган, 3,3% беморда эса атония қайд этилган ($p < 0,001$). НМСН билан оғриган гуруҳда беморларнинг ярмидан кўпида (61,4%) қўллар трофикаси пасайган, 35,7% беморда атрофия аниқланган, 2,9% беморда эса мушаклар нормал трофикага эга бўлган.

НИА мавжуд гуруҳда, аксинча, атиги 20% болаларда атрофия қайд этилди, шунингдек, НМСН дагидек кўпинча гипотрофия кузатилган (76,7%), фақат 3,3% бемордагина трофика нормал бўлган ($p = 0,297$).

Рефлектор соҳаси таҳлил қилинганда периферик парезларга хос бўлган статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланди. Шикастланишнинг периферик хусусияти ҳисобга олинганда беморлар орасида гипорефлексия (60%) устунлик қилди, бунда 6,7% болаларда эса арефлексия аниқланди ($p < 0,001$).

Кейинчалик, қўллардаги 9 та мушак гуруҳида мушаклар кучи тўлиқ текширувдан ўтказилди (2-расм).



2-расм. Текширилган болалар оёқларининг мушаклар кучи кўрсаткичлари

НМСН билан оғриган болаларда мушаклар кучининг ўртача балли (3,2 балл) НИА мавжуд болаларга қараганда сезиларли даражада юқори бўлди— 2,4 балл ($p < 0,001$), аммо чуқурроқ текширилганда мушакларнинг кучи проксимал гуруҳдан камайганлигини кўраемиз. Сон букилганда у 3,5 баллни, дистал гуруҳгача оёқ бармоқлари керилганда мушакларнинг кучи ўртача 2,8 баллни ташкил этди. Аксинча, НИА мавжуд болаларда дистал ва проксимал мушак гуруҳлари ўртасидаги мушак кучининг фарқи аҳамиятсиз бўлиб, кериш ўртача 2,3 дан 2,5 гача баллни ташкил этди.

Наслий нейропатияларда тез-тез шикастланадиган бошқа бир соҳа сезги соҳадир. Биз томонимиздан текширилган НМСН билан оғриган болаларда, уларнинг ҳаммаси ҳам сезги бузилишлардан шикоят қилмаган бўлсада,

текширув вақтида уларнинг деярли барчасида турли хил сезувчанлик бузилишлари аниқланди. Барча беморларда сезувчанликнинг бузилиши полиневрит типиди бўлган. Наслий нейропатия мавжуд болалардан фарқли ўлароқ, нейроинфекцияга чалинган болаларда сезувчанликнинг бузилишлари анча кам 40% болаларда аниқланган ва патология асосан юзаки сезувчанликка таъсир қилган. Шунингдек, бузилишнинг оғирлик даражасини аниқлаш учун биз оёқларда сезувчанликнинг шикастланиш даражасини ўргандик.

НИА мавжуд гуруҳдаги бузилиш асосан бармоқлар асоси (20%) ва оёқ кафтининг ўртаси (16,7%) даражасида бўлиб, тўпикдан баланд даражага кўтарилмаган (3,3%). Бошқа томондан, НМСН билан оғриган беморларнинг ярмидан бир оз камроғида (47,1%) сезувчанликнинг бузилиши оёқ кафтининг ўртаси даражасида, 20% беморда эса тўпик даражасида, фақат 5,7% бемордагина бармоқлар асоси даражасида бўлган.

НМСН гуруҳидаги сколиозли болалар сони НИАли беморлар гуруҳига қараганда 2 баравар кўп, фарқлар эса статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлди (ИН=0,304; 95% ИО: 0,116–0,801). Ташхисга қараб оёқ кафти деформациясини таҳлил қилиш масаласига келсак, таққослаш пайтида олинган маълумотлардан келиб чиқиб, қуйидагича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди ($p < 0,001$). Кўриб турганимиздек, НМСН билан оғриган болаларнинг атиги 3% да оёқ кафти ўзгармаган, НИАли беморлар гуруҳида эса беморларнинг учдан бир қисмида нормал оёқ кафти бўлган. НМСН билан оғриган беморларда олд мушак гуруҳлари атрофияси туфайли жараённинг давомийлиги ва оғирлигига боғлиқ бўлган деформациянинг махсус тури ривожланади. Дастлабки босқичда оёқ кафти одатда ковактипида бўлиб, бу бизнинг тадқиқотимизда 37,1% болаларда кузатилган. Узокроқ жараёнда оёқ кафти (25,7% болаларда) клюшкасимон шакл олади, Фридрейх оёқ кафти (34,3%) эса нейропатияларга хос. Бошқа томондан, НИА билан оғриган болалар орасида вальгус деформацияси типидидаги оёқ кафти бузилишлари (36,7%) устунлик қилган ва оғирроқ ҳолатларда оёқ кафти эквиварус типига кўра деформацияланган, Фридрейх оёқ кафти эса фақатгина 10% бемор болалардагина аниқланган.

НМСН билан оғриган бемор болаларнинг атиги 10% да қадам ташлаш нормал бўлиб, беморларнинг кўпчилигида (62,9% болаларда) степпаж, 14,3% беморда эса штампсимон қадам ташлаш аниқланган. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, НИА ли гуруҳдаги атиги 13 нафар бемор мустақил равишда ҳаракатлана олган. Бу беморларнинг 38,5% да гемипаретик, 61,5% болаларда эса паретик қадам ташлаш қайд этилган.

Ташхисга қараб GMFCS бузилиши даражасининг кўрсаткичлари солиштирилганда, баъзи фарқлар аниқланди, аммо улар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз эди ($p = 0,169$). 1-даражали узғаришлар 80% НМСН ли болаларда аниқланди, НИА мавжуд беморларда эса бу кўрсаткич 86,7% ни ташкил қилди. 2 даражали мотор бузилишлар НИА мавжуд беморларга нисбатан 1,2 мартаба купрок учради ва диагностик аҳамиятга эга бўлмади. 3 даражали

бузилишлар фақат касаллик узок муддат давом этган НМСНли беморлардагина 4,3% аниқланди.

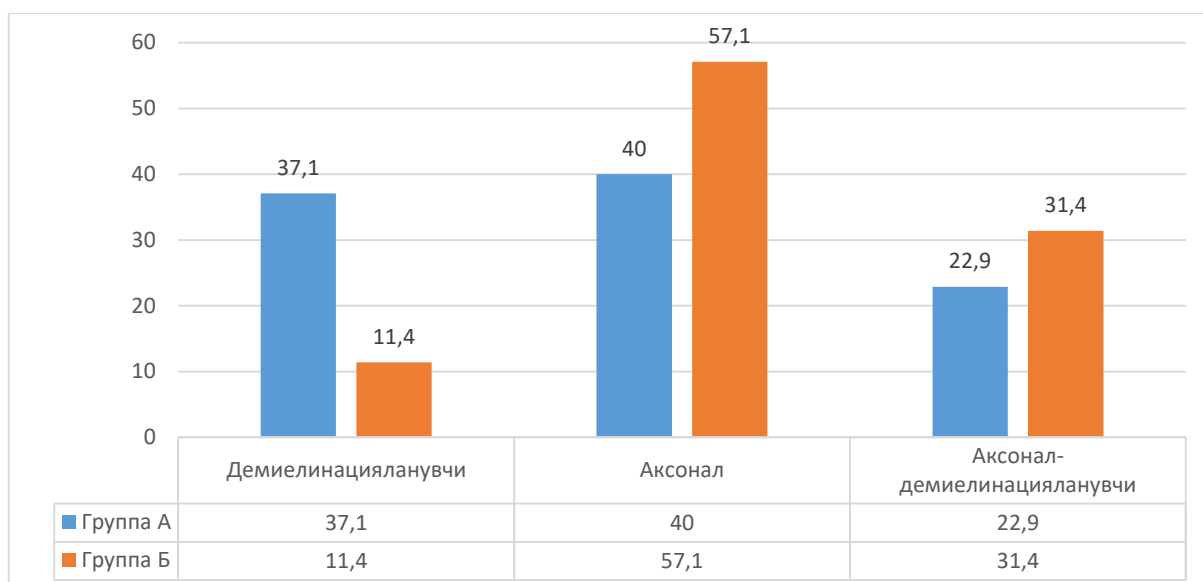
FMS шкаласи бўйича юриш функциясини баҳолашга келсак, бу ҳолда тақдим этилган жадвалга мувофиқ фарқлар ишончли. Масалан, FMS 5 таҳлил қилинганда, НМСН билан касалланган беморларнинг ўртача балли 3,5, НИА мавжуд болаларда эса бироз пастроқ балл 3,1ни ташкил этди ва фарқлар статистик жиҳатдан ишончли бўлиб ($p=0,037$), бу FMS 50 шкаласи –мос равишда 3,1 ва 2,6 балл ($p=0,042$) ва FMS 500 шкаласига ҳам тегишли – мос равишда 2,5 ва 2 балл ($p=0,026$).

Ташхисга қараб фосфор даражаси кўрсаткичлари солиштирилганда, НМСН билан оғриган беморларда у пастроқ бўлиб, ўртача $2,00\pm 1,42$ ммоль/л ни ташкил этганлиги аниқланди (95% ИО: 1,66–2,34). Шунингдек, магний даражаси баҳоланганда у ҳам НМСН билан оғриган беморлардаги каби сезиларли даражада паст бўлиб, $1,09\pm 0,41$ ммоль л (95% ИО: 0,99–1,19) га тенг бўлган, НИА мавжуд беморларда эса у нисбатан бироз баландроқ – $1,53\pm 0,82$ ммоль/л (95% ИО: 1,22–1,84) ни ташкил этган.

Биз текширувдан ўтказган НМСН билан оғриган болаларда КФК изоферментларининг нисбати – ВВ:ВМ:ММ = 0:12:88 (норма 0:6:94). Изоферментларнинг бундай нотекис тақсимланиши, афтидан, аксон ва дендритларнинг қисқариш аппаратида иштирок этадиган, миофиламентларга таъсир қилувчи ва Шван хужайраларининг аксоплазматик оқимини тезлаштирадиган ноорганик микроэлементларнинг нерв тизими хужайраларига етарли даражада тушмаслиги билан изоҳланади.

Лактатдегидрогеназа фаоллиги ўрганилганда НМСНдаунинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошганлиги ва $466,39\pm 155,40$ б/л (95% ИО: 429,33–503,44) ни ташкил этганлиги аниқланди.

ЭНМГ маълумотларига кўра, 34 (48,6%) беморда аксонал, 19 (27,1%) беморда аксонал-демиелинацияланувчи шикастланиш белгилари ва 17 (24,3%) беморда демиелинацияланувчи турикузатилди (3-расм). Шикастланиш тури бўйича ЭНМГ маълумотлари таҳлил қилинганда, касалликнинг давомийлигига қараб, қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди. Кўриб турганимиздек, ҳар иккала гуруҳда ҳам шикастланишнинг аксонал типи устунлик қилди: А гуруҳда – 40% ва Б гуруҳда бир оз кўпроқ – 57,1%. Шуни ҳам таъкидлаш керакки, А гуруҳда шикастланишнинг демиелинацияланувчи тури тез-тез – 37,1%, Б гуруҳда эса бу турдаги бузилишлар камроқ – фақат 11,4% ҳолларда учраган ва, аксинча, шикастланишнинг аксонал-демиелинацияланувчи тури Б гуруҳда тез-тез учраган – 31,4%, А гуруҳда эса бу кўрсаткич бироз пастроқ – 22,9% бўлган.



3-расм. Текширилган болалар орасида ЭНМГ тадқиқотларининг аниқланган хусусиятлари

Оёқларнинг мотор ва сенсор толалари бўйича тезлик кўрсаткичлари Б гуруҳда пастроқ бўлган, бунда *n. Plantaris medianus* сенсор толалари, *n. Tibialis* мотор толалари бўйича импульс ўтказиш тезлиги кўрсаткичлари борасида биз сезиларли фарқ топа олмадик (мос равишда $p=0,308$ ва $p=0,228$). Шу билан бирга, амплитуда кўрсаткичларини баҳолаш масаласига келсак, бу ҳолда, Б гуруҳ беморларининг *n. Tibialis* М-жавоб амплитудаси (0,33 мВ) А гуруҳга қараганда сезиларли даражада камроқ бўлган– 1,02 мВ ($p=0,002$), шунингдек, *n. Plantaris medianus* сенсор жавоб амплитудаси А гуруҳда (2,74 мВ) Б гуруҳга қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлган– 0,83 мВ ($p=0,009$).

Шундай қилиб, касалликнинг эрта босқичида импульс ўтказиш тезлиги жиддий ўзгармайди; М-жавоб амплитудаси 30% ёки ундан кўпроққа кескин камайиши кузатилади; М-жавобнинг давомийлиги 30% ёки ундан кўпроққа қисқаради; шакли ўзгармайди. Болаларда НМСН авж олган босқичда, мотор ва сенсор толалар бўйлаб импульс ўтказиш тезлиги 25% ёки ундан кўпроққа диффуз пасайиши кузатилади; М-жавоб ва сенсор жавоб потенциали – тишли, деформацияланган, «чўзилган».

