

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ЁДГАРОВА УМИДА ГАЙБУЛЛОЕВНА

БЕЗОВТА ОЁҚЛАР СИНДРОМИ: КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ
РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМЛАРИ, ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctoral (DSc)

Ёдгарова Умида Гайбуллоевна

Безовта оёқлар синдроми: клиник-биокимёвий ривожланиш
механизмлари, таъхислаш ва даволашни оптималлаштириш 3

Ёдгарова Умида Гайбуллоевна

Синдром беспокойных ног: клиничко-биохимические механизмы
развития, оптимизация диагностики и терапии 27

Yodgarova Umida Gaybulloevna

Restless legs syndrome: clinical and biochemical mechanisms of
development, optimization of diagnosis and therapy..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 57

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ЁДГАРОВА УМИДА ГАЙБУЛЛОЕВНА

БЕЗОВТА ОЁҚЛАР СИНДРОМИ: КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ
РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМЛАРИ, ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.3.DSc/Tib852 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий консультант:

Раимова Малика Муҳамеджановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Садикова Гулчехра Кабуловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мирджураев Элбек Миршавкатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдуллаева Наргиза Нурмаатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

С.Ж. Асфандиёр номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99871) 214-82-90), e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____-рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс (+99871) 214-82-90).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Ж. Матмуродов

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

Р.Б. Азизова

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

Д.К. Хайдарова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертациясига аннотация)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда безовта оёқлар синдроми (БОС) тўлиқ ўрганилмаган, патогенези кўп омилли ва клиник тасвири турлича намоён бўлувчи неврологик бузилиш ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра «...дунё бўйлаб неврологик касалликлардан 3 млрдга яқин одам азият чекади ва улар 10 % га яқини безовта оёқлар синдроми билан касалланган беморлар ҳисобланади...».¹ Безовта оёқлар синдромининг аҳоли орасида учраш частотаси 2% дан 15% гача ўзгариб туради. АҚШ да ўрта ёшлиларинг 3% ида, Германия, Франция, Буюк Британия, Испанияда эса 11,1% ида безовта оёқлар синдроми мавжудлиги ва уларнинг ҳаёт сифати кескин ёмонлашгани аниқланган. Шундай қилиб, безовта оёқлар синдроми ташхисоти замонавий неврологияда мураккаб муаммо бўлиб қолмоқда ва долзарблиги муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда безовта оёқлар синдромини эрта ташхислаш, хавф омилларини аниқлаш ва индивидуаллаштирилган терапевтик ёндашувни шакллантириш йўналишида илмий тадқиқотлар фаол олиб борилмоқда. Безовта оёқлар синдромини ўз вақтида аниқлаш уйқу сифатини яхшилаш, депрессив ҳолатларни бартараф этиш ҳамда беморнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини беради. Шу муносабат билан безовта оёқлар синдроми нинг патогенетик механизмини чуқур ўрганиш, унинг ривожланишига таъсир қилувчи биомаркерларни баҳолаш, касалликнинг клиник-кўрсаткичларига боғлиқ ҳолда индивидуаллаштирилган даво услубларини ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг долзарб вазифаларидан бири бўлиб, илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда. Шу каби тадқиқотлар натижасида, безовта оёқлар синдроми учун биомаркёрларга асосланган диагностика алгоритмларини ишлаб чиқиш, касалликнинг динамикасини баҳолаш ва даволашни индивидуаллаштириш имконини берувчи оқилона ва самарали ёндашувлар шакллантирилмоқда.

Мамлакатимизда тиббий ёрдамни янада ривожлантириш, тиббиёт тизимини жаҳон стандартлари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни эрта ташхислаш, самарали даволаш, олдини олиш ва асоратларини камайтиришга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда безовта оёқлар синдромини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий ёрдам даражасини янги поғонага кўтариш учун аҳоли ўртасида профилактика чора тадбирларини олиб боришга қаратилган илмий тадқиқотларни ўтказиш мақсадга мувофиқ.

¹ <https://www.who.int/news/item/14-03-2024-over-1-in-3-people-affected-by-neurological-conditions--the-leading-cause-of-illness-and-disability-worldwide>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2021 йил 5 майдаги ПФ-6221-сон «Тиббиёт ходимлари потенциални ошириш учун зарурий шароитларни яратиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохатларни босқичли давом эттириш тўғрисида», 2003 йил 26 февралдаги ПФ-3214-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини келгусида ислох қилиш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2021 йил 28 июлидаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасидаги ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимларини келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни келгусида ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³.

Безовта оёқлар синдромини клиник-биокимёвий ривожланиш механизмлари, таъхислаш ва даволашни оптималлаштиришни ўрганишга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Harvard Medical School, University of Toronto, University of Bologna, Seoul National University, Johns Hopkins University, University of Melbourne (АҚШ, Канада, Италия, Корея, Австралия); Роберт Koch Institute, National Institute of Health (Германия, АҚШ); Тошкент давлат стоматология институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

БОС ёш ва жинс ҳамда патогенетик хусусиятлари, диагностика, даволашни яхшилаш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: БОСнинг ёш ва жинс хусусиятларини ўрганиш, қўшимча касалликлар билан боғлиқлигини таҳлил қилинган (Harvard Medical School, University of Toronto); қон биомаркёрларининг даражасини ва уларнинг клиник симптомлар билан боғлиқлиги аниқланган (Robert Koch Institute, National Institute of Health); уйқу бузилишлари, ҳаёт сифати ва психоэмоционал ҳолат ўзгаришларини таҳлил қилинган (Seoul National University, University of Melbourne)); БОСнинг уйқу архитектураси, эмоционал ҳолат ва ҳаёт сифатига таъсирини нейropsихологик жиҳатдан таҳлил қилган (Johns Hopkins University, University of Bologna, Cambridge University)); ропинирол ва габапентиннинг самарадорлиги ўрганилган (Seoul National University);

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: pubmed.ncbi.nih.gov, cyberleninka.ru, www.goethe-university-frankfurt.de, www.utexas.edu, ubc.ca, www.berkeley.edu, www.uark.edu, www.virginia.edu, www.pitt.edu, www.ncl.ac.uk, www.uio.no/english, www.useoul.edu, www.pkuf.org, www.gematologiya.uz.

БОСнинг клиник ва нейрофизиологик жиҳатлари ўрганилган (Қозон давлат тиббиёт академияси)); БОС нинг клиник характеристикаси ва турли шакллари дифференциал даволаш (Сеченова университети)); БОСнинг этиопатогенетик жиҳатлари ўрганилган (Тошкент давлат стоматология институти)), жумладан, куйидаги йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: БОСда қон биомаркерларининг индивидуал ўзгаришларини баҳолаш, қоннинг микроциркулятор хусусиятларини ва темир алмашинувининг ролини ўрганиш; БОС билан касалланган беморларда уйқу сифатининг бузилишлари ҳамда уйқу билан боғлиқ биокимёвий кўрсаткичларнинг динамикасини таҳлил қилиш; БОСда интерлейкин-6, гипоксия-индуцирловчи фактор-1 (HIF-1) ва васкуляр эндотелиал ўсиш фактори (VEGF) каби биомаркерларнинг қондаги даражалари ва уларнинг клиник симптомлар билан боғлиқлигини аниқлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўтказилган илмий тадқиқотлар таҳлилида аниқландики, БОСнинг патогенези, клиник намоён бўлиши ҳамда даволашда ёш ва жинсий ўзига хосликларни ҳисобга олиш муҳим аҳамиятга эга. Эркаklar ва аёллар организмнинг физиологик хусусиятлари ҳамда гормонал ҳолати БОС симптомларининг оғирлиги ва ривожланишига таъсир кўрсатади (Trenkwalder et al., 2016; Garcia-Borreguero et al., 2017). Шунингдек, турли ёшдаги (ўрта ёш, кекса ва нуроний) одамларда темир танқислиги, қон айланиш тизими ўзгаришлари ва қон-томирлар гипоксик ҳолатлари БОСнинг патогенезида муҳим рол ўйнайди (Allen R.P. et al., 2014; Högl et al., 2020).

Ҳозирги вақтда тадқиқотчиларнинг асосий эътибори марказий ва периферик дофаминергик тизим ҳамда темир моддаси алмашинувига қаратилган. Улар БОС ривожланишида асосий этиопатогенетик рол ўйнайди. Шу билан бирга, марказий нейроиммун тизимдаги яллиғланиш омиллари ва оксидловчи стресс ҳам патогенетик жараёнларда иштирок этади (Winkelmann et al., 2007; Trenkwalder et al., 2016). Замонавий тадқиқотлар натижаларида интерлейкин-6 (IL-6), гипоксия-индуцирловчи фактор-1 (HIF-1) ва васкуляр эндотелиал ўсиш фактори (VEGF) каби биомаркерларнинг БОС билан боғлиқлиги кўрсатилган (Heidari et al., 2017; Allen R.P. et al., 2021).

БОС патогенезида дофамин рецепторлари сигнал узатиш тизими бузилишлари, темирнинг тўқималарда тақсимланиши ва қон-томир эндотелийси функцияси бузилишлари алоҳида аҳамиятга эга. Эндотелий яллиғланиш жараёнларини, тромбоцитлар агрегациясини ва қон томир деворларининг реактивлигини бошқариб, БОС билан боғлиқ уйқу бузилишларини ҳам яхшиланади (Yang et al., 2017; Heidari et al., 2019).

Ўзбекистонда ҳам БОСнинг патогенези ва клиник хусусиятлари бўйича қатор тадқиқотлар олиб борилган. Хусусан, БОС этиопатогенетик хусусиятлари, уйқу сифатининг ёмонлашиши ва ҳаёт сифати кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликлар ўрганилган (Ёдгарова У.Г., Раимова М.М., 2022;). Аммо, ҳозирги кунга қадар БОСни жинсий ва ёш хусусиятлари бўйича фарқлаб ўрганиш, шунингдек, аёллар ва эркаklarда фармакотерапевтик стратегияларни индивидуаллаштириш етарли даражада қамраб олинмаган.

Шундай қилиб, ҳозирги вақтга қадар безовта оёқлар синдромини даволашда асосан бошқа касалликлар учун ишлаб чиқилган препаратлардан фойдаланилади.

Бироқ, бу дори воситалари БОСни даволашда клиник жиҳатдан тўлиқ тасдиқланган далиллар базасига эга эмас ва уларнинг самарадорлиги бўйича кенг қўламли клиник синовлар ўтказилмаган. БОСнинг турли клиник шакллари учун қайси дори воситаси устун эканлиги ҳақида аниқ ва етарли маълумотлар мавжуд эмас. Шу сабабли ҳам гипоксик, яллиғланиш, гормонал биомаркерлари ўзгаришларини ҳисобга олган ҳолда, БОСнинг турли ёш ва жинсий хусусиятларига йўналтирилган замонавий даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш талаб этилади. Шунинг учун БОС шаклларини ўрганиш, дифференциал ташхис қўйиш ва индивидуал ёндашувни ишлаб чиқиш бугунги кунда долзарб муаммо ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011900252 «Безовта оёқлар синдромининг клиник-патогенетик жиҳатлари» (2019-2024 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади безовта оёқлар синдроми ривожланишининг клиник-биокимёвий хусусиятларини ўрганиш, ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

безовта оёқлар синдромини турли ёш ва жинсга боғлиқ ҳолда ўзига хос хусусиятларини ўрганиш ҳамда хавф омилларини баҳолаш;

клиник турига қараб безовта оёқлар синдромининг клиник-неврологик ва нейрпсихологик хусусиятларининг қиёсий таҳлил қилиш;

НIF-1, VEGF, IL-6 каби қон биомаркерларининг касалликнинг клиник турини ҳисобга олган ҳолда безовта оёқлар синдроми ривожланишидаги патогенетик аҳамиятини баҳолаш;

безовта оёқлар синдроми синдромининг клиник-лаборатория маълумотлари ва нейрпсихологик кўрсаткич натижалари ўртасидаги корреляцион боғлиқликни баҳолаш;

безовта оёқлар синдромининг клиник-лаборатор ва нейрпсихологик маълумотлар натижаларига асосланиб прогрессия хавфини кўрсатадиган комплекс шкала ишлаб чиқиш;

идиопатик ва симптоматик безовта оёқлар синдроми билан хасталанган турли жинсдаги беморларда касаллик биомаркерларининг турли терапевтик ёндашувлар жараёнида ўзгаришини таҳлил қилиш орқали индивидуаллаштирилган даволаш ишлаб чиқиш, унинг қисқа ва узоқ муддатли самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 18 ёшдан 84 ёшгача бўлган 176 нафар беморлар бўлиб, улар икки гуруҳга бўлинган: биринчи гуруҳни 51 нафар идиопатик БОС, иккинчи гуруҳни 125 нафар симптоматик БОС беморлар ташкил этган. Назорат гуруҳига худди шу ёш ва жинсда бўлган, амалий жиҳатдан соғлом 20 нафар шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида идиопатик ва симптоматик БОСдаги клиник-неврологик, биокимёвий, иммунологик ва гормонал бузилишлар жараёнини ўрганиш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда БОСнинг клиник-биокимёвий ривожланиш механизмларини БОСнинг клиник турига, ёш ва жинсга кўра баҳолаш учун клиник-неврологик, нейропсихологик (IRLS, PSQI, BDI, RLS-QoL шкалалари), умумий қон ва умумий сийдик таҳлили, қон биокимёвий таҳлили (креатинин, мочевино, қондаги қанд, гликирланган глюкоза, витамин Д, витамин В12, фолат кислота, калций, магний) ва тиреоид гормонлар (ТТГ, Т4,Т3) миқдорини аниқлаш усуллари, VEGF, HIF-1, IL-6 ва натижаларга статистик ишлов берувчи аналитик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

безовта оёқлар синдромининг клиник намоён бўлишида ёш ва жинсга хос хусусиятлар, темир танқислиги, ирсият, қандли диабет, буйрак етишмовчилиги, тиреоид гормонлар дисбаланси каби хавф омилларининг допаминергик ҳамда метаболитик механизмларга таъсир этишининг клиник-патогенетик аҳамияти илмий жиҳатдан асосланган;

IL-6, HIF-1, VEGF, тиреотроп гормон (ТТГ), ферритин, Д витамини миқдорларининг яллиғланиш, гипоксия ва моддалар алмашинуви жараёнлари билан боғлиқ равишда безовта оёқлар синдроми бўлган беморларда сезиларли ўзгариши, ушбу кўрсаткичларнинг касалликни эрта аниқлаш ҳамда прогнозлашда биомаркёр сифатида фойдаланиш имконияти мавжудлиги исботланган;

IRLS, PSQI, BDI ва RLS-QoL шкалаларининг ROC-таҳлил орқали юқори сезгирлик ва махсуслиги ҳамда ушбу шкалалар безовта оёқлар синдроми белгилари, уйқу бузилиши, депрессия ва ҳаёт сифати ҳолатини баҳолашда самарадорлиги исботланган;

тиреоид гормонлари (ТТГ, Т3, Т4), IL-6, HIF-1, VEGF, ферритин, Д витамини ҳамда нейропсихологик кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро корреляцион боғлиқликни баҳолаш орқали IL-6, HIF-1, VEGF даражасининг ортиши уйқу бузилиши ва депрессия белгиларининг кучайиши билан тўғри юқори корреляция, ферритин, Д витамини миқдорининг камайиши мазкур ҳолатлар билан тескари юқори корреляция, ТТГ, Т3/Т4 даражалари ўртасида ўзаро тўғри боғлиқлик мавжудлиги исботланган;

