

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОКИЛЖОНОВА НИГОРАХОН АБДУЛАЗИЗОВНА

**ШТРИУМПЕЛ СПАСТИК ПАРАПЛЕГИЯСИНИНГ КЛИНИК-
ПАРАКЛИНИК ТАВСИФИ, ТАШХИСЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ МАСАЛАЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Окилжонова Нигорахон Абдулазизовна

Штрюмпел спастик параплегиясининг клиник-параклиник тавсифи,
ташхислашни такомиллаштириш масалалари..... 3

Окилжонова Нигорахон Абдулазизовна

Клинико-параклиническая характеристика спастической параплегии
Штрюмпеля, вопросы оптимизации диагностики..... 29

Okiljonova Nigorakhon Abdulazizovna

Clinical-paraclinical characteristics of Shtrumpel's spastic paraplegia,
issues of diagnostic optimization..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 64

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОКИЛЖОНОВА НИГОРАХОН АБДУЛАЗИЗОВНА

**ШТРИУМПЕЛ СПАСТИК ПАРАПЛЕГИЯСИНИНГ КЛИНИК-
ПАРАКЛИНИК ТАВСИФИ, ТАШХИСЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ МАСАЛАЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/Tib1335 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:	Омонова Умида Тулкиновна, тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Шамансуров Шаанвар Шамуратович, тиббиёт фанлари доктори, профессор Джурабекова Азиза Тахировна, тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 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 2023 йил «_____» _____ кuni тарқатилди.
(2023 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.А.Акилов,
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Н.Убайдуллаева,
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Б.Г.Гафуров,
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги Илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ирсий касалликлар билан болаларни туғилиши бутун жамият учун тиббий ижтимоий, иқтисодий ва психологик муаммо сифатида катта аҳамият касб этиб келмоқда. Наслий спастик параплегиялар (НСП) - клиник ва генетик жиҳатдан гетероген нейродегенератив касалликлар гуруҳи бўлиб, орқа мия пирамида йўлларининг зарарланиши оқибатида, оёқларнинг зўрайиб борувчи спастиклиги ва гиперрефлексияси билан тавсифланади. Сўнгги йилларда касалликнинг такрорланиш тезлиги ўсиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертлари маълумотларига кўра, “дунёда НСП тарқалиш даражаси 100000 нафар аҳолига нисбатан 1,0-4,0 ни ташкил этиб, бу кўрсаткич доминант ва рецессив шакллар учун аҳолининг инбредлик ҳолатига қараб турлича бўлади”¹. Наслий спастик параплегияли болалар доимий равишда реабилитация чораларига, тиббий, ижтимоий ҳамда таълимий ёрдамга муҳтож бўлиб, уларнинг клиник-неврологик, инструментал ва генетик хусусиятларини ташхислаш орқали самарали даволаш тартибини такомиллаштириш, касаллик билан туғилишни олдини олиш учун ягона тизимни яратиш тиббиёт соҳасида долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда Штрюмпел наслий спастик параплегиясининг клиник, параклиник, генетик аспектларини аниқлаш, эрта ташхислашга янгича ёндашувларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада скрининг марказларига беморларни ҳудудлар бўйича учраш сони, Штрюмпел спастик параплегиясининг клиник-неврологик ва параклиник кечиш тавсифини аниқлаш, SPGгенидаги полиморфизмларни диапазонини баҳолаш, Штрюмпел спастик параплегиясини эрта ташхислаш мезонларини такомиллаштириш, тиббий генетик маслаҳат ва ушбу касалликга мойил оилаларда касалликнинг такрорий ҳолатларининг олдини олиш турли ҳудудларда амалий неврологик ва тиббий генетик хизматлар учун алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда болаларга кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини тубдан яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш бўйича қатор мақсадли миллий дастурлар амалга ошириш. Болаларнинг ирсий ва туғма касалликлар билан туғилишининг олдини олиш мақсадида республика ва ҳудудий скрининг марказлари ташкил этиш...»² каби вазифалар белгиланган. Шу сабабли, кўрилаётган чора-тадбирлар самарадорлигини оширишга ва имконияти чекланган болаларнинг ҳаёт сифатини, уларнинг тўлиқ қайта ижтимоийлашуви билан яхшилашга йўналтирилган, беморларни олиб

¹ World Health Statistics 2017: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. – World Health Organization (WHO) Reports, Geneva, Switzerland.-2017/-121p.www.who.int

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

боришнинг оптимал тактикасини танлаш мақсадида болаларда Штрюмпел наслий спастик параплегиясини ривожланиш хавфини эрта ташхислашни генетик усулларга таянган ҳолда такомиллаштириш долзарб илмий йўналишлардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сонли «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ-4440-сонли «Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий-ижтимоий ёрдамни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламни янада кенгайтириш тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Болаларда Штрюмпел НСП ривожланиши бир қатор молекуляр генетик ва клиник неврологик хусусиятларга эга бўлиб, улар ҳам жаҳон, ҳам маҳаллий олимларнинг ишларида ўз аксини топган. НСП нинг энг кенг тарқалган сабаблари хужайра ичидаги транспорт оқсилларини, шунингдек, мембрана органеллаларини шакллантиришда иштирок этадиган оқсилларни кодловчи ген мутациялари эканлиги исботланган (Blackstone et al., 2011). НСП билан боғлиқ кўплаб генларни идентификациялаш экзомни секвенирлаш усули ёрдамида амалга оширилган (Novarino et al., 2014). Ҳозирги кунда наслий спастик параплегиянинг аутосом-доминант, аутосом-рецессив ва X-хромосома билан чирмашган вариантлари билан боғлиқ 70 дан ортиқ ирсий локуслари (59 та идентификацияланган генлар) маълум қилинган (Klebe et al., 2015). НСП нинг митохондриал типдаги ирсий олиб ўтиш тури ҳам баён этилган. SPAST генида илгари маълум бўлмаган янги 3 та полиморфизм (с.322del29; с.1114A>G; с.885del10) НСП келтириб чиқариши исботланган (Ахметғалиева А.Ф., 2017). Португалия аҳолиси ўртасида тўлиқ экзом NGS секвенирлаш йўли билан аутосом доминант ирсийланиш орқали SPG4, SPG3, SPG31 генларининг 0,91; 0,14; 0,02 нисбатда, аутосом рецессив ирсийланиш орқали SPG11 ва SPG15 генларининг 0,26; 0,03 нисбатда учраши аниқланган (Morais S., Raymond L. et al., 2017). Шунингдек, мутацияларнинг табиатига қараб, бир хил генетик

шакллар турли хил клиник кўринишга эга бўлиши, касалликнинг асоратланмаган ёки мураккаб турлари сифатида тавсифланган (Руденская Г.Е., Кадникова В.А., 2018). Хитой аҳолиси орасида ўтказилган молекуляр генетик, эпидемиологик тадқиқотлар SPAST генида 14 га яқин мутацияларни аниқлаган (Lu X., Cen Z. 2022) .

Бизнинг мамлакатимизда наслий касалликлари бўлган беморларни молекуляр генетик таҳлиллари, клиник кечиши, диагностикаси ва уларни олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш бўйича қатор тадқиқотлар ўтказилган. Дюшен ва Беккер кенг тарқалган мушак дистрофияларни молекуляр генетик ва клиник аспектларининг ечими исботланган (Маджидова Ё.Н., Омонова У.Т., 2018). FII, FV генлари ва уларнинг бирикмалари мутацияларини аниқлаш юқори хавф гуруҳни ажаратиб олиш ва уларда перивентрикуляр лейкомаляцияни эрта ташхислаш, ПВЛ асорати бўлган касалликларда ўзаро боғлиқлик исботланган (Ш.Ш. Шамансуров, С.Р. Сайфутдинова 2019). Спинал мушак атрофиясини даволашда комбинацияланган терапия самарадорлиги исботланган (Шомансуров Ш.Ш., Шамсиддинова М.А., 2022). Фолат алмашинуви ген полиморфизмлари билан БЦФнинг оғирлик даражаси ва спастик шакллари орасида кореляцион боғлиқлик аниқланган (Омонова У.Т., Рахимова К.Э., 2023).

Шундай қилиб, наслий спастик параплегия бўйича қатор илмий ишлар қилинмоқда, жумладан наслий спастик параплегиялар аксарият ҳолларда болалар церебрал фалажининг (БЦФ) спастик диплегияси кўринишида "ниқобланади", шу сабабли уларни болалар мия фалажидан фарқлаш, Штрюмпел спастик параплегиясининг клиник-неврологик хусусиятларини аниқлаш, шунингдек, беморларда SPG4 генини молекуляр-генетик тадқиқ қилиш ушбу касаллик билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида эрта ташхислаш учун зарур шарт-шароитларни яраташ имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Асаб касалликларида қон-томир, яллиғланиш, дегенератив ва наслий нерв-мушак касалликларининг патогенетик хусусиятлари» мавзусидаги илмий йўналиш доирасида бажарилган (2019–2022 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади Штрюмпел спастик параплегиясининг клиник-параклиник хусусиятларини аниқлаш ва эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

НСП ва БЦФ билан оғриган беморларда анамнестик кўрсаткичларни қиёсий таҳлили асосида касалликга сабабчи бўлувчи муҳим хавф омилларини аниқлаш;

Штрюмпелнинг спастик параплегияси билан оғриган беморларнинг клиник-неврологик тавсифини, БЦФ спастик диплегия шакли билан қиёсий

жиҳатдан баҳолаш;

параклиник тадқиқотлар асосида Штрюмпел касаллиги ва БЦФ спастик диплегия шакли билан оғриган беморлар бош мия структуравий нуқсонлар фарқларини аниқлаш;

генетик таҳлиллар ўтказиш асосида Штрюмпел спастик параплегия билан оғриган болаларда SPG генидаги полиморфизмларни аниқлаш;

Штрюмпел спастик параплегияси ва БЦФ спастик диплегия шаклини, эрта ва қиёсий ташхислаш алгоритминини такомиллаштириш ва амалиётга жорий қилиш;

Тадқиқотнинг объекти Республика «Она ва бола скрининг» маркази тиббий генетик маслаҳат бўлимига мурожаат қилган НСП ли 95 нафар ва У.К. Курбонов номли Республика болалар рухий-асаб шифохонасида БЦФ спастик диплегия ташхиси билан даволанган 58 нафар 3 ёшдан 18 ёшгача бўлган беморлар ва 40 нафар соғлом болалар назорат гуруҳи сифатида олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник-анамнестик, лабаротор инструментал маълумотлар ва қон зардоби ташкил қилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Клиник-анамнестик маълумотлар, нейровизуализация (бош мия ва орқа мия МРТ текшируви), нейрофизиологик (оёқ нервлари ЭНМГ текшируви), молекуляр-генетик (SPG генида MLPA ва секвенс таҳлили) ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк бор наслий спастик параплегияли болаларда ҳаракат фаолияти, мушаклар спастиклиги ва кучи билан, беморларни ёши орасида корреляцион боғлиқлик бўлиб, БЦФ ли болаларда тесқари корреляцион боғлиқлик аниқланган;

илк бор SPG генида экзом клиник секвенирлаш орқали SPG4 генининг 15 хромосомаси интрон соҳасида патоген аутосом-доминант мутациялар (chr2:32369901CAT>C ва с.1617-105 T>C) наслий спастик параплегия билан касалланган болаларда аниқланган;

илк бор бош мия қадоксимон танаси аномалияси бўлган беморда SUPT16H (SUPT16H_с. G931T/р. E311X) ген мутацияси наслий спастик параплегиянинг асоратли шакллари (рухий, ақлий ривожланиш бузилиши) билан кечиши исботланган;

илк бор қариндош никоҳдан туғилган болаларда Next Gen Sequencing секвенирлаш усулини қўллаш орқали наслий спастик параплегиянинг аутосом рецессив делеция/дупликацияларини эрта аниқлаш асосида такомиллаштирилган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк бор клиник-неврологик, инструментал, генетик таҳлилларга таяниб, НСП ва БЦФли беморларда қиёсий баҳолаш асосида касалликни эрта ташхислаш усуллари такомиллаштирилган;

Штрюмпел спастик параплегияси билан оғриган болаларда ҳаракат фаоллигини қиёсий баҳолашда Эшворт, MRS, GMFSC шкалаларининг клиник самарадорлиги исботланган;

Штрюмпел спастик параплегияси ва БЦФ спастик диплегиясини эрта қиёсий ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган;

Штрюмпел спастик параплегиясининг клиник-неврологик хусусиятларини аниқлаш, шунингдек, беморларда SPG4 генини молекуляр-генетик тадқиқ қилиш таклиф қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлиги замонавий клиник, инструментал, нейровизуализация ва молекуляр-генетик тадқиқот усулларнинг қўлланилганлиги, текширилган беморларнинг етарли сони, олинган маълумотларни статистик таҳлил қилиш учун оқилона усуллар тўплами, касалликни эрта аниқлаш, ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш усулларини такомиллаштириш, шунингдек, тадқиқот натижаларини клиник ва неврологик параллелари халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Штрюмпел спастик параплегиясининг клиник-неврологик, параклиник кечиш хусусиятларини аниқлаш, шунингдек, беморларда SPG4 генидаги полиморфизмлар диапазонини баҳолаш, беморларда SPG генида клиник секвенирлаш орқали мутацияларни аниқлашдан иборат бўлиб, бу ўз навбатида эрта ташхис ва қиёсий ташхисни такомиллаштириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти клиник-генетик корреляцияни аниқлаш, SPG4 генини молекуляр генетик тадқиқ қилиш наслий спастик параплегиялар билан оғриган беморларни бошқариш ва даволаш тактикасини олиб боришни яхшилаган, тавсиялар ушбу касалликдан азият чекадиган оилалар учун тиббий генетик маслаҳат тизимини ягона тизимга айлантириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тошкент педиатрия тиббиёт институти эксперт кенгашининг 2023 йил 25 майдаги 03/620-сон хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2022 йил 18 мартдаги 03/552-сонли хати юборилган.): биринчи илмий янгилик:

Штрюмпел наслий спастик параплегияли болаларда харакат фаолияти, мушаклар спастиклиги ва кучи билан, беморларни ёши орасида корреляцион боғлиқлик мавжудлиги, болалар церебрал фалажи билан оғриган беморларда тескари корреляцион боғлиқлик аниқланиб, бу ўз навбатида қиёсий ва эрта ташхисни амалга ошириш имконини берган ва керакли реабилитация муолажаларни кўрсата оладиган муассасаларга юборилган, натижада кузатилиши мумкин бўлган асоратларни камайтирганлиги Тошкент Педиатрия тиббиёт институти клиник шифохонаси бўйича 01.03.2022 йилдаги 31-сонли буйруқ ҳамда У.К. Курбонов номли Республика болалар рухий асаб шифохонаси бўйича 11.03.2022 йилдаги 55-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан

иборат: таклиф этилган алгоритмлар ва комплекс ёндашувдан фойдаланиш, спастик параплегия белгиси кузатилган беморларни эрта ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилаган.

Биринчи илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги куйидагилардан иборат: 1) Штрюмпел наслий спастик параплегиясининг эрта клиник ташхиси шкалалар ёрдамида харакат фаолияти, мушаклар спастиклиги ва кучи билан, беморларни ёши орасида корреляцион боғлиқлик мавжудлигини, болалар церебрал фалажи билан оғриган беморларда тескари корреляцион боғлиқлик аниқланиши, яъни бошқа кўшимча текширувлардан фойдаланмаслик ҳисобига иқтисод қилинган. 2) Наслий спастик параплегияни эрта ташхислаш учун нафақат невролог, балки генетик ва ортопедлар томонидан аниқланади, яъни унга махсус малака оширган шифокорларнинг кераги йўқлиги исботланиб, ортиқча сарф харажатлар билан янги кадр тайёрлашни шарт эмаслиги ҳисобига иқтисод қилишга эришилган. Хулоса: спастик параплегия белгили болаларда Штрюмпел наслий спастик параплегиясини тасдиқлаш ёки истисно қилиш учун эрта болалик даврида қиёсий ташхисини талаб қилиши ишлаб чиқилиб, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 54 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 18 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: SPG генида экзом клиник секвенирлаш орқали SPG4 генининг 15 хромосомаси интрон соҳасида патоген аутосом-доминант мутациялар (chr2:32369901CAT>C ва с.1617-105 T>C) наслий спастик параплегия билан касалланган болаларда аниқланганлиги Тошкент Педиатрия тиббиёт институти клиник шифохонаси бўйича 01.03.2022 йилдаги 31-сонли буйруқ ҳамда У.К. Курбонов номли Республика болалар рухий асаб шифохонаси бўйича 11.03.2022 йилдаги 55-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: куйидагилардан иборат: наслий спастик параплегия билан оғриган қариндош никоҳдан туғилган беморларда касалликнинг аутосом рецессив турида мультиплекс лигазага боғлиқ амплификация усулини қўллаш самара бермаслиги исботланиб, тўғридан тўғри SPG генида секвенирлаш усулини қўллаш 72% ҳолатларда ташхислаш самарадорлигини ошириши исботланган, босқичма-босқич ташхислашда таклиф этилган алгоритмлар ва комплекс ёндашувдан фойдаланиш наслий спастик параплегия билан оғриган беморларда эрта ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилаган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: беморлар орасида наслий спастик параплегиянинг клиник ва молекуляр-генетик хусусиятларини таҳлил қилиш касалликни эрта ташхислаш мезонларини ишлаб чиқишга ёрдам бери, бу эса касалликни эрта босқичда аниқлаш имконини беради. Болаларда Штрюмпел наслий спастик параплегиясини ташхислаш алгоритмининг самарадорлиги мезонларига кўра, асосий гуруҳда ташхис қўйиш вақти 2,8 мартага сезиларли даражада қисқаргани кузатилди ($P<0,05$), шунинг учун асосий гуруҳда ташхислаш учун сарф қилинган кунларнинг ўртача сони $10,6\pm 0,39$ кун бўлса, таққослаш гуруҳида ташхис қўйиш муддатлари ўртача $29,3\pm 0,88$ кунни ташкил этган; Хулоса: Штрюмпел спастик параплегияси билан оғриган беморларни