Биз касалликнинг давомийлиги ва GMFCS ва FMS шкаласи бўйича баллар бўйича улар орасидаги боғлиқликни жуфт чизикли регрессиядан фойдаланган ҳолда корреляция таҳлили утказдик. 2-жадвалдан куришиб турибдики, FMS шкаласида сезиларли зичлик орасида боғлиқлик, GMFCS шкаласида булса боғлиқлик юқорилиги кузатилди. Масалан, FMS 5 шкаласи бўйича 1баллга пасайиши касалликнинг давомийлиги 1,9 йилга ошиши билан кузатилиши мумкин, FMS 50 - 2,3 йилга, FMS500-1,5йилга, GMFCS шкаласида 1 баллга кутарилиб, касалликнинг давомийлиги 1,6 йилга кутарилди. (кузатилган дисперсия 77,3%).

**Касалликнинг давомийлиги ва юришни баҳолаш шкаласи орасидаги
боғлиқлик.**

Кўрсаткич	Кореляцион боғлиқлик характеристикаси		
	r_{xy}	Чеддок шкаласи бўйича боғланиш мустаҳкамлиги	p
GMFCS	0,879	Юкори	< 0,001
FMS 5	-0,683	Сезиларли	< 0,001
FMS 50	-0,605	Сезиларли	< 0,001
FMS 500	-0,574	Сезиларли	< 0,001

Нейропатик синдромни огирлик даражасини таккослаш мақсадида NIS шкаласи кулланилди, ва бунда Б гуруҳдаги беморларнинг ахволи А гуруҳдаги беморларга караганда огирлиги аниқланди ва шкала бўйича умумий балл 18,9 ва мос равишда 10,2 балл (2- жадвал.). Хар бир улчовлар хақида алоҳида алоҳида маълумот бериш мумкин. Бу ҳолатда Б гуруҳдагиларнинг симптомларининг огирлиги юкорилиги аниқланди.

Мушакларнинг заифлигини давомийлигига қараб таҳлил қилишда а гуруҳи – 1,2 балл ва б гуруҳи – 2,8 балл ($p < 0,001$) ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди. Касалликнинг турли давомийлигидаги гуруҳларда пай рефлексларини баҳолашни таҳлил қилишда биз томондан олинган маълумотларга асосланиб, а гуруҳи – 1,1 балл ва Б гуруҳи – 1,5 балл ($p < 0,001$) ўртасида сезиларли фарқлар аниқланди.

Касалликнинг нисбий давомийлигидаги юзаки сезгининг бузилишларини таққослашда а гуруҳи – 3 балл ва Б гуруҳи – 4,1 балл ($p < 0,001$) ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди. Олинган маълумотларга асосланиб, давомийлик тақсимотига қараб 1 бармоқнинг тебраниш сезгирлигини таққослашда а гуруҳи – 2 балл ва Б гуруҳи – 1,6 балл ($p < 3,4$) ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди.001).

Оёқ панжасининг вибрацион сезгирлигини таққослашда, давомийлик тақсимотига қараб, А гуруҳи – 3 балл ва Б гуруҳи – 1,1 балл ($p < 3,9$) ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар деярли 0,001 марта топилди. Давомийлик тақсимотига қараб ҳаракатлар амплитудасини баҳолашни таҳлил қилиш натижасида биз а гуруҳи – 2 балл ва Б гуруҳи – 1,2 балл ($p < 3,2$) ўртасида 0,001 мартадан кўпроқ статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни аниқладик. Биз томонимиздан олинган маълумотларга кўра, юриш функциясини давомийлигини тақсимлашга қараб баҳолашни таққослашда а гуруҳи – 2 балл ва Б гуруҳи – 1,1 балл ($p < 2,9$) ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар 2,001 мартадан кўпроқ аниқланди.

Боғланган чизиқли регрессия тенгламаси бўйича касалликнинг давомийлиги ва NIS баллари йиғиндиси ўртасидаги муносабатларнинг корреляцион таҳлили тўғридан-тўғри жуда юкори яқинлик муносабатини аниқлади ($r_{xy}=0.922$; $p < 0.001$). Касалликнинг давомийлиги 1 йилга кўпайиши билан NIS баллари йиғиндисининг 2539 баллга ўсишини кутиш керак ва ушбу model кузатилган дисперсиянинг 85,0% ни тушунтиради.

Биз NIS баллари йиғиндисининг бошқа шкалалар ва нейрофизиологик кўрсаткичлар билан боғлиқлигини корреляцион таҳлил қилдик. Бунда

GMFCS шкаласининг NIS шкаласига боғлиқлигини таҳлил қилганда, тўғридан-тўғри юқори боғлиқлик аниқланди, (0,832), бу NIS шкаласини 4,2 балл билан ўсишини GMFCS 1 балл билан оширишни кутиш кераклигини кўрсатади ва натижада олинган model кузатилган дисперсиянинг 69,1% ни тушунтиради. FMS ва NIS шкалалари ўртасидаги аниқланган қарама-қаршилик тескари ва шу билан бирга сезиларли зичликка эгаллиги аниқланди. Масалан, FMS 5 нинг 1 баллга пасайиши NIS баллари йиғиндисини 4,8 баллга (намунанинг 38,9%), FMS 50 нинг 1 баллга пасайиши NIS нинг 5,689 га ошишига олиб келади ва FMS 500 ҳолатида NIS нинг ўсиши кутилмоқда. NIS 3,7 балл билан (иккала ҳолатда ҳам намунанинг 30% дан ошмаслиги керак).

Нейрофизиологик кўрсаткичларга келсак, бу ҳолда боғлиқлик шкалалар уртасидаги ҳолатда бўлгани каби аниқ эмас, мотор ва сенсор толалардан тезлик кўрсаткичларига боғлиқликни баҳолашда. заиф ва тескари корреляция топилган ва маълумотлар ишончсизлиги кузатилган. Амплитуда кўрсаткичлари ва NIS шкаласи ўртасидаги муносабатлар ҳам тескари ва ўртача зичликка эгаллиги аниқланди.

Калцийни таҳлил қилишда а гуруҳида калций даражаси юқорилиги аниқланди ва 4,5 мг/дл ни ташкил этди, б гуруҳида эса – 3,11 мг/дл, фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли хисобланади ($p < 0,001$).

Гуруҳлардаги магний даражасини таққослашда, шунингдек, б гуруҳидаги даража анча паст эди ва 0,9 ммол/л ни ташкил этди, а – 1,3 ммол/л гуруҳида қийматлар статистик аҳамиятга эгаллиги аниқланди ($p < 0,001$).

Худди шу натижа а гуруҳида юқори бўлган ва 2,4 мг/дл бўлган фосфорни таққослашда аниқланди, Б гуруҳида 1,6 мг/мл даражасини ташкил қилди. ($p = 0,019$).

КФКни таҳлил қилганда, давомийлигига қараб, КФК даражаси б гуруҳида (295.7 та/л) А гуруҳига қараганда (120.2 та/л) юқори бўлди, биз эса сезиларли фарқларни аниқлай олдик ($p < 0,001$).

ЛДГни таҳлил қилганда ҳам худди шундай дейиш мумкин, унинг даражаси а гуруҳида 386,6 бирлик/л га, Б гуруҳида эса 546,1 бирлик/л га тенг бўлган ва бу ҳолда фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиши аниқланди ($p < 0,001$).

Касалликнинг давомийлиги ва биокимёвий параметрлар даражаси ўртасидаги корреляцион таҳлилни ўтказишда касалликнинг қуйидаги маълумотлари биокимёвий параметрлар даражасига таъсир қилиши аниқланди. 1 йил давомида касаллик давомийлигининг ошиши билан танадаги калций даражаси 0,68 ммол / л га, магний даражаси 0,1 ммол / л га камаяди ва фосфор даражасининг пасайиши 0,3 ммол /л га камайиши кузатилди. Бу эса 1 йил давомида касалликнинг давомийлиги ортиши билан, мушак деструкцияси маркерлари, креатин фосфокиназа даражаси 61,2 дон / л ошди, айниқса ЛДГ даражаси ва касалликнинг давомийлиги ўртасидаги боғлиқлик сезиларли даражада юқорилиги аниқланди. Бундай ҳолларда, бир йил давомида касалликнинг давомийлиги ошиши билан ЛДГ даражаси 57,1 бирлик/л га ошди.

Диссертациянинг «Наслий мотосенсор нейропатияларибор болаларда таххисот ва даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш билан таххисот ва даволаш тактикаси самарадорлиги динамикаси» деб номланган тўртинчи бобида НМСН билан оғриган 70 нафар бола орасида баҳоланган дори-дармон терапияси комплекс усулларининг самарадорлиги тўғрисида маълумотлар тақдим этилган. Тасодифий танлов билан болалар 2 та даволаш гуруҳига бўлинди: асосий гуруҳ (1-гуруҳ) 35 нафар боладан иборат бўлиб, уларга оптималлаштирилган комплекс терапия буюрилган; таққослаш гуруҳи (2-гуруҳ) ҳам 35 нафар боладан иборат бўлиб, (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2009 йилги иловасига мувофиқ) анъанавий шаклда даволанган.

3-жадвал

Олинган маълумотлар асосида НМСН ва НИА киёсийтаххисоти алгоритми ишлаб чиқилди.

Курсаткичлар	НМСН	НИА
Дебют ёши	3 ёшдан бошлаб	Нейроинфекциядан кейин
Ирсият	боглик	Боглик эмас
Касаллик бошланиши	Харакат ва сезги бузилишлари билан бошланади	Умумий юкумли касаллик аломатлари билан
Касаллик белгилари: Харакат Сезги вегетатив	Аник намоён булади Аник намоён булади Аник намоён булади	Якол намоён булади Камрок намоён булади Камрок намоён булади.
Мушак ферментлари	КФК ва ЛДГ миқдори ошишига моиллик.	Характерли
Утказилган даво натижаси	Клиник белгиларнинг кучайиши ва сурункали кечиши .	Клиник белгиларни нивелирланиши
Касаллик кечиши	Прогрессив харакат етишмовчилиги ривожланади.	Клиник белгиларни намоён булишига караб реабилитация даври 2-3 йил
Ногиронлик	Куп холатларда	Кам учрайди.

Даволаш усулига караб даволашдан олдин ва кейин беморларнинг шикоятлари тахлил қилинди. Вегето-трофик бузилишлар баҳоланганда анъанавий даволаш гуруҳида ушбу шикоятлар 22,9% га ($p=0,005$), комплекс даволаш гуруҳида 34,3% га камайди ($p<0,001$). Шунингдек, даволанишдан кейин болаларда юриш яхшиланди, улар камроқ қоқила бошладилар, барқарорроқ бўлдилар. Анъанавий даволаш гуруҳида бу ўзгаришлар беморларнинг 34,3% га дахлдор бўлиб ($p<0,001$), бу гуруҳда тез-тез йиқилишлар 17,2% га камайди ($p=0,034$). Комплекс даволаш гуруҳида юришнинг яхшиланиши деярли 2 барабар кўп болаларда кузатилди – 62,8% ($p<0,001$), юриш пайтида тез-тез йиқилишлар содир бўлиши тўхтади – 37,2% ($p<0,001$). Беморлар субъектив равишда оёқларида ҳолсизлик камайдиганини, оёқлари кучлироқ бўлганини, бунда улар муаммосиз узок масофаларни босиб ўта бошлаганини қайд қила бошладилар.

Шу билан бирга, ҳам анъанавий, ҳам комплекс даволаш гуруҳларида бу ўзгаришлар тахминан 20% болаларда кузатилган ($p<0,01$). Анъанавий

даволанишдан кейин 11,4% ($p=0,066$), комплекс даволанишдан кейинэса 14,3% болаларда ($p=0,025$) ҳаракат чекланганлиги ҳам камайди. Тез толиқиш иккала гуруҳда ҳам камайди: анъанавий даволаш гуруҳида 51,4% дан 31,4% гача ($p=0,008$), комплекс даволаш гуруҳида 54,3% дан 20% гача камайди ($p<0,001$).

Сезги бузилишларга келсак, бу ҳолатда даволанишдан кейин аҳвол яхшилангани кузатилди. Анъанавий даволанган 20% болаларда увишиш ҳисси ($p=0,008$), мос равишда 25,7% болаларда оёқ оғриғи камайди ($p=0,003$). Комплекс даволаш гуруҳидаги 37,1% болаларда увишиш ($p<0,001$) ва оёқ оғриғи камайди ($p<0,001$).

Қўлларнинг ҳаракатлантирувчи соҳаси батафсилроқ ўрганилганда, бу ҳолда комплекс терапиянинг самарадорлиги юқори бўлганлигини кўриш мумкин.

Анъанавий терапиядан сўнг тонуси пасайган беморларнинг сони бир оз, атиги 8% га ($p=0,083$), комплекс терапия гуруҳида эса 20% га камайди ($p=0,004$), бундан ташқари, комплекс даволаш гуруҳида атония билан оғриган беморлар учрамади.

Ҳар иккала гуруҳда мушаклар трофикаси ўзгармади, аммо рефлектор соҳада ўзгаришлар юз берди. Анъанавий даволаш гуруҳидаги 6% болаларда рефлекслар тикланиб, статистик жиҳатдан аҳамиятгаэга бўлмади ($p=0,157$), аммо комплекс даволаш гуруҳида ўзгаришлар ишончли характер касб этиб, 20% болаларда қўл рефлекслари тикланди ($p=0,008$).