безовта оёқлар синдромининг прогрессия хавфини баҳолаш мақсадида клиник, биокимёвий ва нейропсихологик кўрсаткичлар асосида ишлаб чиқилган махсус комплекс прогностик шкала синдромнинг кечиши, оғирлик даражаси ҳамда прогнозини баҳолашда қўлланилиши мумкин бўлган амалиётга йўналтирилган диагностик восита сифатида юқори клиник қиймати мавжудлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

безовта оёқлар синдроми ривожланиш хавфини баҳолаш учун клиник, лаборатор кўрсаткичларга асосланган комплекс диагностик алгоритм ишлаб чиқилган;

IRLS, PSQI, BDI и RLS-QoL шкалалари безовта оёқлар синдромини эрта клиник босқичда аниқлашда ишончли баҳолаш воситаси сифатида амалиётда қўллаш тавсия этилган;

клиник ва биокимёвий кўрсаткичларга асосланган ҳолда ишлаб чиқилган БОС хавфини баҳолашга мўлжалланган комплекс балл шкаласи хавф гуруҳларини стратификация қилиш ва скрининг тадбирларида қўллаш тавсия қилинган;

безовта оёқлар синдромини даволашда патогенетик механизмларни ҳисобга олган ҳолда терапиянинг самарадорлигини оширишга қаратилган индивидуаллаштирилган ёндашув асосида терапевтик алгоритм ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган объектив клиник, неврологик, лаборатор усуллар ва статистик усуллар асосида БОСнинг клиник-биокимёвий ривожланиш механизмлари, ташхислаш ва даволашни касалликнинг турига, беморларнинг жинс ва ёш хусусиятларига кўра баҳолашнинг ўзига ҳослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулосалар ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти безовта оёқлар синдроми билан оғриган беморларда IL-6, HIF-1, VEGF, ферритин, тиреоид гормонлар ва витамин-минерал моддаларнинг БОС патогенезидаги механизмлари ва RLS, PSQI, BDI каби шкалаларнинг қўлланилишининг клиник аҳамияти, БОС симптомларининг оғирлиги ва биомаркер даражалари ўртасида корреляция, жинс хусусиятларининг терапевтик жавобдаги ўрни илмий жиҳатдан очиқ берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган тавсияларни жорий этиш орқали безовта оёқлар синдроми билан касалланган беморларни ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш, шунингдек, бирламчи бўғин шифокорларига юқори хавфли беморларни эрта аниқлаш ва саралаш имконини берувчи прогностик шкаладан фойдаланиш орқали махсус неврологик ёрдам кўрсатиш даражаси ва сифатини ошириш имкони яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Безовта оёқлар синдроми: клиник-биокимёвий ривожланиш механизмлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: безовта оёқлар синдромининг клиник намоён бўлишида ёш ва жинсга ҳос хусусиятлар, темир танқислиги, ирсият, қандли диабет, буйрак етишмовчилиги, тиреоид гормонлар дисбаланси каби хавф омилларининг допаминергик ҳамда метаболик механизмларга таъсир этишининг клиник-патогенетик аҳамияти илмий жиҳатдан асосланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли қўшма кенгаш баённомаси №01-р/25 ва Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли қўшма кенгаш баённомаси №01-р/24 билан тасдиқланган «Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» ва «Персонализированная фармакотерапия у больных с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующих патологий» услубий тавсияномалар

мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф натижалари Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббий марказининг 2024-йил 20 сентябрдаги № 97 сонли, Миллий тиббиёт марказининг 2024-йил 10 сентябрдаги № 01-3/50 сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 20 мартдаги 14/22-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* безовта оёқлар синдроми учун хавф омилларини жинсга боғлиқ фарқларини ҳисобга олган ҳолда аниқлаш ва таҳлил қилиш беморларнинг жисмоний фаоллиги, уйку сифати ва руҳий ҳолатини яхшилашга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* олинган маълумотлар асосида безовта оёқлар синдромини эрта ташхислаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* ушбу илмий янгиликни безовта оёқлар синдроми билан касалланган беморларда қўллаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган;

иккинчи илмий янгилик: IL-6, HIF-1, VEGF, тиреотроп гормон (ТТГ), ферритин, Д витамини миқдорларининг яллиғланиш, гипоксия ва моддалар алмашинуви жараёнлари билан боғлиқ равишда безовта оёқлар синдроми бўлган беморларда сезиларли ўзгариши, ушбу кўрсаткичларнинг касалликни эрта аниқлаш ҳамда прогнозлашда биомаркёр сифатида фойдаланиш имконияти мавжудлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли кўшма кенгаш баённомаси №01-р/25 ва Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли кўшма кенгаш баённомаси №01-р/24 билан тасдиқланган «Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» ва «Персонализированная фармакотерапия у больных с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующих патологий» услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф натижалари Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббий марказининг 2024-йил 20 сентябрдаги № 97 сонли, Миллий тиббиёт марказининг 2024-йил 10 сентябрдаги № 01-3/50 сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 20 мартдаги 14/22-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* безовта оёқлар синдроми билан боғлиқ биомаркёрлар бўйича тақдим этилган янги маълумотлар ташхис ва даволаш самарадорлигини мониторинг қилиш учун янги усулларни ишлаб чиқиш имконини яратади. Ушбу янгилик безовта оёқлар синдромини аниқ ташхислаш, даволаш самарадорлигини баҳолаш ва беморларнинг даво жараёнини яхшилашга ижтимоий жиҳатдан катта ҳисса қўшади. *Иқтисодий самарадорлиги:* олинган маълумотлар асосида безовта оёқлар синдромини эрта ташхислаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* ушбу илмий янгиликни безовта оёқлар синдроми билан касалланган беморларда қўллаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган;

учинчи илмий янгилик: IRLS, PSQI, BDI ва RLS-QoL шкалаларининг ROC-таҳлил орқали юқори сезгирлик ва махсуслиги ҳамда ушбу шкалалар безовта оёқлар синдроми белгилари, уйку бузилиши, депрессия ва ҳаёт сифати ҳолатини

баҳолашда самарадорлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли қўшма кенгаш баённомаси №01-р/25 ва Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли қўшма кенгаш баённомаси №01-р/24 билан тасдиқланган «Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» ва «Персонализированная фармакотерапия у больных с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующих патологий» услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф натижалари Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббий марказининг 2024-йил 20 сентябрдаги № 97 сонли, Миллий тиббиёт марказининг 2024-йил 10 сентябрдаги № 01-3/50 сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 20 мартдаги 14/22-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* безовта оёқлар синдроми беморларнинг ҳаёт сифати, уйқу сифати ва психологик ҳолатига таъсир қилувчи жиддий ҳолат эканлиги илмий далиллар асосида исботланди. Тадқиқот натижалари безовта оёқлар синдроми билан оғриган беморларни қўллаб-қувватлаш бўйича комплекс дастурлар ишлаб чиқишга замин яратади. *Иқтисодий самарадорлиги:* олинган маълумотлар асосида безовта оёқлар синдромини эрта ташхислаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* ушбу илмий янгиликни безовта оёқлар синдроми билан касалланган беморларда қўллаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган; *тўртинчи илмий янгилик:* тиреоид гормонлари (ТТГ, Т3, Т4), IL-6, HIF-1, VEGF, ферритин, Д витамини ҳамда нейропсихологик кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро корреляцион боғлиқликни баҳолаш орқали IL-6, HIF-1, VEGF даражасининг ортиши уйқу бузилиши ва депрессия белгиларининг кучайиши билан тўғри юқори корреляция, ферритин, Д витамини миқдорининг камайиши мазкур ҳолатлар билан тескари юқори корреляция, ТТГ, Т3/Т4 даражалари ўртасида ўзаро тўғри боғлиқлик мавжудлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли қўшма кенгаш баённомаси №01-р/25 ва Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли қўшма кенгаш баённомаси №01-р/24 билан тасдиқланган «Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» ва «Персонализированная фармакотерапия у больных с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующих патологий» услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф натижалари Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббий марказининг 2024-йил 20 сентябрдаги № 97 сонли, Миллий тиббиёт марказининг 2024-йил 10 сентябрдаги № 01-3/50 сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 20 мартдаги 14/22-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* безовта оёқлар синдромини эрта ташхислаш ва унинг прогрессиясини олдини олишни оптималлаштирадиган прогностик мезонлар ишлаб чиқиши, касалликни бошланғич босқичда аниқлаш, даволаш тактикасини эрта белгилаш ҳамда

симптомларнинг кучайишини олдини олишга катта ижтимоий таъсир кўрсатади. *Иқтисодий самарадорлиги:* олинган маълумотлар асосида безовта оёқлар синдромини эрта ташхислаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* ушбу илмий янгиликни безовта оёқлар синдроми билан касалланган беморларда қўллаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган;

бешинчи илмий янгилик: безовта оёқлар синдромининг прогрессия хавфини баҳолаш мақсадида клиник, биокимёвий ва нейрпсихологик кўрсаткичлар асосида ишлаб чиқилган махсус комплекс прогностик шкала синдромнинг кечиши, оғирлик даражаси ҳамда прогнозини баҳолашда қўлланилиши мумкин бўлган амалиётга йўналтирилган диагностик восита сифатида юқори клиник қиймати мавжудлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли кўшма кенгаш баённомаси №01-р/25 ва Тошкент давлат стоматология институти Илмий кенгашининг 2024-йил 4-июлдаги 9-10-сонли кўшма кенгаш баённомаси №01-р/24 билан тасдиқланган «Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» ва «Персонализированная фармакотерапия у больных с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующих патологий» услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф натижалари Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббий марказининг 2024-йил 20 сентябрдаги № 97 сонли, Миллий тиббиёт марказининг 2024-йил 10 сентябрдаги № 01-3/50 сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 20 мартдаги 14/22-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* безовта оёқлар синдроми беморларнинг ҳаёт сифати, уйку сифати ва психологик ҳолатига таъсир қилувчи жиддий ҳолат эканлиги илмий далиллар асосида исботланди. Тадқиқот натижалари безовта оёқлар синдроми билан оғриган беморларни қўллаб-қувватлаш бўйича комплекс дастурлар ишлаб чиқишга замин яратади. *Иқтисодий самарадорлиги:* олинган маълумотлар асосида безовта оёқлар синдромини эрта ташхислаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* ушбу илмий янгиликни безовта оёқлар синдроми билан касалланган беморларда қўллаш бир бемор учун 19288993 сўмни иқтисод қилишга эришилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 29 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 3 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 199 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва заруриятининг асосланиши тақдим этилган, мақсад ва вазифалар, объектлар ва тадқиқот предмети шакллантирилган, тадқиқотни Ўзбекистон республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари кетма кет баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича материаллар, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг структураси ёритилган.

Диссертациянинг **«Безовта оёқлар синдромининг патогенези, диагностикаси ва даволаш ҳақида замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобда адабиётларнинг таҳлилий шарҳи тақдим этилади, унда маҳаллий ва хорижий тадқиқотлар натижалари таҳлил қилинган. БОС ривожланишининг асосий этиологик омиллари, патогенетик механизмлари ўрганилган. Касалликнинг клиник намоён бўлишлари, турли ёш ва жинс гуруҳларидаги хусусиятлари, шунингдек, коморбид патологиянинг БОС кечишига таъсири ёритилган. БОСни аниқлашда халқаро ташхис мезонлари, хусусан, оғирлик даражасини баҳолаш шкалаларига алоҳида эътибор қаратилган. БОСни даволашда замонавий ёндашувлар, жумладан, фармакологик, нофармакологик усуллар имкониятлари таҳлил қилинган. Бу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилиб, ўрганилган муаммоларни долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг **«Безовта оёқлар синдроми клиник-биокимёвий механизмларини, ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришни баҳолаш материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобда тажриба материалларининг умумий тавсифи, тадқиқотни ўтказиш усуллари ва қўлланилган материаллар батафсил баён этилган.

Тадқиқот Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиник касалхонасида ўтказилди. Унда безовта оёқлар синдроми билан мурожаат қилган 18-84 ёш оралиғидаги жами 176 нафар бемор қатнашди. Белгиланган мақсад ва вазифаларга эришиш учун беморлар икки гуруҳга бўлинди: 1- гуруҳ-идиопатик БОС (ИБОС) билан оғриган 51 нафар беморлардан иборат эди. 2- гуруҳ-симптоматик БОС (СБОС) билан оғриган 125 нафар беморлардан ташкил топди. Шунингдек тадқиқотда 20 нафар амалий жиҳатдан соғлом кўнгилли (назорат гуруҳи) ҳам иштирок этди. Асосий гуруҳда эркалар 60 (34,1 %) ва аёллар 116 (64,9 %) нафарни ташкил этди. Эркаларнинг ўртача ёши $53,3 \pm 2,04$ ни, аёлларнинг эса $54,2 \pm 1,53$ дан иборат бўлди.

Тадқиқотнинг биринчи босқичи БОС бўлган 176 нафар беморларда клиник-неврологик ва нейропсихологик текширишларни ўтказишдан иборат бўлди. Тадқиқотнинг иккинчи босқич БОС билан оғриган беморларда уйқу, депрессия ва ҳаёт сифати кўрсаткичлари чуқур таҳлил қилинди. Уйқу сифатини баҳолаш учун PSQI, депрессия даражаси учун BDI, ҳаёт сифати учун RLS-QoL каби махсус шкалалар қўлланилди. Барча ўлчовлар сезгирлик ва махсуслик

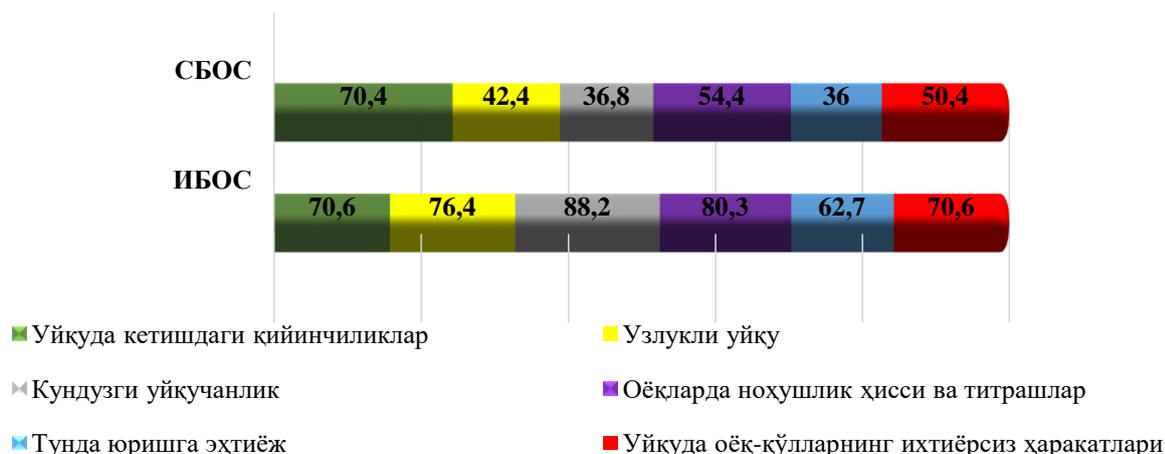
даражаси бўйича ROC-таҳлил орқали баҳоланди, уларнинг ташхисий қиймати аниқланди. Тадқиқотнинг учинчи босқичи БОС ривожланишида иштирок этувчи интерлейкин-6, HIF-1, VEGF, тиреоид гормонлар, темир ва витаминлар ҳолати ёш ва жинс хусусиятлари бўйича ўрганилди ҳамда уларнинг касаллик оғирлик даражасига таъсири баҳоланди. Тадқиқотнинг тўртинчи босқичида лаборатор кўрсаткичлар (витамин-минерал ҳолати, гормонал ўзгаришлар, биомаркёрлар) ва клиник кўрсаткичлар ўртасида корреляцион таҳлил ўтказилди. Тадқиқотнинг бешинчи босқичида БОСнинг ривожланиш хавфини баҳолаш учун клиник ва лаборатор маълумотлар асосида махсус прогностик шкала ишлаб чиқилди. Шу шкала асосида беморларни хавф гуруҳларига ажратиш ва касалликнинг индивидуал кечишини башорат қилиш имконияти яратилди. Тадқиқотнинг олтинчи босқичида БОС билан оғриган 176 нафар бемор идиопатик (29%, n=51) ва симптоматик (71%, n=125, шундан қандли диабет (ҚД) билан боғлиқ – 62, сурункали буйрак етишмовчилиги (СБЕ) – 21, неврологик касалликлар (НК) – 42) турларга бўлинган ҳолда ўрганилди. Улар прамипексол (суткада 0,125–0,25 мг) ёки габапентин (суткада 300–900 мг) қабул қилган бўлиб, даволаш самарадорлиги уйқу сифати (PSQI), ҳаёт сифати (RLS-QoL) ва депрессия даражаси (BDI) билан баҳоланди ҳамда комплекс терапияда қўшимча витаминлар (Д витамини, В12 витамини, фолат), минераллар (кальций, магний) ва тиреоид гормонлар (ТТГ, Т3, Т4) билан коррекция қўлланилиб, индивидуаллаштирилган ёндошувнинг касаллик турларига мос ҳолда юқори самарадорлиги исботланди. Текширишлар бемор касалхонада ва даволаш тугагандан кейин ҳамда 3-ойда ўтказилди.