бошқариш тактикасида ташхислаш тадбирларини босқичма босқич тўғри ташкиллаштириш полиневропатиялар - 3.15%, талваса ҳуружлари - 5.2%, кичик чаноқ аъзолари фаолиятини бошқара олмаслик - 4.4%, шунингдек 64% беморларда товон деформациялари каби кузатилиши мумкин бўлган асоратларни эрта аниқланиб, бартараф этиш чора тадбирлари ишлаб чиқилиб, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 78 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 43 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: бош мия қадоқсимон танаси аномалияси бўлган беморда SUPT16H (SUPT16H_с. G931T/р. E311X) ген мутацияси наслий спастик параплегиянинг асоратли шакллари (рухий, ақлий ривожланиш бузилиши) билан кечиши исботланиб Тошкент Педиатрия тиббиёт институти клиник шифохонаси бўйича 01.03.2022 йилдаги 31-сонли буйруқ ҳамда У.К. Қурбонов номли Республика болалар рухий асаб шифохонаси бўйича 11.03.2022 йилдаги 55-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: қуйидагилардан иборат: қуйидагилардан иборат: Штрюмпел наслий спастикпараплегиясида SUPT16H (SUPT16H_с. G931T/р. E311X) ген мутацияси эрта аниқлаш касалликнинг асоратли шаклларида кузатилувчи рухий, ақлий ривожланиш бузилиши ҳолатларини эрта аниқлаш имконини берган, ақли заифлик даражасини зўраймаслигини бартараф этиш учун ўз вақтида адекват даво чораларини бошлаш кўпол асоратлар кузатилишини олдини олган. Наслий спастик параплегиянинг асоратли шаклларида ақли заифликни эрта ва тўғри аниқлаш, даволаш сифатини яхшилаган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 1) болаларда Штрюмпел наслий спастик параплегиясининг асоратли шаклларида рухий бузилишлар ва ақли заифликни эрта ташхислаш ўз вақтида реабилитация муолажаларини амалга ошириш ва ногиронликни олдини олиш чораларини кўриш таъминланган. 2) беморлар ва уларнинг оилаларига ижтимоий-реабилитация ёрдамини кўрсатиш доирасида Штрюмпел наслий спастик параплегияси билан оғриган беморлар яшаш сифати ошишида ифодаланадиган ижтимоий-иқтисодий самарани ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган. Хулоса: болаларда Штрюмпел наслий спастик параплегиясининг асоратли шаклларида рухий бузилишлар ва ақли заифликни эрта ташхислаш чора тадбирлари ишлаб чиқиш ва амалиётда қўлланилиши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 72 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 27 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: қариндош никоҳдан туғилган болаларда Next Gen Sequencing секвенирлаш усулини қўллаш орқали наслий спастик параплегиянинг аутосом рецессив делеция/дупликацияларини эрта аниқлаш асосида такомиллаштирилиб Тошкент Педиатрия тиббиёт институти клиник шифохонаси бўйича 01.03.2022 йилдаги 31-сонли буйруқ ҳамда У.К. Қурбонов номли Республика болалар рухий асаб шифохонаси бўйича 11.03.2022 йилдаги 55-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. . Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: қариндош никоҳдан

туғилган болаларда Next Gen Sequencing секвенирлаш усулини қўллаш орқали наслий спастика параплегиянинг аутосом рецессив делеция/дупликацияларини эрта аниқлаш орқали олинган натижаларни амалиётга тадбиқ этилиши беморлар ва уларнинг оилаларига ижтимоий-реабилитация ёрдамиди кўрсатиш доирасида наслий спастика параплегия билан оғриган беморлар яшаш сифати ошишида ифодаланадиган ижтимоий-иқтисодий самарани ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган. Олинган маълумотлар натижасида Штрюмпел спастика параплегияси ва БЦФнинг эрта дифференциал диагностик алгоритми ишлаб чиқилди. Ишлаб чиқилган ташхислаш алгоритми адекват терапияни ўтказиш мақсадида Штрюмпел спастика параплегияси ва болалар церебрал фалажининг дифференциал диагностика сифатини яхшилашга хизмат қилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 1) болаларда Штрюмпел спастика параплегиясини эрта ташхислаш алгоритмининг қўллаш самарадорлиги мезонларига мувофиқ ташхислаш муддатларининг 2,8 баравар қисқариши кузатилди, асосий гуруҳда ташхислаш учун кетган кунларнинг ўртача сони $10,6 \pm 0,39$ кунни ташкил қилган бўлса, таққослаш гуруҳида ташхислаш муддати ўртача $29,3 \pm 0,88$ кунни ташкил этди. 2) Ишлаб чиқилган ташхислаш алгоритми адекват терапияни ўтказиш мақсадида Штрюмпел наслий спастика параплегияси ва болалар церебрал фалажининг қиёсий ташхис ва эрта ташхис самарадорлигини 44% га оширган. Хулоса: Штрюмпел наслий спастика параплегияси билан оғриган беморларда алгоритм ва қиёсий ташхислаш мезонларидан фойдаланиш 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 68 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 24 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 та бетни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурийлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари баён этилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритиб берилган,

тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертация ишининг **“Наслий спастик параплегия билан оғриган беморларни ташхислашда замонавий ёндашувлар, клиник полиморфизм муаммоси (адабиётлар шарҳи)”** деб номланган биринчи бобида НСП этиопатогенези, клиникаси ва диагностика усуллари масалалари акс этирилган замонавий адабиёт манбалари кўриб чиқилган ва таҳлил қилинган. Шунингдек, НСП билан оғриган беморларга тиббий-генетик маслаҳат ва ёрдамни ташкил этишни такомиллаштириш усуллари кўрсатилган.

Диссертациянинг **“Штрюмпел наслий спастик параплегияси ва болалар церебрал фалажи билан оғриган беморларнинг клиник-неврологик, параклиник хусусиятларини аниқлаш бўйича тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида муаммонинг ечимини таъминлайдиган услубий ёндашувлар ва усуллар келтирилган.

Тадқиқот 153 нафар беморнинг текширув маълумотларига асосланган. Улардан НСП билан оғриган 95 нафар бемор асосий гуруҳни ташкил қилди. Ретроспектив тадқиқотга 2007-2017 йиллар давомида Республика “Она ва бола скрининги” маркази (Тошкент ш.) тиббий-генетик маслаҳат бўлимига мурожаат қилган 40 нафар бола киритилди. 2018-2022 йиллар давомида мурожаат қилган 55 нафар бемор ўртасида проспектив тадқиқот ўтказилди. 2019-2022 йилларда У.К. Курбонов номли Республика болалар руҳий-асаб шифохона поликлиникасига мурожаат этган БЦФ спастик диплегияси ташхиси қўйилган 58 нафар бемор бола таққослаш гуруҳини ташкил этди.

Ташхис генеалогик, клиник-неврологик, параклиник (бош мия МРТ, орқа мия МРТ ва оёқ нервларининг ЭНМГ текшируви) ва молекуляр- генетик тадқиқот усуллари асосида қўйилди. Қуйидаги баҳолаш шкалаларидан фойдаланилди: ҳаракат фаолияти MRS шкаласи ёрдамида, мушаклар спастиклик даражаси Ashworth шкаласи ёрдамида, катта мотор фаолият GMFSC шкаласи ёрдамида баҳоланди. Тадқиқотнинг молекуляр генетик қисми Миллий болалар тиббиёт маркази тиббий генетика лабораториясида амалга оширилди. SPAST (SPG4) генида MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) диагностикаси ва тўлиқ геном секвенирлаш NGS (Next Gen Sequencing) технологияси ёрдамида амалга оширилди. Олинган натижаларга статистик ишлов бериш MS Office Excel 2016 (Microsoft) дастурий таъминот мажмуаси ёрдамида амалга оширилди.

Текширилган беморларнинг жинси ва ёшига боғлиқ хусусиятлари 1- ва 2-жадвалларда келтирилган.

1-жадвал

Беморларнинг жинсига кўра тақсимланиши

Тоифа	Асосий гуруҳ	Таққослаш гуруҳи
Ўғил болалар	58 (61%)	30 (51,7%)
Қиз болалар	37 (39%)	28 (48,3%)

Беморларнинг ёшига кўра тақсимланиши

	3 ёшгача	4-7 ёш	8-15 ёш
Асосий гуруҳ n=95	22 (23,2%)	42 (44,2%)	31 (32,6%)
Таққослаш гуруҳи n=58	18 (31%)	28 (48,3%)	12 (20,7%)

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, текширилган гуруҳларда жинс бўйича фарқлар мавжуд эмас, барча гуруҳларда эркак жинси вакиллари устунлик қилди. Ташхис қўйилганда асосий гуруҳдаги беморларнинг 44,2%ни 4-7 ёшдагилар ташкил қилди, энг кичик гуруҳ 3 ёшгача бўлган болалардан иборат бўлди - 23,2%. Ташхис қўйилганда таққослаш гуруҳидаги беморларнинг 48,3 %и 4-7 ёшда болалар бўлди, энг кичик гуруҳни 8-14 ёшли болалар ташкил қилди - 20,7 %.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг энг кўп қисми Тошкент шаҳри (17,9%) ва Тошкент вилоятидан (10,5%) мурожаат қилган, бу ҳудуднинг Республика “Она ва бола” скрининг марказига географик жиҳатдан яқинлиги билан боғлиқ. Республика ҳудудлари бўйича мурожаатларнинг юқори фоизи Самарқанд (15,8 %), Қашқадарё (12,6%) ва Сурхондарё (14,7 %) вилоятларида кузатилди, бу эса ушбу ҳудудларда туғилиш даржасининг юқорилиги, қариндош-уруғлар ўртасида никоҳларнинг кўплиги, ва шунга мос равишда, ушбу патологияли беморларнинг кўп туғилиши билан боғлиқ. НСП билан касалланган беморлар шажарасини ўрганишда 34 та ҳолатда никоҳ яқин қариндошлар ўртасида ўрнатилганлиги қайд этилди, бу 35,7% ни ташкил этди. Аниқланишича, 48% ҳолатда (27 та оила) оилаларда худди шундай касалликка чалинган беморлар кузатилди. Қариндошлар ўртасидаги никоҳларнинг ҳудудлар бўйича тақсимланишига қараб, энг катта фоиз, Самарқанд, Қашқадарё ва Сурхондарё вилоятларида кузатилишини аниқлашга муваффақ бўлдик.

Диссертациянинг **“Наслий спастик параплегиянинг болалар церебрал фалажи билан қиёсий жиҳатдан клиник-параклиник тавсифи”** деб номланган учинчи бобида уларни ўрганиш натижалари таҳлил қилинган. Асосий гуруҳ беморларининг акушерлик анамнезини таҳлил қилганда, ҳомиладорлик 32,6% ҳолатда анемия фониди, 10,5% ҳолатда токсикоз билан кечганлиги аниқланди. Текширилган оналарнинг 10,5 %да ҳомиладорлик даврида ЎРВК ўтказилганлиги аниқланди. Бемор болалар оналарининг 8,4%да ҳомиладорлик пайтида сурункали касалликларнинг зўрайиши қайд этилган. Оналарнинг 67,4%да ҳомиладорлик ҳеч қандай муаммоларсиз кечган. БЦФ билан касалланган болаларнинг оналарида ҳомиладорликнинг 1- ва 2-ярми токсикозлар, асоратлар, ҳомиланинг тушиш хавфи, камқонлик ва бошқалар билан кечганлиги аниқланган. II даражали камқонлик ҳомиладорликнинг 2-ярми давомида 48 ҳомиладорда(82,4%), ЎРВК - 21 (36,2%), токсикоз - 26 (44,8%), ҳомила тушиш хавфи - 14 (24,1%) аёлда қайд этилган (3-жадвал).

3-жадвал

Ҳомиладорлик даври хавф омиллари

Ҳомиладорлик кечиши	Асосий гуруҳ n=95	Таққослаш гуруҳи n=58	Статистик кўрсаткичлар
Камқонлик	31 (32,6%)	48 (82,8%)	OR=0,1; 95% CI: 0,05-0,22; P < 0.0001
Токсикоз	10 (10,5%)	26 (44,8%)	OR=0,14; 95% CI: 0,06-0,33; P < 0.0001
ЎРВИ	10 (10,5%)	21 (36,2%)	OR=0,2; 95% CI: 0,09-0,48; P= 0.0003
Нефропатия	7 (7,4%)	7 (12,1%)	
Ҳомила тушиш хавфи	2 (2,1%)	14 (24,1%)	OR=0,067; 95% CI: 0,015-0,31; P=0.0005
Сурункали касалликларнинг зўрайиши	8 (8,4%)	6 (10,3%)	
Ҳомиладорлик муаммоларсиз кечган	64 (67,4%)	8 (13,8%)	OR=12,9; 95% CI: 5,46-30,52; P < 0.0001

4-жадвал

Перинатал давр хавф омиллари

Омиллар	Асосий гуруҳ	Таққослаш гуруҳи	P
Муаммосиз туғруқлар	81 (85,2%)	22 (37,9%)	OR=9,5; 95% CI: 4,45-20,58; P < 0.0001
Муддатидан илгари туғруқлар	7 (7,4%)	36 (62,1%)	OR=0,05; 95% CI: 0,019-0,12; P < 0.0001
Туғруқ муддатлари (ҳафта)	38,53±2,7	32,72±4,4	
Ҳомиланинг думба ва чаноқ билан келиши	3 (3,2%)	6 (10,3%)	
Йўлдошнинг кўчиши	-	3 (5,2%)	
Қоғоноқ сувининг эрта кетиб қолиши	-	24 (41,4%)	OR=0,007; 95% CI: 0,0004-0,12; P < 0.0001
Туғруқ фаолиятининг кучайиши	-	3 (5,2%)	
Мустақил туғруқлар	88 (92,7%)	46 (79,3%)	OR=3,3; 95% CI: 1,2-8,9; P=0,0197
Кесарча кесиш	7 (7,4%)	9 (15,5%)	
Сувнинг ифлосланганлиги	4 (4,2%)	21 (36,2%)	OR=0,08; 95% CI: 0,025-0,24; P < 0.0001

Туғилгандаги вазн, гр	3453,6 ±71,6	2442,6 ±107,5	p=0.000000
Туғилган заҳоти қичқирди	84 (88,4%)	21 (36,2%)	OR=13,45; 95% CI: 5,89-30,72; P < 0.0001
Кучсиз қичқирди	2(2,1%)	10 (17,2%)	OR=0,1; 95% CI: 0,02-0,49; P=0,0043
Асфиксия	9 (9,5%)	27 (46,6%)	OR=0,12; 95% CI: 0,05-0,28; P < 0.0001
Ўпканинг сунъий вентилляцияси	-	9 (15,5%)	OR=0,03; 95% CI: 0,0016-0,48; P=0,0137
Жадал терапия ва реанимация бўлими	-	23 (39,7%)	OR=0,008; 95% CI: 0,0005-0,13; P=0,0008
Чақалоқлар патологияси бўлими	3 (3,2%)	16 (27,6%)	OR=0,08; 95% CI: 0,02-0,31; P=0,0002
Кома	-	2 (3,4%)	
Туғруқ залида онанинг кўкрагига тутилган	91 (95,8%)	17 (29,3%)	OR=54,9; 95% CI: 17,4-173,3; P < 0.0001
Зонд орқали озиклантириш	2 (2,1%)	29 (50%)	OR=0,02; 95% CI: 0,005-0,1; P < 0.0001

Перинатал давр хавф омилларини ўрганишда асосий гуруҳда 85,2% ҳолатда туғруқлар муаммоларсиз, 7,4% ҳолатда муддатидан илгари туғруқлар кузатилганлиги аниқланди. 9,5% бола асфиксия билан туғилган. Болаларнинг туғилган пайтидаги вазни ўртача 3453,6±71,6 г ни ташкил қилди(4-жадвал). Анамнез маълумотларига мувофиқ, таққослаш гуруҳида қоғонок сувининг эрта кетиб қолиши 24 болада (41,4%), қоғонок сувининг ифлосланиши – 21 болада (36,2%) қайд этилган; асфиксия билан 27 нафар (46,6%) бола туғилган. Болаларнинг туғилгандаги вазни ўртача 2442,6±107,45 гр.ни ташкил қилган. Туғруқ муддатларини таҳлил қилишда аниқландики, асосий гуруҳда 85,2% ҳолатда туғруқ ўз муддатида содир бўлган, таққослаш гуруҳида асосан муддатидан илгари туғруқлар устуворлик қилган (58,6%) (5-жадвал).

5-жадвал

Туғруқ муддати таҳлили

Туғруқ муддати	Асосий гуруҳ n=95	Таққослаш гуруҳи n=58	Статистик маълумотлар
28 ҳафтадан кам	-	2 (3,4%)	
28-35 ҳафталик	7 (7,4%)	34 (58,6%)	OR=0,06; 95% CI: 0,02-0,14; P < 0.0001
36-40 ҳафталик	81 (85,2%)	22 (37,9%)	OR=9,47; 95% CI: 4,35-20,58; P < 0.0001
40 ҳафтадан ортиқ	7 (7,4%)	-	

Текширилаётган болаларда психомотор кўникмаларнинг ривожланишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда болаларнинг 70,4%да психомотор ривожланиш болаларнинг ёшига мос келди. Беморларнинг 29,6% кеч юришни бошлаган, бу болаларда оёқ учида юришга мойиллик бўлган. Таққослаш гуруҳидаги болаларнинг психомотор ривожланиши 85,1% ҳолатда ёшига тегишли меъёрга тўғри келмади, улар туғилганидаёқ психомотор ва нутқ ривожланишида орқада қолишди.

Шундай қилиб, жумладан НСП билан оғриган беморларда ҳомиладорлик (ОШ=12,9; 95%ДИ: 5,46-30,52; $P < 0.0001$), туғруқ (ОШ=9,5; 95%ДИ: 4,45-20,58; $P < 0.0001$) ва перинатал давр асоратсиз кечди

Биз НСП ва БЦФ спастик диплегиянинг клиник-неврологик кўринишларини ўзаро қиёсий солиштирдик. 6-жадвалда келтирилган неврологик текширув натижалари шуни кўрсатадики, таққослаш гуруҳидаги беморларда клиник белгилар, айниқса бош мия нервлари иннервацияси ва ҳаракат фаолияти соҳасидаги ўзгаришлар асосий гуруҳидагига қараганда яққолроқ бўлди. Клиник кўринишдаги ўзига хос хусусият НСП билан оғриган болаларнинг 65,2 %да оёқ панжаси контрактурасининг мавжудлиги (Фридрейх оёғи) бўлса, БЦФда болаларда болдир-панжа бўғими контрактураси кўпроқ учрайди, бу 36,2% ни ташкил этди ($P < 0,001$). Чанок аъзолари дисфункциялари иккала гуруҳда ҳам қайд этилди, лекин кўпроқ таққослаш гуруҳидаги болаларда кузатилди. Текширилган болаларнинг иккала гуруҳида баъзи клиник ўхшашликлар аниқланди: иккала гуруҳда ҳам юришнинг бузилиши кузатилди, яъни типик спастик юриш, ҳаракат бузилишлари кўпинча ассиметрик, гиперрефлексия, ижобий оёқ патологик белгилари қайд этилди.