Бундан ташқари, ўтказилган терапияга қараб мушак кучининг ўзгариши ўрганилганда ўзгаришлар ҳам аниқланди. Таҳлил шуни кўрсатдики, анъанавий даволаш гуруҳида қўл мушакларининг ўртача балли 4,2 дан 4,3 гача бир оз кўтарилган бўлса, комплекс даволаш гуруҳида эса бу кўрсаткич 4,1 дан 4,4 баллгача ошган.

Комплекс даволаш самарадорлиги сезиларли даражада юқори бўлди, мушакларнинг тонуси деярли 25% беморда яхшиланди ($p=0,003$), беморларнинг 30% дан кўпроғида рефлекслар тикланган бўлса ($p=0,157$), анъанавий даволаш гуруҳида бу кўрсаткичлар мос равишда 5% ($p<0,001$) ва 10% ($p=0,083$) ниташил этди. Шу билан бирга, даволаниш натижасида мушаклар трофикаси анъанавий даволаш гуруҳида ҳам, комплекс даволаш гуруҳида ҳам деярли ўзгармади.

Таҳлил шуни кўрсатдики, даволанишдан олдинги босқичда кўрсаткичлар солиштирилганда биз гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни аниқлай олмадик ($p=0,221$). Таҳлиллар шуни кўрсатдики, ҳар иккала гуруҳда ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли ўзгаришлар аниқланган. Кўриб турганимиздек, комплекс даволаш гуруҳида самарадорлик юқори бўлган. Агар даволашдан олдин болдир ва тизза ўртаси даражасида бузилишлар устунлик қилган бўлса, даволашдан кейин зарарланиш даражаси бироз камайди, тўпиқ даражасидаги бузилишлар эса устунликка эга бўлди.

Даволанишдан сўнг, функционал юриш ҳам яхшиланди, бунда комплекс даволаш гуруҳида самарадорлик юқори бўлди.

Анъанавий даволаш гуруҳида GMFCS бўйича ўртача кўрсаткич 2,8 баллдан 2,7 баллгача камайиб, фарқлар аҳамиятсиз бўлди ($p=0,088$), комплекс даволаш гуруҳида эса 2,6 баллдан 2,2 баллгача камайиб, биз аниқлаган ўзгаришлар статистик жиҳатдан аҳамиятга эга бўлди ($p<0,001$). Даражалар бўйича кўриб чиқилганида ҳам бу тасдиқланди. Анъанавий даволаш гуруҳида терапиядан олдин 1- ва 2-даражали бузилишлар устунлик қилган, болаларнинг атиги 4,3% да эса 3-даража кузатилган. Даволашдан кейин бу кўрсаткич бироз ошиб, 17,1% ни ташкил этган ($p=0,066$).

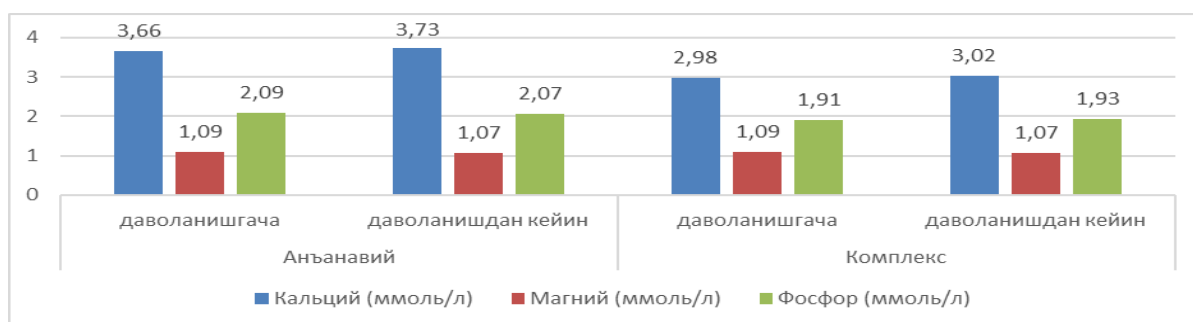
Комплекс даволаш ўтказилган болалар гуруҳида, шунингдек, 1-даражали (40%) ва 2-даражали (22,9%) бузилишлар ҳам устунлик қилган, 4,3% болаларда 3-даражали бузилишлар қайд этилган. Даволашдан кейин 2-даражали болалар сони 20% га камайди, 1-даражали болалар эса 42,9% ни ташкил этди ($p<0,001$).

Бу FMS шкаласи бўйича юриш функцияси кўрсаткичлари таҳлил қилинганда ҳам тасдиқланди. Анъанавий даволаш гуруҳида ўзгаришлар деярли кузатилмади, FMS 50 ўртача кўрсаткичи даволашдан кейин ўзгармади, аммо 5 ва 500 метрлик кичик кичик шкалаларда ўртача балл 0,1 баллга ошди (мос равишлар $=0,083$ ва $p=0,160$). Комплекс даволаш гуруҳида ўзгаришлар янада яққолроқ тус олди. 5 метрга ўртача юриш кўрсаткичи 3,7 дан 4 баллга, 50 метрга 3,1 баллдан 3,5 баллга ва 500 метрга 2,6 баллдан 2,9 баллга кўтарилди ва биз аниқлаган ўзгаришлар статистик аҳамиятга эга бўлди ($p<0,001$).

Кейинчалик, нейропатик касалликлар шкаласи (NIS) бўйича анъанавий ва комплекс даволашни солиштирдик. 4-расмдан кўришиб турибдики, анъанавий даволаш гуруҳида умумий балл 1,4 баллга ($p<0,001$) пасайган бўлса, комплекс даволаш гуруҳида эса самарадорлик юқори бўлиб, ўртача балл 3,3 баллга пасайган ($p<0,001$).

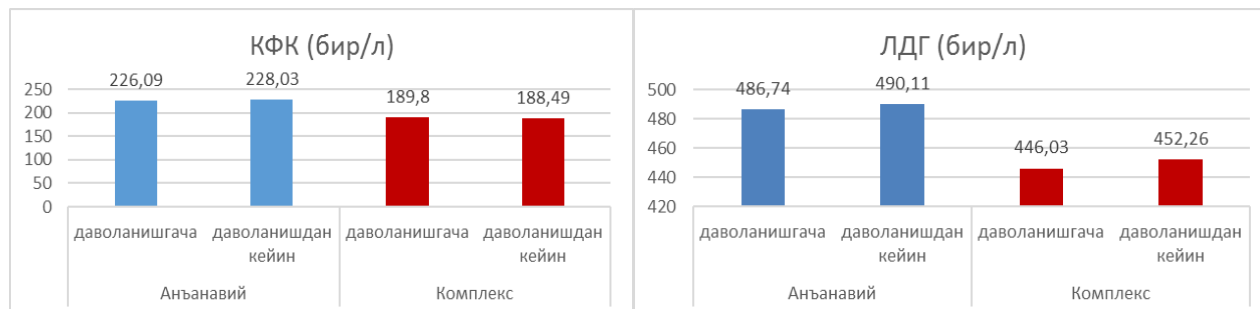
Сезги яхши тикланди. Юзаки ҳам чуқур сезги бузилишларининг ўртача балли тахминан 0,5 баллга камайди ($p<0,001$). Мушак бузилишлари ҳам 0,5 баллга камайди. Ўртача балл 2,1 баллдан 1,6 баллгача камайди, аммо, баъзи бўғинларда ҳаракатланиш амплитудаси ошди (2,3 дан 1,8 баллгача). Биз аниқлаган ўзгаришлар статистик жиҳатдан аҳамиятга эга бўлди.

Қўлланилган даволаш усулига қараб қондаги биокимёвий кўрсаткичлар таҳлили ўтказилди. 5-расмда кўриб турганимиздек, ҳар иккала гуруҳда ҳам сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. Кальций, фосфор ва магнийнинг ўртача қиймати ўзгармади.



5-расм. Текширилган болаларда кузатиш динамикасидаги микроэлементлар кўрсаткичлари

Худди шу маълумотлар мушакларнинг шикастланиш маркерларини баҳолашда ҳам аниқланди – даволаш КФК ва ЛДГ даражасига ҳеч қандай таъсир кўрсатмади (6-расм).



6-расм. Текширилган болаларда кузатув динамикасидаги КФК ва ЛДГ кўрсаткичлари

НМСНнинг клиник белгилари		
	Касаллик давомийлиги 2 йилдан кўп эмас (эрта босқич)	Касаллик давомийлиги 2 йилдан ортиқ (авж олган босқич)
Ёш	5–12 ёш	10–14 ёш
Шикоятлар	юрганда оёқларда чарчоқ ва оғрик; болалар оёқ кафтининг олди қисмига таяниб юришади; тез-тез «қоқилиш», юришнинг перонеал тури (степпаж) қайд этилади	«кдюшка» ёки «Фридрейх» тури бўйича асосий бармоқ суякларининг юқори гумбазли, экстензияли, ковак шаклидаги оёқ кафти деформацияси кузатилади
Аломатлар	оёқ кафти мушаклари, болдирларнинг перонеал (кичик болдир) мушаклари (оёқлар «тўнтарилган бутилкалар» шаклини олади), панжа ва билаклар суяклараро мушакларининг прогрессив ҳолсизлиги ва гипотрофияси, қўл ва оёқ мушакларидан пай рефлексларининг сўниши, сиртки ва чуқур сезувчанликнинг бузилиши	касаллик ривожланиши ва алоҳида мушак гуруҳларида ҳолсизликнинг кучайиши билан оёқ панжалари ва кафтлари деформацияси пайдо бўлади (Фридрейх оёқ кафтлари, «ковак» ёки «ясси» оёқ кафти, «ўткир тирноқли» ёки «маймун панжаси»)
GMFCS шкаласи	ҳаракат танқислигининг енгил GMFCS (I-II) даражасида мустақил равишда ёки озгина чекловлар билан ҳаракатлана оладилар	болалар кўмак ва ёрдамчи қурилмалар (GMFCSIII) билан ҳаракатланадилар
FMS шкаласи	> 5 балл	< 5 балл
Лаборатория кўрсаткичлари	Са, магний ва фосфорнинг камайиши; КФК ва ЛДГнинг ошиши	Са, магний ва фосфорнинг ишончли камайиши. КФК ва ЛДГнинг ишончли ошиши
ЭНМГ	импульс ўтказиш тезлиги жиддий ўзгармайди; М-жавоб амплитудасининг 30% ёки ундан кўпроқ кескин камайиши кузатилади; М-жавобдавомийлиги 30% ёки ундан кўпроққа қисқаради; шакл ўзгармайди.	мотор ва сенсор толалар бўйича импульс ўтказиш тезлигининг 25% ёки ундан кўпроққа диффуз пасайиши; М-жавоб ва сенсор жавоб потенциали – тишли, деформацияланган, «чўзилган»
Генетик врач маслаҳати		

Нейрофизиологик кўрсаткичларни таҳлил қилишда 3 марта тадқиқот ўтказилди: даволанишдан олдин, даволанишдан кейин, сўнгра эса 5–6 ойдан кейин қайта касалхона бўлимига ётқизилганда.

Ушбу маълумотлар таҳлил қилинганда даволанишдан кейин тезлик ва амплитуда кўрсаткичларида кичик ўзгаришлар юз берганлиги аниқланди, аммо такрорий касалхонага ётқишиш пайтида ЭНМГ ўрганилганда у бу таъсирнинг вақтинчалик эканлиги, кейин аҳвол ёмонлашишини кўрсатди.

Бундан ташқари, шуни таъкидлаш керакки, анъанавий даволаш гуруҳида ҳатто даволанишдан сўнг ҳам дарҳол нейрофизиологик кўрсаткичлар амалда ўзгармади, аммо комплекс даволаш гуруҳида эса маълум ўзгаришларни аниқлаш мумкин бўлди. Олинган маълумотлар асосида НМСН диагностикаси алгоритми ишлаб чиқилди.

ХУЛОСА

1.Купгина ҳолатларда НМСН билан касалланган болаларда гениологик таҳлилни шарҳлашда аутосом доминант тип 55,7%ни аутосом рецессив тип 24,3% Х-боғланган тип 20 % ташкил қилди.

2.НМСНда характерли клиник белгилар вегето трофик бузилишлар оқибатида юришнинг бузилиши (OR = 0,191; 95% CI: 0,072-0,506) тез тез йиқилиш (OR = 1,018; 95% CI: 1,869-106. 3.309) НИА да эса оёқларда ҳаракат чегараланганлиги белгилар билан намоён бўлди (ОШ=0,745; 95% ДИ: 0,570–3,309).