Биокимёвий текширувлар GS300 PLUS (Англия, 2017) анализаторида, намуна штрих-коди орқали идентификация қилинган ҳолда ўтказилди. Витамин профили, иммунологик ва биокимёвий текширувлар фолий кислотаси, витамин В12 ва Д (25(OH)D) витаминлари, шунингдек IL-6, HIF-1 ва VEGF миқдорини аниқлашни ўз ичига олди. Д витамини даражаси ИФА-анализаторлар (АТ 858, Mindray, Хитой) ва DBC ELISA (Канада) тўпламлари ёрдамида, Халқаро эндокринологлар жамияти (2011) ҳамда Holick тавсияларига мувофиқ аниқланди. Қон намуналари эрталаб, оч ҳолатда, тирсак венасидан олинди.

Статистик таҳлил STATISTICA 12.5 ва Excel 2019 дастурларида ўтказилди. Нормал тақсимотда t-Стьюдент, нормал бўлмаганда Манн–Уитни U-критерийи қўлланилди. Ахамиятлик $p < 0,05$ даражасида, боғлиқлик χ^2 Пирсон мезони билан баҳоланди.

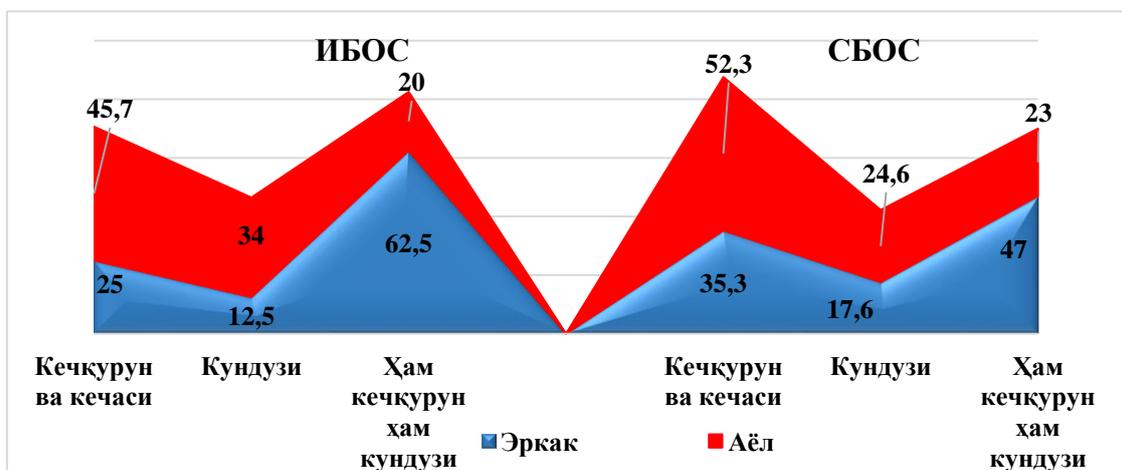
Диссертациянинг **«Идиопатик ва симптоматик безовта оёқлар синдромининг клиник-неврологик хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида шахсий тадқиқотлар натижалари келтирилган. Идиопатик ва симптоматик БОСнинг клиник-неврологик хусусиятлари ўрганилди. БОСнинг турли клиник турларида симптомлар намоён бўлиши тавсифланди. Шунингдек, БОС симптомларини баҳолаш учун қўлланилган шкалалар ва сўровномалар самарадорлиги баҳоланди. Шунингдек, дефицит ҳолатлар (витамин ва минерал етишмовчилиги) ҳамда коморбид касалликлар билан боғлиқ БОС кечишининг ўзига хос хусусиятлари таҳлил қилинди.

Идиопатик БОС бўлган беморларда кундузги уйқучанлик (88,2%), оёқларда ноҳушлик ҳисси (80,3%) ва узлукли уйқу (76,4%) кўп учради. Симптоматик БОСда эса узлукли уйқу (42,4%), кундузги уйқучанлик (36,8%) ва уйқуга кетишда қийинчилик (70,4%) устунлик қилди, 1-расм.



1-расм. Беморларда кузатилган клиник симптомлар, %

ИБОСда аёлларнинг аксарияти (45,7%) кечқурун ва кечаси симптомлардан азият чеккан, бу эса касалликнинг сурункали хусусиятларини тасдиқлади. Аёллардан фаркли эркекларда 62,5% симптомлар ҳам кечқурун ҳам кундузи қайд этилди. СБОС қайд этилган эркек ва аёл беморларда ҳам шунга ўхшаш ҳолат кузатилди, 2-расм.



2-расм. Беморларда симптомларнинг кузатилиш вақтига кўра тақсимланиши, %

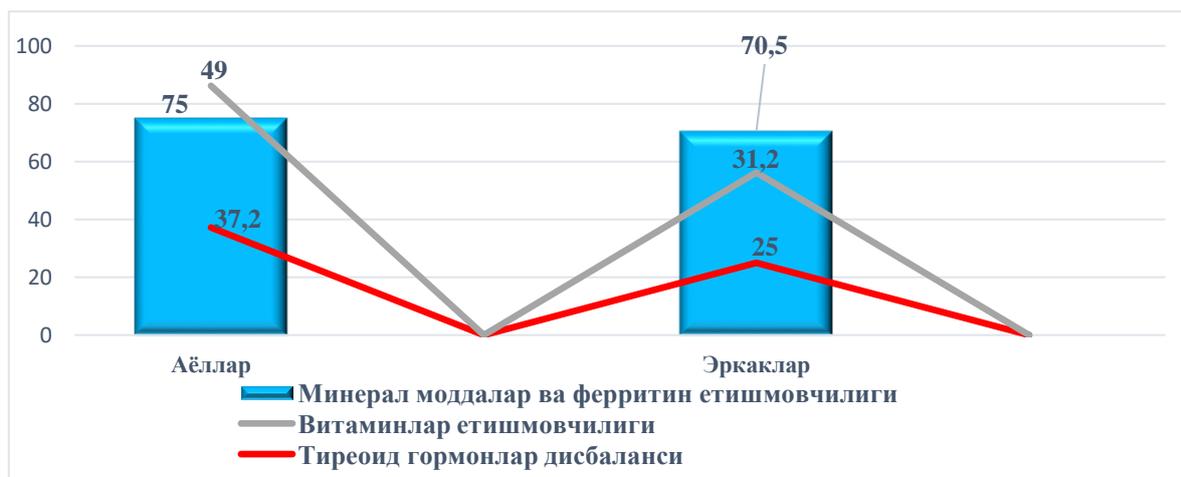
Беморларни симптомларнинг биринчи марта кузатилиш жойига кўра тақсимланганда, идиопатик БОС бўлган беморларда симптомлар асосан оёқларда (82,4%), камроқ ҳолларда қўлларда (9,8%) ва бир вақтда ҳам қўл ҳам оёқда (7,8%) кузатилди. Симптоматик БОСда кўпчиликда (76%) белгилар дастлаб оёқларда, 14,4%да қўлларда пайдо бўлди, 9,6%да эса бир вақтда ҳам қўл ҳам оёқда кузатилди. Идиопатик БОСда 29,4% беморларда касаллик давомийлиги 6 ойдан 2 йилгача, 37,3%да 2–5 йил, 33,3%да эса 5 йилдан зиёд

бўлди. Симптоматик БОСда эса 32,8%да давомийлик 6 ойдан 2 йилгача, 23,2%да 1–5 ой, 44%да эса 5 йилдан зиёд экани аниқланди.

ИБОС қайд этилган беморларда ҳамроҳ дефицит ҳолатларнинг учраши частотаси ўрганилди, 3-расм. ИБОС қайд этилган беморларда аёлларда минерал моддалар ва ферритин етишмовчилиги 75%ни, витаминлар етишмовчилиги 49 %ни, тиреоид гормонлар дисбаланси эса 37,2 % ни, эркакларда эса кўрсаткичлар мос равишда пастроқ фоизларни ташкил этди (70,5%, 25%, 31,2%).

СБОС қайд этилган беморларда ҳамроҳ касалликлардан ҚД эркакларнинг 18 нафариди (40,9%), аёлларнинг 44 нафариди (54,3%) қайд этилди. ҚД аёлларда эркакларга нисбатан 13,4% кўпроқ ҳолатда кузатилди. СБЕ эркакларнинг 8 нафариди (18,2%), аёлларда 2,2% кам, 13 нафар беморда (16%) учради. НКлар эркакларнинг 18 нафариди (40,9%), аёлларнинг эса 24 (29,6%) нафариди қайд этилди (эркакларга нисбатан 11,3% кам). Аёлларда ҚД, эркакларда эса НК кўпроқ учради.

БОС билан оғриган аёллар ва эркакларда минерал моддалар ва ферритин танқислиги, витаминлар танқислиги ҳамда гормонлар дисбаланси бўлган ҳолларда уйқу сифати бузилиши, депрессия ва ҳаёт сифати ўзгаришлари аёллар гуруҳида уйқу сифати бузилиши ва депрессия энг кўп ҳолларда минерал моддалар ва ферритин танқислигида, ҳаёт сифатининг пасайиши эса барча ҳолатларда кузатилди.



3-расм. Идиопатик оёқлар синдроми қайд этилган беморларда ҳамроҳ дефицит ҳолатларнинг учраш частотаси, %

Эркаклар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар корреляцияси деярли статистик фарқ қилмади. ҚД, СБЕ ва НК билан оғриган беморларда безовта оёқлар синдроми симптомлари турлича намоён бўлди ва бу ҳолатлар эркаклар ҳамда аёллар ўртасида фарқ қилди. ҚД бўлган эркакларда касаллик оғирлиги 66,7%, уйқу бузилиши ва депрессия 61,1% ҳолатда, ҳаёт сифати пасайиши эса 72,2% ҳолатда қайд этилди. Аёлларда эса ушбу кўрсаткичлар бироз юқорироқ бўлиб, оғирлик, уйқу ва депрессия 68,2%, ҳаёт сифати эса 70,5% ни ташкил этди. СБЕ бўлган эркакларда белгиланган симптомлар нисбатан камроқ намоён бўлади. Аммо СБЕ бўлган аёлларда депрессия даражаси 69,2% ва ҳаёт сифати пасайиши 76,9% билан анча юқори даражада бўлди. НК гуруҳида эса эркакларда касаллик

оғирлиги (72,2%) ва уйқу бузилиши (77,8%) энг юқори даражада кузатилди. Аёлларда эса асосий симптом сифатида депрессия (62,5%) намоён бўлган, касаллик оғирлиги (66,7%) ва ҳаёт сифати пасайиши (58,3%) ўртача даражада бўлди.

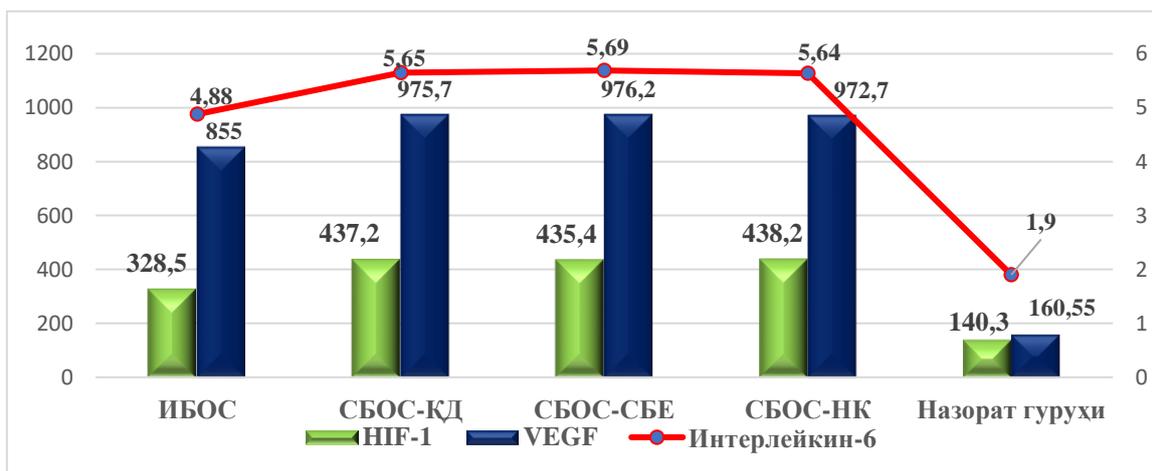
Диссертациянинг «Идиопатик ва симптоматик безовта оёқлар синдроми мавжуд беморларда клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг таҳлили» деб номланган тўртинчи бобда идиопатик ва симптоматик безовта оёқлар синдроми бўлган беморларда клиник, биокимёвий, гормонал ва иммунологик кўрсаткичлари таҳлил қилинди.

Таdqикотда ҳар икки турдаги синдромнинг патогенезидаги фарқлар аниқланиб, яллиғланиш, иммун дисбаланс ва гормонал ўзгаришларнинг ўзига хос хусусиятлари очиб берилди. Жумладан, 25 (ОН) D концентрацияси ИБОС гуруҳида $14,1 \pm 1,05$ нг/мл бўлиб, назорат гуруҳида $31,3 \pm 1,71$ нг/мл ни ташкил этди. Шунингдек, витамин В12 миқдори ИБОС гуруҳида $148 \pm 7,48$ пг/мл бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $496,8 \pm 5,48$ пг/мл ни ташкил этган, бу эса ИБОС билан касалланган беморларда В12 етишмовчилиги мавжудлигини кўрсатди.

Фолат кислота даражаси ҳам ИБОС гуруҳида анча паст бўлиб, $2,28 \pm 0,45$ нг/мл ни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $8,9 \pm 1,07$ нг/мл га тенг бўлди. ИБОС қайд этилган беморларда қондаги калций даражаси $1,59 \pm 0,02$ ммол/л (назорат гуруҳи - $2,02 \pm 0,01$ ммол/л), магний - $0,54 \pm 0,05$ ммол/л (назорат - $0,95 \pm 0,04$ ммол/л), ферритин - $14,1 \pm 1,65$ нг/мл (назорат - $73,7 \pm 2,92$ нг/мл).