6-жадвал

Текширилган болаларда айрим симптомларнинг кузатилиш частотаси

Касаллик белгилари	Симптомлар частотаси				Статистик кўрсаткичлар
	Асосий гуруҳ (n=95)		Таққослаш гуруҳи (n=58)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Бошнинг айланаси					
Нормал	92	96,8	42	72,4	OR=11.7; 95% CI: 3.2-42.3; $P = 0.0002$
Гидроцефалия	1	1,05	5	8,6	
Микроцефалия	2	2,10	11	18,9	OR=0.1; 95% CI: 0.02-0.43; $P = 0.0025$
БМЖН					
Кўришнинг бузилиши	1	1,05	5	8,6	OR=0.1; 95% CI: 0.01-0.99; $P = 0.0490$
Ичкарига қараган ғилайлик	5	5,3	31	53,4	OR=0.05; 95% CI: 0.02-0.14; $P < 0.0001$

Ташқарига қараган ғилайлик	3	3,2	14	24,1	OR=0.1; 95% CI: 0.03-0.4; P=0,006
Птоз	2	2,1	-	-	
Чайнашнинг бузилиши	2	2,1	23	39,6	OR=0.03; 95% CI: 0.0073-0.14; P < 0.0001
Эшитишнинг бузилиши	-	-	3	5,1	
Ютишнинг бузилиши	-	-	11	19	OR=0.02; 95% CI: 0.00123-0.4; P=0,0084
Нутқ бузилиши (дизартрия)	6	6,3	47	81	OR=0.02; 95% CI: 0.0055-0.04; P < 0.0001
Харакат фаолияти					
мушак тонус					
Спастик тип бўйича ошган	95	100	58	100	
Контрактура					
Тирсак бўғимларида	-	-	7	12,1	OR=0.04; 95% CI: 0.002-0.64; P=0,024
Билак-кафт усти бўғимида	-	-	5	8,6	OR=0.05; 95% CI: 0.003-0.94; P=0,0452
Тизза бўғимларида	8	8,4	17	29,3	OR=0.2; 95% CI: 0.09-0.56; P=0,0013
Болдир-панжа бўғимларида	12	12,6	21	36,2	OR=0.25;95% CI:0.11- 0.57;P=0,0009
«Фридрейх» товони	62	65,2	-	-	OR=218,3; 95% CI: 13,1-3644,4; P=0,0002
Сезги бузилишлари					
Пай рефлекслари					
Ортган	95	100	58	100	
юқори рефлексоген зонали	95	100	31	53,4	
Мусбат оёқ панжаси белгилари					
Бабинский	95	100	58	100	
Гордон	95	100	37	63,8	OR=109.5; 95% CI: 6.5-1854.2; P = 0.0011
Шеффер	95	100	21	36,2	OR=333,14; 95% CI: 19.7-5640.8; P = 0.0001
Оппенгейм	95	100	29	50	OR=191,0; 95% CI: 11,3-3222,3; P = 0.0003
Клонуслар	68	71,6	14	24,1	OR=7,9; 95% CI: 3,7-16,7; P< 0.0001
Координаторсоҳа патологиялари					
интенцион тремор	-	-	-	-	
мияча атаксияси	-	-	-	-	

НСП билан оғриган беморларни клиник-неврологик текшириш давомида биз фақат ҳаракат бузилишлари билан тавсифланадиган соф спастик параплегия (71,5%) ва спастик параплегиянинг БМЖН дисфункцияси кўринишидаги асоратлари (20%), турли даражадаги интеллект бузилишлари (5,4%), чаноқ аъзоларининг дисфункцияси (4,4%), анамнезда талвасалар (5,2%), полиневропатиялар (3,15%), экстраневрал симптомлар 3 (3,1%) беморда, яъни ихтиоз кўринишидаги терининг туғма ўзгаришлари аниқланган.

GMFCS шкаласи бўйича катта мотор функцияларини баҳолашда куйидаги кўрсаткичлар аниқланди (7-жадвал): иккала гуруҳда 4-7 ёшда 2- ва 4- даражалар устунлик қилди (72,7% ва 77,6%). 8-15 ёшда асосий гуруҳда 5- даража устунлик қилган - 21 (22%), таққослаш гуруҳида эса бу кўрсаткич 4 даража (6,9%)ни ташкил қилди.

7-жадвал

Текширилган гуруҳларда ёшга кўра GMFCS

GMFCS бўйича даража	2	3	4	5	N	5 / (2+3+4) 8-15 ёш/8 ёшгача	(4+5) / (2+3) 4-15 ёш / 3 ёшгача	5 / (2+3+4) Гуруҳлараро	
Ёши	Асосий гуруҳ								
3 ёшгача	20	1	0	1	22	OR=65.1; 95% CI: 13.2-21.4; P <0.0001	OR=55.7; 95% CI: 7.0-441.5; P = 0.0001	OR=4.3; 95% CI: 1.4-13.2; P = 0.0105	
4-7 ёш	14	1	26	1	42				
8-15 ёш	4	1	5	21	31				
N	38	3	31	23	95				
	Таққослаш гуруҳи								
3 ёшгача	4	3	10	1	18	P>0,05	P>0,05		
4-7 ёш	8	6	12	2	28				
8-15 ёш	7	0	4	1	12				
N	19	9	26	4	58				

Эшворт шкаласи бўйича спастикликни баҳолашда асосий гуруҳда 2 балл кузатилмади, таққослаш гуруҳида бу кўрсаткич 8,7% ни ташкил этди (8-жадвал). 4-7 ёшли беморларнинг асосий гуруҳида 4 балл (92,6%), таққослаш гуруҳида эса 3 балл (50%) устунлик қилди.

8-жадвал

Эшворт шкаласи бўйича оёқларда спастикликни баҳолаш

Баллар	2	3	4	5	N	3 ёшгача / 4-15 ёш	Гуруҳлараро
Ёши	Асосий гуруҳ					(4+5) / (2+3)	
3ёшгача	0	6	16	0	22	OR= 27.0 95% CI: 3.0-240.1	OR=17.8 95% CI: 7.0-45.2
4-7 ёш	0	0	42	0	42		
8-15 ёш	0	1	30	0	31		

N	0	7	88	0	95	P = 0.0031	P < 0.0001
Таққослаш гуруҳи						P > 0,05	
3 ёшгача	2	9	7	0	18		
4-7 ёш	3	13	11	1	28		
8-15 ёш	0	7	4	1	12		
N	5	29	22	2	58		

MRS шкаласи бўйича асосий гуруҳда мушак кучи ўртача 3-4 баллни (64,2% ва 25,2%) ташкил этган бўлса, таққослаш гуруҳида бу кўрсаткич 2-3 (51,7% ва 36,2%) баллни ташкил этди (9-жадвал).

9-жадвал

Текширилган гуруҳларда MRS шкаласи бўйича мушак кучини баҳолаш

Баллар	1	2	3	4	5	(4+5) / (1+3)	(3+5) / (1+2)	(4+5) / (1+2+3)
Ёши	Асосий гуруҳ					до 7 / 8-15 лет	Гуруҳлараро	
3 ёшгача	0	0	16	6	0	OR=13.4 95% CI: 4.4-40.3 P < 0.0001	OR=17.8 95% CI: 7.0-45.2 P < 0.0001	OR=2.9 95% CI: 1.12-7.68 P = 0.0288
4-7 ёш	0	1	41	0	0			
8-15 ёш	0	3	10	18	0			
N		4	67	24	0			
Таққослаш гуруҳи						P > 0,05		
3 ёшгача	0	10	7	0	1			
4-7 ёш	1	12	11	4	0			
8-15 ёш	0	8	3	1	0			
N	1	30	21	5	1			

Шундай қилиб, наслий спастик параплегиали болаларда ҳаракат фаолияти, мушаклар спастиклиги ва кучи билан, беморларни ёши орасида корреляцион боғлиқлик бўлиб, БЦФ ли болаларда тескари корреляцион боғлиқлик аниқланган.

Миядаги структуравий ўзгаришларни аниқлаш мақсадида асосий гуруҳдаги 51 нафар ва таққослаш гуруҳидаги 58 нафар болада миянинг МРТ текшируви ўтказилди. Асосий гуруҳ болаларида 13,6% ва 7,3% ҳолатда қадоксимон тананинг гипогенезия ва агенезия кўринишидаги бош мия ўзгаришлари кўпроқ кузатилди, таққослаш гуруҳида асосан перивентрикуляр лейкомаляция (65,5%) ва ёнбош қоринчалар орқа шохларида глиоз (25,8%) устунлик қилган. Олдинги шохлар яқинида юқалашган қадокли тана ва ўзгарган оқ модда бўлган аксиал кесмалар тасвири адабиётда "силовсин қулоқлари"га қиёсланади. Юқоридаги ўзгаришларга қўшимча равишда, асосий гуруҳда мия МРТсида оқ модданинг бошқа соҳалари зарарланганлиги, пўстлоқ атрофияси (13,7%) ва мияча эктопияси (3,9%) аниқланган. Орқа мия ва умуртқа поғонасидаги структуравий ўзгаришларни

аниқлаш мақсадида асосий гуруҳдаги 36 нафар болада орқа мия ва умуртқа поғонасининг МРТ текшируви ўтказилди. Бунда 19,4% ҳолатда умуртқа поғонасида кўзга ташланадиган структуравий ўзгаришлар, 13,9% ҳолатда дисклар протрузияси, 58,3% беморда умуртқа поғонасининг бўйин ва бўйин-кўкрак қисмида умуртқа поғонасининг С шаклидаги сколиози аниқланган. Шу билан бирга, уларнинг 38,9%да ўннга, 19,4%да эса чапга томонга сколиоз қайд этилган. 8,4% беморда кўкрак ва бел соҳаларида 5,6% ва 2,8% ҳолатда орқа мия атрофияси аниқланган.

Ҳолбуки ЭНМГ текширувлари асоратланмаган НСП ва БЦФ спастик диплегия шаклини ташхислаш мезонларига киритилмаган бўлса-да, асосий гуруҳда асоратланган шаклларда ўтказилган клиник-неврологик текширувларда 19 нафар (20%) катта ёшдаги болада полиневропатия белгилари аниқланган, бу оёқ нервларининг ЭНМГ текширувида тасдиқланган. 8 ёшдан 15 ёшгача бўлган 19 нафар бемор текширилди. Икки томонлама катта болдир ва кичик болдир нервларининг мотор нервлари бўйлаб ўтказувчанлик тезлиги, бу нервлар бўйлаб резидуал латентлик, шунингдек, оёқнинг қисқа букувчиси (ОҚБ) ва оёқ панжаси букувчисидан (ОБ) мотор жавоб амплитудаси ўлчанди. Маълумотлар тегишли ёшдаги стандарт лаборатория маълумотлари билан, шунингдек, ўнг ва чап томонлар ўртасида таққосланди. Юқорида қайд этилган мушаклар учун мотор жавобининг минимал амплитудаси 3,5 мВ ни ташкил қилади. 11 ўғил боладан 2 тасида (18%) ва 8 қиз боладан 1 тасида (12,5%) текширилган нервлар бўйича импульс ўтказиш тезлигининг сезиларли даражада пасайиши ва ҳаракат реакцияси амплитудасининг пасайиши қайд этилган. Бир нафар ўғил болада (14 ёш) кичик болдир нервлари бўйлаб импульс ўтказиш тезлиги ўнг томонда 31,3 м/с ва чап томонда 29,8 м/с, товонни қисқа ёзувчи мушак билан ҳаракат жавобининг амплитудаси ўнгда 0,3 мВ, чап томонда 0,5мВ ни ташкил этди. Ушбу беморда катта болдир нервлари бўйлаб кўрсаткичлар меъёрнинг қуйи чегараларига мос келди. Бошқа бир болада (6 ёш) кичик болдир нервлар бўйлаб импульс ўтказиш тезлиги ўнгда 27,8 м/с ва чапда 25 м/с, товон қисқа ёзувчи мушаги билан ҳаракат жавоб амплитудаси ўнгда 1,0 мВ ва чапда 0,8 мВ ташкил этди. Катта болдир нервлари бўйлаб импульс ўтказиш тезлиги ўнгда 33,2 м/с ва чапда 33 м / с, ўртача тезлик билан ҳаракат жавобининг амплитудаси ҳар икки томонда 2,5 мВ бўлди. 9 ёшли қизда қуйидаги маълумотлар қайд этилди: ўнгда кичик болдир нерви бўйлаб импульс ўтказиш тезлиги 30 м/с ва чапда 29,3 м/с, ҳаракат реакцияси амплитудаси ўнгда 1,6 мВ ва чапда 1,5 мВ. Катта болдир нерви бўйлаб ўнгда кўрсаткичлар меъёрнинг пастки чегарасида, чапда импульс ўтказиш тезлиги 33,4 м/с, товонни букувчи мушак билан ҳаракат жавобининг амплитудаси 3,4 мВ кузатилди. Қолган болаларда амплитуда-тезлик кўрсаткичлари меъёр оралиғида бўлди. Шундай қилиб, кичик болдир нерви бўйлаб ўртача тезлик 47,6 м/с, катта болдир нерви бўйлаб 49 м/сни ташкил қилди. Товонни қисқа ёзувчи мушак учун М жавоб амплитудаси 3,8 мВ, ўртача тезлик бўйича 7,3 мВ. Шунинг ҳам таъкидлаш лозимки, беморларнинг умумий сонидан 8 (42,2%)

болада кичик болдир нерви ўтказувчанлиги тезлиги ва резидуал латентлик меъёр чегарасида бўлганда, шунингдек катта болдир бўйлаб барча кўрсаткичлар меъёрий бўлганда, товон қисқа букувчи мушак билан ҳаракат жавоб реакцияси амплитудаси қисқариши ва ўртача 2,1 МВ ни ташкил этиши аниқланди. Ушбу ҳодисани клиник кўринишига кўра, оёқлар мушакларининг гипертонуси фонидаги дисфункция оқибатида ривожланадиган товон қисқа букувчи мушакларининг эрта атрофияси билан изоҳлаш мумкин (10-жадвал).

10-жадвал

НСП билан оғриган болаларда оёқ нервларининг ЭНМГ кўрсаткичлари (n=19)

ЭНМГ кўрсаткичлари (ўртача)	М жавоб амплитудаси (мВ)	Резидуал латентлик (мс)	Импульс ўтказиш тезлиги (м/с)
ЭНМГ да патологик ўзгаришлар аниқланмаган беморлар, n=16			
Кичик болдир нерви	3,8	1,9	47,6
Катта болдир нерви	7,3	2,1	49
ЭНМГ да патологик ўзгаришлар аниқланган беморлар, n=3			
Кичик болдир нерви	0,95	4,1	28,8
Катта болдир нерви	3,4	4,5	37,5

ЭНМГда аниқланган ўзгаришлар полиневропатия кўринишидаги шикастланишнинг неврал турига мос келади; зарарланган нервларнинг ён томонлари ассиметрияси катта эмас; бизнинг ҳолатларимизда ўғил болалар қиз болаларга қараганда кўпроқ шикастланган; ҳолатларнинг деярли ярмида дисфункция туфайли оёқ панжасининг қисқа букувчиси мушагида атрофик ўзгаришлар қайд этилади.

Диссертациянинг тўртинчи бобида **Штрюмпел спастик параплегияси билан оғриган беморларда молекуляр-генетик текширув** натижалари келтирилган. НСПнинг 80 дан ортиқ турлари мавжуд. НСП генлари хромосомаларининг (“локусларининг”) жойлашуви "Spastic paraplegia, loci" (SPG) деб белгиланади ва аниқланиш тартибига қараб рақамланади (масалан, SPG1 - SPG80) [Klebe et al., 2015]. НСПнинг ДНК-диагностикаси асоратланмаган НСП билан оғриган 9 болада SPG4 генининг анъанавий ДНК диагностикасидан бошланди. MLPA текшируви ёрдамида SPG4 генида йирик делециялар ва дупликацияларни аниқлаш муҳим аҳамиятга эга бўлди. Бунда MLPA ёрдамида SPG4 генида йирик делециялар ва дупликациялар аниқланмади.

Бундан ташқари, SPG4 экзомининг клиник секвенирланиши НСП нинг асоратланмаган шакли билан оғриган 2 беморда бажарилди (1-расм), иккала ҳолатда ҳам патоген аутосом-доминант мутацияларнинг chr2:32369901CAT>C ва с.1617-105 T>C гомозигота ташувчанлик нерв

тизимда спастин оксили синтезига масъул бўлган SPG4 генининг 15 экзом кодлаш соҳасида аниқланган (11- жадвал).

11- жадвал

Мутация жойи билан SPAST генининг 14-15 интрон соҳасининг кетма кетлиги с.1617-105Т>С (81241-81300 ген нуклеотидлари)

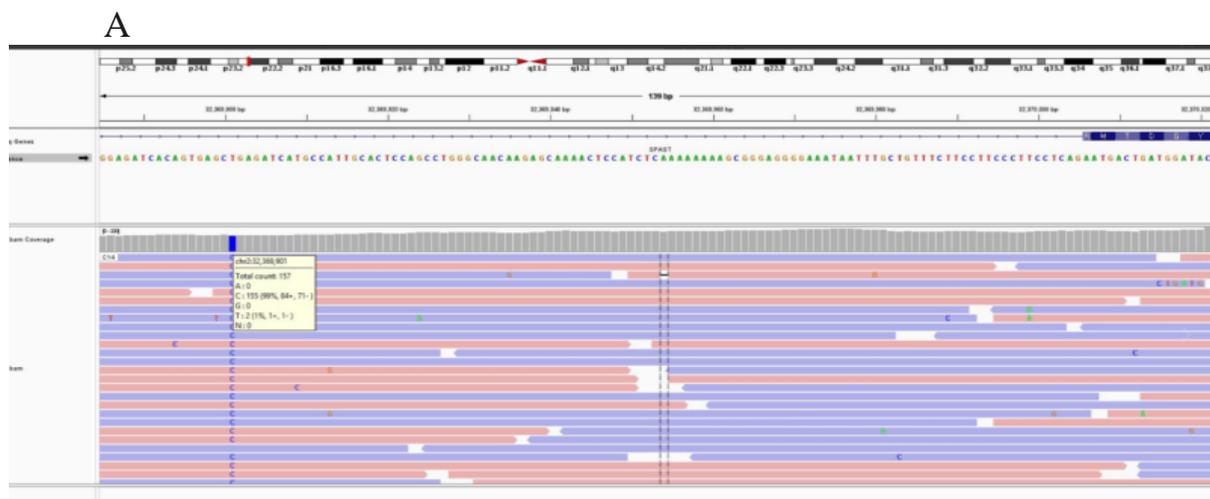
[\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_000002.12?from=32063556&to=32157637&report=genbank\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_000002.12?from=32063556&to=32157637&report=genbank)

Ўввойи вариант	ggagaatcgc tccaggaggt ggagatcaca gtgagc tg ag atcatgccat
Мутация	ggagaatcgc tccaggaggt ggagatcaca gtgagc cc gag atcatgccat

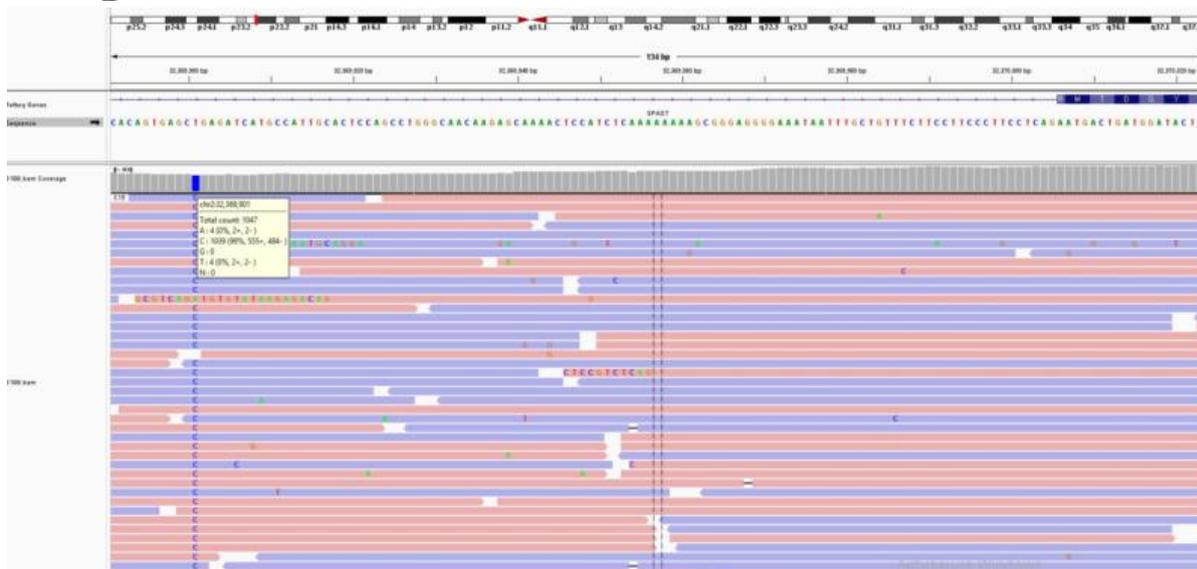
Ушбу мутациянинг клиник кўринишига қуйидаги оёқларда бўладиган ҳаракат бузилишлари хос: фаол ҳаракатларнинг чегараланиши, мушак тонусининг спастик типда ошиши, юришнинг бузилиши, «спастик юриш», «Фридрейх товони» кўринишидаги деформация.