3.Олинган лаборатория маълумотларини талқин қилиш шуни курсатадики, НМСН ва НИА бўлган болаларда калцийнинг 2,5 мартага фосфорнинг 3,2 мартага ва магнийнинг 1,7 мартага сезиларли даражада камайиши ($P < 0,001$) кузатилди. Касаликка қараб ,биз биз кальций ва фосфор учун ишончлилик кийматлари урнатилмади , лекин НМСН билан оғриган болаларда уларнинг камайиш тенденцияси мавжуд НМСН билан оғриган болаларда магний киймати НИА билан оғриган беморларга нисбатан 1,4 баробарга камайиши кузатилди. Бу сезиларли ишончлилик ҳисобланади. ($p = 0,008$);

4.ЭНМГ текшируви касалликнинг эрта босқичида амалга оширилганда СПИ нинг озгина тебраниши қайд этилади,Болаларда НМСН нинг ривожланган босқичида периферик нервларнинг мотор ва сезги қисмида НИА гуруҳидаги болалардан фарқли равишда СУИнинг 25% дан ортик сезиларли пасайиши қайд этилади ва бу ҳолатда 25% ижобий динамика кузатилди.

5. Клиник ва инструментал маълумотлар асосида наслий нейропатиятахмин қилинган беморларда оптимал ташхисот алгоритми ишлаб чиқилди, бу эса турли нейропатия шаклларида периферик нервлар спектр ўзгаришларини аниқлашни, шунингдек, касалликнинг эрта ташхисотини утказишда ва даволаниш фонида вақт ўтиши билан ўзгаришлар динамикасини баҳолаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ
РАБОТНИКОВ**

**ТАШКЕНЕТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

БЕРДИБАЕВА САОДАТ УЛУГБЕКОВНА

**КЛИНИКО–НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТОСЕНСОРНОЙ НЕЙРОПАТИИ,
ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ**

14.00.13–Неврология

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

ТАШКЕНТ–2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2020.2.PhD/Tib1334.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научный руководитель:

Маджидова Якутхон Набиевна
Доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шамансуров Шоанвар Шамуратович,
доктор медицинских наук, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна,
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Бухарский Государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019 при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871)268-17-44, e-mail: info@timpe.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (зарегистрирована за № _____) Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871)268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2022 года.

(Реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2022 года).

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

Н.Н.Убайдуллаева
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, д.м.н., доцент

Б.Г. Гафуров
Председатель Научного семинара при
Научном совете по присуждению ученых
степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) "... около 10-15% новорожденных имеют врожденные и наследственные болезни. Примерно в половине случаев ранняя детская смертность и инвалидность обусловлены различными генетическими причинами. Установлено, что 30–40% коечного фонда детских больниц постоянно занято больными с генетически обусловленными заболеваниями. Такие больные требуют многократных госпитализаций и с трудом поддаются лечению»¹. Высокий уровень ранней инвалидизации, ограничение продолжительности жизни вследствие легочно-сердечной недостаточности, отсутствие эффективных методов лечения определяют исключительную медицинскую и социально-экономическую значимость данной проблемы. Данные клинического исследования не позволяют определить степень выраженности миелінопатического и аксонопатического поражения на различных стадиях патологического процесса при наследственных мотосенсорных полиневропатиях, что, безусловно, ограничивает возможности назначения патогенетической терапии. В мире, для повышения эффективности мероприятий по диагностике и лечению наследственных мотосенсорных нейропатий у детей, проводится широкий круг научных исследований, направленных на изучение фундаментальных основ развития данной патологии, разработку и усовершенствование методов диагностики с применением современных методов обследования. В связи с этим анамнестические, клинико-генеалогические, генетические методы исследования, а также морфологические исследования с гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим анализом мышц и нервов, направленные на своевременную диагностику и лечение и комплексную реабилитацию детей, страдающих генетическими и редкими (орфанными) заболеваниями с применением современных методов обследования. С целью оптимизации клинико-неврологических, нейрофизиологических характеристик и усовершенствования методики эффективного лечения проводится ряд научных исследований, направленных на разработку и совершенствование предлагаемых методов диагностики. Большое внимание уделяется вопросам изучения проблем ранней диагностики наследственных мотосенсорных нейропатий.

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. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в №ПП-4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной

¹Документационный центр ВОЗ.- 2016. http://www.who.int/nutrition/media_page/backgrounders_1_rus.pdf³

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

помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями», направленной на своевременную диагностику, лечение и всестороннего укрепления здоровья детей с наследственно-генетическими и редкими (орфанными) заболеваниями. ПП №-9 от 12 ноября 2021 года «О дополнительных мерах по улучшению качества оказания медицинских услуг населению и дальнейшему повышению кадрового потенциала в сфере здравоохранения» ПП №-3925 «Об улучшении оказания неврологической помощи населению» № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан» № ПП 5198 от 2021 год 20 июля «О мерах по дальнейшему повышению качества медицинской помощи о оказываемой населению». а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Наследственные невропатии группа тяжелых генетических гетерогенных заболеваний периферической нервной системы, характеризующихся выраженным клиническим полиморфизмом (Adams D., 2016). В результате многочисленных исследований и дискуссий, неврологами были определены специфические критерии диагностик болезни НМСН, которые были приняты и представлены материалах Европейского консорциума по изучению нервно-мышечных заболеваний (Casares-Crespo L., 2018). Выявлены клинико-генетические особенности аутосомно-рецессивного типа наследственных невропатий с оптимизацией клинической и молекулярно-генетической диагностики. (Tazir M. и др., 2014).

Ведущим методом диагностики миело- и аксонопатического поражения на различных стадиях заболевания является клиническая электронейромио-графия и длительный ЭМГ-мониторинг (Balke M., Wunderlich G., Brunnetal A., 2016) Посвящена совершенствованию магнитно-резонансной томографии головного мозга у больных с НМСН, у которых выявлены транзиторные изменения белого вещества головного мозга с последующим полным клиническим выздоровлением. (Allen J., 2017. Дадали Е.Л., Макаов А.Х.-М., Галкина В.А. и др., 2016). Для наиболее точной диагностики необходимо провести целый ряд обследований, включая анамнестическое, клинико-генеалогическое, генетическое, клинико-неврологическое, нейрофизиологические исследования, а также морфологическое исследования мышц и нервов с гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим анализом (Xie C. et al., 2016; Kim J., 2017). Использование сочетания клинического, нейрофизиологического и сонографического исследований периферических нервов позволило улучшить ультразвуковую диагностику НМСМ, что в свою очередь позволяет провести правильную дифференциальную диагностику НМСН (Дружинин Д.С., 2019).

Несмотря на значительные успехи в изучении молекулярно-генетических механизмов наследственных нейромышечных заболеваний, до окончательной постановки диагноза (особенно наследственных мотосенсорных полиневропатий) проходит много времени, в течение которого мышечные атрофии и парезы становятся необратимыми и инвалидизирующими. Дети поздно поступают на лечение, в стадии выраженных клинических проявлений, когда существенно повлиять на течение патологического процесса практически невозможно. Нерациональное проведение диагностики НМСН с использованием большого количества дополнительных методов исследования ведет к существенным и неоправданным расходам и не всегда позволяет установить причину нейропатии.

Выше изложенное объясняет актуальность клинического исследования больных с НМСН и определяет цель настоящего исследования.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план НИР Ташкентского педиатрического медицинского института, и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в республике.

Цель исследования: изучить клинико-нейрофизиологические и биохимические особенности НМСН с разработкой вопросов оптимизации диагностики и терапии

Задачи исследования:

с учетом анамнестических данных провести генеалогический анализ среди детей с НМСН;

изучить клинические особенности НМСН в сравнительном аспекте последствиями нейроинфекций у детей;

провести дифференцированный анализ биохимических исследований КФК, ЛДГ и микроэлементов крови (кальций, магний, фосфор) у детей с НМСН в сравнительном аспекте с последствиями нейроинфекций у детей;

провести оптимизацию ранней диагностики и терапии у детей с НМСН с разработкой диагностического и терапевтического алгоритма.

Объектом исследования стали 100 пациентов из них 70 с диагнозом НМСН и 30 детей с последствиями нейроинфекции в возрасте от 5 до 14 лет.

Предмет исследования: результаты неврологического обследования, данные нейрофизиологического исследования, биохимического исследования.

Методы исследования: в работе использованы клинические данные, анамнез, неврологическое обследование, нейрофизиологические исследования (ЭНМГ), биохимические исследования и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

при анализе генеалогического древа детей с наследственными моторно-сенсорными невропатиями преобладание аутосомно-доминантного типа а гетерозиготных случаях клиническое течение НМСН было тяжелее;

при НМСН у всех детей наблюдается нарушение всех типов (поверхностный и глубокий) чувствительности по полиневритическому типу, тогда как при ПНИ патология затрагивала в основном поверхностную чувствительность мышц;

выявлена, что при нейропатиях инфекционного генеза процесс обратим, тогда как при НМСН процесс медленно необратимо прогрессирует;

определены диагностические показатели мышечных маркеров (КФК, ЛДГ и кальциевого, магниевое-фосфорного обмена), которые являются ранними предикторами клинического развития наследственных мотосенсорных невропатий;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана высокая диагностическая эффективность проведения электромиографических методов исследования с учетом показателей резидуальной латентности, скорости проведения импульсов на различных участках периферических нервов, амплитуды и длительности М-ответа;

для практического здравоохранения предложены методы диагностики и дифференциальной диагностики ранних этапов развития НМСН у детей;

разработаны и внедрены биохимические и нейрофизиологические критерии НМСН, которые позволяют более точно проводить диагностику и эффективно осуществлять профилактические и лечебные мероприятия при данной патологии среди детей.

Достоверность результатов исследования. Подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих правильно выполненных клинических, лабораторных, нейрофизиологических и статистических методов, достаточным количеством обследованных больных, сопоставлением результатов научных исследований с опытом отечественных и международных исследователей в области изучения клинко-неврологических параллелей, оптимизации прогностических свойств НМСН и путей её коррекции, с утверждением выводов и полученных результатов полномочными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследования заключается в расширении патофизиологических механизмов при различном клиническом течении НМСН, прояснить их динамику, выделить наиболее точные критерии диагностики и дифференциальной диагностики данной патологии.

Практическая значимость работы заключается в разработанных критериях дифференциальной диагностики НМСН, а также оптимальном алгоритме комплексной диагностики с учетом нейрофизиологических особенностей, которые оказывают существенную помощь для ранней верификации диагноза и своевременного начала адекватной терапии, что позволяет улучшить результаты лечения путем удлинения сроков ремиссии и выхода на инвалидность.

Внедрение результатов исследования: на основе полученных научных результатов усовершенствованы принципы ранней диагностики и лечения НСМН у детей:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм диагностики наследственной моторно-сенсорной нейропатии», разработанный на основании результатов научного исследования по оптимизации методов диагностики у больных с диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия» (утверждено в Министерстве здравоохранения. № 8н-з/71 от 17 февраля 2022 г.). Данная методическая рекомендация позволила улучшить качество диагностики, дифференциальной диагностики и адекватного лечения у детей.

утверждены и внедрены методические рекомендации «Способ лечения наследственной мотосенсорной нейропатии» (утверждено в Министерстве здравоохранения. №8н-з/71 от 17.02.2022г). Проведенные лечебные мероприятия позволяют повысить экономическую, медицинскую и социальную эффективность лечения с наименьшими затратами за счет замедления процессов прогрессирования болезни.

Результаты исследований по усовершенствованию диагностики и лечению НСМН у детей внедрены в практическую деятельность РСНПМЦ Педиатрии МЗРУз, Самаркандского медицинского института, Республиканский детской психоневрологической больницы им У.К.Курбанова, частной клиники Бухарской области «Насриддин Шамс Мед». (утверждено в Министерстве здравоохранения №08-19173 от 1.07.2022г) Предложенные методические рекомендации позволят улучшить и стандартизировать диагностику и лечения наследственной мотосенсорной нейропатии у детей.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них: 4 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций,

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, обоснована достоверность полученных результатов. Также приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, апробации и публикации результатов работы, структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о наследственных моторно-сенсорных нейропатиях (обзор литературы)**» приведен аналитический обзор литературы, где проанализировано современное представление о этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, принципах диагностики, дифференциальной диагностики и тактики лечения данной патологии. В данной главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» диссертации представлены методологические подходы и методы, обеспечивающие решение проблемы.

В основу исследования положены результаты обследования 70 больных с диагнозом НМСН, который составили основную группу. Для установления дифференциально-диагностических критериев была создана группа сравнения, состоящая из 30 пациентов с последствиями нейроинфекции и нарушениями функции нижних конечностей.

Критерии включения: наличие хронических, прогрессирующих двигательных и чувствительных нарушений, нарушение походки, соответствие критериям шкал NIS, GMFCS и FMS, данным ЭНМГ и подтвержденной генеалогическими анализами и наследственной мотосенсорной нейропатии.

Критерии исключения: полинейропатии, связанные с сахарным диабетом, нарушениями щитовидной железы, хроническими заболеваниями печени, системными заболеваниями соединительной ткани.

Метод исследований– когортное проспективное исследование. Субъект исследования – медицинская документация (истории болезни, выписки из истории болезни), результаты сбора анамнеза, клинической оценки, нейрофизиологического и биохимического исследования.

Электронейрофизиологическое исследование проводили на аппарате Нейрософт (Россия). Методика исследования моторных волокон состояла в стимуляции двигательных точек периферических нервов (участки, где нерв располагается наиболее близко к поверхности кожи) прямоугольными импульсами длительностью 0,05–0,5мс биполярным стимулирующим электродом, где катод располагается дистальнее анода (антидромный метод электростимуляции).