ТТГ даражаси $9,4 \pm 0,81$ мМЕ/л (назорат - $3,8 \pm 0,55$ мМЕ/л), Т3 - $0,6 \pm 0,05$ нмол/л (назорат - $1,83 \pm 0,12$ нмол/л), Т4 - $44,3 \pm 3,9$ нмол/л (назорат - $68,2 \pm 7,49$ нмол/л). Бу қатор кўрсаткичлар ИБОСда темир, калций, магний ва тиреоид гормонлар дефицитини кўрсатди.

ИБОС ва СБОС қайд этилган беморлар HIF-1, VEGF, IL-6 каби биомаркёрлар кўрсаткичлари ўрганилди, 4-расм.



4-расм. ИБОС ва СБОС қайд этилган беморларлар HIF-1, VEGF ва IL-6 биомаркёрлар ўзгариши (M±m)

ИБОС гуруҳида IL-6 даражаси $4,88 \pm 0,9$ пг/мл бўлиб, назорат гуруҳидаги $1,9 \pm 0,12$ пг/мл дан анча юқори ($p < 0,05$). HIF-1 даражаси $328,5 \pm 36,6$ пг/мл бўлиб, назорат гуруҳидаги $140,3 \pm 43,4$ пг/мл кўрсаткичи билан фарқ қилди. VEGF

даражаси эса $855 \pm 28,4$ пг/мл бўлиб, назорат гуруҳидаги $160,55 \pm 21,2$ пг/мл дан сезиларли юқори ($p < 0,001$). СБОСда эса IL-6 даражаси ҚД, СБЕ ва НК гуруҳларида мос равишда $5,65 \pm 0,53$; $5,69 \pm 0,49$ ва $5,64 \pm 0,55$ пг/мл ни ташкил қилиб, барчаси назорат гуруҳидан анча юқори ($p < 0,01$). HIF-1 даражалари ҳамма СБОС гуруҳларида юқори бўлиб, гипоксия ва тўқима перфузиясининг бузилишини кўрсатади.

Диссертациянинг «Безовта оёқлар синдромида лаборатор кўрсаткичларнинг корреляцион ва қиёсий таҳлили» деб номланган бешинчи бобда идиопатик ва симптоматик безовта оёқлар синдроми бўлган беморларда қон биомаркерлари ўртасидаги корреляцион боғланишларнинг таҳлили баён қилинди. ИБОСда қон биомаркерлари орасида юқори даражадаги тўғри ва тескари корреляциялар аниқланди. Хусусан, витамин Д, В12 ва фолат кислотаси ўртасида кучли мусбат боғланиш ($r \approx 0.99$), тиреоид гормонлари (Т4) ва ферритин ўртасида мусбат боғланиш ($r \approx 0.97$), шунингдек тиреоид гормонлари ва яллиғланиш маркери IL-6 ўртасида кучли тескари боғланиш ($r \approx -1.00$) кузатилди. Витамин В12 ва VEGF ўртасидаги кучли тескари корреляция ($r \approx -0.98$), шунингдек Д витамини ва IL-6 ўртасидаги кучли тескари боғланиш ($r \approx -0.99$) яллиғланиш жараёнларининг динамикасига таъсир қилишини кўрсатди. СБОС бўлган беморларда, шунингдек эритроцитлар ва HIF-1 ($r \approx 0.95$), МНО ва VEGF ($r \approx -0.88$), фибриноген ва IL-6 ($r \approx 0.87$) каби жуфтликлар ўртасида ҳам юқори корреляциялар аниқланди.

Диссертациянинг «Безовта оёқлар синдромини ташхислаш ва даволашда индивидуал ёндашувни асослаш» деб номланган олтинчи бобида ҳар бир бемор учун индивидуал диагностик ва терапевтик стратегияларни танлашнинг аҳамияти кўрсатиб берилган.



IRLS - International Restless Legs Syndrome Rating Scale, JHRLS - Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale, PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS - Epworth Sleepiness Scale, BDI - Beck Depression Inventory, CES-D - Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, RLS QoL - Restless Legs syndrome quality of life

5-расм. Безовта оёқлар синдромини ташхислаш алгоритми

БОС билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволашда индивидуал ёндашувни асослаш масалалари ёритилди. БОС ташхисини аниқлаш учун махсус диагностик алгоритм ишлаб чиқилди.

Унга кўра, симптомлар оғирлиги IRLS шкалалари ёрдамида, уйқу сифати PSQI индекси орқали, депрессия даражаси BDI, ҳаёт сифати эса RLS-QoL шкаласи асосида баҳоланди. Қўшимча равишда, лаборатор қон таҳлиллари доирасида витаминлар (Д витамини, фолий кислотаси, витамин В12), минераллар (магний, калций), шунингдек, ТТГ, Т3, Т4 ва биомаркёрлар (IL-6, VEGF, HIF-1) даражалари ўрганилди. БОС хавфи ва кечиш оғирлигини баҳолаш учун махсус прогностик шкала ишлаб чиқилди, 1-жадвал. Умумий балл натижасига қараб беморлар хавф даражалари бўйича (паст, ўрта, юқори) гуруҳларга ажратилди.

1-жадвал

БОС прогрессияси хавфини баҳолаш шкаласи

Демографик хусусиятлар		Баллар
Жинси: аёл (1 балл), эркак (0 балл)		
Ёш: 50< (1 балл), 50> (0 балл)		
Клиник хусусиятлар		
Кундузги симптомлар устунлиги (1 балл)		
Тунги симптомлар устунлиги (1 балл)		
Касаллик давомийлиги	1-5 ой (1 балл)	
	6 ойдан 2 йилгача (2 балл)	
	2 йилдан катта (3 балл)	
IRLS шкаласи натижалари	Енгил	0-10 балл (1 балл)
	Ўрта оғир	11-20 балл (2 балл)
	Оғир	21-30 балл (3 балл)
	Ўта оғир	30< балл (4 балл)
PSQI шкаласи натижалари	Енгил	0-5 балл (1 балл)
	Ўрта оғир	6-10 балл (2 балл)
	Оғир	11-15 балл (3 балл)
	Ўта оғир	16< балл (4 балл)
BDI шкаласи натижалари	Енгил	0-13 балл (1 балл)
	Ўрта оғир	14-19 балл (2 балл)
	Оғир	20-28 балл (3 балл)
	Ўта оғир	29< балл (4 балл)
Ҳамроҳ касаллик мавжудлиги	Қандли диабет (1 балл)	
	Неврологик касалликлар (2 балл)	
	Сурункали буйрак етишмовчилиги (3 балл)	
Лаборатор кўрсаткичлар		
Темир танқислиги (20 нг/мл > Ферритин миқдори) (1 балл)		
Витамин етишмовчилиги	30 нг/мл > вит D (1 балл)	
	0,2 нг/мл > вит В12 (1 балл)	
	3 нг/мл > фолат кислота (1 балл)	
Минерал моддалар етишмовчилиги	2,12 ммол/л > калций миқдори (1 балл)	
	0,7 ммол/л > магний миқдори (1 балл)	
Тиреоид гормонлар дисбаланси	326 нмол/л <ТТГ миқдори (1 балл)	
	60 нмол/л > Т4 миқдори (1 балл)	
	1,3 нмол/л >Т3 миқдори (1 балл)	

БОС прогрессияси хавфини баҳолаш шкаласи бўйича паст хавф даражаси 14-25 баллни, ўртача хавф даражаси 26-39 балл, юқори прогрессия хавфи 40-56 баллни ташкил этади. Баллар кўпайган сари хавф даражаси юқори бўлади.

Кейинги босқичда идиопатик ва симптоматик БОСда турли терапевтик ёндашувларнинг самарадорлиги таҳлил қилинди. ИБОС бўлган беморларда (n=25) базис даво орқали витаминлар даражаси таҳлил қилинганда, қондаги Д витамини (2,2 марта паст, $p<0,05$), В12 витамини ва фолат кислотаси миқдори назорат гуруҳига нисбатан анча паст экани аниқланди.

Базис даводан сўнг Д витамини бироз ошди (19,8 нг/мл, $p<0,05$), лекин етарли даражага етмади. В12 витамини концентрацияси даводан кейин яна камайиб ($p<0,05$), 3 ойдан сўнг аввалги даражага яқинлашди, барқарор ўсиш кузатилмади. Фолат кислотаси эса даводан кейин ҳам камайиб ($p<0,05$), 3 ойдан сўнг ҳам тўлиқ тикланмади.

ИБОС симптомларининг келиб чиқишида минерал моддалар етишмаслиги юқори аҳамиятлиликка эга бўлганлиги сабабли, базис даво қўлланилган беморларда уларнинг миқдори даво динамикасида ўрганилди.

Калций миқдори даводан кейин $1,59\pm 0,02$ ммол/л дан $1,51\pm 0,03$ ммол/л гача пасайди ($p=0,001$), 3 ойда $1,61\pm 0,04$ ммол/л гача кўтарилган бўлса-да, назорат гуруҳи даражаси ($2,02\pm 0,01$ ммол/л)га етмади. Магний даражаси даводан олдин $0,54\pm 0,05$ ммол/л бўлиб, даводан кейин $0,52\pm 0,02$ ммол/л гача тушди ва 3 ойда $0,54\pm 0,05$ ммол/л даражага қайтди.

ИБОС қайд этилган беморларда беморларда ферритин миқдори ўрганилди. Ферритин миқдори даводан олдин ўртача $14,1\pm 1,65$ нг/мл ($p=0,001$) бўлиб, беморларда темир танқислиги мавжудлигини кўрсатди. Даводан кейин ферритин миқдори ўртача $15,0\pm 1,75$ нг/мл ($p=0,001$) га етиб, даволашдан кейин бироз ошди, аммо назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда 4,9 марта паст (ўртача $73,7\pm 2,92$ нг/мл) кўрсаткични ташкил қилди. 3 ойдан кейин ферритин миқдори деярли ўзгармади (ўртача $13,9\pm 1,28$ нг/мл ($p=0,001$)). Базис даволаш ферритин миқдорини сезиларли даражада оширмади. Назорат гуруҳига нисбатан даводан олдин ферритин миқдори 5,2 марта кам бўлди. Даволашдан 3 ой ўтгач ҳам бу кўрсаткич деярли ўзгармай, назорат гуруҳидан мос равишда 4,9 ва 5,3 марта кам эканлиги қайд этилди.

Қалқонсимон без гормонлари миқдорининг даво динамикасида ИБОС бўлган беморларда гипотиреоз белгилари қайд этилган бўлиб, тиреоид гормонлари даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилди: ТТГ миқдори даводан олдин юқори (9,4 мМЕ/л) бўлиб, 3 ойдан кейин бироз пасайди (7,3 мМЕ/л), лекин нормага яқинлашмади. Т3 даражаси 3 марта паст бўлиб, даводан кейин бироз ошди (0,8 нмол/л), 3 ойдан кейин ҳам назорат гуруҳига нисбатан 2,5 марта кам кўрсаткични ташкил қилди. Т4 миқдори даводан олдин 44,3 нмол/л бўлиб, даводан кейин 50,1 нмол/л гача ошган.

Тадқиқотда давомида ИБОС қайд этилган беморларда (n=26) комплекс даво жараёнида витаминлар миқдорининг ўзгариши натижалари таҳлил қилинди. Қон плазмасидаги 25 (ОН) D миқдори даво муолажалари давомида ўртача $14,1\pm 1,23$ нг/млдан ($p=0,01$) $36,1\pm 1,54$ нг/мл гача ошди ва назорат

гуруҳидаги беморлар кўрсаткичларига яқинлашди (31,3±1,71 нг/мл). Витамин В12 миқдори даводан олдин ўртача 148,07±5,97 пг/мл (p=0,001) бўлган бўлса, 3 ойдан кейин 3,1 мартага ошиб 456,3±32,2 пг/мл га етиб, назорат гуруҳидаги беморларнинг кўрсаткичларига яқинлашганлиги кузатилди (496,8±5,48 пг/мл). Фолат кислота концентрацияси эса 2,38±0,49 нг/млдан (p=0,05) 8,3±0,47 нг/мл гача кўтарилди.

ИБОС қайд этилган беморларда комплекс даво жараёнида қондаги минерал моддалар миқдорининг динамикаси таҳлил қилинди. Даводан олдин қондаги калций миқдори ўртача 1,60±0,03 ммол/л (p=0,001) ташкил этди, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан (2,03±0,03 ммол/л) 1,25 марта паст бўлиб, калций танқислигини кўрсатди. Даводан кейин калций миқдори сезиларли даражада ошиб 2,15±0,14 ммол/л га етди. 3 ойдан кейин калций миқдори 2,34±0,15 ммол/л га (p=0,05) кўтарилиб, назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан (2,03±0,03 ммол/л) 15,3% юқори бўлди. Магний миқдори даводан олдин ўртача 0,54±0,039 ммол/л (p=0,01) эканлиги аниқланди ва бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан (ўртача 0,95±0,04 ммол/л) 1,75 марта паст бўлиб, беморларда магний танқислиги мавжудлигини кўрсатди. Даводан кейин магний миқдори 0,66±0,08 ммол/л га, (p=0,05) 3 ойдан кейин эса ўртача 0,73±0,04 ммол/л га (p=0,05) етди. Комплекс даво жараёнида ферритин миқдорининг ўзгариши таҳлил қилинди. Даводан олдин ферритин миқдори ўртача 14±1,87 нг/мл (p=0,001) ташкил этди. Даводан кейин ферритин миқдори ўртача 20,4±1,36 нг/мл га (p=0,001), 3 ойдан кейин 51,3±4,58 нг/мл га (p=0,05) кўтарилди. Бу комплекс даводан кейин ферритин танқислиги тўлиқ бартараф этилганини кўрсатди.

ИБОС билан касалланган беморларда базис ва комплекс даво динамикасида HIF-1, VEGF ва IL-6 биомаркёрлари текширилди, 2-жадвал.

2-жадвал

ИБОС билан касалланган беморларда базис даво (БД) ва комплекс даво (КД) динамикасида HIF-1, VEGF ва IL-6 биомаркёрлари текшируви натижаларининг ўзгариши (M±m)

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар	Даводан олдин	Даводан кейин	3 ойдан кейин	Назорат гуруҳи
IL-6	БД	4,76±0,83 *	4,21±0,34 **	4,06±0,34 *	1,9±0,12
	КД	4,88±0,9 *	3,07±0,27 *	2,15±0,27	1,9±0,12
HIF-1	БД	323,52±38,3	327,46±22,2	323,74±30,6	140,3±43,4
	КД	328,5±36,6	325,85±34,8	335,9±30,8	140,3±43,4
VEGF	БД	854,44±26,2 ***	801,44±67 **	682,52±73,2 **	160,55±21,2
	КД	855±28,4 ***	611±64,7 **	189±13,1	160,55±21,2

Изоҳ: * – назорат гуруҳи билан таққослаганда ишончли фарқ мавжудлиги (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001); даволанган олдинги ва кейинги натижаларда ишончли фарқ мавжудлиги (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001); гуруҳлар орасидаги даводан кейинги ишончли фарқ (* - p<0,05; ** - p<0,01).