Ушбу мутация аниқланган шартлар: 1) иккала бемор ҳам НСП билан оғриган; 2) қариндош никоҳнинг мавжудлиги; 3) ушбу ўзгаришнинг гомозигота типда ирсийланиши; 4) клиник кечиши – ушбу касалликни рецессив кўринишда намоён бўлувчи патогенлигини кўрсатади. Ушбу хулосани тасдиқлаш учун кейинчалик беморнинг соғлом ва касал оила аъзоларини текширувдан ўтказиш талаб қилинади.

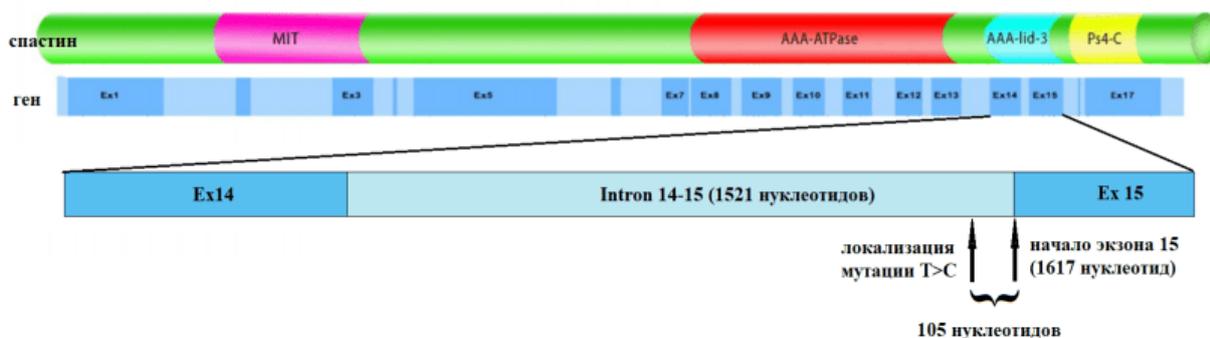
Тегишли маълумотлар базасида https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG0000021574?dataset=gnomad_r2_1 ушбу мутацияни қидириш унинг йўқлигини кўрсатди, яъни бу мутация SPG4 генида янги полиморфизмдир (1,2-расм). SPG4 нинг интрон соҳасидаги полиморфизмларни батафсил таҳлил қилишда уларнинг қўшни экзонларга нисбатан жойлашишига эътибор қаратилади: экзонларнинг бошланиши/охиридан ± 70 нуклеотидгача. Биз томондан аниқланган полиморфизм интрон соҳасида чуқурроқ жойлашган: -105 нуклеотидлар.



Б



В



1- расм. Штрюмпел НСП билан оғриган беморда SPAST генида аниқланган янги мутация с.1617-105T>C локализацияси. А ва Б – 2 нафар бемор натижалари, В – мутация жойлашиш схемаси.

Variant ID	Source	HGVS Consequence	VEP Annotation	LoF Curation	Clinical Significance
2-32368532-G-T	E	c.1616+48G>T	● intron		
2-32368534-A-G	E	c.1616+50A>G	● intron		
2-32368536-ATAAT-A	E	c.1616+54_1616+57d...	● intron		
2-32368536-A-G	E	c.1616+52A>G	● intron		
2-32368542-C-A	G	c.1616+58C>A	● intron		
2-32368551-GTTAT-G	G	c.1616+71_1616+74d...	● intron		
2-32369955-A-G	E	c.1617-51A>G	● intron		
2-32369957-A-T	E	c.1617-49A>T	● intron		
2-32369959-A-C	E	c.1617-47A>C	● intron		
2-32369960-A-G	E	c.1617-46A>G	● intron		
2-32369961-A-G	E	c.1617-45A>G	● intron		
2-32369963-C-T	E	c.1617-43C>T	● intron		
2-32369964-G-A	E	c.1617-42G>A	● intron		
2-32369964-G-C	E	c.1617-42G>C	● intron		
2-32369967-A-T	E	c.1617-39A>T	● intron		

2-расм. Genome Aggregation Database, «SPAST» сайти қидирувидан маълумотлар скрининги

Учинчи босқич НСП асоратсиз шакли билан оғриган беморларда молекуляр генетик текширувлар, генларда дегенератив ва психомотор ривожланишда орқада қолиши билан ассоциациялашган полиморфизмларни аниқлашни ўз ичига олди. Клиник панелга 800 га яқин генлар киритилган. Киритилган генларни клиник экзом секвенирлаш мобайнида SUPT16H генида битта нуқтали мутация мавжудлиги аниқланди (12-жадвал).

12-жадвал

c. G931T/p. E311X ҳолатда [Ensembl Project

https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Sequence_cDNA?db=core;g=ENSG00000092201;r=14:21353560-21354943;t=ENST00000216297]

SUPT16H полипептидлари (305-313 аминокислоталар) мутация жойи ва ДНК (913-939 ген нуклеотидлари) қисми кетма кетлиги

Ўввойи вариант	913 TTGCTCCAGCTTCAAGAGGAGCTGCTG 939 305 -L--L--Q--L--Q--E--E--L--L- 313
Мутация	913 TTGCTCCAGCTTCAAGAGTAGCTGCTG 939 305 -L--L--Q--L--Q--E--* 310

Шундай қилиб, психомотор ривожланишда орқада қолиш ва дегенератив касалликлар билан ассоциациялашган генлар NGS усулида скрининг қилинганда (клиник панел) НСП билан оғриган беморда SUPT16H (SUPT16H_c. G931T/p. E311X) генида янги мутация аниқланди. Ушбу аутосом доминант мутация қадоксимон тана аномалияси билан боғлиқ. Биз томондан олинган маълумотлар НСП нинг шакли ва генетик маркерларини эпидемиологик тарқалиш кўрсаткичлари билан яхши мос келади.

Беморлар орасида НСП нинг клиник, молекуляр ва генетик хусусиятларини таҳлил қилиш НСПни эрта ташхислаш мезонларини ишлаб чиқишга ёрдам бери (13-жадвал), бу эса касалликни эрта босқичда аниқлаш имконини беради. Болаларда НСПни ташхислаш алгоритмининг самарадорлиги мезонларига кўра, асосий гуруҳда ташхис қўйиш вақти 2,8 мартага сезиларли даражада қисқаргани кузатилди ($P < 0,05$), шунинг учун асосий гуруҳда ташхислаш учун сарф қилинган кунларнинг ўртача сони $10,6 \pm 0,39$ кун бўлса, таққослаш гуруҳида ташхис қўйиш муддатлари ўртача $29,3 \pm 0,88$ кунни ташкил этди.

Олинган маълумотлар натижасида Штрюмпел спастик параплегияси ва БЦФнинг эрта дифференциал диагностик алгоритми ишлаб чиқилди (3-расм). Ишлаб чиқилган ташхислаш алгоритми адекват терапияни ўтказиш мақсадида Штрюмпел НСП ва БЦФнинг дифференциал диагностикасига ёрдам беради. Ушбу патологияларни даволашни ўз вақтида бошлаш Штрюмпел НСП билан оғриган беморларнинг умрини узайтиради ва ҳаёт сифатини яхшилайди.

НСП ни ташхислаш мезонлари

Мутахассис	Ташхислаш усули	Тадқиқот ўтказиш мақсади
Невролог	Неврологик кўрик	Қуйи спастик парализ, периферик полинейропатия; дизартрия ва/ёки дисфагия, императив чақирувлар/сийдик ажралишининг тутилиши
Генетик	SPG4 генининг йирик делецияларини аниқлаш учун MLPA текширув. Делециялар мавжуд бўлмаган ҳолатларда тўлиқ геномни NGS секвенирлаш тавсия қилинади	SPG генида полиморфизм ва мутациялар детекцияси
Функционал диагностика шифокори	ЭНМГ	Асоратланган турида сенсор ва мотор толалар бўйлаб импульс ўтказиш тезлигининг пасайиши, шунингдек оёқлар периферик нервларининг дистал бўлимларида М-жавоб амплитудасининг камайиши
	ЭЭГ	Асоратланган турида эпилептиформ фаоллик
Врач-рентгенолог	Бош мия МРТ текшируви	Қадоқсимон тананинг юпқалашуви(гипоплазияси), бош мия катта ярим шарларининг перивентрикуляр оқ моддасининг ўзгариши, миячанинг ўтказувчи йўлларининг дегенерацияси, пўстлоқнинг мотор зонаси нейронлари сонининг камайиши, мия пояси соҳасида пирамидал йўллар глиози.
	Орқа мия МРТ текшируви	Орқа миянинг кўкрак ва бел сегментларининг олдинги ва латерал устунлари пирамидал йўлларининг глиал дегенерацияси, шунингдек, олдинги шохлардаги атрофик жараёнлар.
Офтальмолог	Офтальмологик кўрик	Гиладельлик ёки катарактанинг мавжудлиги
Отоневролог	Эшитишни субъектив баҳолаш, тонал аудиометрия.	Асоратланган шаклларида карликни истисно қилиш
Нейропсихолог	Нейропсихологик тест ўтказиш	Когнитив бузилишлар

ХУЛОСА

1. Анамнестик маълумотлар таҳлили шундан далолат берадики НСП билан оғриган беморларда ҳомиладорлик (OR=12,9; 95% CI: 5,46-30,52; P < 0.0001), туғруқ (OR=9,5; 95% CI: 4,45-20,58; P < 0.0001) ва перинатал давр анча асоратсиз кечган.

2. НСП нинг дифференциал-диагностик мезони бўлиб Фридрейх товони (OR=218,3; 95% CI: 13,1-3644,4; P=0,0002); БЦФ да - болдир товон контрактураси (OR=0.25; 95% CI: 0.11-0.57; P=0,0009) ҳисобланди. Бола ёши улғайган сари НСП ли беморларда ҳаракат фаолияти (OR=65.1; 95% CI: 13.2-21.4; P <0.0001), мушаклар спастиклиги (OR=27.0; 95% CI:3.0-240.1;P = 0.0031)ва кучи (OR=13.4; 95% CI:4.4-40.3;P < 0.0001) сезиларли даражада ёмонлашгани, БЦФ ли беморларда ушбу кўрсаткичлар зўрайиб бормагани аниқланган. Штрюмпел НСПда БЦФга нисбатан интеллект сақланганлиги (OR=6.6909; 95% CI: 1.94-23.0; P = 0.0026) аниқланди.

3. НСП асоратли тури билан оғриган беморларда бош мия МРТ сида қадоксимон тана гипогенезияси (OR=4,6; 95% CI:1,4-15,3; P=0,0121), БЦФ да эса - перивентрикулярная лейкомалация (OR=0.01; 95% CI: 0.001-0.08; P < 0.0001) ва ён қоринча орқа шохлари перивентрикуляр соҳасида глиоз ҳолатини аниқланиши (OR=0.1; 95% CI: 0.02-0.54; P = 0.0060).

4. НСП билан оғриган 2 нафар бир бири билан қариндош бўлмаган, лекин қариндош никоҳдан туғилган беморлар SPAST ген секвенс текширувида интрон соҳасида с.1617-105T>C янги мутацияси аниқланди. SUPT16H (SUPT16H_с. G931T/р. E311X) генида аниқланган мутация қадоксимон тана гипоплазияси билан кечувчи нейродегенератив касалликларда, шу билан бирга НСП да учраши исботланди.

5. Адекват даво ўтказиш мақсадида Штрюмпел НСП билан БЦФ да эрта қиёсий ташхислаш алгоритми ва мезонлари ишлаб чиқилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ОКИЛЖОНОВА НИГОРАХОН АБДУЛАЗИЗОВНА

**КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СПАСТИЧЕСКОЙ ПАРАПЛЕГИИ ШТРЮМПЕЛЯ, ВОПРОСЫ
ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ–2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.2.PhD/Tib1335

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научный руководитель: **Омонова Умида Тулкиновна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Шамансуров Шаанвар Шамуратович**
доктор медицинских наук, профессор
Джурабекова Азиза Тахировна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 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@tipme.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2023 года).

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Рождение детей с генетическими заболеваниями в мире приобретает большое значение как медицинская, социальная, экономическая и психологическая проблема для всего общества. Наследственные спастические параплегии – группа клинически и генетически гетерогенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей спастичностью и гиперрефлексией нижних конечностей. Последние годы увеличивается частота рецидивов заболевания. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), “в мире распространённость НСП составляет 1,0-4,0 на 100000 населения, по поводу соотношения доминантных и рецессивных форм существуют различные данные в зависимости от инбредности популяции”¹. Дети с наследственной спастической параплегией постоянно нуждаются в реабилитационных мероприятиях, медико-социальной и педагогической поддержке, совершенствовании эффективных лечебных мероприятий путем диагностики их клинико-неврологических, инструментальных и генетических особенностей, создании единой системы профилактики родов с данной патологией является одной из важнейших актуальных проблем в области медицины.

В мире проводится ряд научных исследований с целью определения клинических, параклинических, генетических аспектов наследственной спастической параплегии Штрюмпеля, достижения высокой эффективности новых подходов к ранней диагностике. В связи с этим количество посещений скрининговых центров больных по регионам, определение клинико-неврологических и параклинических характеристик спастической параплегии Штрюмпеля, оценка спектра полиморфизмов в гене SPG, совершенствование критериев ранней диагностики спастической параплегии Штрюмпеля, медико-генетическое консультирование и профилактика рецидивов заболевания в семьях, склонных к этому заболеванию, в различных регионах особенно актуальны для прикладной неврологической и медико-генетической службы.

В нашей стране осуществляются широкомасштабные меры по коренному улучшению качества оказания медицинской помощи детям и совершенствованию системы здравоохранения. В связи с этим «...реализация национальных программ, направленных на укрепление репродуктивного здоровья населения, охрану материнства и детства, в целях предупреждения рождения детей с наследственными и врожденными заболеваниями определены такие задачи, как создание республиканских и областных скрининговых центров»². Связи с этим повышение эффективности

¹ World Health Statistics 2017: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. – World Health Organization (WHO) Reports, Geneva, Switzerland.-2017/-121p.www.who.int

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

проводимых мероприятий и улучшение качества жизни детей с ограниченными возможностями при полной их социализации, с целью выбора оптимальной тактики ведения пациентов, совершенствования ранней диагностики риска развития наследственной спастической параплегии Штрюмпеля у детей на основе генетических методов является одним из актуальных научных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлениях №ПП-4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями», №ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», №ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной области.

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

Степень изученности проблемы. Развитие НСП Штрюмпеля у детей имеет ряд молекулярно-генетических и клинико-неврологических особенностей, которые нашли отражение в работах как мировых, так и отечественных ученых. Доказано, что наиболее частыми причинами НСП являются мутации генов, кодирующих внутриклеточные транспортные белки, а также белки, участвующие в формировании мембранных органелл (Blackstone et al., 2011). Идентификация многих генов, связанных с НСП, была выполнена с использованием экзомного секвенирования. (Novarino et al., 2014). В настоящее время описано более 70 генетических локусов (59 идентифицированных генов), ассоциированных с аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и X-сцепленными вариантами наследственной спастической параплегии (Klebe et al., 2015). Каждый отдельный случай с НСП очень индивидуален, и для его идентификации требуется молекулярно-генетический анализ. Аутосомно-доминантные формы чаще имеют неосложненное клиническое течение, а аутосомно-рецессивные чаще характеризуются как осложненные НСП. Доказано, что 3 новых полиморфизма (s.322del129; s.1114A>G; c.885del10) в гене SPAST, которые ранее не были известны, вызывают НСП (Ахметгалиева А.Ф., 2017). Среди

населения Португалии при полноэкзомном NGS-секвенировании по аутосомно-доминантному наследованию выявлено в соотношениях 0,91; 0,14; 0,02 генов SPG4, SPG3, SPG31. По аутосомно-рецессивному типу наследования было определено в соотношениях 0,26; 0,03 генов SPG11 и SPG15 (Morais S., Raymond L. et al., 2017). Также в зависимости от характера мутаций одни и те же генетические формы имеют разные клинические проявления, характеризующиеся как неосложненные или осложненные формы заболевания (Руденская Г.Е., Кадникова В.А., 2018). Молекулярно-генетические, эпидемиологические исследования, проведенные среди китайского населения, выявили около 14 мутаций в гене SPAST (Lu X., Cen Z. 2022).

В нашей стране проведен ряд исследований по изучению молекулярно-генетического анализа, течения, диагностики и разработки тактики лечения больных с наследственными заболеваниями. Доказана молекулярно-генетических и клинических аспектов распространенных мышечных дистрофий Дюшенна и Беккера (Маджидова Ё.Н., Омонова У.Т., 2018). Доказано, что выявление мутаций генов FII, FV и их комбинаций позволяет выделить группу высокого риска и раннюю диагностику перивентрикулярной лейкомаляции при заболеваниях с осложнениями ПВЛ (Шамансуров Ш.Ш., Сайфутдинова С.Р. 2019). Доказана эффективность комбинированной терапии при лечении спинальной мышечной атрофии (Шомансуров Ш.Ш., Шамсиддинова М.А., 2022). Установлена корреляционная связь полиморфизма генов фолатного обмена с тяжестью и спастическими формами БЦФ (Омонова У.Т., Рахимова К.Э., 2023).