Биохимическое исследование проводили на оборудовании DiruiCS-300B, которая характеризуется производительностью до 300 тестов в час. Обследование включало исследование кальция, магния и фосфора, а также содержание АЛТ (аланинтрансферазы), АСТ (аспартаттрансферазы), КФК (креатинфосфокиназы), ЛДГ (лактатдегидрогеназы) и щелочной фосфатазы у больных детей до и после проведенной терапии и сравнивалась со здоровыми детьми.

Обследование пациентов с НМСН, получающих патогенетическую терапию, проводилось по установленному протоколу с осмотром при поступлении и после окончания курса лечения (в среднем через 1,5-2 месяца).

В протокол наблюдения были включены оценка неврологического статуса, специальных тестов моторных функций, электрофизиологических и биохимических показателей.

Возраст больных детей составил от 5 до 14 лет. Из них 51% детей мужского пола, 49% детей женского пола.

Средний возраст обследованных составил $8,6 \pm 3,1$ (95% ДИ: 8,0–9,2) лет. Средняя длительность заболевания составила $4,5 \pm 2,9$ (95% ДИ: 3,9–5,1) лет. Группы наблюдения были сопоставимы по половозрастным характеристикам и количеству человек ($p \leq 0,05$).

Среди пациентов с ПНИ преобладали мальчики, а с НМСН – девочки, различия были статистически незначимы. Средняя длительность заболевания у детей с ПНИ была выше и составила $6,3 \pm 4,2$ (95% ДИ: 4,5–8,0) лет при $3,9 \pm 2,0$ (95% ДИ: 3,4–4,3) лет у детей с НМСН.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации «**Характеристика клинического течения наследственной моторно-сенсорной нейропатии**» диссертации приводятся гениологический анализ детей с НМСН, дифференциально диагностические особенности НМСН и ПНИ и метод логистической регрессии.

Генеалогический анализ был проведен среди 70 детей из 68 семей, среди которых проведен опрос и составлены генеалогические родословные. В результате было установлено, что в 53 семьях у 55 больного заболевание носило семейный характер, в остальных случаях 15 семей (15 больных) характер возникновения заболевания был спорадический. Интерпретация генеалогического древа позволила установить, что аутомно-доминантный тип наследования регистрировался у 55,7% больных (39 из 70 больных), притом болезнь встречалась в каждом поколении родословной.

При выявлении жалоб на момент осмотра (табл. 1), самой частой жалобой пациентов с НМСН было нарушение ходьбы (91,4% детей).

Таблица 1

Анализ жалоб пациентов

Показатели	Диагноз		p
	НМСН	ПМЭ	
Вегето-трофические нарушения	61,4	23,3	<0,001
Нарушение походки	91,4	73,3	0,026
Частые падения	51,4	10	<0,001
Слабость ног	55,7	63,3	0,479
Ограничение движений	27,1	66,7	<0,001
Быстрая утомляемость	52,9	36,7	0,479
Боли в ногах	62,9	0	<0,001
Онемение в ногах	55,7	33,3	0,040
Деформация КМС	72,9	66,7	0,532

При сравнении и жалоб больных ПНИ с пациентами группы НМСН, нами были выявлены следующие различия. Вегето-трофические нарушения у больных с ПНИ встречались почти в 3 раза меньше (ОШ = 0,191; 95% ДИ: 0,072–0,506) и составляли 23,3%. Что касается нарушения походки, то необходимо отметить, что больше половины больных (56,7%) самостоятельно не передвигались, а среди оставшихся 13 пациентов нарушение походки встречались у чуть меньшего количества пациентов ($p = 0,026$) и составляли 73,3%. При этом, среди этих пациентов только 10% жаловались на частые падения. Слабость ног отмечали 63,3% детей с ПНИ, что было незначительно выше ($p = 0,479$) чем у детей с НМСН (95% ДИ: 0,570–3,309). Быстрая утомляемость среди детей с ПНИ встречалась незначительно реже (ОШ = 0,728; 95% ДИ: 0,302–1,755) и составляла 36,7% ($p = 0,479$), однако пациенты с ПНИ значительно чаще (95% ДИ: 1,869–11,654) жаловались на ограничение движений (более чем в 2 раза), которое наблюдалось у 66,7% детей ($p < 0,001$). Нарушение чувствительности беспокоило 1/3 пациентов что статистически значимо было меньше, чем у пациентов НМСН (ОШ = 0,397; 95% ДИ: 0,163–0,971), при этом на боли в ногах практически никто из детей с ПНИ не жаловался. А что касается деформаций костной системы, то и в данном случае, они наблюдались реже ОШ = 0,745; 95% ДИ: 0,296–1,877) и составляли 66,7%, однако разница была статистически незначима ($p = 0,532$).

При исследовании тонуса верхней конечности выявлялись определенные статистически значимые различия. Так, например, учитывая тот факт, что при НМСН поражается периферическая нервная система, у 37,1% пациентов наблюдалось уменьшение тонуса, при этом у 32,9% пациентов наблюдалась гипотония, а у оставшихся 4,3% - атония.

У пациентов с последствиями нейроинфекций в основном идет поражение периферических отделов нервной системы и как следствие у данных пациентов в основном наблюдается снижение тонуса, в нашем исследовании эта цифра была равна 56,7%, тогда как 23,3% детей с ПНИ тонус был без изменений, что касается трофики, то и в данном случае выявлялась разница между группами. В группе с наследственными невропатиями у больше, чем половины пациентов (60%) трофика верхних конечностей не была нарушена, у 35,7% наблюдалась гипотрофия, а у 4,3% атрофии.

В группе с ПНИ, напротив, только у 20% детей была нормальная трофика, чаще всего наблюдалась гипотрофия (43,3%) и чуть реже атрофия – 36,7% ($p < 0,001$). При проверке сухожильных рефлексов, также выявлены особенности характерные для различных типов поражения НС. Так, например, у пациентов с НМСН среди нарушений преобладала гипорефлексия (41,4%), а арефлексия была только у 4,3% пациентов, у оставшихся 54,3% рефлексы вызывались.

Что касается пациентов с последствиями нейроинфекций, то в данном случае, только 36,7% детей рефлексы были снижены, а у 63,3% детей рефлексы вызывались ($p < 0,001$).

Также было проведено подробное изучение мышечной силы 9 групп мышц верхних конечностей (рис. 1).

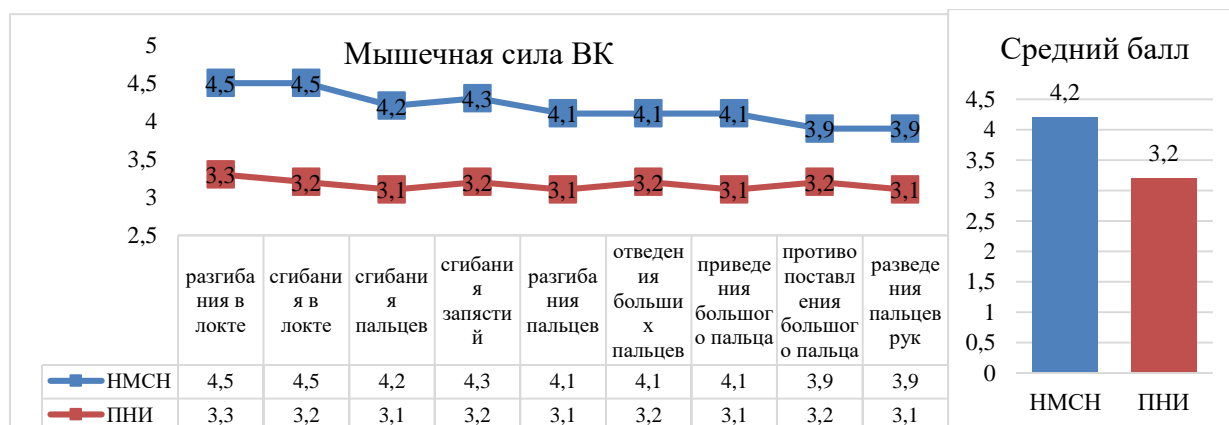


Рис. 1. Показатели мышечной силы верхних конечностей обследованных детей

При проведении осмотра сила мышц проверялась на обеих руках, и за основу бралась сила более слабой стороны. Исходя из полученных данных при сравнении силы мышц в зависимости от диагноза, были установлены существенные различия ($p < 0,001$).

При НМСН и ПНИ затрагивается периферическая часть нервной системы, у подавляющего большинства пациентов -92,9% пациентов наблюдалось снижение мышечного тонуса, при этом у 85,7% пациентов выявлялась гипотонус, у 7,1% - атония, а у оставшихся 7,1% - тонус был без изменений.

При изучении трофики мышц выявленная разница между группами была статистически незначима. В группе с наследственными невропатиями у большей половины пациентов (61,4%) трофика верхних конечностей снижена, у 35,7% выявлялась атрофия, а у 2,9% мышцы имели нормальную трофику. В группе с ПНИ, напротив, только у 20% детей была атрофия, так же, как и при НМСН, чаще всего наблюдалась гипотрофия (76,7%) и только у 3,3% - трофика была нормальной ($p = 0,297$).

При анализе рефлекторной сферы, была выявлена статистически значимая разница характерная для периферических парезов. Так, например, у пациентов с НМСН среди нарушений чаще всего встречалась гипорефлексия (65,7%), при этом арефлексия встречалась чаще чем в верхних конечностях и составляла 34,3% пациентов, при этом нормальные рефлексы не выявлялись ни у кого. У пациентов с ПНИ, наоборот, у 33,3% детей рефлексы были нормальными и среди пациентов преобладала гипорефлексия (60%), при этом у 6,7% детей наблюдались арефлексия ($p < 0,001$). В дальнейшем мы провели тщательное обследование силы мышц в 9 группах мышц верхних конечностей (рис.2).

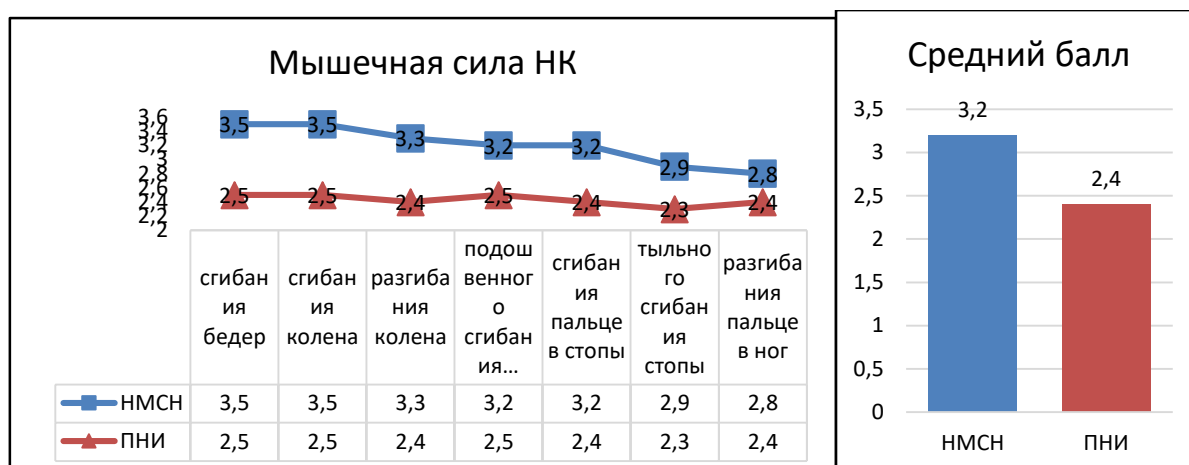


Рис. 2. Показатели мышечной силы нижних конечностей обследованных детей

Средний балл силы мышц у детей с НМСН (3,2 балла) был достоверно выше, чем у детей с ПНИ – 2,4 балла ($p < 0,001$), однако при более тщательном изучении, мы видим, что сила мышц уменьшалась от проксимальной группы, которая составляла в среднем 3,5 балла при сгибании бедра, до дистальной группы в которой при разгибании пальцев ног сила мышц составляла в среднем 2,8 баллов. У детей с ПНИ, напротив, разница в силе мышц между дистальными и проксимальными группами мышц была незначительна и разброс в среднем составлял между 2,3 и 2,5 баллов.

Другой сферой, которая чаще всего поражается при наследственных нейропатиях, является чувствительная сфера. У обследованных нами детей с НМСН, несмотря на то что не все они предъявляли жалобы на чувствительные нарушения, на момент осмотра практически у всех были выявлены нарушения различных видов чувствительности. Нарушение чувствительности было по полиневритическому типу у всех больных. В отличие от детей с наследственными невропатиями, у детей перенесших нейроинфекцию чувствительные нарушения выявлялись значительно реже – у 40% детей, и патология затрагивала в основном поверхностную чувствительность. Также, для выявления степени тяжести нарушения мы изучили уровень поражения чувствительности на нижней конечности.

Нарушение в группе с ПНИ было в основном на уровне основания пальцев (20%) и середины стопы (16,7%) и выше уровня лодыжки (у 3,3%) не поднималась. С другой стороны, у пациентов с НМСН чуть меньше, чем у половины пациентов (47,1%) нарушение чувствительности были на уровне середины стопы, а на уровне лодыжки – 20%, при этом на уровне основании пальцев только у 5,7%.