IL-6 миқдори даводан олдин ўртача 4,76±0,83 пг/мл (p=0,05) бўлиб, назорат гуруҳидан юқори эканлиги ва яллиғланиш жараёни мавжудлигини кўрсатди. Даводан кейин 11,6% га камайиб, ўртача 4,21±0,34 пг/мл (p=0,01) ни ташкил этди,

3 ойдан кейин эса $4,06 \pm 0,34$ пг/мл ($p=0,05$) бўлиб, даводан кейинги кўрсаткичдан 3,6% паст бўлди. Базис даво самарасизлиги қайд этилди. HIF-1 даражаси даводан олдин $323,52 \pm 38,3$ бўлиб, даводан кейин $327,46 \pm 22,2$ (1,2% кўтарилди), 3 ойдан кейин эса $323,74 \pm 30,6$ бўлди. Ҳеч қандай сезиларли ўзгариш кузатилмади. VEGF даражаси даводан олдин $854,44 \pm 26,2$ пг/мл ($p=0,001$), даводан кейин $801,44 \pm 67$ пг/мл ($p=0,01$), 3 ойдан кейин $682,52 \pm 73,2$ пг/мл ($p=0,01$) га пасайди. Комплекс даво қўлланилганда, IL-6 даражаси 1,59 (37,1%) марта пасайиб, $3,07 \pm 0,27$ пг/млга етди ($p=0,05$). 3 ойдан кейин бу кўрсаткич $2,15 \pm 0,27$ пг/млга тушиб, яна 1,43 (30%) марта пасайди. VEGF 77,9% га камайди.

СБОС билан касалланган беморларда HIF-1, VEGF ва IL-6 кўрсаткичларнинг ўзгарди, 3-жадвал. ҚД билан касалланган беморларда габапентин қўлланилганда IL-6 33,3%, HIF-1 46,4%, VEGF 61,7% га пасайди, бу эса яллиғланишни камайишини ва умумий ҳолатнинг яхшиланишини кўрсатди.

3-жадвал

СБОС билан касалланган беморларда HIF-1, VEGF ва IL-6 биомаркёрлари кўрсаткичларининг даволаш фонидида ўзгариши ($M \pm m$)

Ҳолат	Кўрсаткич	Дори	Даводан олдин	Даводан кейин	3 ойдан кейин	Назорат гуруҳи
ҚД	IL-6	ПР	$5,65 \pm 0,53$ **	$5,16 \pm 0,43$ **	$4,84 \pm 0,28$ **	$1,9 \pm 0,12$
ҚД	HIF-1	ПР	$437,2 \pm 5,1$	$410,7 \pm 50,1$	$398,6 \pm 53,9$	$140,3 \pm 43,4$
ҚД	VEGF	ПР	$975,7 \pm 90,4$ ***	$904,3 \pm 74,4$ **	$873,1 \pm 75,8$ **	$160,55 \pm 21,2$
ҚД	IL-6	ГАБ	$5,61 \pm 0,51$ **	$4,31 \pm 0,22$ **	$3,74 \pm 0,32$ *	$1,9 \pm 0,12$
ҚД	HIF-1	ГАБ	$439,3 \pm 60,2$	$386,3 \pm 40,5$	$235,4 \pm 43,1$	$140,3 \pm 43,4$
ҚД	VEGF	ГАБ	$977,6 \pm 80,3$ **	$627,6 \pm 50,8$ **	$374,9 \pm 36,8$ *	$160,55 \pm 21,2$
СБЕ	IL-6	ПР	$5,69 \pm 0,33$ ***	$4,46 \pm 0,32$ **	$3,91 \pm 0,62$ *	$1,9 \pm 0,12$
СБЕ	HIF-1	ПР	$436,5 \pm 92,4$	$342,8 \pm 42,8$	$332,2 \pm 33$	$140,3 \pm 43,4$
СБЕ	VEGF	ПР	$973,9 \pm 80,1$ **	$653 \pm 47,5$ **	$665,4 \pm 61$ **	$160,55 \pm 21,2$
СБЕ	IL-6	ГАБ	$5,69 \pm 0,49$ **	$5,76 \pm 0,55$ **	$6,93 \pm 0,38$ ***	$1,9 \pm 0,12$
СБЕ	HIF-1	ГАБ	$435,4 \pm 55,4$	$386,8 \pm 40,0$	$359,4 \pm 25,6$	$140,3 \pm 43,4$
СБЕ	VEGF	ГАБ	$976,2 \pm 116,1$ **	$851,1 \pm 39,6$ ***	$889,3 \pm 62,2$ ***	$160,55 \pm 21,2$
НК	IL-6	ПР	$5,64 \pm 0,55$ **	$4,2 \pm 0,24$ **	$4,16 \pm 0,24$ **	$1,9 \pm 0,12$
НК	HIF-1	ПР	$438,2 \pm 60,9$	$392,6 \pm 33,5$	$363,3 \pm 59,8$	$140,3 \pm 43,4$
НК	VEGF	ПР	$972,7 \pm 87,6$ **	$553,6 \pm 26,8$ ***	$396,4 \pm 81,8$ *	$160,55 \pm 21,2$
НК	IL-6	ГАБ	$5,66 \pm 0,42$ **	$3,11 \pm 0,37$ *	$2,2 \pm 0,24$	$1,9 \pm 0,12$
НК	HIF-1	ГАБ	$436,1 \pm 49,6$	$344,3 \pm 43,1$	$332 \pm 32,2$	$140,3 \pm 43,4$
НК	VEGF	ГАБ	$973 \pm 103,9$ **	$426,6 \pm 28,6$ **	$258,3 \pm 16,8$ *	$160,55 \pm 21,2$

Изоҳ: * – назорат гуруҳи билан таққослаганда ишончли фарқ мавжудлиги (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); даволашдан олдинги ва кейинги натижаларда ишончли фарқ мавжудлиги (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); гуруҳлар орасидаги даводан кейинги ишончли фарқ (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

ССБН ва сурункали буйрак етишмовчилиги (СБЕ) билан боғлиқ ҳолларда габапентин билан даволаш IL-6 ва VEGF кўрсаткичларининг юқори даражада сақланишига олиб келган, HIF-1 эса фақат 17,5% га камайган. Прамипексол қўлланилганида эса IL-6 31,3% гача, HIF-1 — 23,9% гача, VEGF эса 31,7% гача камайган, бу эса яллиғланиш ва микроангиопатиянинг бартараф этилишига олиб келган. Шу сабабли, IL-6, VEGF ва HIF-1 кўрсаткичларини яхшилаш



6-расм. Идиопатик безовта оёқлар синдромини даволаш алгоритми



7-расм. Симптоматик безовта оёқлар синдромини даволаш алгоритми

ҳамда сурункали буйрак етишмовчилиги билан боғлиқ симптоматик БОСни даволашда прамипексол афзал деб ҳисобланади. Беморларга габапентин қўлланилганида яллиғланиш маркёри бўлган IL-6 миқдори ўртача $5,66 \pm 0,42$ пг/мл дан $2,2 \pm 0,24$ пг/мл гача пасайган ва меъёр кўрсаткичларига яқинлашган. HIF-1 миқдори эса ўртача $436,1 \pm 49,6$ нг/мл дан $332 \pm 32,2$ нг/мл гача камайган бўлиб, гипоксия ҳолати сезиларли даражада яхшиланган.

VEGF даражаси эса ўртача $973 \pm 103,9$ пг/мл ($p=0,01$) дан $258,3 \pm 16,8$ пг/мл гача пасайган ва бу ҳолат микроангиопатиянинг бартараф этилишига олиб келган.

Прамипексол таъсирида IL-6 миқдори ўртача $5,64 \pm 0,55$ пг/мл дан $4,16 \pm 0,24$ пг/мл гача пасайган бўлса-да, назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга тўлиқ яқинлашмади. HIF-1 ва VEGF миқдорлари пасайган бўлса ҳам, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан юқориликча қолди. Ушбу индивидуал даволаш алгоритми касалликнинг кечишини оптималлаштириш, симптомларни камайтириш ва ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилаш имконини берди.

ХУЛОСАЛАР

“Безовта оёқлар синдроми: клиник-биокимёвий ривожланиш механизмлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш” мавзудаги тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Безовта оёқлар синдроми аёлларда эркакларга нисбатан 1,3 марта кўпроқ учраши аниқланди. ИБОСда касалликнинг эрта бошланиши ва аста-секин симптомларнинг кучайиши кузатилган бўлса, симптоматик шаклда касаллик симптомлари асосан кечроқ (45 ёшдан кейин) бошланиши аниқланди. Касаллик симптомлари асосан ўрта ёшли (40-75 ёш оралиғи) беморларда кўпроқ кузатилди. Бундан ташқари, касаллик белгилари ёш ортиши билан унинг оғирлик даражаси пропорционал равишда ошиб борганлиги кузатилди. ИБОС қайд этилган беморларда витаминлар ва микроэлементлар (темир, калций, магний, витамин Д, вит В12, фолат кислота) танқислиги ва тиреоид гормонлар дисбаланси, СБОСда ҚД, СБЕ ва НКлар каби коморбид ҳолатлар асосий хавф омиллари эканлиги аниқланди.

2. Нейропсихологик кўрсаткичлар халқаро (IRLS, PSQI, BDI, RLS-QoL) шкалалар ёрдамида баҳоланганда СБОС қайд этилган беморларда ИБОС аниқланган беморларга нисбатан симптомлар оғирлиги, уйқу бузилишлари ва депрессия даражаси юқори эканлиги кузатилди. Солиштирма таҳлил натижалари асосида, симптоматик БОСнинг идиопатик БОСга нисбатан оғир кечиши асосан мавжуд коморбид патология (қандли диабет, буйрак етишмовчилиги, темир танқислиги ва нейропатиялар) билан боғлиқ эканлиги тасдиқланди.

3. ИБОС қайд этилган беморларда биокимёвий, гормонал ва иммунологик кўрсаткичларда сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Д витамини 2,2 марта ($p=0,01$), витамин В12 – 3,4 марта ва фолат кислотаси – 3,9 марта камайди.

Калций ва магний миқдорлари тегишлича 1,3 ва 1,75 марта паст бўлиб, гипокальциемия кўрсатди. ТТГ даражаси 2,5 марта ошган, Т3 ва Т4 эса пасайган. IL-6 – 2,5 марта, VEGF – 6,1 марта юқори бўлиб, яллиғланиш ва ангиогенез фаоллашганини аниқланди. СБОС қайд этилган беморларда мочевино ва креатинин 2–3 марта ошиб, гемоглобин 1,3–1,6 мартагача пасайди; ЭЧТ 3,4 марта ва лейкоцитлар 3,1 март ошиши яллиғланиш фаоллигини тасдиқлади.

4. БОС қайд этилган беморларда қон ивиши, яллиғланиш, гипоксия ва ангиогенез жараёнлари ўртасида кучли корреляцион боғлиқлик аниқланди. Тромбоцитлар ва фибриноген ўртасидаги мусбат корреляцион боғлиқлик ($r \approx 0.90$) ивиш тизими фаоллигини ва тромбоз хавфини кўрсатади. Гематокрит ва протромбин индекси ўртасидаги манфий корреляцион боғлиқлик ($r \approx -0.87$) гиперкоагуляцияга мойилликни билдирса, фибриноген ва IL-6 ўртасидаги мусбат боғлиқлик ($r \approx 0.87$) қон ивиш ва яллиғланиш жараёнлари ўзаро таъсирини акс эттиради. Эритроцитлар ва HIF-1 ўртасидаги юқори корреляцион боғлиқлик ($r \approx 0.95$) эса гипоксия фонида эритропоэзнинг фаоллашганлигини кўрсатади.

5. Тадқиқот натижалари таҳлили асосида БОС прогрессияси хавфини баҳолаш шкаласи ишлаб чиқилди. Ушбу шкала ҳар бир бемор ёши, жинси, оғирлик даражаси (IRLS балллари), уйку сифати (PSQI балллари), депрессия даражаси (BDI) ва ҳаёт сифати кўрсаткичлари, қон биомаркерлари (витамин Д, ферритин, IL-6, VEGF, HIF-1) ва тиреоид гормонлар (ТТГ, Т3, Т4) натижаларини ҳисобга олган ҳолда касаллик прогрессияси хавфини аниқлашга имкон беради.

6. ИБОС мавжуд минерал моддалар ва ферритин етишмовчилиги бўлган беморларда габапентиннинг қисқа муддатли (66,7%), прамипексолнинг эса узоқ муддатли (>90%) самарадорлиги юқори бўлди. Витамин ва гормонлар дисбаланси мавжуд беморларда ҳар икки ҳолатда ҳам прамипексол самарадорлиги юқори эканлиги аниқланди. ҚД қайд этилган беморларда прамипексолнинг самарадорлиги мос равишда 85,7% (қисқа) ва 95,7% (узоқ) ни ташкил этди. СБЕ бўлган беморларда габапентин ҳам қисқа, ҳам узоқ муддатда самарали бўлиб (>90%), прамипексол эса асосан узоқ муддатда таъсир кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ЁДГАРОВА УМИДА ГАЙБУЛЛОЕВНА

**СИНДРОМ БЕСПОКОЙНЫХ НОГ: КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАКУАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2024.3.DSc/Tib852.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (русский, узбекский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант:

Раимова Малика Мухамеджановна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Садикова Гулчехра Кабуловна
доктор медицинских наук, профессор

Мирджураев Элбек Миршавкатович
доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаева Наргиза Нурмаатовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфандияра

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ___ на заседании Научного совета DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+99871) 214-82-90), e-mail: info@tma.uz

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована под № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел./факс (+99871) 214-82-90).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 г.

(реестр протокола рассылки № ____ от «___» _____ 2025 г.)

Матмуродов Р.Ж.

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Азизова Р.Б.

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

Хайдарова Д.К.

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире синдром беспокойных ног (СБН) является неврологическим расстройством с многофакторным патогенезом и различной клинической картиной, которое до конца не изучено. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...около 3 миллиардов человек во всем мире страдают неврологическими заболеваниями, и около 10% из них - пациенты с синдромом беспокойных ног...»¹. Частота встречаемости синдрома беспокойных ног среди населения колеблется от 2% до 15%. В США у 3% лиц среднего возраста, а в Германии, Франции, Великобритании, Испании у 11,1% выявлен синдром беспокойных ног и резкое ухудшение качества их жизни. Таким образом, диагностика синдрома беспокойных ног остается сложной проблемой в современной неврологии, и ее актуальность имеет важное значение.

В мире активно проводятся научные исследования по ранней диагностике синдрома беспокойных ног, выявлению факторов риска и формированию индивидуализированного терапевтического подхода. Своевременное выявление синдрома беспокойных ног позволяет улучшить качество сна, устранить депрессивные состояния и повысить качество жизни пациента. В связи с этим глубокое изучение патогенетического механизма синдрома беспокойных ног, оценка биомаркеров, влияющих на его развитие, разработка индивидуализированных методов лечения в зависимости от клинических показателей заболевания является одной из актуальных задач современной медицины и имеет научное и практическое значение. В результате подобных исследований формируются рациональные и эффективные подходы, позволяющие разработать алгоритмы диагностики синдрома беспокойных ног на основе биомаркеров, оценить динамику заболевания и индивидуализировать лечение.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на дальнейшее развитие медицинской помощи, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, включая раннюю диагностику, эффективное лечение, профилактику и снижение осложнений различных соматических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, при поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как «... повышение качества квалифицированного обслуживания населения в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этих задач диагностика синдрома беспокойных ног и для поднятия уровня современной медицинской помощи на новый уровень целесообразно проводить научные исследования, направленные на проведение профилактических мероприятий среди населения.

¹ <https://www.who.int/news/item/14-03-2024-over-1-in-3-people-affected-by-neurological-conditions--the-leading-cause-of-illness-and-disability-worldwide>

² Узбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-6221 от 5 мая 2021 года «О создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников и поэтапном продолжении реформ в системе здравоохранения», № УП-3214 от 26 февраля 2003 года «О мерах по дальнейшему реформированию системы здравоохранения», Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Ряд научных исследований, направленных на изучение механизмов клинко-биохимического развития, диагностики и оптимизации лечения синдрома беспокойных ног, проводится в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Harvard Medical School, University of Toronto, University of Bologna, Seoul National University, Johns Hopkins University, University of Melbourne (США, Канада, Италия, Корея, Австралия); Robert Koch Institute, National Institute of Health (Германия, США); Ташкентский государственный стоматологический институт (Узбекистан).