Таким образом, выполняется ряд научных работ по наследственной спастической параплегии, наследственные спастические параплегии чаще всего «маскируется» под спастической диплегией ДЦП, поэтому трудно их дифференцировать от детского церебрального паралича. Сравнительная клинико-параклиническая характеристика течения НСП позволит улучшить тактику ведения и лечения больных с НСП.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Ташкентского педиатрического медицинского института в рамках научного направления по теме «Патогенетические особенности сосудистых, воспалительных, дегенеративных и наследственных нервно-мышечных заболеваний при неврологических заболеваниях» (2019-2022гг.).

Цель исследования: выявить клинико-параклинические особенности спастической параплегии Штрюмпеля, с разработкой предложений и рекомендаций по совершенствованию методов ранней диагностики.

Задачи исследования:

провести сравнительный анализ анамнестических показателей у больных с НСП и с ДЦП, спастическая диплегия с выявлением значимых

факторов риска;

оценить клинико-неврологические характеристики у больных с болезнью Штрюмпеля в сравнительном аспекте с ДЦП, спастическая диплегия;

выявить структурные различия у больных с болезнью Штрюмпеля и с ДЦП, спастическая диплегия при проведении параклинических исследований;

определить полиморфизмов гена SPG у детей со спастической параплегией Штрюмпеля на основе генетического анализа;

оптимизировать и внедрить в практику алгоритм ранней дифференциальной диагностики болезни Штрюмпеля с ДЦП, спастическая диплегия;

Объектом исследования явились 95 пациентов с НСП обратившихся в отделение медико-генетического консультирования Республиканского центра «Скрининг матери и ребенка» и больные в количестве 58 детей от 3 до 18 лет составили группу сравнения с диагнозом ДЦП спастической диплегией, обратившихся в поликлинику Республиканской психоневрологической больницы им. У.К. Курбанова, а также контрольную группу составили 40 здоровых детей.

Предметом исследования являлись результаты клинико-анамнестического обследования, лабораторно-инструментальные данные и сыворотка крови.

Методы исследования. Использовались клинико-анамнестические данные, нейровизуализационные (МРТ-исследование головного и спинного мозга), нейрофизиологические (ЭНМГ-исследование нервов нижних конечностей), молекулярно-генетические (MLPA и анализ секвенирования гена SPG) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у детей с наследственной спастической параплегией выявлена корреляционная связь между двигательной активностью, спастичностью и силой мышц, и возрастом больных, а у детей с ДЦП обнаружена обратная корреляционная связь;

впервые у детей с наследственной спастической параплегией методом экзомного клинического секвенирования в интронной области гена SPG4 в 15 хромосоме выявлены патогенные аутосомно-доминантные мутации (chr2:32369901CAT>C ва с.1617-105 T>C);

впервые доказано совместное течение осложненных форм спастической параплегии с мутацией гена SUPT16H (SUPT16H_с. G931T/р. E311X) у больных с аномалией мозолистого тела головного мозга;

впервые у детей рождённых от родственного брака оптимизировано раннее выявление аутосомно рецессивных делеции/дупликации наследственной спастической параплегии с использованием секвенирования Next Gen Sequencing.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые на основе клинико-неврологического, инструментального, генетического анализа оптимизированы методы ранней диагностики заболевания наследственной спастической параплегии и ДЦП, на основе сравнительной оценки больных;

доказана клиническая эффективность шкал Эшворта, MRS, GMFSC при сравнительной оценке двигательной активности у детей со спастической параплегией Штрюмпеля;

разработан алгоритм ранней сравнительной диагностики спастической параплегии Штрюмпеля и спастической диплегии ДЦП;

предложено определение клинико-неврологических характеристик спастической параплегии Штрюмпеля, а также молекулярно-генетическое исследование гена SPG4 у больных.

Достоверность результатов исследования обоснована использованием современных клинических, инструментальных, нейровизуализационных и молекулярно-генетических методов исследования, достаточное количество обследованных больных, комплекс обоснованных методов статистической обработки полученных данных, совершенствование методов раннего выявления заболевания, разработка диагностических критериев, а также клинические и неврологические параллели результатов исследования с международными и основаны на сравнении с местными данными, сделанном выводе и подтверждении полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в определении клинико-неврологических и параклинических особенностей спастической параплегии Штрюмпеля, а также в оценке спектра полиморфизмов в гене SPG4 у пациентов, в выявлении мутаций в гене SPG4 методом клинического секвенирования, которые в свою очередь объясняется совершенствованием ранней и дифференциальной диагностики.

Практическая значимость результатов исследования заключается в выявлении клинико-генетической корреляции, молекулярно-генетическое исследование гена SPG4 улучшило тактику ведения и лечения больных с наследственной спастической параплегией, рекомендации способствовали превратить медико-генетическое консультирование в единую систему для семей, страдающих этим заболеванием.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Экспертного совета Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/620 от 25 мая 2023 года (письмо № 03/552 Ташкентского педиатрического медицинского института Минздрава о внедрении научных инноваций в другим учреждениям здравоохранения отправлено 18 марта 2022 г.):

первая научная новизна. Суть научной новизны: у детей с наследственной спастической параплегией Штрюмпеля выявлена корреляция

между двигательной активностью, мышечной спастичностью и силой, наличие корреляции между возрастом больных и обратная корреляция у детей с детским церебральным параличом.

Значимость научной новизны: доказана клиническая эффективность шкал Ashworth, MRS, GMFSC при сравнительной оценке двигательной активности у больных со спастической параплегией Штрюмпеля; больных с ограниченной двигательной активностью, спастически повышенным мышечным тонусом сравнивали и своевременно диагностировали по вышеуказанным шкалам и направляли в учреждения, способные обеспечить необходимые реабилитационные мероприятия, что привело к уменьшению наблюдаемых осложнений.

Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: использование предложенных алгоритмов и комплексный подход повысили качество ранней диагностики и лечения больных со спастической параплегией.

Экономическая эффективность научной новизны складывается из:

1) Ранняя клиническая диагностика наследственной спастической параплегии Штрюмпеля проводилась с помощью шкал, с двигательной активностью, мышечной спастичностью и силой, наличием корреляции между возрастом больных и обратной корреляцией у детей с детским церебральным параличом, что не использовались другие дополнительные тесты. 2) Для ранней диагностики наследственной спастической параплегии ее определяют не только неврологи, но и генетики и ортопеды, т. е. доказано отсутствие необходимости во врачах специальной квалификации, а экономия достигнута за счет к тому, что нет необходимости обучать новый персонал с чрезмерными затратами. Заключение: у детей со спастической параплегией разработано требование проведения сравнительной диагностики в раннем детском возрасте для подтверждения или исключения наследственной спастической параплегии Штрюмпеля, что позволило сэкономить бюджетные средства на 54 000 сум и внебюджетные средства на 18 000 сум при расходе на 1 пациента. Расширенное использование научной новизны: Направлено письмо Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/552 от 18 марта 2022 года в Минздрав на тему «Клинико-параклиническая характеристика спастической параплегии Штрюмпеля, вопросы совершенствования диагностики» для внедрения научных инноваций в другие учреждения здравоохранения.

Вторая научная новизна. Суть научной инновации: У детей с наследственной спастической параплегией выявлены патогенные аутосомно-доминантные мутации (chr2:32369901CAT>C и c.1617-105 T>S) в области интрона гена SPG4 на хромосоме 15 методом клинического секвенирования экзона;

Значимость научной новизны: оценка спектра полиморфизмов в гене SPG4 у пациентов, выявление мутаций в гене SPG4 методом клинического секвенирования, молекулярно-генетическое исследование гена SPG4

позволило улучшить тактику ведения и лечения больных с наследственной спастической параплегией, рекомендации для семей, страдающих этим заболеванием, медицинская генетика помогли преобразовать консультативную систему в единую систему.

Внедрение научной новизны в клинической больнице Ташкентского педиатрического медицинского института от 01.03.2022 №31 и У.К. Курбанова Республиканская детская психиатрическая больница введена в действие приказом № 55 от 11.03.2022.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: доказана неэффективность применения метода мультиплексной лигазозависимой амплификации при аутосомно-рецессивном типе заболевания у кровнородственных больных с наследственной спастической параплегией, применение метода прямого секвенирования в гене SPG доказано повышение эффективности диагностики в 72% случаев, предложение поэтапной диагностики, использование алгоритмов и комплексного подхода повысило качество ранней диагностики и лечения больных с наследственной спастической параплегией.

Экономическая эффективность научной новизны: анализ клинических и молекулярно-генетических особенностей наследственной спастической параплегии у больных позволил разработать критерии ранней диагностики заболевания, позволяющие выявить заболевание на ранней стадии. По критериям эффективности алгоритма диагностики наследственной спастической параплегии Штрюмпеля у детей отмечено, что сроки диагностики в основной группе достоверно сократились в 2,8 раза ($R < 0,05$), поэтому среднее количество дней, проведенных на момент установления диагноза в основной группе составил $10,6 \pm 0,39$ дня, средний срок установления диагноза в группе сравнения составил $29,3 \pm 0,88$ дня; Заключение: поэтапная правильная организация диагностических мероприятий в тактике ведения больных со спастической параплегией Штрюмпеля привела к раннему выявлению таких наблюдаемых осложнений, как полиневропатии - 3,15%, судороги - 5,2%, неспособность контролировать деятельность малых органов малого таза - 4,4%, а также деформации пятки у 64% больных., разработаны лечебные мероприятия, что позволило сэкономить бюджетных средств на 78 000 сум и внебюджетных средств на 43 000 сум за счет 1 больного.

Расширенное использование научной новизны: Письмо Ташкентского педиатрического медицинского института от 18.03.2022 г. № 03/552 в адрес Минздрава на тему «Клинико-параклиническая характеристика спастической параплегии Штрюмпеля, вопросы совершенствования диагностики» для внедрения научных инноваций другим учреждениям здравоохранения.

Третья научная новизна . Суть научной инновации: доказано, что мутация гена SUPT16H (SUPT16H_s. G931T/r. E311X) возникает при осложненных формах наследственной спастической параплегии (нарушение

психического и интеллектуального развития) у больного с церебрально-теменной аномалией тела;

Значимость научной новизны: Раннее выявление мутации гена SUPT16H (SUPT16H_s. G931T/r. E311X) при наследственной спастической параплегии Штрюмпеля позволило своевременно выявить нарушения психического и интеллектуального развития, наблюдаемые при осложненных формах заболевания, и начать адекватные лечебные мероприятия. вовремя предотвратить ухудшение уровня умственной отсталости.

Внедрение научной инновации: Приказ № 31 от 01.03.2022 г. по клинической больнице Ташкентского педиатрического медицинского института и У.К. Курбанова Республиканская детская психиатрическая больница введена в действие приказом № 55 от 11.03.2022.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: раннее выявление мутации гена SUPT16H (SUPT16H_s. G931T/r. E311X) при наследственной спастической параплегии Штрюмпеля позволило выявить нарушения психического и интеллектуального развития, наблюдаемые при осложненных формах заболевания, своевременное адекватное лечение для устранения степени умственной отсталости, начало мероприятий предотвратило наблюдение грубых осложнений. Раннее и правильное выявление умственной отсталости при осложненных формах наследственной спастической параплегии позволило повысить качество лечения.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: 1) обеспечивается ранняя диагностика психических расстройств и умственной отсталости при осложненных формах наследственной спастической параплегии Штрюмпеля у детей, своевременное проведение реабилитационных мероприятий и мероприятий по предупреждению инвалидности. 2) в рамках оказания социально-реабилитационной помощи больным и членам их семей больным наследственной спастической параплегией Штрюмпеля удалось повысить социально-экономическую эффективность, выражающуюся в повышении качества жизни и улучшить качество жизни пациенты.

Заключение: разработка и практическое применение мероприятий по ранней диагностике психических расстройств и умственной отсталости при осложненных формах наследственной спастической параплегии Штрюмпеля у детей позволили сэкономить бюджетные средства на 72 000 сум и внебюджетные средства на 27 000 сум за счет 1 пациент.

Расширенное использование научной новизны: Письмо Ташкентского педиатрического медицинского института от 18.03.2022 г. № 03/552 в адрес Минздрава на тему «Клинико-параклиническая характеристика спастической параплегии Штрюмпеля, вопросы совершенствования диагностики» для внедрения научной новизны другим учреждениям здравоохранения.

Четвёртая научная новизна. Суть научной новизны: усовершенствованная на основе раннего выявления аутосомно-рецессивных делеций/дупликаций наследственной спастической параплегии методом

секвенирования Next Gen Sequencing у кровнородственных детей;

Значение научной новизны: выявление клинико-генетической корреляции, молекулярно-генетическое исследование гена SPG4 улучшило тактику ведения и лечения больных наследственной спастической параплегией, рекомендации позволили предотвратить повторное рождение детей-инвалидов в семьях, страдающих этим заболеванием.

Внедрение научной новизны: Приказ № 31 от 01.03.2022 г. по клинической больнице Ташкентского педиатрического медицинского института и У.К. Курбанова Республиканская детская психиатрическая больница введена в действие приказом № 55 от 11.03.2022.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: применение результатов, полученных при раннем выявлении аутосомно-рецессивных делеций/дупликаций наследственной спастической параплегии методом Next Gen Sequencing у детей, рожденных от близкородственных браков, в рамках положения социально-реабилитационного сопровождения больных и членов их семей, больных наследственной спастической параплегией позволило повысить социально-экономическую эффективность, выражающуюся в повышении качества жизни и улучшении качества жизни больных. В результате полученных данных был разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики спастической параплегии Штрюмпеля и БЦФ. Разработанный диагностический алгоритм позволил повысить качество дифференциальной диагностики спастической параплегии Штрюмпеля и детского церебрального паралича с целью обеспечения адекватной терапии. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: 1) в соответствии с критериями эффективности алгоритма ранней диагностики спастической параплегии Штрюмпеля у детей отмечено сокращение сроков диагностики в 2,8 раза, при этом среднее количество дней, затраченных на диагностику, в основной группе составило $10,6 \pm 0,39$ дня, для сравнения средняя продолжительность диагностики в группе $29,3 \pm 0,88$ составил день. 2) Разработанный алгоритм диагностики повысил эффективность сравнительной диагностики и ранней диагностики наследственной спастической параплегии Штрюмпеля и детского церебрального паралича на 44% для обеспечения адекватной терапии.

Заключение: использование алгоритмов и критериев сравнительной диагностики у больных наследственной спастической параплегией Штрюмпеля позволило сэкономить бюджетных средств на 68 000 сум и внебюджетных средств на 24 000 сум за счет 1 больного.

Расширенное использование научной новизны: Письмо Ташкентского педиатрического медицинского института от 18.03.2022 г. № 03/552 в адрес Минздрава на тему «Клинико-параклиническая характеристика спастической параплегии Штрюмпеля, вопросы совершенствования диагностики» для внедрения научной новизны другим учреждениям здравоохранения.

Согласно заключению Экспертного совета Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/620 от 25 мая 2023 года

(письмо № 03/552 Ташкентского педиатрического медицинского института Минздрава о внедрении научной новизны в другим учреждениям здравоохранения отпавлено 18 марта 2022 г.):

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 4 международных и на 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 3 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 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах, структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные подходы к диагностике, проблеме клинического полиморфизма больных с НСП (обзор литературы)»** рассмотрены и проанализированы современные литературные источники, в которых отражены вопросы этиопатогенеза, клиники и методов диагностики НСП. Также изложены пути оптимизации медико-генетического консультирования и организация помощи больным НСП.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования по выявлению клиничко-неврологической, параклинической характеристики больных с наследственной спастической параплегией Шрюмпеля и детским церебральным параличом»** представлены методологические подходы и методы, обеспечивающие решение проблемы.

В основу исследования были положены данные обследования 153 пациентов. Из них основную группу составили 95 пациентов с НСП. В ретроспективное исследование вошли 40 детей, обращавшихся в отделение медико-генетического консультирования Республиканского центра «Скрининг матери и ребенка» (г. Ташкент) за период 2007-2017 гг. Проспективное исследование проводилось среди 55 пациентов, обратившихся в период с 2018-2022 гг. Больные в количестве 58 детей

составили группу сравнения с диагнозом ДЦП спастической диплегией, обратившихся в поликлинику Республиканской психоневрологической больницы им. У.К. Курбанова в период с 2019-2022 гг.

Диагноз устанавливался на основании генеалогического, клиническо-неврологического, параклинических (МРТ головного мозга, МРТ спинного мозга и ЭНМГ нервов нижних конечностей) и молекулярно-генетических методов исследования. Использовались оценочные шкалы (двигательную активность оценивали с помощью MRS шкалы, спастичность оценивали с помощью шкалы Эшворта, большие моторные функции оценивались с помощью GMFSC). Молекулярно-генетическая часть данной работы выполнена на базе лаборатории медицинской генетики Национального детского медицинского центра. Проведено MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) диагностика и полногеномное секвенирование SPAST (SPG4) гена с помощью NGS (Next Gen Sequencing). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ обеспечения MS Office Excel 2016 (Microsoft).

Половозрастные характеристики обследованных больных представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Распределение больных по полу

Категория	Основная группа n=95	Группа сравнения n=58
Мальчики	58 (61%)	30 (51,7%)
Девочки	37 (39%)	28 (48,3%)

Таблица 2

Распределение больных по возрасту

	до 3х лет	4-7 лет	8-15 лет
Основная группа n=95	22 (23,2%)	42 (44,2%)	31 (32,6%)
Группа сравнения n=58	18 (31%)	28 (48,3%)	12 (20,7%)

Как видно из представленных данных, различий по половому признаку в обследованных группах не наблюдалось, во всех группах преобладали лица мужского пола. 44,2% пациентов основной группы на момент установления диагноза находились в возрасте 4-7 лет, наименьшую группу составили дети в возрасте до 3 лет – 23,2%. В группе сравнения 48,3% пациентов на момент установления диагноза находились в возрасте 4-7 лет, наименьшую группу составили дети в возрасте 8-14 лет – 20,7%.

Наибольшее количество пациентов основной группы обращались из г. Ташкента (17,9%) и Ташкентской области (10,5%), что связано с географической приближенностью к Республиканскому центру «Скрининг матери и ребёнка». По регионам республики высокий процент обращаемости наблюдался из Самаркандской (15,8%), Кашкадарьинской (12,6%), и

Сурхандарьинской областей (14,7%), что связано с высокой частотой рождаемости, родственных браков в данных регионах, и соответственно рождением большого количества больных с данной патологией. При изучении родословных больных с НСП в 34 случаях брак был родственным, что составило 35,7%. Было выявлено, что в 48% случаев (27 семей) в семьях встречались больные с аналогичным заболеванием. В зависимости от распространения родственных браков по регионам, нам удалось установить, что наибольший процент встречался в Самаркандской, Кашкадарьинской и Сурхандарьинской областях.