Число детей со сколиозом в группе НМСН было в 2 раза больше, чем в группе с ПНИ различия были статистически значимыми (ОШ = 0,304; 95% ДИ: 0,116–0,801). Что касается анализа деформации стопы в зависимости от диагноза, то исходя из полученных данных при сопоставлении, были установлены следующие статистически значимые различия ($p < 0,001$). Как

мы видим, у только 3% детей с НМСН, стопа была без изменений, тогда как группе с ПНИ треть пациентов имела нормальную стопу.

У больных с НМСН из-за атрофий передних групп мышц развивается особый тип деформаций, который зависит от длительности и тяжести процесса. В начальной стадии, обычно стопа становится по типу полой, которая в нашем исследовании наблюдалась у 37,1% детей, при более длительном процессе стопа принимает клюшковидный (25,7% детей) и характерный для нейропатий характер Фридрейховой стопы (34,3%). С другой стороны, среди детей с ПНИ преобладали нарушения стопы по типу вальгусной (36,7%) деформации, а в более тяжелых случаях стопа деформировалась по типу эквиварусной, и только у 10% детей обнаруживалась Фридрейховая стопа.

У пациентов с НМСН только у 10% детей походка была нормальной, тогда как у большинства пациентов (62,9% детей) выявлялась ступня походка, а у 14,3% - штампующая. Также, необходимо отметить, что только 13 пациентов в группе с ПНИ могли самостоятельно передвигаться и среди этих пациентов у 38,5% была гемипаретическая походка, а у 61,5% детей – паретическая.

При сопоставлении показателя уровней нарушения моторной функции по шкале GMFCS в зависимости от диагноза, мы выявили некоторые различия, однако, они были статистически незначимые ($p = 0,169$). Так 1 уровень моторных навыков встречался у 80,0% детей с НМСН и у 86,7% с ПНИ, т.е. у данных детей ходьба была без ограничений. Второй уровень моторных навыков регистрировался в 1,2 раза чаще по отношению к детям с ПНИ, однако не достигал диагностической значимости. Ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения, т.е. 3 уровень по шкале GMFCS фиксировался только у детей с НМСН, при этом длительность заболевания у этих детей была свыше 5 лет. Что касается оценки функции ходьбы по шкале FMS в зависимости, то в данном случае различия согласно представленной таблице достоверны. Например, при анализе FMS 5, средний балл пациентов НМСН был равен - 3,5, а у детей с ПНИ чуть ниже – 3,1 баллов, и различия были статистически достоверны ($p = 0,037$), что также относится и к шкале FMS 50 – 3,1 и 2,6 баллов соответственно ($p = 0,042$) и FMS 500 – 2,5 и 2 балла соответственно ($p = 0,026$).

При сравнении показателей уровня фосфора в зависимости от диагноза, было выявлено что у пациентов с НМСН, он был ниже и составлял в среднем $2,00 \pm 1,42$ мг/дл (95% ДИ: 1,66–2,34), так же как и при оценке уровня магния, который был достоверно значительно ниже у пациентов с НМСН равный $1,09 \pm 0,41$ ммоль/л (95% ДИ: 0,99–1,19), чем у пациентов с ПНИ – $1,53 \pm 0,82$ ммоль/л (95% ДИ: 1,22–1,84) ($p = 0,008$).

У обследованных нами детей с НМСН соотношение изоферментов КФК ВВ:ВМ:ММ = 0:12:88 (при норме 0:6:94). Такое неравномерное распределение изоферментов объясняется недостаточным поступлением в клетки нервной системы неорганических микроэлементов, которые участвуют в сократительном аппарате аксонов и дендритов, действуя на миофиламенты и ускоряют аксоплазматический ток шванновских клеток.

При исследовании активности лактатдегидрогеназы выявлено статистически значимое ее повышение при наследственной мотосенсорной нейропатии которое составляло $466,39 \pm 155,40$ Ед/л (95% ДИ: 429,33 – 503,44).

По данным ЭНМГ исследований у 34 (48,6%) больных наблюдались признаки аксонального поражения, у 19 (27,1%) больных аксонально-демиелинизирующие поражения, у 17 (24,3%) демиелинизирующие тип (рис. 3). При анализе данных по типу поражения ЭНМГ в зависимости от длительности заболевания были выявлены следующие показатели.

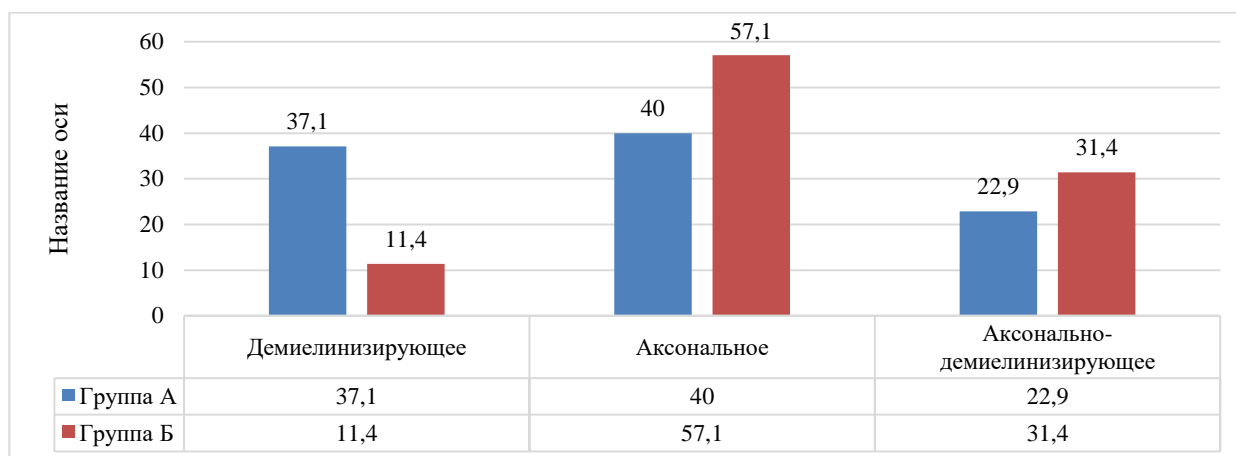


Рис. 3. Установленные особенности ЭНМГ исследований среди обследованных детей

Как мы видим в обеих группах преобладало аксональный тип поражения – 40% в группе А и немного больше в группе Б (57,1%). Также необходимо отметить, что в группе А часто встречалась демиелинизирующий тип поражения – 37,1%, тогда как в группе этот тип нарушений встречался значительно меньше – всего лишь в 11,4% случаях и наоборот, аксонально-демиелинизирующий тип поражения встречался чаще в группе Б (31,4%), тогда как в группе А этот показатель был незначительно меньше – 22,9% детей.

Скоростные показатели по моторным и сенсорным волокнам нижних конечностей были ниже в группе Б, при этом, что показатели СПИ по сенсорным волокнам n. *Plantaris medianus*, что по моторным волокнам n. *Tibialis*, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,308$ и $p = 0,228$, соответственно). При этом касательно оценки амплитудных показателей, то в данном случае, амплитуда М-ответа n. *Tibialis* пациентов группы Б (0,33 мВ) была значительно меньше, чем в группе А – 1,02 мВ ($p = 0,002$), так же, как и амплитуда сенсорного ответа n. *Plantaris medianus* в группе А (2,74 мВ), была статистически значимо больше, чем в группе Б – 0,83 мВ ($p = 0,009$).

Так на ранней стадии заболевания скорость проведения импульса существенно не изменяется; отмечается резкое снижение амплитуды М-ответа на 30% и более; длительность М-ответа снижена на 30% и более; форма не изменяется. Тогда как в развернутой стадии НМСН у детей

отмечается диффузное снижение скоростей проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам на 25% и более; - М-ответ и потенциал сенсорного ответа зазубрены, деформированы, «растянуты».

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи длительности заболевания и балльной оценки по шкалам GMFCS и FMS при помощи парной линейной регрессии. Как мы видим из таблицы 2, в случае со шкалами FMS связь была обратной с заметной теснотой, а в случае со шкалой GMFCS – высокая. К примеру, уменьшение на 1 балл по шкале FMS 5 можно наблюдать при увеличении длительности заболевания на 1,9 года, FMS 50 – на 2,3 года, FMS 500–1,5 года, а увеличение на 1 балл по шкале GMFCS при увеличении продолжительности заболевания на 1,6 лет (77,3% наблюдаемой дисперсии)

Таблица 2

Взаимосвязь между длительностью заболевания и шкал оценки ходьбы

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
GMFCS	0,879	Высокая	< 0,001
FMS 5	-0,683	Заметная	< 0,001
FMS 50	-0,605	Заметная	< 0,001
FMS 500	-0,574	Заметная	< 0,001

Для того чтобы дополнительно сравнить степень выраженности невропатического синдрома была применена шкала NIS, и в этом случае состояние пациентов в группе Б была тяжелее чем в группе А, а сумма баллов согласно шкале NIS был равен 18,9 и 10,2 баллов соответственно (табл.2). То же самое можно сказать и о каждой подшкале отдельно, в данном случае выраженность симптомов в группе Б было выше.

При анализе мышечной слабости в зависимости от длительности, были установлены статистически значимые различия между группой А – 1,2 балла и группой Б – 2,8 балла ($p < 0,001$). Опираясь на полученные нами данные при анализе оценки сухожильных рефлексов в разных по длительности заболевания группах, были определены достоверные различия между группой А – 1,1 балла и группой Б – 1,5 балла ($p < 0,001$).

При сравнении нарушений поверхностной чувствительности в относительно длительности течения заболевания, были выявлены статистически значимые различия между группой А – 3 балла и группой Б – 4,1 балла ($p < 0,001$). Исходя из полученных данных при сравнении вибрационной чувствительности 1 палец ноги в зависимости от распределения по длительности, были выявлены статистически значимые различия более чем в 2 раза между группой А – 1,6 балла и группой Б – 3,4 балла ($p < 0,001$).

При сопоставлении вибрационной чувствительности лодыжки в зависимости от распределения по длительности, были установлены статистически значимые различия почти в 3 раза между группой А – 1,1 балла и группой Б – 3,9 балла ($p < 0,001$). В результате анализа оценки амплитуды движений в зависимости от распределения по длительности, нами

были выявлены статистически значимые различия более чем в 2 раза между группой А – 1,2 балла и группой Б – 3,2 балла ($p < 0,001$). Согласно полученным нами данным при сопоставлении оценки функции ходьбы в зависимости от распределения по длительности, были выявлены статистически значимые различия более чем в 2 раза между группой А – 1,1 балла и группой Б – 2,9 балла ($p < 0,001$).

При корреляционном анализе взаимосвязи длительности заболевания и суммы баллов по NIS уравнением парной линейной регрессии было выявлено прямая весьма высокая по тесноте связь ($r_{xy}=0,922$; $p < 0,001$). При увеличении длительности заболевания на 1 лет следует ожидать увеличение суммы баллов по NIS на 2,539 балл, и данная модель объясняет 85,0% наблюдаемой дисперсии.

Мы провели корреляционный анализ взаимосвязи суммы баллов NIS с другими шкалами и нейрофизиологическими показателями

При анализе зависимости шкал GMFCS суммы баллов по шкале NIS была выявлена прямая связь, которая была высокой (0,832), что свидетельствует о том, что увеличении суммы баллов по NIS на 4,2 балл следует ожидать увеличение GMFCS на 1 балл и полученная модель объясняет 69,1% наблюдаемой дисперсии. Выявленная зависимость между шкалами FMS и NIS, была обратной и при этом имела заметную тесноту.

Например, уменьшении FMS 5 на 1 балл следует ожидать увеличение суммы баллов по NIS на 4,8 балл (38,9% выборки), снижении FMS 50 на 1 балл ведет увеличению NIS на 5,689, а в случае с FMS 500 – увеличение NIS на 3,7 баллов (не более 30% выборки в обоих случаях).

Что касается нейрофизиологических показателей, то в данном случае связь была не так выражена, как в случае со шкалами, в особенности при оценке зависимости от скоростных показателей как с моторных, так и сенсорных волокон, при которых была обнаружена слабая обратная корреляционная связь и данные были недостоверны. Связь между амплитудными показателями и шкалой NIS была также обратной и имела умеренную тесноту, и при уменьшении амплитуды сенсорного ответа n. plantaris на 0,2 мВ, а амплитуды М-ответа n. Tibialis на 0,07 мВ следовало ожидать увеличении суммы баллов по NIS на 1 балл, однако данные модели объясняли малое количество наблюдаемых дисперсий – 9% и 14,8% соответственно.

При анализе кальция, в группе А уровень кальция был выше и составлял 4,5 мг/дл, тогда как в группе Б – 3,11 мг/дл, при этом различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

При сопоставлении уровня магния в группах, также, уровень в группе Б был значительно ниже и составлял 0,9 ммоль/л, тогда как в группе А – 1,3 ммоль/л значения были статистически значимы ($p < 0,001$).

Тот же результат был выявлен и при сравнении фосфора, уровень которого в группе А был выше и составлял 2,4 мг/дл, при уровне в 1,6 мг/дл в группе Б ($p = 0,019$).