В результате проведенных научных исследований по возрастным и половым, а также патогенетическим особенностям, диагностике и лечению СБН получен ряд научных результатов, в том числе: изучены возрастные и половые особенности СБН, проанализирована связь с сопутствующими заболеваниями (Harvard Medical School, University of Toronto); определены уровни биомаркеров крови и их связь с клиническими симптомами (Robert Koch Institute, National Institute of Health); проанализированы нарушения сна, качество жизни и изменения психоэмоционального состояния (Seoul National University, University of Melbourne); проведен нейропсихологический анализ влияния СБН на архитектуру сна, эмоциональное состояние и качество жизни (Johns Hopkins University, University of Bologna, Cambridge University); изучена эффективность ропинирола и габапентина (Seoul National University); изучены клинко-нейрофизиологические аспекты СБН (Казанская государственная медицинская академия); клиническая характеристика и дифференцированное лечение различных форм СБН

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, cyberleninka.ru, www.goethe-university-frankfurt.de, www.utexas.edu, ubc.ca, www.berkeley.edu, www.uark.edu, www.virginia.edu, www.pitt.edu, www.ncl.ac.uk, www.uio.no/english, www.useoul.edu, www.pkuf.org, www.gematologiya.uz.

(Сеченовский университет); изучены этиопатогенетические аспекты СБН (Ташкентский государственный стоматологический институт), в том числе проводятся научные исследования по следующим направлениям: оценка индивидуальных изменений биомаркеров крови при СБН, изучение роли микроциркуляторных свойств крови и обмена железа; анализ динамики нарушений качества сна и биохимических показателей, связанных со сном, у пациентов с СБН; определение уровня в крови таких биомаркеров, как интерлейкин-6, гипоксия-индуцирующий фактор-1 (HIF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) при СБН и их взаимосвязь с клиническими симптомами.

Степень изученности проблемы. Анализ проведенных научных исследований показал, что при патогенезе, клинических проявлениях и лечении СБН важно учитывать возрастные и половые особенности. Физиологические особенности и гормональный статус мужчин и женщин влияют на тяжесть и развитие симптомов СБН (Trenkwalder et al., 2016; Garcia-Borreguero et al., 2017). Также важную роль в патогенезе БОС играют дефицит железа, изменения системы кровообращения и гипоксические состояния сосудов у людей разного возраста (среднего, пожилого и старческого возраста) (Allen R.P. et al., 2014; Högl et al., 2020).

В настоящее время основное внимание исследователей сосредоточено на центральной и периферической дофаминергической системе и обмене железа. Они играют основную этиопатогенетическую роль в развитии СБН. В то же время воспалительные факторы и окислительный стресс в центральной нейроиммунной системе также участвуют в патогенетических процессах (Winkelmann et al., 2007; Trenkwalder et al., 2016). Результаты современных исследований показывают связь таких биомаркеров, как интерлейкин-6 (IL-6), гипоксия-индуцирующий фактор-1 (HIF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) с СБН (Heidari et al., 2017; Allen R.P. et al., 2021).

В патогенезе СБН особое значение имеют нарушения системы передачи сигналов дофаминовых рецепторов, распределения железа в тканях и функции эндотелия сосудов. Эндотелий также улучшает нарушения сна, связанные с СБН, регулируя воспалительные процессы, агрегацию тромбоцитов и реактивность сосудистой стенки (Yang et al., 2017; Heidari et al., 2019).

В Узбекистане также проведен ряд исследований по патогенезу и клиническим особенностям СБН. В частности, изучены этиопатогенетические особенности СБН, взаимосвязи между ухудшением качества сна и показателями качества жизни (Ёдгарова У.Г., Раимова М.М., 2022;). Однако до настоящего времени изучение СБН с дифференциацией по половым и возрастным признакам, а также индивидуализация фармакотерапевтических стратегий у женщин и мужчин не охвачены в достаточной степени.

Таким образом, до настоящего времени в лечении синдрома беспокойных ног в основном используются препараты, разработанные для других заболеваний. Однако эти препараты не имеют полностью клинически подтвержденной доказательной базы в лечении СБН, и не проводились масштабные клинические испытания их эффективности. Нет четких и достаточных данных о том, какой

препарат является преобладающим при различных клинических формах СБН. Поэтому необходимо разработать современные лечебные мероприятия, ориентированные на различные возрастные и половые особенности СБН, с учетом изменений гипоксических, воспалительных, гормональных биомаркеров. Поэтому изучение форм СБН, дифференциальная диагностика и разработка индивидуального подхода является актуальной проблемой на сегодняшний день.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института в рамках темы (номер Гос.регистрации: № 011900252). «Клинико-патогенетические аспекты синдрома беспокойных ног» (2019 - 2024 гг.).

Целью исследования является изучение клинико-биохимических особенностей развития синдрома беспокойных ног, оптимизация диагностики и лечения.

Задачи исследования:

изучить особенностей синдрома беспокойных ног в зависимости от разного возраста и пола, а также оценка факторов риска;

проводить сравнительного анализа клинико-неврологических и нейропсихологических особенностей синдрома беспокойных ног в зависимости от клинического типа;

оценить патогенетическую значимость биомаркеров крови, таких как HIF-1, VEGF, IL-6, в развитии синдрома беспокойных ног с учетом клинического типа заболевания;

оценить корреляционной связи между клинико-лабораторными данными синдрома беспокойных ног и результатами нейропсихологических показателей;

разработать комплексную шкалу риска прогрессирования синдрома беспокойных ног на основе результатов клинико-лабораторных и нейропсихологических данных;

разработать индивидуализированное лечение и оценить его краткосрочную и долгосрочную эффективность путем анализа изменений биомаркеров заболевания в процессе различных терапевтических подходов у пациентов разного пола с идиопатическим и симптоматическим синдромом беспокойных ног.

Объектом исследования взяты 176 пациентов в возрасте от 18 до 84 лет, которые были разделены на две группы: первую группу составили 51 пациент с идиопатическим СБН, вторую группу составили 125 пациентов с симптоматическим СБН. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц того же возраста и пола.

Предметом исследования явились материалы изучения клинико-неврологических, биохимических, иммунологических и гормональных нарушений при идиопатическом и симптоматическом СБН.

Методы исследования. В исследовании для оценки клинико-биохимических механизмов развития СБН в зависимости от клинического типа СБН, возраста и пола использовались клинико-неврологические, нейропсихологические (шкалы

IRLS, PSQI, BDI, RLS-QoL), общий анализ крови и общей мочи, биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, сахар в крови, гликированная глюкоза, витамин D, витамин B12, фолиевая кислота, кальций, магний) и тиреоидные гормоны (ТТГ, Т4,Т3), VEGF, HIF-1, IL-6 и аналитические методы статистической обработки результатов.

Научная новизна заключается в следующем:

научно обоснована клиничко-патогенетическая значимость влияния возрастных и половых особенностей, дефицита железа, наследственности, сахарного диабета, почечной недостаточности, дисбаланса тиреоидных гормонов на дофаминергические и метаболические механизмы в клинических проявлениях синдрома беспокойных ног;

доказано, что уровни IL-6, HIF-1, VEGF, тиреотропного гормона (ТТГ), ферритина, витамина Д значительно изменяются у пациентов с синдромом беспокойных ног в связи с воспалительными, гипоксическими и метаболическими процессами, и эти показатели могут быть использованы в качестве биомаркеров для раннего выявления и прогнозирования заболевания;

доказана высокая чувствительность и специфичность шкал IRLS, PSQI, BDI и RLS-QoL посредством ROC-анализа, а также эффективность этих шкал при оценке симптомов синдрома беспокойных ног, нарушений сна, депрессии и состояния качества жизни;

путём оценки корреляционной взаимосвязи между тиреоидными гормонами (ТТГ, Т3, Т4), IL-6, HIF-1, VEGF, ферритином, витамином Д и нейропсихологическими показателями доказано, что повышение уровня IL-6, HIF-1, VEGF имеет прямую высокую корреляцию с повышением симптомов нарушения сна и депрессии, снижение уровня ферритина, витамина D имеет обратную высокую корреляцию с этими состояниями, и существует прямая корреляция между уровнями ТТГ, Т3/Т4;

доказана высокая клиническая ценность специальной комплексной прогностической шкалы, разработанной на основе клинических, биохимических и нейропсихологических показателей для оценки риска прогрессирования синдрома беспокойных ног, как практико-ориентированного диагностического инструмента, который может быть использован для оценки течения, тяжести и прогноза синдрома.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработан комплексный диагностический алгоритм, основанный на клинических, шкальных и лабораторных показателях, для оценки риска развития синдрома беспокойных ног;

рекомендовано применение шкал IRLS, PSQI, BDI и RLS-QoL в клинической практике как надёжного инструмента для раннего выявления и стратификации синдрома беспокойных ног;

разработанная комплексная балльная шкала, предназначенная для оценки риска СБН на основе клиничко-биохимических показателей, рекомендована для стратификации групп риска и скрининговых мероприятий;

разработан терапевтический алгоритм на основе индивидуализированного подхода, направленного на повышение эффективности терапии с учетом патогенетических механизмов при лечении синдрома беспокойных ног.

Достоверность результатов исследования обосновывается теоретическим подходом и методами, использованными в работе, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным подбором материала, современностью использованных методов, клинико-биохимическими механизмами развития СБН на основе объективных клинических, неврологических, лабораторных методов и статистических методов, дополняющих друг друга, спецификой оценки диагностики и лечения СБН в зависимости от вида заболевания, половозрастных особенностей пациентов, сопоставлением с международным и отечественным опытом, подтверждением выводов и полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что механизмы IL-6, HIF-1, VEGF, ферритина, тиреоидных гормонов и витаминно-минеральных веществ в патогенезе СБН у пациентов с синдромом беспокойных ног и клиническая значимость использования таких шкал, как RLS, PSQI, BDI, корреляция между тяжестью симптомов СБН и уровнями биомаркеров, роль гендерных особенностей в терапевтическом ответе.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что внедрение рекомендаций, разработанных на основе полученных результатов, позволяет оптимизировать диагностику и лечение пациентов с синдромом беспокойных ног, а также повысить уровень и качество оказания специализированной неврологической помощи за счет использования прогностической шкалы, которая позволяет врачам первичного звена раннего выявления и раннего отбора пациентов с высоким риском.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по клинико-биохимическим механизмам развития, оптимизации диагностики и лечения синдрома беспокойных ног:

первая научная новизна: научно обоснована клинико-патогенетическая значимость влияния возрастных и половых особенностей, дефицита железа, наследственности, сахарного диабета, почечной недостаточности, дисбаланса тиреоидных гормонов на дофаминергические и метаболические механизмы в клинических проявлениях синдрома беспокойных ног включены в содержание методических рекомендаций «Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» и «Персонализированная фармакотерапия у пациентов с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующей патологии» утвержденных протоколом совместного заседания Научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-р/25 от 4 июля 2024 года и протоколом совместного заседания Научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-р/24 от 4 июля 2024 года. Результаты данного предложения были внедрены в клиническую практику в соответствии с приказом Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и

трансплантации почки № 97 от 20 сентября 2024 года и Национального медицинского центра № 01-3/50 от 10 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 14/22 от 20 марта 2025 года). *Социальная эффективность:* выявление и анализ факторов риска синдрома беспокойных ног с учетом гендерных различий способствует улучшению физической активности, качества сна и психического состояния пациентов. *Экономическая эффективность:* на основе полученных данных достигнута экономия 19288993 сум на одного пациента при ранней диагностике синдрома беспокойных ног. *Заключение:* применение данной научной новизны у пациентов с синдромом беспокойных ног позволило сэкономить 19288993 сум на одного пациента;

вторая научная новизна: доказано, что уровни IL-6, HIF-1, VEGF, тиреотропного гормона (ТТГ), ферритина, витамина Д значительно изменяются у пациентов с синдромом беспокойных ног в связи с воспалительными, гипоксическими и метаболическими процессами, и эти показатели могут быть использованы в качестве биомаркеров для раннего выявления и прогнозирования заболевания включены в содержание методических рекомендаций «Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» и «Персонализированная фармакотерапия у пациентов с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующей патологии» утвержденных протоколом совместного заседания Научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-p/25 от 4 июля 2024 года и протоколом совместного заседания Научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-p/24 от 4 июля 2024 года. Результаты данного предложения были внедрены в клиническую практику в соответствии с приказом Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки № 97 от 20 сентября 2024 года и Национального медицинского центра № 01-3/50 от 10 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 14/22 от 20 марта 2025 года). *Социальная эффективность:* впервые представленные новые данные по биомаркерам, связанным с синдромом беспокойных ног, позволяют разработать новые методы мониторинга эффективности диагностики и лечения. Это нововведение внесет значительный социальный вклад в точную диагностику синдрома беспокойных ног, оценку эффективности лечения и улучшение процесса лечения пациентов. *Экономическая эффективность:* на основе полученных данных достигнута экономия 19288993 сум на одного пациента при ранней диагностике синдрома беспокойных ног. *Заключение:* применение данной научной новизны у пациентов с синдромом беспокойных ног позволило сэкономить 19288993 сум на одного пациента;

третья научная новизна: доказана высокая чувствительность и специфичность шкал IRLS, PSQI, BDI и RLS-QoL посредством ROC-анализа, а также эффективность этих шкал при оценке симптомов синдрома беспокойных ног, нарушений сна, депрессии и состояния качества жизни включены в содержание методических рекомендаций «Оптимизация диагностических

критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» и «Персонализированная фармакотерапия у пациентов с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующей патологии» утвержденных протоколом совместного заседания Научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-р/25 от 4 июля 2024 года и протоколом совместного заседания Научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-р/24 от 4 июля 2024 года. Результаты данного предложения были внедрены в клиническую практику в соответствии с приказом Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки № 97 от 20 сентября 2024 года и Национального медицинского центра № 01-3/50 от 10 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 14/22 от 20 марта 2025 года). *Социальная эффективность:* на основе научных данных доказано, что синдром беспокойных ног является серьезным состоянием, влияющим на качество жизни, качество сна и психологическое состояние пациентов. Результаты исследования послужат основой для разработки комплексных программ поддержки пациентов с синдромом беспокойных ног. *Экономическая эффективность:* на основе полученных данных достигнута экономия 19288993 сум на одного пациента при ранней диагностике синдрома беспокойных ног. *Заключение:* применение данной научной новизны у пациентов с синдромом беспокойных ног позволило сэкономить 19288993 сум на одного пациента;

четвертая научная новизна: путём оценки корреляционной взаимосвязи между тиреоидными гормонами (ТТГ, Т3, Т4), IL-6, HIF-1, VEGF, ферритином, витамином Д и нейропсихологическими показателями доказано, что повышение уровня IL-6, HIF-1, VEGF имеет прямую высокую корреляцию с повышением симптомов нарушения сна и депрессии, снижение уровня ферритина, витамина Д имеет обратную высокую корреляцию с этими состояниями, и существует прямая корреляция между уровнями ТТГ, Т3/Т4 включены в содержание методических рекомендаций «Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» и «Персонализированная фармакотерапия у пациентов с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующей патологии» утвержденных протоколом совместного заседания научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-р/25 от 4 июля 2024 года и протоколом совместного заседания Научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-р/24 от 4 июля 2024 года. Результаты данного предложения были внедрены в клиническую практику в соответствии с приказом Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки № 97 от 20 сентября 2024 года и Национального медицинского центра № 01-3/50 от 10 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 14/22 от 20 марта 2025 года). *Социальная эффективность:* разработка и валидация прогностических критериев, оптимизирующих раннюю диагностику синдрома беспокойных ног и предотвращение его прогрессирования, оказывает большое социальное влияние на раннее выявление заболевания, раннее определение тактики лечения и