В третьей главе диссертации «**Клинико-параклиническая характеристика наследственной спастической параплегии в сравнительном аспекте с детским церебральным параличом**» анализируются результаты их исследования. При анализе акушерского анамнеза основной группы, было установлено, что беременность протекала в 32,6% на фоне анемии, в 10,5% - токсикоза. 10,5% матерей во время беременности перенесли ОРВИ. Обострение хронических заболеваний во время беременности регистрировались у 8,4% матерей больных детей. У 67,4% беременность протекала без особенностей. Установлено, что у матерей детей с ДЦП, 1-я и 2-я половина беременности протекала с осложнениями, сопровождалась токсикозом, угрозой прерывания беременности, анемией и др. Анемия II степени на протяжении 2-й половины беременности была у 48 (82,4%), ОРВИ – у 21 (36,2%), токсикоз – у 26 (44,8%), угроза прерывания беременности – у 14 (24,1%) женщин (табл.3).

Таблица 3

Факторы риска во время беременности

Течение беременности	Основная группа n=95	Группа сравнения n=58	Статистические показатели
Анемия	31 (32,6%)	48 (82,8%)	OR=0,1; 95% CI: 0,05-0,22; P< 0.0001
Токсикоз	10 (10,5%)	26 (44,8%)	OR=0,14; 95% CI: 0,06-0,33; P< 0.0001
ОРВИ	10 (10,5%)	21 (36,2%)	OR=0,2; 95% CI: 0,09-0,48; P= 0.0003
Нефропатия	7 (7,4%)	7 (12,1%)	
Угроза выкидыша	2 (2,1%)	14 (24,1%)	OR=0,067; 95% CI: 0,015-0,31; P=0.0005
Обострение хронических заболеваний	8 (8,4%)	6 (10,3%)	
Беременность протекала без особенностей	64 (67,4%)	8 (13,8%)	OR=12,9; 95% CI: 5,46-30,52; P < 0.0001

Таблица 4

Факторы риска перинатального периода

Факторы	Основная группа, n=95	Группа сравнения, n=58	Статистические показатели
Роды без особенностей	81 (85,2%)	22 (37,9%)	OR=9,5; 95% CI: 4,45-20,58; P < 0.0001
Преждевременные роды	7 (7,4%)	36 (62,1%)	OR=0,05; 95% CI: 0,019-0,12; P < 0.0001
Сроки родов (нед.)	38,53±2,7	32,72±4,4	
Ягодичное/тазовое предлежание	3 (3,2%)	6 (10,3%)	
Отслойка плаценты	-	3 (5,2%)	
Раннее излитие околоплодных вод	-	24 (41,4%)	OR=0,007; 95% CI: 0,0004-0,12; P < 0.0001
Роды со стимуляцией	-	3 (5,2%)	
Роды самостоятельные	88 (92,7%)	46 (79,3%)	OR=3,3; 95% CI: 1,2-8,9; P=0,0197
Кесарево сечение	7 (7,4%)	9 (15,5%)	
Загрязненные воды	4 (4,2%)	21 (36,2%)	OR=0,08; 95% CI: 0,025-0,24; P < 0.0001
Вес при рождении, г	3453,6 ±71,6	2442,6 ±107,5	p=0.000000
Закричал сразу	84 (88,4%)	21 (36,2%)	OR=13,45; 95% CI: 5,89-30,72; P < 0.0001
Закричал слабо	2(2,1%)	10 (17,2%)	OR=0,1; 95% CI: 0,02-0,49; P=0,0043
Асфиксия	9 (9,5%)	27 (46,6%)	OR=0,12; 95% CI: 0,05-0,28; P < 0.0001
Искусственная вентиляция легких	-	9 (15,5%)	OR=0,03; 95% CI: 0,0016-0,48; P=0,0137
Отделение реанимации / интенсивной терапии	-	23 (39,7%)	OR=0,008; 95% CI: 0,0005-0,13; P=0,0008
Отделение патологии новорожденных	3 (3,2%)	16 (27,6%)	OR=0,08; 95% CI: 0,02-0,31; P=0,0002
Кома	-	2 (3,4%)	
К груди приложили в родильном зале	91 (95,8%)	17 (29,3%)	OR=54,9; 95% CI: 17,4-173,3; P < 0.0001
Кормление через зонд	2 (2,1%)	29 (50%)	OR=0,02; 95% CI: 0,005-0,1; P < 0.0001

При изучении факторов риска перинатального периода нами было выявлено, что в основной группе роды в 85,2% случаев протекали без особенностей, в 7,4% случаев преждевременные. С асфиксией были рождены 9,5% детей. Вес при рождении детей составлял в среднем $3453,6 \pm 71,6$ гр (табл.4). Согласно анамнестическим данным, в группе сравнения раннее излитие околоплодных вод было у 24 (41,4%), загрязненные воды – у 21 (36,2%); С асфиксией были рождены 27 (46,6%) детей. Вес при рождении детей составлял в среднем $2442,6 \pm 107,45$ гр. Анализ срока родов выявил, что в основной группе роды в срок произошли в 85,2% случаев, в группе сравнения в основном преобладали преждевременные роды 58,6% (табл.5).

Таблица 5

Анализ срока родов

Сроки родов	Основная группа, n=95	Группа сравнения, n=58	Статистические данные
Менее 28 недель	-	2 (3,4%)	
28-35 недель	7 (7,4%)	34 (58,6%)	OR=0,06; 95% CI: 0,02-0,14; P < 0.0001
36-40 недель	81 (85,2%)	22 (37,9%)	OR=9,47; 95% CI: 4,35-20,58; P < 0.0001
Более 40 недель	7 (7,4%)	-	

Анализ развития психомоторных навыков у обследованных детей показал, что в основной группе у 70,4 % детей, психомоторное развитие соответствовало возрасту. 29,6% пациентов поздно начали ходить, у этих детей была тенденция к хождению на цыпочках. Психомоторное развитие детей в группе сравнения 85,1% случаев не соответствовало возрастной норме, они с рождения отставали в психомоторном и речевом развитии.

Нами была сопоставлена клинико-неврологическая картина НСП и ДЦП спастической диплегии. Результаты неврологического обследования, приведенные в таблице 6, свидетельствуют о том, что у больных группы сравнения клинические симптомы, особенно изменения со стороны черепно-мозговой иннервации и двигательной сферы, были более выраженными, по сравнению с основной группой. Отличительной особенностью в клинической картине наличие контрактуры стопы отмечалось у 65,2% детей при НСП (стопа Фридрейха), тогда как у детей при ДЦП чаще встречалась контрактура голеностопного сустава, что составило 36,2% (P<0,001). Тазовые дисфункции встречались в обеих группах, но чаще у детей в группе сравнения. У обследованных детей обеих групп были выявлены некоторые клинические сходства: в обеих группах наблюдались нарушения походки, т.е. типичная спастическая походка, двигательные нарушения часто ассиметричные, гиперрефлексия, положительные стопные патологические знаки.

Частота встречаемости отдельных симптомов у обследованных детей

Признаки заболевания	Частота симптомов				Статистические показатели
	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=58)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Окружность головы					
Нормальная	92	96,8	42	72,4	OR=11.7; 95% CI: 3.2-42.3; P = 0.0002
Гидроцефалия	1	1,05	5	8,6	
Микроцефалия	2	2,10	11	18,9	OR=0.1; 95% CI: 0.02-0.43; P = 0.0025
ЧМН					
нарушение зрения	1	1,05	5	8,6	OR=0.1; 95% CI: 0.01-0.99; P = 0.0490
сходящееся косоглазие	5	5,3	31	53,4	OR=0.05; 95% CI: 0.02-0.14; P < 0.0001
расходящееся косоглазие	3	3,2	14	24,1	OR=0.1; 95% CI: 0.03-0.4; P=0,006
Птоз	2	2,1	-	-	
нарушения жевания	2	2,1	23	39,6	OR=0.03; 95% CI: 0.0073-0.14; P < 0.0001
нарушения слуха	-	-	3	5,1	
нарушение глотания	-	-	11	19	OR=0.02; 95% CI: 0.00123-0.4; P=0,0084
речь (дизартрия)	6	6,3	47	81	OR=0.02; 95% CI: 0.0055-0.04; P < 0.0001
Двигательная сфера					
мышечный тонус					
повышен по спастическому типу	95	100	58	100	
Контрактура					
в локтевых суставах	-	-	7	12,1	OR=0.04; 95% CI: 0.002-0.64; P=0,024
в лучезапястных суставах	-	-	5	8,6	OR=0.05; 95% CI: 0.003-0.94; P=0,0452
в коленных суставах	8	8,4	17	29,3	OR=0.2; 95% CI: 0.09-0.56; P=0,0013
в голеностопных суставах	12	12,6	21	36,2	OR=0.25; 95% CI: 0.11-0.57; P=0,0009
стопа	62	65,2	-	-	OR=218,3; 95% CI:

«Фридрейха»					13,1-3644,4; P=0,0002
Чувствительные нарушения	10	10,5	5	8,6	
Сухожильные рефлексy					
Повышен	95	100	58	100	
с повышенной рефлексогенной зоной	95	100	31	53,4	
Положительные стопные знаки					
Бабинский	95	100	58	100	
Гордон	95	100	37	63,8	OR=109.5; 95% CI: 6.5-1854.2; P = 0.0011
Шеффер	95	100	21	36,2	OR=333,14; 95% CI: 19.7-5640.8; P = 0.0001
Оппенгейм	95	100	29	50	OR=191,0; 95% CI: 11,3-3222,3; P = 0.0003
Клонусы	68	71,6	14	24,1	OR=7,9; 95% CI: 3,7-16,7; P< 0.0001
Патология координаторной сферы					
интенционный тремор	-	-	-	-	
мозжечковая атаксия	-	-	-	-	

При клинико-неврологическом осмотре больных с НСП нами выявлена как и чистая спастическая параплегия, характеризующаяся только двигательными нарушениями (71,5%), так и спастическая параплегия с осложнениями (20%) в виде нарушений функции ЧМН, нарушений интеллекта различной степени (5,4%), дисфункций тазовых органов (4,4%), судорог в анамнезе (5,2%), полиневропатий (3,15%), у 3 (3,1%) больных выявлено экстраневральные симптомы, т.е. врожденные изменения кожи в виде ихтиоза.

При оценке больших моторных функций по шкале GMFCS, выявлены следующие показатели (табл.7): в обеих группах в возрасте 4-7 лет преобладали 2 и 4 уровень (72,7% и 77,6%). В основной группе в возрасте 8-15 лет, преобладал 5 уровень – 21 (22%), тогда как в группе сравнения этот показатель составил 4 (6,9%).

Таблица 7

GMFCS по возрасту в обследованных группах

Уровни	2	3	4	5	N	5 / (2+3+4) 8-15 лет/до 8 лет	(4+5) / (2+3) 4-15 лет / до 3 лет	5 / (2+3+4) между группами
Возраст	Основная группа							
До 3х лет	20	1	0	1	22	OR=65.1; 95% CI: 13.2-21.4; P <0.0001	OR=55.7; 95% CI: 7.0- 441.5; P = 0.0001	OR=4.3; 95% CI: 1.4-13.2; P = 0.0105
4-7 лет	14	1	26	1	42			
8-15 лет	4	1	5	21	31			
N	38	3	31	23	95			
	Группа сравнения							
До 3х лет	4	3	10	1	18	P>0,05	P>0,05	
4-7 лет	8	6	12	2	28			
8-15 лет	7	0	4	1	12			
N	19	9	26	4	58			

При оценки спастичности с помощью шкалы Эшворта, в основной группе 2 балла не встречались, при этом в группе сравнения этот показатель составил 8,7% (табл.8). В основной группе в возрасте 4-7 лет, превалировал 4 балла (92,6%), тогда как в группе сравнения превалировало 3балла (50%).

Таблица 8

Оценка спастичности в нижних конечностях по шкале Эшворта в обеих группах

Баллы	2	3	4	5	N	до 3-х лет/ 4-15 лет	Между группами
Возраст	Основная группа					(4+5) / (2+3)	
До 3х лет	0	6	16	0	22	OR= 27.0 95% CI: 3.0-240.1 P = 0.0031	OR=17.8 95% CI: 7.0-45.2 P < 0.0001
4-7 лет	0	0	42	0	42		
8-15 лет	0	1	30	0	31		
N	0	7	88	0	95		
	Группа сравнения						
До 3х лет	2	9	7	0	18	P>0,05	
4-7 лет	3	13	11	1	28		
8-15 лет	0	7	4	1	12		
N	5	29	22	2	58		

Мышечная сила по шкале MRS в основной группе составила в среднем 3-4 балла (64,2% и 25,2%), тогда как в группе сравнения этот показатель составил 2-3 (51,7% и 36,2%) балла (табл.9).

Таблица 9

Оценка мышечной силы по шкале MRS в обследованных группах

Баллы	1	2	3	4	5	(4+5) / (1+3)	(3+5) / (1+2)	(4+5) / (1+2+3)	
Возраст	Основная группа					до 7 /8-15 лет	между группами		
До 3х лет	0	0	16	6	0	OR=13.4 95%ДИ: 4.4-40.3 P < 0.0001	OR=17.8 95% CI: 7.0-45.2 P < 0.0001	OR=2.9 95% CI: 1.12-7.68 P = 0.0288	
4-7 лет	0	1	41	0	0				
8-15 лет	0	3	10	18	0				
N		4	67	24	0				
	Группа сравнения								
До 3х лет	0	10	7	0	1	P>0,05			
4-7 лет	1	12	11	4	0				
8-15 лет	0	8	3	1	0				
N	1	30	21	5	1				

Таким образом, у детей с наследственной спастической параплегией выявлена корреляционная связь между двигательной активностью, спастичностью и силой мышц, и возрастом больных, а у детей с ДЦП обнаружена обратная корреляционная связь.

С целью выявления структурных изменений головного мозга 51 детям основной группы и 58 детям в группе сравнения проведена МРТ головного мозга. У детей основной группы чаще встречались изменения головного мозга в виде гипогенезии и агенезии мозолистого тела в 13,6 % и 7,3%, тогда как в группе сравнения в основном преобладали ПВЛ (65,5 %) и глиоз у задних рогов боковых желудочков (25,8 %). Картину аксиальных срезов с истонченным мозолистым телом и измененным белым веществом у передних рогов в литературе сравнивают с «ушами рыси». Кроме выше перечисленных изменений на МРТ головного мозга в основной группе выявили поражение других участков белого вещества, атрофию коры (13,7%), эктопию мозжечка (3,9%). С целью выявления структурных изменений спинного мозга и позвоночного столба 36 детям основной группы проведена МРТ спинного мозга и позвоночника. При этом каких-либо видимых глазу структурных изменений спинного мозга не выявлено в 19,4% случаях, протрузия диска у 13,9 %, у 58,3% больных отмечался С-образный сколиоз шейного и шейно-грудного отдела позвоночника. При этом у 38,9% из них отмечался сколиоз вправо, а у 19,4 % больных влево. У 8,4 % детей выявлена атрофия спинного мозга грудного и поясничного отделов в 5,6 % и 2,8%.

Хотя ЭНМГ исследования не входят в критерии диагностики

неосложненной НСП и ДЦП спастической параплегии, при клинико-неврологическом исследовании основной группы при осложненных формах у 19 (20%) детей старшего возраста выявлены признаки полиневропатии, которая подтверждалась ЭНМГ нервов нижних конечностей. Было обследовано 19 пациентов в возрасте от 8 до 15 лет. Измерялось скорость проведения по моторным нервам большеберцового и малоберцового нервов с обеих сторон, резидуальная латентность по этим нервам, а также амплитуда моторного ответа с короткого разгибателя стопы (КРС) и сгибателя стопы (СС). Данные сопоставлялись со стандартными лабораторными данными соответствующего возраста, а также между правым и левым сторонами. Минимальная амплитуда моторного ответа для вышеуказанных мышц 3,5 мВ. У 2 мальчиков из 11 (18%) и у 1 девочки из 8 (12,5%) было зарегистрировано достоверное снижение СПИ по обследованным нервам и снижение амплитуды моторного ответа. Так, у одного мальчика (14 лет) СПИ по малоберцовым нервам составил 31,3 м/с справа и 29,8 м/с слева, амплитуда моторного ответа с КРС 0,3 мВ справа, 0,5 мВ слева. По большеберцовым нервам у данного пациента показатели соответствовали нижним границам нормы. У другого мальчика (6 лет) СПИ по малоберцовым нервам составил 27,8 м/с справа и 25 м/с слева, амплитуда моторного ответа с КРС 1,0 мВ справа и 0,8 мВ слева. По большеберцовым данным СПИ составил 33,2 м/с справа и 33 м/с слева, амплитуда моторного ответа с СС 2,5 мВ с обеих сторон. У девочки в возрасте 9 лет были следующие данные: СПИ по малоберцовому нерву справа 30 м/с и слева 29,3 м/с слева, амплитуда моторного ответа 1,6 мВ справа и 1,5 мВ слева. По большеберцовому нерву справа показатели были в нижней границе нормы, слева СПИ 33,4 м/с, амплитуда моторного ответа с СС 3,4 мВ. У остальных детей амплитудно-скоростные показатели были в пределах нормы. Так, средняя скорость по малоберцовому нерву составила 47,6 м/с, по большеберцовому нерву 49 м/с. Амплитуда М ответа по КРС 3,8 мВ по СС 7,3 мВ. Так же имеет место отметить, что у 8 (42,2%) детей общего числа пациентов отмечается снижение амплитуды моторного ответа с КРС, который в среднем составил 2,1 мВ, когда скорость проведения по малоберцовому нерву и резидуальная латентность была в пределах нормы, а также все показатели по большеберцовому нерву были нормальными. Данный феномен можно объяснить ранней атрофией мышцы КРС, который, судя по клинической картине, развивается из-за дисфункции на фоне гипертонуса мышц нижних конечностей (табл. 10).

Выявленные ЭНМГ изменения соответствуют невральному типу поражения в виде полиневропатии; асимметрия сторон пораженных нервов небольшая; в нашем случае больные мужского пола поражены больше, чем женского пола; почти в половине случаев отмечается атрофические изменения в мышце короткого разгибателя стопы из-за дисфункции.

Показатели ЭНМГ исследования нервов нижних конечностей у детей с НСП с полиневропатическими изменениями в нижних конечностях

Показатели ЭНМГ (средние)	Амплитуда М ответа (мВ)	Резидуальная латентность (мс)	СПИ (м/с)
Патологические отклонения не выявлены, n=16			
Малоберцовый нерв	3,8	1,9	47,6
Большеберцовый нерв	7,3	2,1	49
Патологические отклонения выявлены, n=3			
Малоберцовый нерв	0,95	4,1	28,8
Большеберцовый нерв	3,4	4,5	37,5

В четвертой главе диссертации представлена **Результаты молекулярно-генетических исследований больных с НСП Штрюмпеля.** Существует более 80 различных типов НСП. Расположение хромосом («локусов») генов НСП обозначается «Spastic paraplegia, loci» (SPG) и пронумеровано в порядке их обнаружения (например, SPG1 – SPG80) [Klebe et al., 2015]. ДНК-диагностика НСП начиналась с традиционной ДНК диагностики SPG4 гена у 9 детей с неосложненной формой НСП. Важным этапом стало обнаружение крупных делеций и дупликаций в гене SPG4 с помощью мультиплексной лигазависимой амплификации (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; MLPA. При этом с помощью MLPA исследования крупные делеции и дупликации в гене SPG4 не были выявлены.