При анализе КФК в зависимости от длительности уровень КФК был выше в группе Б (295,7 Ед/л) чем в группе А (120,2 Ед/л), при этом, нам удалось выявить значимых различий ($p < 0,001$).

То же самое можно сказать и при анализе ЛДГ, уровень которого в группе А был равен 386,6 Ед/л, а в группе Б – 546,1 Ед/л, и в данном случае разница была статистически значима ($p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа между длительностью заболевания и уровнем биохимических показателей были выявлены следующие данные: заболевание влияет на уровень биохимических показателей. При увеличении длительности заболевания на 1 год, можно ожидать что уровень кальция в организме будет уменьшаться на 0,68 ммоль/л, уровень магния будет уменьшаться на 0,1 ммоль/л, а уменьшение уровня фосфора следует ожидать на 0,3 ммоль/л. То же самое можно сказать и про маркеры мышечной деструкции, при увеличении длительности заболевания на 1 год, уровень креатинфосфокиназы повышался на 61,2 Ед/л, особенно это была заметна связь между уровнем ЛДГ и длительностью заболевания – которая была высокой – в данном случае с увеличением продолжительности болезни на год уровень ЛДГ повышался на 57,1 Ед/л.

В результате обоснован алгоритм дифференциальной диагностики НМСН и ПНИ у детей (рис. 4).

В четвертой главе диссертации «Динамика эффективности диагностики и тактики лечения с разработкой диагностического и терапевтического алгоритма у детей с наследственными мотосенсорными нейропатиями» приведены данные эффективности комплексных методов медикаментозной терапии, которые были оценены среди 70 детей с НМСН. Методом слепой выборки дети были подразделены на 2 лечебные группы: основную группу составили 35 детей (1 группа), которым назначалась оптимизированная комплексная терапия; 35 детей составили группу сравнения (2 группа), находившихся на традиционном лечении (согласно Приложению МЗ РУЗ 2009 г).

Показатели	НМСН	ПНИ
Возраст дебюта	С 3-х лет	После перенесенной нейроинфекции
Наследственность	отягощена	Не отягощена
Дебют заболевания	С двигательных и чувствительных нарушений.	С общеинфекционных симптомов
Симптомы: Двигательные Чувствительные вегетативные	Выражены Выражены Выражены	Более локальное проявление Менее выражены Менее выражены
Мышечные ферменты	Склонность к повышению КФК и ЛДГ	Не характерно
Эффективность проводимой терапии	Прогрессирование и хронизация клинических проявлений.	Нивелирование клинических проявлений
Течение	Формируется прогрессирующий двигательный дефицит	В зависимости от клинических проявлений-период реабилитации 2-3 года
Инвалидность	Часто	Редко

Был проведен анализ жалоб пациентов до и после лечения в зависимости от метода лечения. При оценке вегето-трофических нарушений в группе с традиционным лечением, данные жалобы уменьшились на 22,9%($p=0,005$), тогда как в группе с комплексным лечением 34,3%($p<0,001$). Также у детей после лечения улучшилась ходьба, они стали меньше спотыкаться, стали более устойчивыми. В группе с традиционным лечением данные изменения коснулись 34,3% пациентов ($p <0,001$), а частые падения в данной группе уменьшились на 17,2% ($p=0,034$). В группе с комплексным лечением улучшение походки наблюдалось у почти в 2 раза больше детей – 62,8% ($p <0,001$), частые падения при ходьбе перестали беспокоить 37,2% ($p <0,001$). Пациенты субъективно стали отмечать, что слабость в ногах уменьшилась, их ноги стали более крепкими, при этом они без проблем стали проходить более длинные расстояния. При это и в группе с традиционным и комплексным лечением эти изменения наблюдались примерно у 20% детей ($p<0,01$). Ограничение движений также уменьшились после лечения, у 11,4% детей после традиционного лечения ($p=0,066$) и у 14,3% в группе с комплексным лечением ($p=0,025$). Быстрая утомляемость уменьшилась в обеих группах, с 51,4% до 31,4% в группе с традиционным лечением ($p=0,008$) и с 54,3% до 20% в группе с комплексным лечением ($p<0,001$).

Что касается чувствительных нарушений, то и данном случае наблюдалось улучшение состояния после проведенного лечения. Чувство онемения уменьшилась у 20% детей с традиционным лечением ($p = 0,008$), соответственно боли в ногах у 25,7% детей ($p=0,003$), а в группе с комплексным лечением у 37,1% детей уменьшились онемения ($p<0,001$) и боли в ногах ($p<0,001$). После традиционной терапии число больных со сниженным тонусом уменьшилось незначительно всего лишь на 8% ($p=0,083$), тогда как в группе с комплексным на 20% ($p=0,004$), кроме того, больных с атонии также не было в группе с комплексным лечением.

В группе с традиционным лечением у 6% детей восстановились рефлексы, что было статистически незначимо ($p = 0,157$), однако в группе с комплексным лечением, изменения носили достоверный характер и 20% детей восстановились рефлексы с верхней конечности ($p = 0,008$). Анализ показал, что в группе традиционного лечения средний балл мышечной силы верхней конечности незначительно увеличился с 4,2 до 4,3, тогда как в группе комплексным лечением этот показатель увеличился с 4,1 до 4,4 баллов.

Эффективность комплексного лечения была значительно выше, тонус мышц улучшился у почти 25% пациентов($p=0,003$), рефлексы восстановились у более 30% пациентов($p=0,157$), тогда в группе с традиционным лечением эти показатели составляли 5% ($p<0,001$) и 10%($p=0,083$) соответственно.

Проведенный анализ показал, что при сравнении показателя на этапе до лечения нам не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p = 0,221$). В группе с комплексным лечением эффективность была выше, если до лечения преобладали нарушения на

уровне середины голени и колена, то после лечения, уровень поражения немного опустился ниже преобладали нарушения на уровне лодыжки. После лечения также улучшилась функциональная ходьба, при это в группе с комплексным лечением эффективность была выше.

В группе с традиционным лечением средний балл по GMFCS снизился с 2,8 до 2,7 баллов и различия были незначимы ($p = 0,088$), а группе с комплексным с 2,6 баллов до 2,2 баллов и установленные нами изменения были статистически значимые ($p < 0,001$). Это также было подтверждено при рассмотрении шкалы по степеням. В группе с традиционным лечением до проведения терапии преобладали 1 и 2 уровень нарушений, а 1 степени было только 8,6% детей, а после лечения, этот показатель незначительно повысился и составил 17,1%. ($p = 0,066$). группе детей в которых проводилось, комплексное лечение также преобладали нарушения 2 степени (40%) и 3 степени (22,9%), 1 степени составляли 14,3% детей. После проведенного лечения число детей со 2-й степенью уменьшилось до 7,0%, а с 1-й степенью стало 42,9% ($p < 0,001$).

Также это подтвердилось и при анализе показателей функции ходьбы по шкале FMS. В группе с традиционным лечением изменений практически не наблюдалось, средний показатель FMS 50 не изменился после лечения, а в подшкалах на 5 и 500 метров средний балл увеличился на 0,1 балл ($p = 0,083$ и $p = 0,160$ соответственно). В группе с комплексным лечением изменения были более выраженными. Средний балл хождения на 5 метров увеличился с 3,7 до 4 баллов, на 50 метров – с 3,1 баллов до 3,5 баллов, а на 500 метров с 2,6 баллов до 2,9 баллов и выявленные нами изменения были статистически значимые ($p < 0,001$). В группе с традиционным лечением сумма баллов уменьшилась на 1,4 балла ($p < 0,001$), тогда как в группе с комплексным эффективностью была выше, и средний балл уменьшился на 3,3 балл ($p < 0,001$).

Уменьшения в группе с традиционным лечением в основном были на уровне 0,1–0,2 баллов. Лучше всего в данной группе восстановилась поверхностная чувствительность с 3,5 баллов до 3,1 балл ($p < 0,001$), а, например, в подшкале оценки амплитуды движений улучшений не наблюдалось совсем.

Лучше всего восстановилась чувствительная сфера, средний балл нарушений и поверхностной и глубокой чувствительности снизились примерно 0,5 баллов ($p < 0,001$). Также на 0,5 баллов снизились мышечные нарушения, средний балл снизился с 2,1 баллов до 1,6 баллов, а также увеличилась амплитуда движений в некоторых суставах (с 2,3 балла до 1,8) установленные нами изменения были статистически значимы.

Как видно из рисунка 5, особых изменений в обеих группах не наблюдалось и среднее значение кальция, фосфора и магния не менялось.

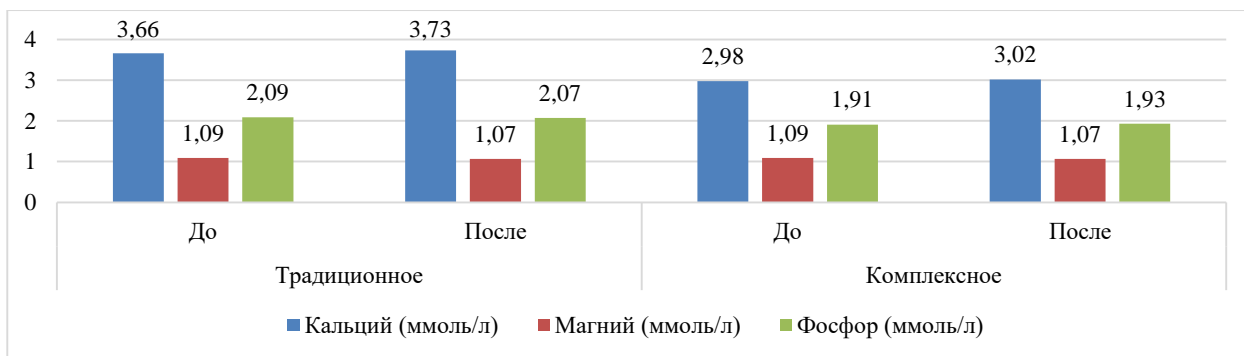


Рис. 5. Показатели микроэлементов в динамике наблюдения у обследованных детей

Такие же данные были выявлены и при оценке маркеров мышечного повреждения – проведенное лечение не оказало какого-либо влияния на уровень КФК и ЛДГ (рис. 6).

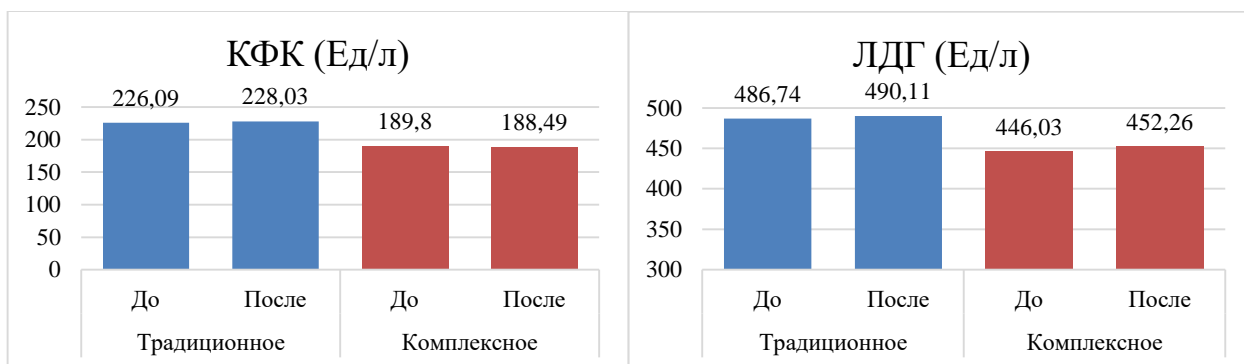
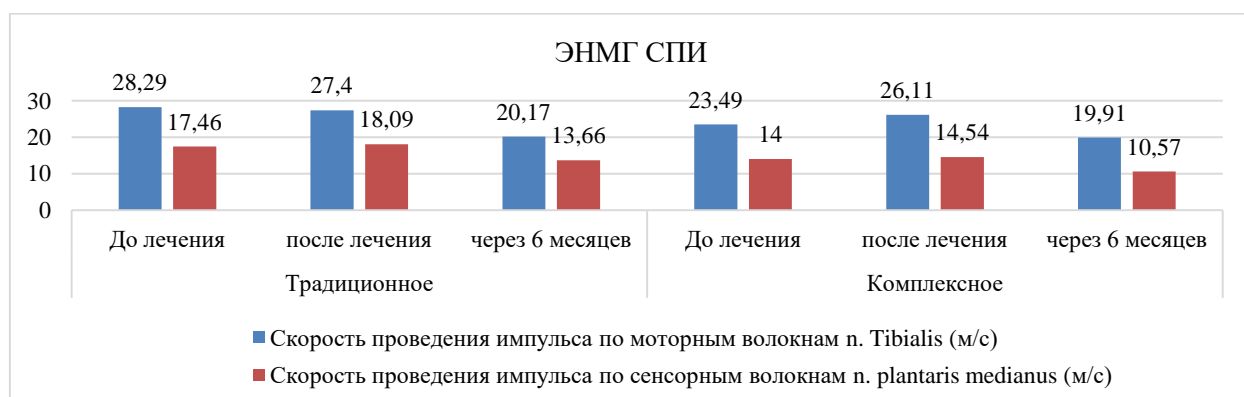


Рис. 6. Показатели КФК и ЛДГ в динамике наблюдения у обследованных детей

При анализе нейрофизиологических показателей исследование проводилось 3 раза. Перед лечением, после лечения, а потом через 5-6 месяцев при повторной госпитализации в отделение.