предотвращение обострения симптомов. *Экономическая эффективность*: на основе полученных данных достигнута экономия 19288993 сум на одного пациента при ранней диагностике синдрома беспокойных ног. *Заключение*: применение данной научной новизны у пациентов с синдромом беспокойных ног позволило сэкономить 19288993 сум на одного пациента;

пятая научная новизна: доказана высокая клиническая ценность специальной комплексной прогностической шкалы, разработанной на основе клинических, биохимических и нейропсихологических показателей для оценки риска прогрессирования синдрома беспокойных ног, как практико-ориентированного диагностического инструмента, который может быть использован для оценки течения, тяжести и прогноза синдрома включены в содержание методических рекомендаций «Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии» и «Персонализированная фармакотерапия у пациентов с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующей патологии» утвержденных протоколом совместного заседания Научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-р/25 от 4 июля 2024 года и протоколом совместного заседания Научного совета Ташкентского государственного стоматологического института № 01-р/24 от 4 июля 2024 года. Результаты данного предложения были внедрены в клиническую практику приказом Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки № 97 от 20 сентября 2024 года и приказом Национального медицинского центра № 01-3/50 от 10 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 14/22 от 20 марта 2025 года). *Социальная эффективность*: на основе научных данных доказано, что синдром беспокойных ног является серьезным состоянием, влияющим на качество жизни, качество сна и психологическое состояние пациентов. Результаты исследования послужат основой для разработки комплексных программ поддержки пациентов с синдромом беспокойных ног. *Экономическая эффективность*: на основе полученных данных достигнута экономия 19288993 сум на одного пациента при ранней диагностике синдрома беспокойных ног. *Заключение*: применение данной научной новизны у пациентов с синдромом беспокойных ног позволило сэкономить 19288993 сум на одного пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 12 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 9 в республиканских и 3 в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составил 199 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлено обоснование актуальности и необходимости темы, сформулированы цели и задачи, объекты и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики Узбекистан. Последовательно изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость работы, обоснована достоверность полученных результатов, освещены материалы по внедрению результатов исследования в практику, опубликованные научные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома беспокойных ног (обзор литературы)»** приведен обзор литературы, в котором проанализированы результаты отечественных и зарубежных исследований. Изучены основные этиологические факторы, патогенетические механизмы развития СБН. Освещены клинические проявления заболевания, особенности в разных возрастных и половых группах, а также влияние коморбидной патологии на течение СБН. При определении СБН особое внимание уделяется международным диагностическим критериям, в частности, шкалам оценки степени тяжести. Проанализированы возможности современных подходов к лечению СБН, включая фармакологические и нефармакологические методы. В этой главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность изученных проблем.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки клинко-биохимических механизмов, оптимизации диагностики и лечения синдрома беспокойных ног»** подробно описаны общая характеристика экспериментального материала, методы проведения исследования и использованные материалы.

Исследование проводилось в многопрофильной клинической больнице Ташкентской медицинской академии. В нем приняли участие 176 пациентов в возрасте от 18 до 84 лет, обратившихся с синдромом беспокойных ног. Для достижения поставленных целей и задач больные были разделены на две группы: 1-я группа - 51 пациент с идиопатическим СБН (ИСБН). 2-ю группу составили 125 больных с симптоматическим СБН (ССБН). Также в исследовании приняли участие 20 практически здоровых добровольцев (контрольная группа). В основной группе мужчин было 60 (34,1%) и женщин 116 (64,9%). Средний возраст мужчин составил $53,3 \pm 2,04$ года, а женщин - $54,2 \pm 1,53$ года.

Первый этап исследования заключался в проведении клинко-неврологического и нейропсихологического обследования у 176 больных с СБН. На втором этапе исследования был проведен углубленный анализ показателей сна, депрессии и качества жизни у пациентов с СБН. Для оценки качества сна использовались специальные шкалы, такие как PSQI, BDI для уровня депрессии, RLS-QoL для качества жизни. Все измерения оценивались с помощью ROC-анализа по уровню чувствительности и специфичности,

определялась их диагностическая ценность. На третьем этапе исследования изучалось состояние интерлейкина-6, HIF-1, VEGF, тиреоидных гормонов, железа и витаминов, участвующих в развитии СБН, с учетом возрастных и половых особенностей, а также оценивалось их влияние на тяжесть заболевания. На четвертом этапе исследования был проведен корреляционный анализ между лабораторными показателями (витамино-минеральное состояние, гормональные изменения, биомаркеры) и клиническими показателями. На пятом этапе исследования была разработана специальная прогностическая шкала на основе клинико-лабораторных данных для оценки риска развития СБН. На основе этой шкалы создана возможность разделения пациентов на группы риска и прогнозирования индивидуального течения заболевания. На шестом этапе исследования были изучены 176 пациентов с СБН, разделенных на идиопатические (29%, n=51) и симптоматические (71%, n=125, из них связанные с сахарным диабетом (СД) - 62, хронической почечной недостаточностью (ХПН) - 21, неврологическими заболеваниями (НЗ) - 42), которые получали прамипексол (0,125-0,25 мг в сутки) или габапентин (300-900 мг в сутки), эффективность лечения оценивали по качеству сна (PSQI), качеству жизни (RLS-QoL) и степени депрессии (BDI), а также в комплексной терапии применяли дополнительные витамины (витамин Д, витамин В12, фолат), минералы (кальций, магний) и коррекцию тиреоидными гормонами (ТТГ, Т3, Т4), доказана высокая эффективность индивидуализированного подхода в зависимости от типа заболевания. Исследования проводились в стационаре и после окончания лечения, а также на 3-м месяце.

Биохимические исследования проводились на анализаторе GS300 PLUS (Англия, 2017) с идентификацией образца по штрих-коду. Витаминный профиль, иммунологические и биохимические исследования включали определение уровня фолиевой кислоты, витамина В12 и витамина D (25 (ОН) D), а также ИЛ-6, HIF-1 и VEGF. Уровень витамина D определяли с помощью ИФА-анализаторов (АТ 858, Mindray, Китай) и наборов DBC ELISA (Канада), в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011) и Holick. Образцы крови брали утром, натощак, из локтевой вены.

Статистический анализ проводился в программах STATISTICA 12.5 и Excel 2019. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, а при ненормальном - U-критерий Манна-Уитни. Достоверность оценивалась на уровне $p < 0,05$, корреляция оценивалась по критерию χ^2 Пирсона.

В третьей главе диссертации **«Клинико-неврологические особенности идиопатического и симптоматического синдрома беспокойных ног»** представлены результаты собственных исследований. Изучены клинико-неврологические особенности идиопатического и симптоматического СБН. Описаны проявления симптомов при различных клинических вариантах СБН. Также была оценена эффективность шкал и опросников, использованных для оценки симптомов СБН. Также были проанализированы особенности течения СБН, связанные с дефицитными состояниями (дефицит витаминов и минералов) и сопутствующими заболеваниями.

У больных с идиопатическим СБН чаще встречались дневная сонливость (88,2%), чувство дискомфорта в ногах (80,3%) и прерывистый сон (76,4%). При симптоматическом СБН преобладали прерывистый сон (42,4%), дневная сонливость (36,8%) и затруднение засыпания (70,4%), 1-рисунок.

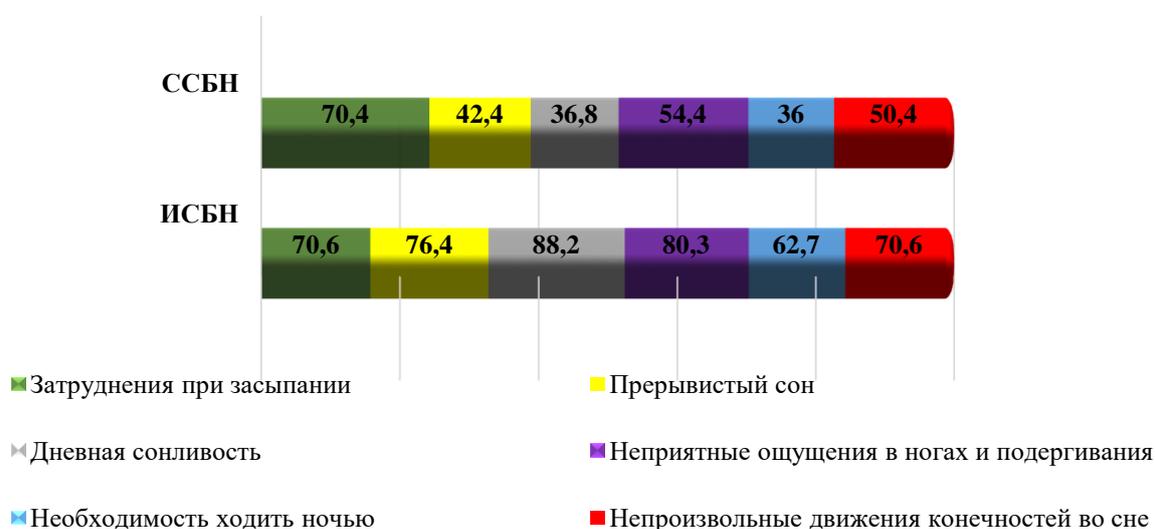


Рис.1. Клинические симптомы, наблюдаемые у больных, %

Большинство женщин (45,7%) с ИСБН страдали симптомами вечером и ночью, что подтверждало хроническую природу заболевания. У мужчин, в отличие от женщин, 62,5% симптомов отмечались как вечером, так и днем. Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов мужского и женского пола с ССБН, рисунок- 2.

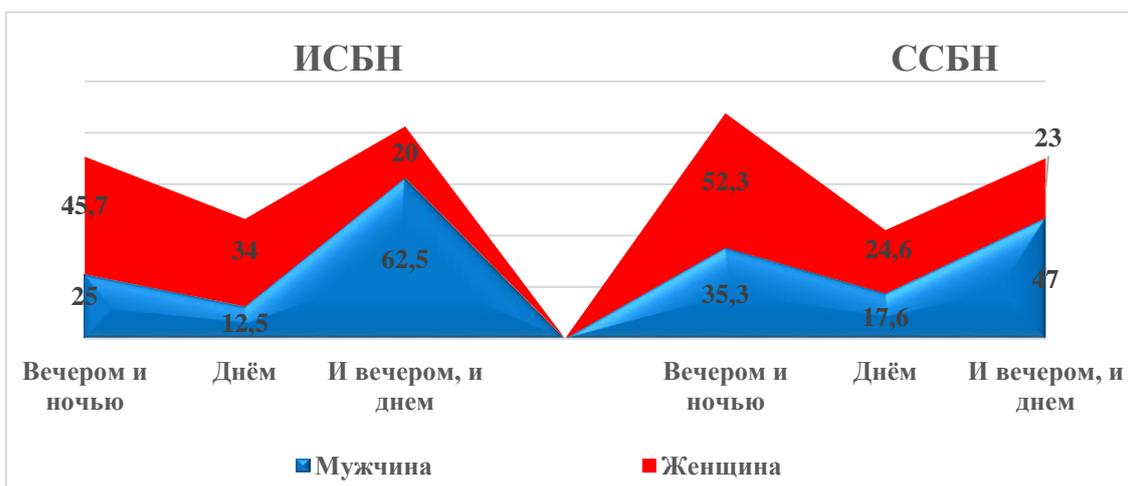


Рис.2. Распределение симптомов у больных по времени наблюдения, %

При распределении больных по месту первичного появления симптомов, у больных с идиопатическим СБН симптомы в основном наблюдались на ногах (82,4%), реже на руках (9,8%) и одновременно на руках и ногах (7,8%). При симптоматическом СБН у большинства (76%) симптомы первоначально появлялись на ногах, у 14,4% - на руках, а у 9,6% - одновременно на руках и ногах. При идиопатическом СБН у 29,4% больных длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 2 лет, у 37,3% - 2-5 лет, а у 33,3% - более 5 лет. При

симптоматическом СБН у 32,8% длительность составила от 6 месяцев до 2 лет, у 23,2% - 1-5 месяцев, а у 44% - более 5 лет.

Изучена частота встречаемости сопутствующих дефицитных состояний у больных с ИСБН, рисунок-3. У пациентов с ИСБН дефицит минеральных веществ и ферритина у женщин составил 75%, дефицит витаминов - 49%, дисбаланс тиреоидных гормонов - 37,2%, а у мужчин показатели были ниже (70,5%, 25%, 31,2%).

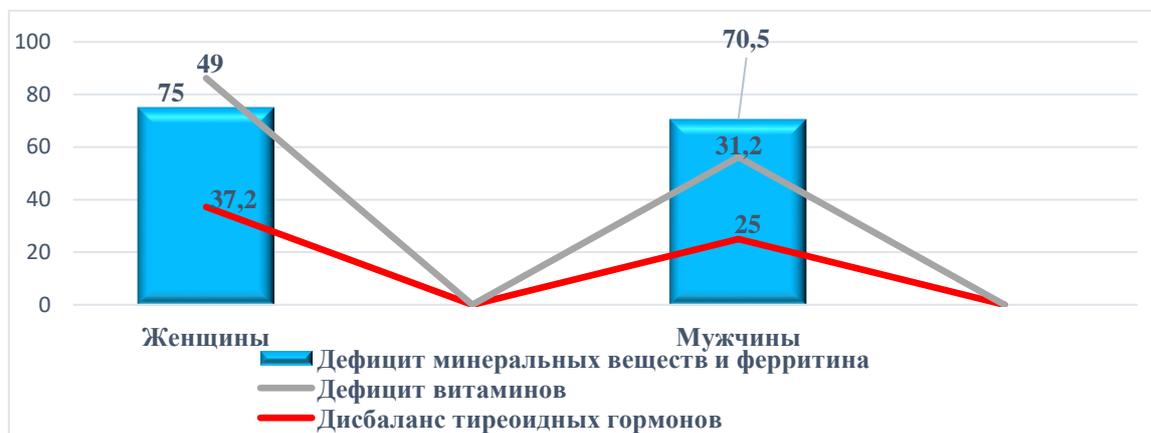


Рис.3. Частота встречаемости сопутствующих дефицитных состояний у пациентов с идиопатическим синдромом беспокойных ног, %

Среди сопутствующих заболеваний у больных с ССБН и СД отмечался у 18 (40,9%) мужчин и у 44 (54,3%) женщин. СД наблюдался у женщин на 13,4% чаще, чем у мужчин. ХПН встречалась у 8 (18,2%) мужчин, у 2,2% женщин реже, у 13 (16%) больных. НЗ были зарегистрированы у 18 (40,9%) мужчин и у 24 (29,6%) женщин (на 11,3% реже, чем у мужчин). У женщин чаще встречался СД, а у мужчин - НЗ.

При дефиците минеральных веществ и ферритина, дефиците витаминов и дисбалансе гормонов у женщин и мужчин с СБН нарушения качества сна, депрессия и изменения качества жизни в группе женщин нарушения качества сна и депрессия наиболее часто наблюдались при дефиците минеральных веществ и ферритина, снижение качества жизни наблюдалось во всех случаях. В мужской группе корреляция этих показателей практически не имела статистической разницы. У пациентов с СД, ХПН и НЗ симптомы синдрома беспокойных ног проявлялись по-разному, и эти состояния различались между мужчинами и женщинами. У мужчин с СД тяжесть заболевания составила 66,7%, нарушения сна и депрессия - 61,1%, снижение качества жизни - 72,2%. У женщин эти показатели были несколько выше: тяжесть, сон и депрессия составили 68,2%, а качество жизни - 70,5%. Установленные симптомы у мужчин с ХПН проявляются относительно реже. Однако у женщин с ХПН уровень депрессии был значительно выше с 69,2% и снижением качества жизни - 76,9%. В группе с НЗ тяжесть заболевания (72,2%) и нарушения сна (77,8%) были наиболее высокими у мужчин. У женщин основным симптомом была депрессия (62,5%), тяжесть заболевания (66,7%) и снижение качества жизни (58,3%) были умеренными.