На втором этапе исследований было решено проведение полного генного секвенирования гена SPAST методом NGS у 2 больных с НСП Штрюмпеля. Оба больных рождены в родственном браке, причем для одного отмечено наличие семейного анамнеза (табл. 11). Дополнительно следует отметить, что оба больных не являются родственниками и проживают в различных регионах страны.

В обоих случаях выявлена гомозиготная мутация с.1617-105T>C – в области интрона 14-15 (1521 нуклеотидов), -105 нуклеотидов до начала 15 экзона (1617 нуклеотид кодировочной области). Последовательность участка интрона 14-15 SPAST гена с местом мутации с.1617-105T>C (81241-81300 нуклеотиды гена) представлена в табл. 11, локализация мутации в гене – на рис. 1.

Выявленная новая мутация расположена между 14 (80 нуклеотидов) и 15 экзонами (71 нуклеотидов), кодирующими AAA-домены спастина, в близости от начала 15 экзона. Для данного домена характерна сгруппированность миссенс-мутаций, тогда как делеции/вставки, нонсенс, и мутации сайта сплайсинга распределены по всему гену [Álvarez, V., C. 1-9; Solowska JM, 2471-2484; Sauter, S., C. 127-132]

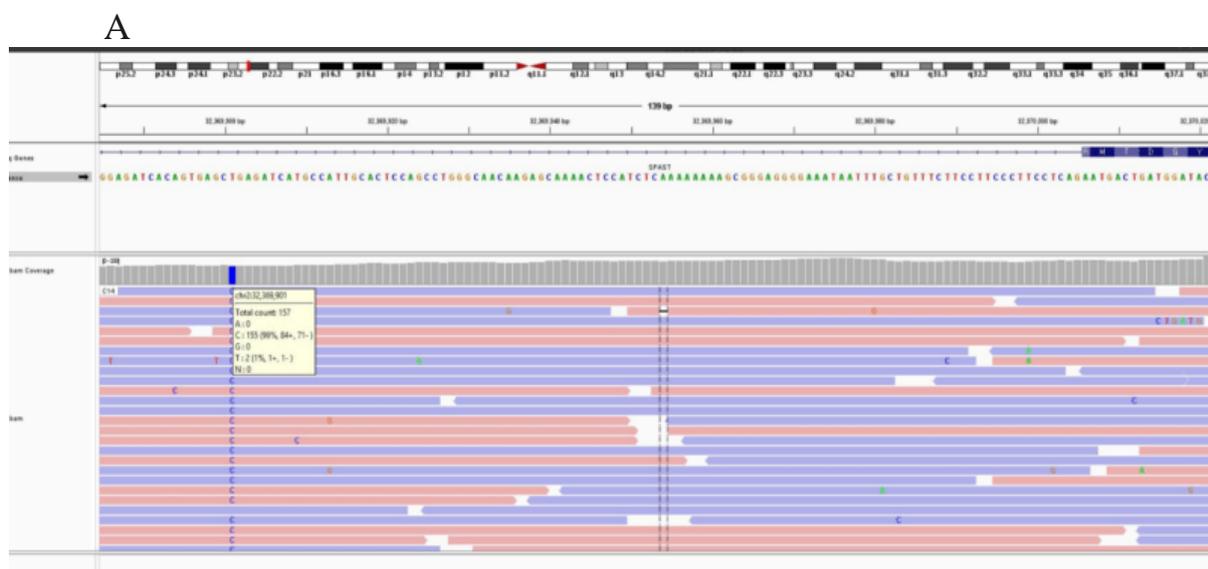
Последовательность участка интрона 14-15 SPAST гена с местом мутации с.1617-105T>C (81241-81300 нуклеотиды гена) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_000002.12?from=32063556&to=32157637&report=genbank]

Дикий вариант	ggagaatcgc tccaggaggt ggagatcaca gtgagc t gag atcatgccat
Мутация	ggagaatcgc tccaggaggt ggagatcaca gtgagc c gag atcatgccat

Для клинических проявлений данной мутации характерно двигательные нарушения нижних конечностей в виде: ограничение активных движений, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, нарушение походки, «спастическая походка», деформации стопы в виде «стопа Фридрейха».

Условия, при которых была обнаружена данная мутация: 1) оба больных НСП, 2) наличие родственного брака, 3) гомозиготный тип наследования данного нарушения; 4) клиническое течение - указывает на возможную патогенность данного повреждения по рецессивному типу проявления. Для подтверждения данного заключения требуются дальнейшие исследования здоровых и больных членов семьи.

Поиск данной мутации в соответствующей базе данных Genome Aggregation Database/SPAST [https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG0000021574?dataset=gnomad_r2_1] показал ее отсутствие, а значит данная мутация является новым полиморфизмом в SPG4 (рис. 2). При детальном анализе полиморфизмов в интронной зоне SPG4 обращает на себя внимание их расположение относительно прилежащих экзонов: до ± 70 нуклеотидов от начала/конца экзонов. Нами обнаруженный полиморфизм находится более глубоко в интронной зоне: -105 нуклеотидов.



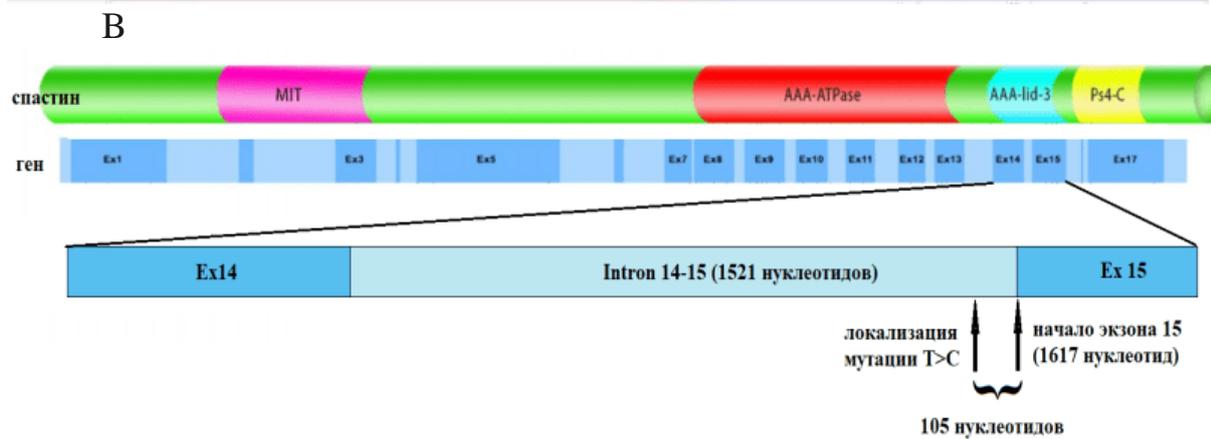
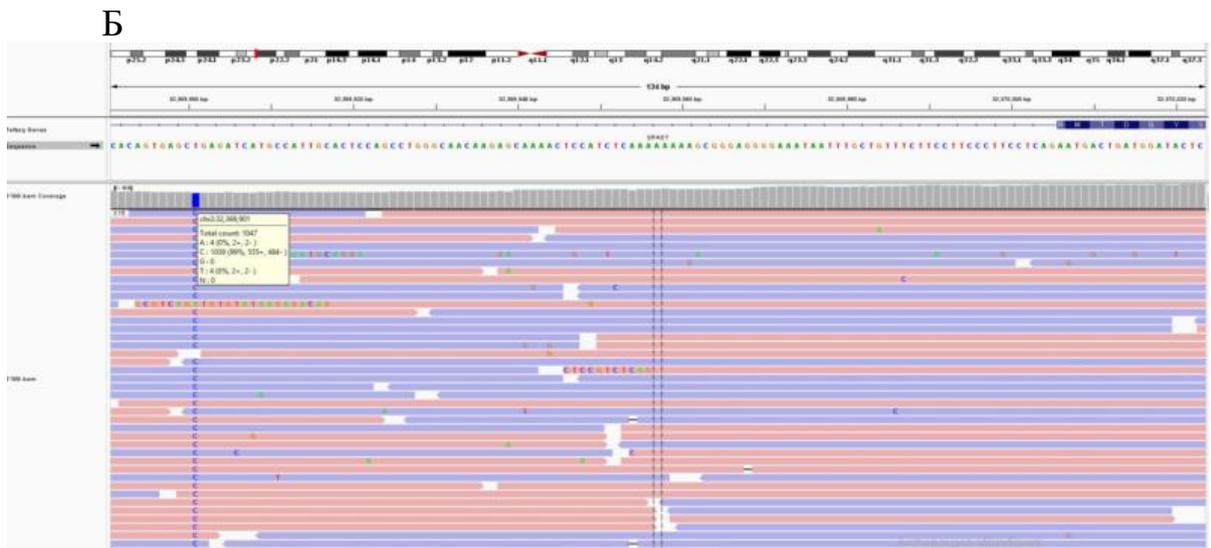


Рис. 1. Локализация новой мутации с.1617-105Т>С, выявленной в SPAST гене у больных с НСП Штрюмпеля узбекской национальности. А и Б – данные двух больных, В – схема локализация мутации

Variant ID	Source	HGVS Consequence	VEP Annotation	LoF Curation	Clinical Significance
2-32368532-G-T	E	c.1616+48G>T	● intron		
2-32368534-A-G	E	c.1616+50A>G	● intron		
2-32368536-ATAAT-A	E	c.1616+54_1616+57d...	● intron		
2-32368536-A-G	E	c.1616+52A>G	● intron		
2-32368542-C-A	G	c.1616+58C>A	● intron		
2-32368551-GTTAT-G	G	c.1616+71_1616+74d...	● intron		
2-32369955-A-G	E	c.1617-51A>G	● intron		
2-32369957-A-T	E	c.1617-49A>T	● intron		
2-32369959-A-C	E	c.1617-47A>C	● intron		
2-32369960-A-G	E	c.1617-46A>G	● intron		
2-32369961-A-G	E	c.1617-45A>G	● intron		
2-32369963-C-T	E	c.1617-43C>T	● intron		
2-32369964-G-A	E	c.1617-42G>A	● intron		
2-32369964-G-C	E	c.1617-42G>C	● intron		
2-32369967-A-T	E	c.1617-39A>T	● intron		

Рис. 2. Скрин данных с сайта Genome Aggregation Database, поиск «SPAST»

Третий этап исследований включал молекулярно-генетическое исследование больного с неосложненной формой НСП на предмет выявления полиморфизмов в генах, ассоциированных с задержкой психомоторного развития и метаболическими заболеваниями. В клиническую панель включено около 800 генов. В ходе клинического экзомного секвенирования включенных генов было выявлено наличие одной точковой мутации в гене SUPT16H (табл.12).

Таблица 12

Последовательность участка ДНК (913-939 нуклеотиды гена) и полипептида (305-313 аминокислоты) SUPT16H с местом мутации в позиции с. G931Т/р. E311X [Ensembl Project

https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Sequence_cDNA?db=core;g=ENSG00000092201;r=14:21353560-21354943;t=ENST00000216297

Дикий вариант	913 TTGCTCCAGCTTCAAGAGGAGCTGCTG 939 305 -L--L--Q--L--Q--E--E--L--L- 313
Мутация	913 TTGCTCCAGCTTCAAGAGTAGCTGCTG 939 305 -L--L--Q--L--Q--E--* 310

Таким образом, при проведении скрининга генов, ассоциированных с задержкой психомоторного развития и метаболическими заболеваниями («клинические панели») методом NGS, у одного больного с НСП обнаружена новая мутация в гене SUPT16H (SUPT16H_с. G931Т/р. E311X), в результате которой образуется "усеченный" белок. Данная аутосомально-доминантная мутация связана с аномалиями в мозолистом теле.

Полученные нами данные хорошо коррелируют с эпидемиологическими показателями распространенности НСП в зависимости от форм и генетических маркеров.

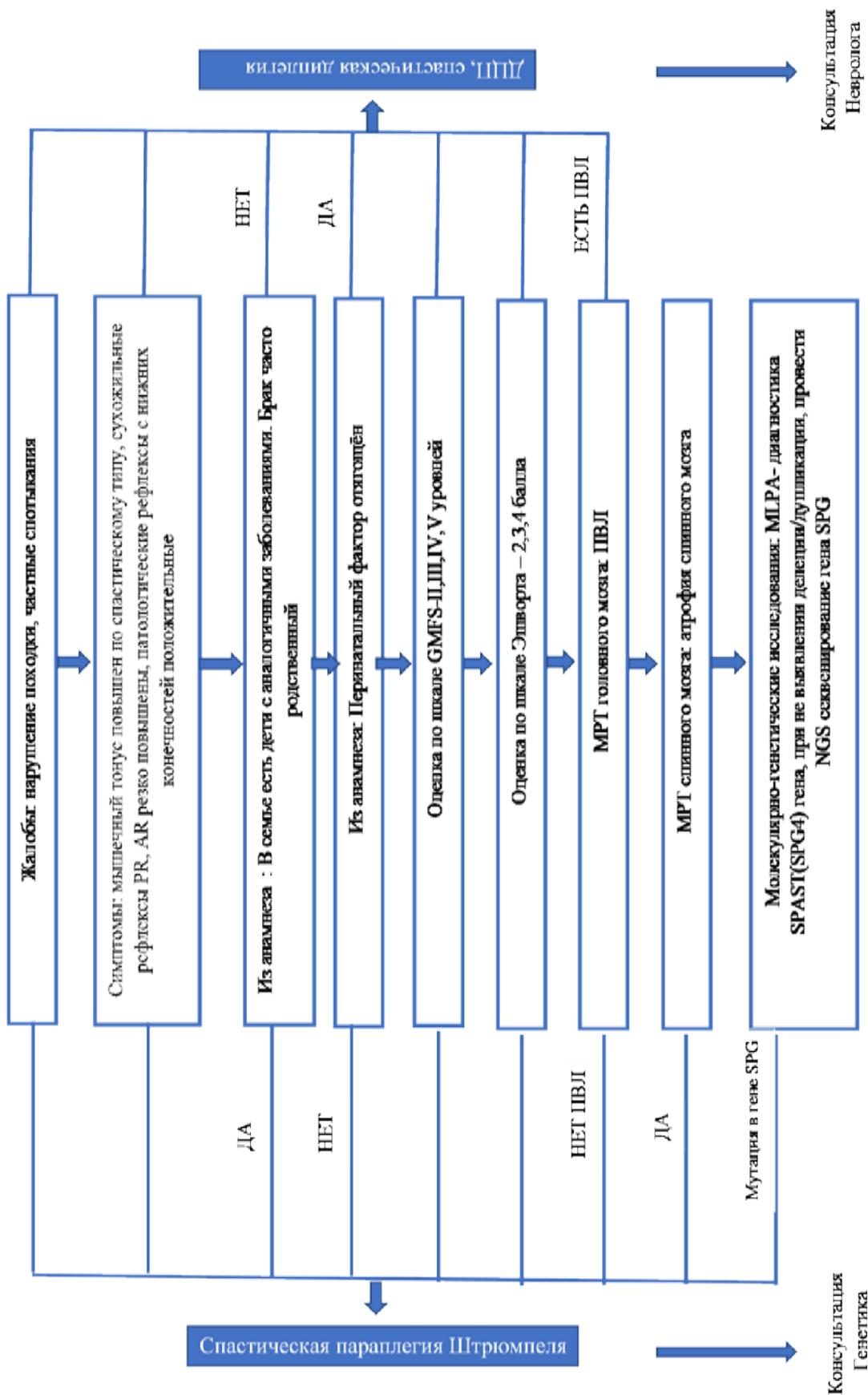
Анализ клинико-молекулярно-генетических особенностей НСП среди больных, позволил разработать критерии ранней диагностики НСП (табл.13), позволяющий диагностировать данное заболевание на ранних этапах. Согласно критериям эффективности применения алгоритма диагностики НСП у детей нами было установлено, что в основной группе наблюдалось достоверное укорочение сроков диагностики в 2,8 раза ($P < 0,05$), так в основной группе среднее количество затраченных дней составило $10,6 \pm 0,39$ дня, тогда как в группе сравнения сроки диагностики в среднем составили $29,3 \pm 0,88$ дня.

В результате полученных данных нами был разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики спастической параплегии Штрюмпеля с ДЦП спастической диплегии (рис.3). Разработанный алгоритм диагностики будет способствовать провести дифференциальную диагностику НСП Штрюмпеля и ДЦП с целью проведения адекватной терапии. Своевременное начало лечения данных патологий увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни больных с НСП Штрюмпеля.

Критерии диагностики НСП

Специалист	Методы диагностики	Цель проведения исследования
Невролог	Неврологический осмотр	Нижний спастический парализ, периферическая полинейропатия; дизартрия и/или дисфагия, императивные позывы/задержка мочеиспускания
Генетик	MLPA исследования для выявления крупных делеции SPG4 гена. В случаи отсутствия делеции рекомендовано полногеномное NGS секвенирования	Детекция мутации и полиморфизмы в гене SPG
Врач функциональной диагностики	ЭНМГ	Снижение скорости проведения импульса по сенсорным и моторным волокнам, а также амплитуды М-ответа дистальных отделов периферических нервов нижних конечностей
	ЭЭГ	Эпилептиформная активность
Врач-рентгенолог	МРТ головного мозга	Истончение (гипоплазия) мозолистого тела, изменения перивентрикулярного белого вещества больших полушарий головного мозга, дегенерация проводящих путей мозжечка, уменьшение числа нейронов моторной зоны коры, глиоз пирамидных трактов на уровне ствола мозга
	МРТ спинного мозга	Глиальное перерождение пирамидных трактов передних и боковых столбов грудных и поясничных сегментов спинного мозга, а также атрофические процессы в передних рогах
Офтальмолог	Офтальмологический осмотр	Наличие косоглазия или катаракты
Отоневролог	Субъективная оценка слуха, тональная аудиометрия,	При осложненных формах, исключить тугоухости
Нейропсихолог	Нейропсихологическое тестирования	Когнитивные расстройства

Алгоритм ранней дифференциальной диагностики спастической параплегии Штрюмпеля с ДЦП спастической диплегии.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Анамнестические данные свидетельствуют о более благоприятном течении беременности (OR=12,9; 95% CI: 5,46-30,52; P < 0.0001), родов (OR=9,5; 95% CI: 4,45-20,58; P < 0.0001) и перинатального периода у пациентов с НСП.

2. Дифференциально-диагностическим критерием НСП является стопа Фридрейха (OR=218,3; 95% CI: 13,1-3644,4; P=0,0002); у детей с ДЦП - контрактура голеностопного сустава (OR=0.25; 95% CI: 0.11-0.57; P=0,0009). С возрастом у детей с НСП выявлено значимое ухудшение моторных функций (OR=65.1; 95% CI: 13.2-21.4; P <0.0001), спастичности (OR=27.0; 95% CI:3.0-240.1; P = 0.0031), мышечной силы (OR=13.4; 95% CI:4.4-40.3;P < 0.0001). Для детей с НСП отмечается более сохраненный интеллект по сравнению с детьми с ДЦП (OR=6.6909; 95% CI: 1.94-23.0; P = 0.0026).