При анализе этих данных мы обнаружили что скоростные и амплитудные показатели после лечения претерпевают незначительные изменения, однако исследование ЭНМГ при повторной госпитализации, показало, что этот эффект является временным и затем состояние ухудшается (рис. 7).



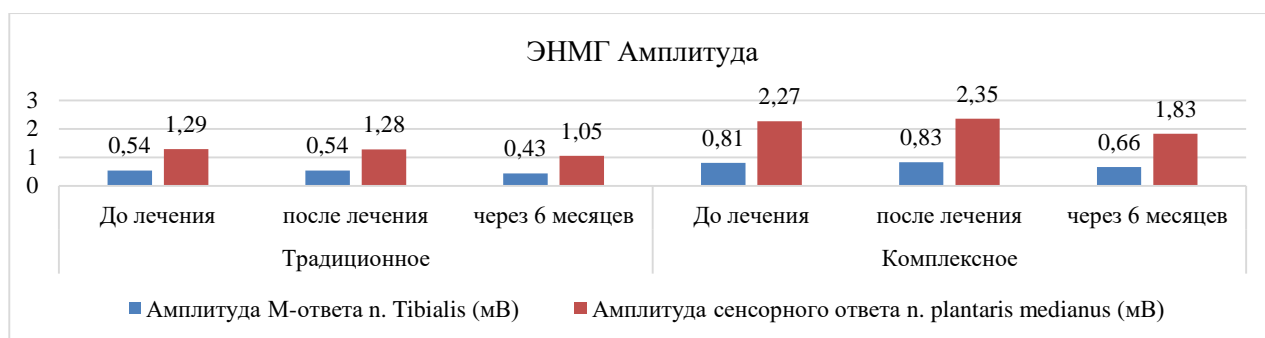


Рис. 7. Динамика изменений показателей ЭНМГ среди обследованных детей
Таблица 3

В результате полученных данных нами был разработан алгоритм диагностики НМСН.

Клинические признаки НМСН		
	Длительность заболевания не более 2-х лет (ранняя стадия)	Длительность заболевания свыше 2-х лет (развернутая стадия)
Возраст	5-12 лет	10-14 лет
Жалобы	на утомление при ходьбе в ногах и боли в нижних конечностях детей ходят с упором на передние отделы стоп, частые «спотыкания», отмечается перонеальный тип ходьбы (степпаж)	наблюдается деформация стопы по типу «клюшки» или «фридрейховской» стопы в виде полой стопы с высоким сводом, экстензией основных фаланг
Симптомы	прогрессирующая слабость и гипотрофия мышц стоп, перонеальных (малоберцовых) мышц голеней (ноги приобретают вид «перевернутых бутылок»), межкостных мышц кистей и предплечий, угасание сухожильных рефлексов с мышц верхних и нижних конечностей, расстройства поверхностной и глубокой чувствительности.	По мере прогрессирования заболевания и нарастания слабости в отдельных мышечных группах возникает деформация кистей и стоп (стопы Фридрейха, «полая» или «плоская» стопа, «когтистая» или «обезьянья лапа»).
шкала GMFCS	легкий GMFCS (I-II) уровень двигательного дефицита и были способны перемещаться самостоятельно либо с небольшими ограничениями	детей передвигались с поддержкой и вспомогательными приспособлениями (GMFCSIII)
шкала FMS	> 5 баллов	< 5 баллов
Лабораторные показатели	Снижение Са, магния и фосфора. Повышение КФК и ЛДГ	Достоверное снижение Са, магния и фосфора. Достоверное повышение КФК и ЛДГ
ЭНМГ	скорость проведения импульса существенно не изменяется; отмечается резкое снижение амплитуды М-ответа на 30% и более; длительность М-ответа снижена на 30% и более; форма не изменяется.	диффузное снижение скоростей проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам на 25% и более; - М-ответ и потенциал сенсорного ответа зазубрены, деформированы, «растянуты».
Консультация врача генетика		

Кроме того, необходимо отметить, что в группе с традиционным лечением, даже сразу после лечения, нейрофизиологические показатели практически не менялись, тогда как в группе с комплексным можно было выявить определенные изменения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Генеалогический анализ позволил установить, что у детей с НМСН отмечается аутомно-доминантный тип наследования (55,7%), в 24,3% - аутомно-рецессивный тип наследования, тогда как в 20% нами было зафиксировано Х-сцепленное рецессивное наследование.

2. Характерными клиническими симптомами НМСН были нарушения походки на фоне вегето-трофических нарушений (ОШ = 0,191; 95% ДИ: 0,072–0,506) с частыми падениями ребенка (ОШ=1,018; 95% ДИ: 1,869–11,654 0,570–3,309), тогда как последствия ПНИ сопровождалось ограничением движения нижних конечностей (ОШ=0,745; 95% ДИ: 0,570–3,309).

3. Интерпритация полученных лабораторных данных доказала, что у детей с НМСН и ПНИ отмечается достоверное снижение показателей кальция в 2,5 раза, фосфора в 3,2 раза и магния в 1,7 раза по отношению к референтным значениям ($P < 0,001$). При этом, показатели магния у детей с НМСН снижались в 1,4 раза по отношению к больным с ПНИ, что носило достоверный характер ($p = 0,008$);

4. При проведении ЭНМГ на ранней стадии заболевания регистрируется незначительное колебание СПИ, тогда как в развернутой стадии НМСН у детей отмечается достоверное уменьшение СПИ более чем на 25%, как по двигательным, так и по чувствительным порциям периферических нервов на 25% с положительной динамикой, в отличие от группы детей с ПНИ.

5. Разработанный оптимальный алгоритм диагностики и терапии у детей с НМСН, позволяет определять спектр изменений периферических нервов при разных формах нейропатий, провести раннюю диагностику заболевания и оценить динамику изменений на фоне лечения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE CENTER FOR THE DEVELOPMENT
OF PROFESSIONAL QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

BERDIBAYEVA SAODAT ULUGBEKOVNA

**CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL FEATURES OF
HEREDITARY MOTOSENSORY NEUROPATHY, ISSUES OF
OPTIMIZING DIAGNOSIS AND THERAPY**

14.00.13. - Neurology

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

TASHKENT - 2022

The theme of doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2020.2.PhD/Tib1334

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Tashket 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:

Madzhidova Yakutkhon Nabieva
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Shamansurov Shoanvar Shomuratovich
Doctor of Medical Sciences, Docent

Djurabekova Aziza Takhirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Bukhara state medical institute

The defence of the doctoral dissertation will be held on «__» _____ 2022, 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 «__» _____ 2022.
(Registry record №. ____ dated «__» _____ 2022.)

J.M. Akilov

Vice-Chairman of the Scientific Council award of Scientific Degrees, Doctor of medical sciences, professor

N.N. Ubaidullaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council on award of Scientific Degree, Doctor of medical sciences, docent

B.G. Gafurov

Chairman of the Scientific Seminar
of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD thesis)

The aim of the research to study the clinical, neurophysiological and biochemical features of NMSN with the development of issues of optimization of diagnosis and therapy

The object of the study 100 patients diagnosed with NMSN and the consequences of neuroinfection at the age of 5 to 14 years were included.

The scientific novelty of the study:

new data from an extended electromyographic study of NMSN in children are presented, criteria for the early and late stages of the disease are established, the features of pathophysiological processes in differential diagnosis with the consequences of neuroinfections are clarified;

the pathobiochemical mechanism of the influence of microelements and the content of CPK and LDH in the development of HMSN in children has been established;

the differential diagnostic indicators of trace elements and the content of CPK and LDH in children with NMSN were identified in a comparative aspect with the consequences of neuroinfections, their imbalance can serve as an unfavorable predictor of the occurrence of hereditary motor sensory neuropathy;

a treatment and diagnostic algorithm has been developed, which made it possible to timely carry out therapeutic and rehabilitation measures that help slow down the rate of progression of the disease and thereby improve their quality of life.

Implementation of the research results.Based on the obtained scientific results, the principles of early diagnosis and treatment of NCMN in children have been improved:

approved and implemented the guidelines "Algorithm for the diagnosis of hereditary motor sensory neuropathy" (approved by the Ministry of Health No. 8 n-r / 71 of February 17, 2021). These guidelines will improve the quality of diagnosis, differential diagnosis and adequate treatment in children.

approved and implemented guidelines "Method of treatment of hereditary motosensory neuropathy" (approved by the Ministry of Health No. 8 n-r / 71 of 17/02/2021). The therapeutic measures taken can improve the economic, medical and social efficiency of treatment, help more patients at the lowest cost and the risk of complications, improve the quality of life of children with HMSN.

The results of studies on improving the diagnosis and treatment of NMSN in children have been introduced into the practice of the RSSPMC Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, the Samarkand Medical Institute, the Republican Children's Psychoneurological Hospital named after U.K. Kurbanov, and the private clinic of the Bukhara region "Nasriddin Shams Med".(approved by the Ministry of Health No. 08-19173 dated 1.07.2022)

The proposed guidelines will improve and standardize the diagnosis and treatment of hereditary motor sensory neuropathy in children.

The structure and scope of the dissertation. The content of the

dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the thesis is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Дьяконова Е.Н, Маджидова Ё.Н, Бердибаева С.У., Мухаммадсолих Ш.Б. Наследственные моторно-сенсорные нейропатии:современные воззрения //Евразийский вестник педиатрии. Медицинский научно -инновационный журнал. – 219. - №3(3)ю – С. 130-136.
2. Маджидова Ё.Н., Бердибаева С.У. Клинический случай наследственной мотосенсорной нейропатии особенности течения //Тиббиётдаянги кун илмийрефератив, маърифиймаънавий журнал. – 2019. - № 4(28). – С. 434-436.
3. Madjidova Ya.N., Berdibayeva S.U. Clinical and biochemical evaluation of the effectiveness of therapy for hereditary motor neuronal neuropathy in children //International journal of Pharmaceutical research. – 2021. - Vol 13. - Issue1. – P. 2797-2803.
4. Маджидова Я.Н., Бердибаева С.У. Клинико –биохимическая оценка эффективности терапии наследственной мотосенсорной нейропатии у детей. //Журнал биомедицины и практики. – 2021. – Т.6. - №3. – С. 197-205.

II бўлим (II часть; Part II)

5. Маджидова Я.Н., Бердибаева С.У. Клинико-нейрофизиологические особенности наследственной мотосенсорной нейропатии //Материалы XVнаучно-практической конференции. – Praha, 2019. Volume1530-31– стр.
6. Маджидова Я.Н., Бердибаева С.У. Наследственная моторно сенсорные нейропатия: случай из практики //Материалы XVI научно-практической конференции София 2020 Volume 11 39-40стр.
7. Бердибаева С.У. Особенности диагностики наследственной мотосенсорной нейропатии //Актуальные проблемы фундаментальной клинической медицины и возможности дистанционного обучения Международный online конференция. - 1 мая 2020г/Zoom платформа
8. Бердибаева С.У. Особенности диагностики наследственной мотосенсорной нейропатии //Современные проблемы неврологии Научно –практический On- line Конференции (Конференция молодых ученых Узбекистана) 5 декабрь 2020г.
9. Маджидова Я.Н., Бердибаева С.У. Клинико неврологический статус детей с наследственной мотосенсорными нейропатиями //Материалы Республиканский Научно –практический On-line Конференции. – Тошкент, 2020. – С.17-18.
- 10.Маджидова Я.Н., Бердибаева С.У. Сравнительный анализ эффективности применения некоторых биохимических микроэлементов (Ca+Mg+P5+) в

- диагностике наследственной мотосенсорной нейропатии // Рецензируемый научно –практический журнал «Неврология». – 2021. - №4. – С. 48.
- 11.Маджидова Я.Н., Бердибаева С.У. Клинико –неврологические особенности наследственных мотосенсорных нейропатии у детей //Рецензируемый научно –практический журнал «Неврология». – 2021. - №4. -С. 61.
 - 12.Маджидова Ё.Н., Бердибаева С.У. Алгоритм диагностики наследственной мотосенсорной нейропатии: методические рекомендации. - Ташкент 2021
 - 13.Маджидова Я.Н., Бердибаева С.У. Способ лечения наследственной мотосенсорной нейропатии: методические рекомендации - Ташкент 2021
 - 14.Маджидова Я.Н., Бердибаева С.У. Клинико –биохимическая оценка эффективности терапии наследственной мотосенсорной нейропатии у детей: ЭВМ программа DGU 2021 0139 от 17.02.2021г.
 - 15.Бердибаева С.У. Сравнительный анализ эффективности применения некоторых биохимических микроэлементов (Са+Mg+P5+) в диагностике наследственной мотосенсорной нейропатии // Сосудистые и воспалительные заболевания нервной системы у детей: Международный online конференция.- 16 апрель 2021г/Zoom платформа
 - 16.Бердибаева С.У. Наследственные мотосенсорные нейропатии у детей //Актуальные проблемы неврологии (конкурс молодых ученых). - Бухара 21 октября 2021г.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»журнали таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 29.11.2022 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 251

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.