3. Как диагностический критерий при МРТ обследовании для НСП характерным оказалась гипогенезия мозолистого тела (OR=4,6; 95% CI:1,4-15,3; P=0,0121), для ДЦП - перивентрикулярная лейкомалация (OR=0.01; 95% CI: 0.001-0.08; P < 0.0001) и наличие небольших участков глиоза перивентрикулярного белого вещества у задних рогов боковых желудочков (OR=0.1; 95% CI: 0.02-0.54; P = 0.0060).

4. Обнаружена мутация de novo в интронной зоне c.1617-105T>C гена SPAST у 2 больных с НПС, рожденных в родственных браках, не связанных с родством друг с другом в гомозиготном состоянии со схожими клиническими проявлениями. Обнаруженная мутация в гене SUPT16H (SUPT16H_c. G931T/p. E311X) приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний с аномалиями в мозолистом теле, в том числе и НСП.

5. Разработан алгоритм и критерии ранней дифференциальной диагностики НСП Штрюмпеля и ДЦП с целью проведения адекватной терапии.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE CENTER FOR DEVELOPMENT OF
PROFESSIONAL QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

OKILJONOVA NIGORAKHON ABDULAZIZOVNA

**CLINICAL-PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF SHTRUMPEL'S
SPASTIC PARAPLEGIA, ISSUES OF DIAGNOSTIC OPTIMIZATION**

14.00.13 – Neurology

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

TASHKENT – 2023

The theme of the doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2020.2.PhD/Tib1335.

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

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tipme.uz and on the website of "ZiyoNet" Informational and Educational Portal at www.ziyo.net.uz.

Scientific supervisor: **Omonova Umida Tulkinovna,**
doctor of medicine, docent

Official opponents: **Shamansurov Shaanvar Shamuratovich,**
doctor of medicine, professor

Jurabekova Aziza Takhirovna,
doctor of medicine, professor

Leading organization: **Tashkent medical academy**

The defence of the doctoral dissertation will be held on «___» _____ 2023, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at the Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-268-17-44; e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (registered under No.____) Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-268-17-44.

The abstract of the dissertation was distributed on «_____» _____ 2023.
(Registry record No. _____ dated «_____» _____ 2023)

Kh.A. Akilov,
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medicine, Professor

N.N. Ubaydullaeva,
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Associate Professor

B.G. Gafurov,
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific
Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: to identify the clinical and paraclinical features of Shtrumpel's spastic paraplegia, with the development of proposals and recommendations for improving the methods of early diagnosis.

The tasks of the research are:

to conduct a comparative analysis of anamnestic indicators in patients with NSP and cerebral palsy, spastic diplegia with the identification of significant risk factors;

to evaluate clinical and neurological characteristics in patients with Strümpel's disease in a comparative aspect with cerebral palsy, spastic diplegia;

to identify structural differences in patients with Strümpel's disease and cerebral palsy, spastic diplegia during paraclinical studies;

to determine SPG gene polymorphisms in children with Strümpel's spastic paraplegia based on genetic analysis;

optimize and put into practice the algorithm for early differential diagnosis of Strümpel's disease with cerebral palsy, spastic diplegia;

The object of the research were 95 patients with NSP who applied to the Department of Medical Genetic Counseling of the Republican Center "Screening of Mother and Child" and patients in the amount of 58 children from 3 to 18 years old made up a comparison group with a diagnosis of cerebral palsy with spastic diplegia, who applied to the polyclinic of the Republican children's psychoneurological hospital named after. U.K. Kurbanov, as well as the control group consisted of 30 healthy children.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time in children with hereditary spastic paraplegia, a correlation was found between motor activity, spasticity and muscle strength, and the age of patients, and an inverse correlation was found in children with cerebral palsy;

for the first time in children with hereditary spastic paraplegia, pathogenic autosomal dominant mutations (chr2:32369901CAT>C VA c.1617-105 T>C) were detected by exome clinical sequencing in the intron region of the SPG4 gene on chromosome 15;

for the first time, a joint course of complicated forms of spastic paraplegia with a mutation of the SUPT16H gene (SUPT16H_c. G931T/p. E311X) in patients with anomaly of the corpus callosum of the brain was proved for the first time;

for the first time in children born from consanguineous marriages, the early detection of autosomal recessive deletions/duplications of hereditary spastic paraplegia was optimized using Next Gen Sequencing.

Implementation of research results. According to the conclusion of the Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 03/620 dated May 25, 2023 (letter No. 03/552 of the Tashkent Pediatric Medical Institute of the Ministry of Health on the introduction of scientific innovations in other healthcare institutions was sent on March 18, 2022): the first scientific novelty. The essence of scientific novelty: in children with Strümpel's hereditary spastic paraplegia, a

correlation was found between motor activity, muscle spasticity and strength, a correlation between the age of patients and an inverse correlation in children with cerebral palsy. Significance of scientific novelty: the clinical effectiveness of the Ashworth, MRS, GMFSC scales has been proven in the comparative assessment of motor activity in patients with Strümpel's spastic paraplegia; patients with limited motor activity, spastic increased muscle tone were compared and diagnosed in a timely manner according to the above scales and referred to institutions capable of providing the necessary rehabilitation measures, which led to a decrease in observed complications.

The social effectiveness of scientific innovation is as follows: the use of the proposed algorithms and an integrated approach have improved the quality of early diagnosis and treatment of patients with spastic paraplegia.

The economic efficiency of scientific novelty consists of: 1) Early clinical diagnosis of Strümpel's hereditary spastic paraplegia was carried out using scales, with motor activity, muscle spasticity and strength, the presence of a correlation between the age of patients and an inverse correlation in children with cerebral palsy, which did not use other additional tests. 2) For the early diagnosis of hereditary spastic paraplegia, it is determined not only by neurologists, but also by geneticists and orthopedists, i.e., there is no need for doctors with special qualifications, and savings are achieved due to the fact that there is no need to train new personnel at excessive costs. Conclusion: in children with spastic paraplegia, a requirement has been developed for comparative diagnostics in early childhood to confirm or exclude Strümpel's hereditary spastic paraplegia, which made it possible to save budget funds by 54,000 soums and extra-budgetary funds by 18,000 soums at an expense per 1 patient. Expanded use of scientific novelty: A letter from the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 03/552 dated March 18, 2022 was sent to the Ministry of Health on the topic "Clinical and paraclinical characteristics of Shtrumpel's spastic paraplegia, issues of improving diagnostics" for the introduction of scientific innovations in other healthcare institutions. second scientific novelty. The essence of the scientific innovation: Pathogenic autosomal dominant mutations (chr2:32369901CAT>C and c.1617-105 T>S) in the intron region of the SPG4 gene on chromosome 15 were detected in children with hereditary spastic paraplegia by clinical exome sequencing;

Significance of scientific novelty: assessment of the spectrum of polymorphisms in the SPG4 gene in patients, detection of mutations in the SPG4 gene by clinical sequencing, molecular genetic study of the SPG4 gene has improved the management and treatment of patients with hereditary spastic paraplegia, recommendations for families suffering from this disease, medical genetics helped transform the advisory system into a single system. The introduction of scientific novelty in the clinical hospital of the Tashkent Pediatric Medical Institute dated 03/01/2022 No. 31 and U.K. Kurbanov Republican Children's Psychiatric Hospital was put into operation by order No. 55 dated 03/11/2022. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the inefficiency of using the method of multiplex ligase-dependent amplification in

autosomal recessive type has been proven diseases in consanguineous patients with hereditary spastic paraplegia, the use of direct sequencing in the SPG gene has been proven to increase the efficiency of diagnosis in 72% of cases, the proposal of step-by-step diagnostics, the use of algorithms and an integrated approach have improved the quality of early diagnosis and treatment of patients with hereditary spastic paraplegia. The economic efficiency of scientific novelty: the analysis of clinical and molecular genetic features of hereditary spastic paraplegia in patients has made it possible to develop criteria for early diagnosis of the disease, allowing to identify the disease at an early stage. By criteria for the effectiveness of the algorithm for diagnosing Strümpel's hereditary spastic paraplegia in children, it was noted that the time of diagnosis in the main group was significantly reduced by 2.8 times ($R < 0.05$), therefore, the average number of days spent at the time of diagnosis in the main group was 10.6 ± 0.39 days, the average time of diagnosis in the comparison group was 29.3 ± 0.88 days; Conclusion: the stage-by-stage correct organization of diagnostic measures in the tactics of managing patients with Strümpel's spastic paraplegia led to the early detection of such observed complications, such as polyneuropathy - 3.15%, convulsions - 5.2%, inability to control the activity of small pelvic organs - 4.4%, as well as heel deformities in 64% of patients. sums and extrabudgetary funds for 43,000 soums at the expense of 1 patient. Expanded use of scientific novelty: Letter from the Tashkent Pediatric Medical Institute dated March 18, 2022 No. 03/552 to the Ministry of Health on the topic "Clinical and paraclinical characteristics of spastic Strümpel's paraplegia, issues of improving diagnostics" for the introduction of scientific innovations to other healthcare institutions. The third scientific novelty. The essence of the scientific innovation: it has been proven that the SUPT16H (SUPT16H_s. G931T/r. E311X) gene mutation occurs in complicated forms of hereditary spastic paraplegia (impaired mental and intellectual development) in a patient with a cerebral-parietal anomaly of the body;

Significance of scientific novelty: Early detection of the SUPT16H gene mutation (SUPT16H_s. G931T/r. E311X) in Strümpel's hereditary spastic paraplegia made it possible to promptly identify mental and intellectual development disorders observed in complicated forms of the disease and initiate adequate therapeutic measures. in time to prevent the deterioration of the level of mental retardation. Implementation of scientific innovation: Order No. 31 dated 03/01/2022 on the clinical hospital of the Tashkent Pediatric Medical Institute and U.K. Kurbanova Republican Children's Psychiatric Hospital was put into action by order No. 55 of 03/11/2022. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: early detection of the SUPT16H gene mutation (SUPT16H_s. G931T/r. E311X) in Strümpel's hereditary spastic paraplegia made it possible to identify mental and intellectual development disorders observed in complicated forms of the disease, timely adequate treatment to eliminate the degree of mental retardation, the beginning of the measures prevented the observation of gross complications. Early and correct detection of mental retardation in complicated forms of hereditary spastic paraplegia allowed to improve the quality of treatment.

The economic efficiency of scientific novelty is as follows: 1) early diagnosis of mental disorders and mental retardation in complicated forms of Shtrumpel's hereditary spastic paraplegia in children, timely rehabilitation and disability prevention measures are provided. 2) as part of the provision of social and rehabilitation assistance to patients and their families with patients with hereditary spastic Strümpel's paraplegia managed to increase socio-economic efficiency, expressed in improving the quality of life and improve the quality of life of patients. Conclusion: the development and practical application of measures for the early diagnosis of mental disorders and mental retardation in complicated forms of Strümpel's hereditary spastic paraplegia in children made it possible to save budget funds by 72,000 soums and extra-budgetary funds by 27,000 soums at the expense of 1 patient.

Expanded use of scientific novelty: Letter from the Tashkent Pediatric Medical Institute dated March 18, 2022, No. 03/552 to the Ministry of Health on the topic "Clinical and paraclinical characteristics of Shtrumpel's spastic paraplegia, issues of improving diagnostics" to introduce scientific novelty to other healthcare institutions. The fourth scientific novelty. The essence of scientific novelty: improved on the basis of early detection of autosomal recessive deletions / duplications of hereditary spastic paraplegia by Next Gen Sequencing in consanguineous children;

The significance of scientific novelty: the identification of clinical and genetic correlation, molecular genetic study of the SPG4 gene improved the management and treatment of patients with hereditary spastic paraplegia, the recommendations made it possible to prevent the rebirth of disabled children in families suffering from this disease. Introduction of scientific novelty: Order No. 31 of 03/01/2022 on the clinical hospital of the Tashkent Pediatric Medical Institute and U.K. Kurbanov Republican Children's Psychiatric Hospital was put into operation by order No. 55 dated 03/11/2022.

The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the application of the results obtained from the early detection of autosomal recessive deletions / duplications of hereditary spastic paraplegia by the Next Gen Sequencing method in children born from closely related marriages, within the framework of the provision of social and rehabilitation support for patients and members of their families, patients hereditary spastic paraplegia allowed to increase socio-economic efficiency, expressed in improving the quality of life and improving the quality of life sick. As a result of the data obtained, an algorithm for the early differential diagnosis of Strümpel's and BCF's spastic paraplegia was developed. The developed diagnostic algorithm has improved the quality of differential diagnosis of Strumpel's spastic paraplegia and cerebral palsy in order to provide adequate therapy. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: 1) in accordance with the criteria for the effectiveness of the algorithm for early diagnosis of Shtrumpel's spastic paraplegia in children, reduction in the time of diagnosis by 2.8 times, while the average number of days spent on diagnosis in the main group was 10.6 ± 0.39 days, for comparison, the average duration of diagnosis

in the group 29.3 ± 0.88 was a day. 2) The developed diagnostic algorithm increased the efficiency of comparative diagnosis and early diagnosis of Strumpel's hereditary spastic paraplegia and cerebral palsy by 44% to ensure adequate therapy.

Conclusion: the use of algorithms and criteria for comparative diagnosis in patients with hereditary spastic paraplegia Shryumpel allowed to save budget funds by 68,000 soums and extra-budgetary funds by 24,000 soums at the expense of 1 patient. Expanded use of scientific novelty: Letter from the Tashkent Pediatric Medical Institute dated March 18, 2022, No. 03/552 to the Ministry of Health on the topic "Clinical and paraclinical characteristics of Shtrumpel's spastic paraplegia, issues of improving diagnostics" to introduce scientific novelty to other healthcare institutions. According to the conclusion of the Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 03/620 dated May 25, 2023 (letter No. 03/552 of the Tashkent Pediatric Medical Institute of the Ministry of Health on the introduction of scientific novelty in other healthcare institutions was sent on March 18, 2022).

Publication of the research results. On the topic of the dissertation, 13 scientific papers were published, including 6 journal articles, including 4 in republican and 2 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters of own research, a conclusion, a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть II; Part I)

1. Омонова У.Т., Окилжонова К.Э. Наследственная спастическая параплегия (вопросы клиники, диагностики и лечения) // Тиббиётда янги кун журнал.- Бухоро. 2019.- №23(27). – С. 3–8. (14.00.00 №22).

2. Омонова У.Т., Окилжонова Н.А., Рахимова К.Э. Наследственная спастическая параплегия Штрюмпеля, скрывающаяся под маской детского церебрального паралича: клинический пример // Тиббиётда янги кун журнал. - Бухоро. 2019.- №2(26). – С. 72–74. (14.00.00 №22).

3. Омонова У.Т., Окилжонова Н.А. Клинико-диагностические особенности наследственной спастической параплегии Штрюмпеля у детей // Биомедицина ва амалиёт журнали. – Тошкент. 2020. №4 (1).– С. 180–184. (14.00.00 №18).

4. Омонова У.Т., Окилжонова Н.А., Тухтаева Х.Б., Рашидова Х.Т., Шамсиддинова М.А., Рахимова К.Э. Клинико-анамнестическая характеристика наследственной спастической параплегии в сравнительном аспекте с детским церебральным параличом // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – Ташкент. 2022. №5.- С.6-14. (ImpactFactor: 5.682).

5. Omonova U.T., Okiljonova N.A., Boboniyazov K.K., Tukhtaeva Kh.B. Clinical and neurological characteristics of hereditary spastic paraplegia in a comparative aspect with cerebral palsy// International medical scientific journal Art of Medicine.- USA. 2022. volume 2, Issue 3, - С.360-373.(Impact factor: 7.2)

6. Omonova U.T., Okiljonova N.A. Clinical and neurological characteristics of the hereditary spastic paraplegia of the Strumpell in children // Jour of Adv Research in dynamical and control systems . – USA. 2020. Vol.12, sp. 1. – pp. 973–978. (Scopus).

7. Omonova U.T., Okiljonova N.A., Shamsiddinova M.A., Pak A.A., Rashidova Kh.T. Clinical and molecular genetic aspects of Strumpell hereditary spastik paraplegia in Uzbekistan // National journal of Neurology. Baku. 2022. №2 (22) , С. 28-34. (ImpactFactor: 8.0)

II бўлим (II часть; II part)

8. Окилжонова Н.А. Особенности неврологических расстройств при спастической параплегии Штрюмпеля у детей // «Фан, тиббиёт ва инновациялар» мавзусидаги Республика илмий-амалий онлайн конференция. 16 апрель, 2020й., Ташкент. С-217-218.

9. Окилжонова Н.А., Омонова У.Т., Босимов М.Ш. Клинико-неврологическая характеристика параплегии Штрюмпеля у детей // Материалы конференции «Актуальные проблемы Неврологии, посвященный

90- летию академика Н.М. Маджидова » Журнал Неврология №4 (80) 2019,Ташкент. С-159.

10. Омонова У.Т., Окилжонова Н.А., Тухтаева Х.Б. Клинико-генеалогические особенности наследственной спастической параплегии Штрюмпеля у детей // Материалы международной конференции “Современные проблемы неврологии” Журнал Неврология №4 (84) 2020 , Ташкент. С- 151.

11. Омонова У.Т., Окилжонова Н.А., Шамсиддинова М.А., Клинические и молекулярно-генетические аспекты наследственной спастической параплегии Штрюмпеля // Роль женщин в достижении целей устойчивого развития / Материалы международной научно-практической конференции I-книгаТашкент. 25 ноября, 2022 г. С-24-25 бет.

12. Омонова У.Т., Окилжонова Н.А., Тухтаева Х.Б., Рашидова Х.Т., Клинические-генетические аспекты наследственной спастической параплегии у детей // Европа, наука и мы // Praha, Czech republic, 2022 г. С-22-24.

13. Omonova U.T.,Okiljonova N.A., Rashidova KH.T., Cocuklarda kalitsal spastik paraplejinin klinik ve genetic yonleri // Erciyes Pediatri Akademisi Kongresi ve Uluslararası Katılımlı Erciyes Turk Dunyasi Cocuk Norolojisi Kongresi / Sabanci kultur Merkezi, Kayseri 15-19 mart 2023 y. С 58/525.

14. Омонова У.Т., Окилжонова Н.А. “ Штрюмпел спастик параплегияси ва болалар церебрал фалажининг спастик диплегик турини эрта ва дифференциал диагностика қилиш учун дастур” ЭХМ дастур, DGU 17346

15. Омонова У.Т., Окилжонова Н.А. “Алгоритм диагностики наследственной спастической параплегии Штрюмпеля” Услугий қўлланма. 2022 й., Тошкент. 27 бет.

Автореферат «Ўзбекистон» нашриёт-матбаа ижодий уйи таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 28/23.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.