В четвертой главе диссертации «Анализ клинико-лабораторных показателей у больных с синдромом идиопатических и симптоматических беспокойных ног» проанализированы клинические, биохимические, гормональные и иммунологические показатели у больных с синдромом идиопатических и симптоматических беспокойных ног.

В ходе исследования были выявлены различия в патогенезе обоих типов синдрома, выявлены особенности воспаления, иммунного дисбаланса и гормональных изменений. В частности, концентрация 25 (ОН) D в группе ИСБН составила $14,1 \pm 1,05$ нг/мл против $31,3 \pm 1,71$ нг/мл в контрольной группе. Также уровень витамина B12 в группе с ИСБН составил $148 \pm 7,48$ пг/мл, в то время как в контрольной группе этот показатель составил $496,8 \pm 5,48$ пг/мл, что указывает на дефицит витамина B12 у пациентов с ИСБН.

Уровень фолиевой кислоты также был значительно ниже в группе ИСБН и составил $2,28 \pm 0,45$ нг/мл, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен $8,9 \pm 1,07$ нг/мл. Уровень кальция в крови у больных с ИСБН составил $1,59 \pm 0,02$ ммоль/л (контрольная группа - $2,02 \pm 0,01$ ммоль/л), магния - $0,54 \pm 0,05$ ммоль/л (контроль - $0,95 \pm 0,04$ ммоль/л), ферритина - $14,1 \pm 1,65$ нг/мл (контроль - $73,7 \pm 2,92$ нг/мл).

Уровень ТТГ составил $9,4 \pm 0,81$ мМЕ/л (контроль - $3,8 \pm 0,55$ мМЕ/л), Т3 - $0,6 \pm 0,05$ нмоль/л (контроль - $1,83 \pm 0,12$ нмоль/л), Т4 - $44,3 \pm 3,9$ нмоль/л (контроль - $68,2 \pm 7,49$ нмоль/л). Этот ряд показателей указывал на дефицит железа, кальция, магния и тиреоидных гормонов в ИСБН. Были изучены показатели таких биомаркеров, как HIF-1, VEGF, IL-6 у пациентов с ИСБН и ССБН, рисунок- 4.

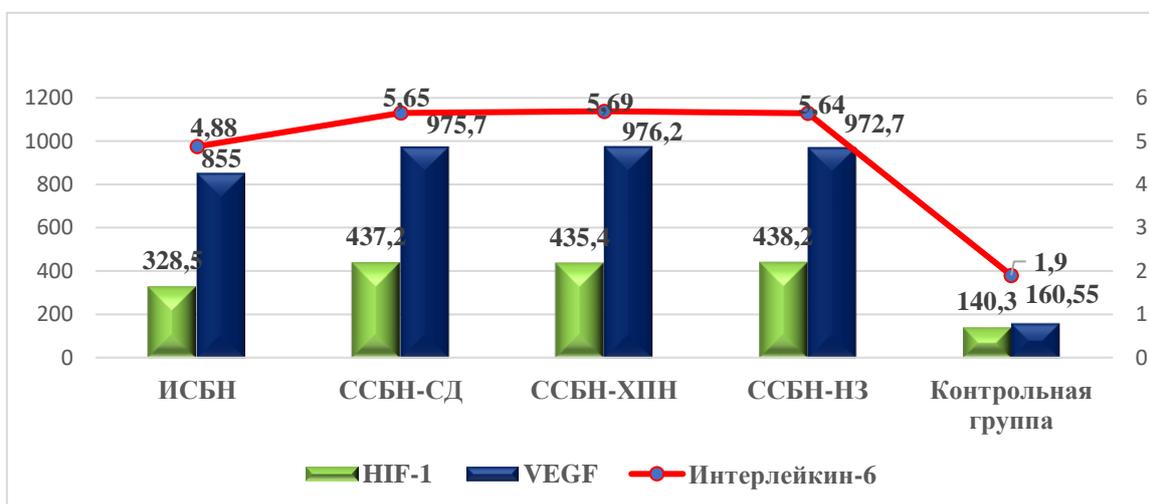


Рис.4. Изменения биомаркеров HIF-1, VEGF и IL-6 у пациентов с ИСБН и ССБН (M±m)

Уровень IL-6 в группе ИСБН составил $4,88 \pm 0,9$ пг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе $1,9 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровень HIF-1 составил $328,5 \pm 36,6$ пг/мл, что отличалось от показателя контрольной группы $140,3 \pm 43,4$ пг/мл. Уровень VEGF составил $855 \pm 28,4$ пг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе $160,55 \pm 21,2$ пг/мл ($p < 0,001$). А при ССБН уровень IL-6 в группах СД, ХПН и НЗ составил $5,65 \pm 0,53$; $5,69 \pm 0,49$ и $5,64 \pm 0,55$

пг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Уровни HIF-1 были высокими во всех группах ССБН, указывая на гипоксию и нарушение тканевой перфузии.

В пятой главе диссертации «**Корреляционный и сравнительный анализ лабораторных показателей при синдроме беспокойных ног**» изложен анализ корреляционных связей между биомаркерами крови у больных с идиопатическим и симптоматическим синдромом беспокойных ног. Выявлены высокие прямые и обратные корреляции между биомаркерами крови в ИСБН. В частности, наблюдалась сильная положительная связь между витамином Д, В12 и фолиевой кислотой ($r \approx 0,99$), положительная связь между тиреоидными гормонами (Т4) и ферритином ($r \approx 0,97$), а также сильная обратная связь между тиреоидными гормонами и маркером воспаления IL-6 ($r \approx -1,00$). Сильная обратная корреляция между витамином В12 и VEGF ($r \approx -0,98$), а также сильная обратная связь между витамином Д и IL-6 ($r \approx -0,99$) показали влияние на динамику воспалительных процессов. Высокие корреляционные связи были также выявлены у пациентов с ССБН между такими парами, как эритроциты и HIF-1 ($r \approx 0,95$), МНО и VEGF ($r \approx -0,88$), фибриноген и IL-6 ($r \approx 0,87$).

В шестой главе диссертации «**Обоснование индивидуального подхода в диагностике и лечении синдрома беспокойных ног**» освещены вопросы обоснования индивидуального подхода в диагностике и лечении больных с СБН, где показана важность выбора индивидуальных диагностических и терапевтических стратегий для каждого пациента. Для определения диагноза СБН был разработан специальный диагностический алгоритм.



IRLS - International Restless Legs Syndrome Rating Scale, JHRLS - Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale, PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS - Epworth Sleepiness Scale, SSS - Stanford Sleepiness Scale, BDI - Beck Depression Inventory, CES-D - Center for Epidemiological Studies Depression Scale, RLS QoL - Restless Legs

Рис.5. Алгоритм диагностики синдрома беспокойных ног

В соответствии с этим, тяжесть симптомов оценивалась по шкалам IRLS, качество сна - по индексу PSQI, депрессия-BDI, а качество жизни - по шкале RLS-QoL. Кроме того, в рамках лабораторных анализов крови были изучены уровни витаминов (витамин Д, фолиевая кислота, В12), минералов (магний, кальций), а также ТТГ, Т3, Т4 и биомаркеров (IL-6, VEGF, HIF-1). Для оценки риска и тяжести течения СБН была разработана специальная прогностическая шкала (таблица 1). В зависимости от общего балла больные были разделены на группы по уровню риска (низкий, средний, высокий).

По шкале оценки риска прогрессирования СБН низкий уровень риска составляет 14-25 баллов, средний уровень риска 26-39 баллов, высокий уровень риска прогрессирования 40-56 баллов. Чем больше баллов, тем выше уровень риска.

На следующем этапе была проанализирована эффективность различных терапевтических подходов при идиопатическом и симптоматическом СБН. Анализ уровня витаминов у пациентов с ИСБН (n=25) при базисной терапии показал, что уровень витамина Д (в 2,2 раза ниже, $p<0,05$), витамина В12 и фолиевой кислоты в крови был значительно ниже, чем в контрольной группе. После базисной терапии уровень витамина Д незначительно повышался (19,8 нг/мл, $p<0,05$), но не достигал достаточного уровня. Концентрация витамина В12 после лечения снова снизилась ($p<0,05$), через 3 месяца приблизилась к прежнему уровню, стабильного повышения не наблюдалось. Уровень фолиевой кислоты снизился даже после лечения ($p<0,05$) и не полностью восстановился даже через 3 месяца. Поскольку дефицит минеральных веществ имеет большое значение в генезе симптомов ИСБН, их количество изучалось в динамике лечения у пациентов, получавших базисное лечение.

Содержание кальция после лечения снизилось с $1,59\pm 0,02$ ммоль/л до $1,51\pm 0,03$ ммоль/л ($p=0,001$), хотя через 3 месяца оно увеличилось до $1,61\pm 0,04$ ммоль/л, но не достигло уровня контрольной группы ($2,02\pm 0,01$ ммоль/л). Уровень магния до лечения составлял $0,54\pm 0,05$ ммоль/л, после лечения снизился до $0,52\pm 0,02$ ммоль/л и через 3 месяца вернулся к уровню $0,54\pm 0,05$ ммоль/л.

Изучен уровень ферритина у больных с ИСБН. Уровень ферритина до лечения составил в среднем $14,1\pm 1,65$ нг/мл ($p=0,001$), что указывает на дефицит железа у пациентов. После лечения уровень ферритина достигал в среднем $15,0\pm 1,75$ нг/мл ($p=0,001$), незначительно увеличиваясь после лечения, но в 4,9 раза ниже, чем в контрольной группе (в среднем $73,7\pm 2,92$ нг/мл). Через 3 месяца уровень ферритина практически не изменился (в среднем $13,9\pm 1,28$ нг/мл ($p=0,001$)). Базисное лечение не привело к значительному повышению уровня ферритина. Уровень ферритина до лечения был в 5,2 раза ниже, чем в контрольной группе. Через 3 месяца после лечения этот показатель практически не изменился, что в 4,9 и 5,3 раза меньше, чем в контрольной группе соответственно.

Изменение уровня гормонов щитовидной железы в динамике лечения больные с ИСБН отмечали признаки гипотиреоза и значительные изменения

Таблица 1.

Шкала оценки риска прогрессирования СБН

Демографические характеристики		Баллы
Пол: Женский (1 балл), Мужской (0 баллов)		
Возраст: 50< (1 балл), 50> (0 баллов)		
Клинические особенности		
Преобладание дневных симптомов (1 балл)		
Преобладание ночных симптомов (1 балл)		
Длительность заболевания	1-5 месяцев (1 балл)	
	От 6 месяцев до 2 лет (2 балла)	
	Старше 2 лет (3 балла)	
Результаты шкалы IRLS	Легкий	0-10 баллов (1 балл)
	Среднетяжелый	11-20 баллов (2 балла)
	Тяжёлый	21-30 баллов (3 балла)
	Сверхтяжёлый	30< баллов (4 балла)
Результаты шкалы PSQI	Легкий	0-5 баллов (1 балл)
	Среднетяжелый	6-10 баллов (2 балла)
	Тяжёлый	11-15 баллов (3 балла)
	Сверхтяжёлый	16< баллов (4 балла)
Результаты по шкале BDI	Легкий	0-13 баллов (1 балл)
	Среднетяжелый	14-19 баллов (2 балла)
	Тяжёлый	20-28 баллов (3 балла)
	Сверхтяжёлый	29< баллов (4 балла)
Наличие сопутствующего заболевания	Сахарный диабет (1 балл)	
	Неврологические заболевания (2 балла)	
	Хроническая почечная недостаточность (3 балла)	
Лабораторные показатели		
Дефицит железа (20 нг/мл > Уровень ферритина) (1 балл)		
Дефицит витаминов	30 нг/мл > vit D (1 балл)	
	0,2 нг/мл > vit V12 (1 балл)	
	3 нг/мл > фолиевая кислота (1 балл)	
Минеральные вещества недостаточность	2,12 ммоль/л > уровень кальция (1 балл)	
	0,7 ммоль/л > содержание магния (1 балл)	
Тиреоидные гормоны дисбаланс	326 нмоль/л < содержание ТТГ (1 балл)	
	60 нмоль/л > Т4 (1 балл)	
	1,3 нмоль/л > Т3 (1 балл)	

уровня тиреоидных гормонов: уровень ТТГ был высоким до лечения (9,4 мМЕ/л) и несколько снижался через 3 месяца (7,3 мМЕ/л), но не приближался к норме. Уровень Т3 был в 3 раза ниже, незначительно повышен после лечения (0,8 нмоль/л), даже через 3 месяца был в 2,5 раза ниже, чем в контрольной группе. Количество Т4 до лечения составляло 44,3 нмоль/л, а после лечения увеличилось до 50,1 нмоль/л.

В ходе исследования были проанализированы результаты изменения уровня витаминов в процессе комплексного лечения у пациентов с ИСБН (n=26). Содержание 25 (ОН) D в плазме крови увеличилось в среднем с $14,1 \pm 1,23$ нг/мл (p=0,01) до $36,1 \pm 1,54$ нг/мл во время лечения и приблизилось к

показателям пациентов контрольной группы ($31,3 \pm 1,71$ нг/мл). Уровень витамина В12 до лечения составлял в среднем $148,07 \pm 5,97$ пг/мл ($p=0,001$), а через 3 месяца увеличился в 3,1 раза и достиг $456,3 \pm 32,2$ пг/мл, приблизившись к показателям пациентов контрольной группы ($496,8 \pm 5,48$ пг/мл). Концентрация фолиевой кислоты увеличилась с $2,38 \pm 0,49$ нг/мл ($p=0,05$) до $8,3 \pm 0,47$ нг/мл.

Проанализирована динамика содержания минеральных веществ в крови у больных с ИСБН в процессе комплексного лечения. Содержание кальция в крови до лечения составило в среднем $1,60 \pm 0,03$ ммоль/л ($p=0,001$), что в 1,25 раза ниже показателей контрольной группы ($2,03 \pm 0,03$ ммоль/л), что свидетельствовало о дефиците кальция. После лечения содержание кальция достоверно увеличилось и достигло $2,15 \pm 0,14$ ммоль/л. Через 3 месяца уровень кальция увеличился на $2,34 \pm 0,15$ ммоль/л ($p=0,05$), что на 15,3% выше, чем в контрольной группе ($2,03 \pm 0,03$ ммоль/л). Уровень магния до лечения составил в среднем $0,54 \pm 0,039$ ммоль/л ($p=0,01$), что в 1,75 раза ниже показателей контрольной группы (в среднем $0,95 \pm 0,04$ ммоль/л), что указывает на дефицит магния у пациентов. После лечения содержание магния составило $0,66 \pm 0,08$ ммоль/л, ($p=0,05$), а через 3 месяца достигло в среднем $0,73 \pm 0,04$ ммоль/л ($p=0,05$).

Проанализировано изменение уровня ферритина в процессе комплексного лечения. До лечения уровень ферритина в среднем составил $14 \pm 1,87$ нг/мл ($p=0,001$). После лечения уровень ферритина увеличился в среднем до $20,4 \pm 1,36$ нг/мл ($p=0,001$), через 3 месяца - до $51,3 \pm 4,58$ нг/мл ($p=0,05$). Это показало полное устранение дефицита ферритина после комплексного лечения.

Исследованы биомаркеры HIF-1, VEGF и IL-6 в динамике базисного и комплексного лечения у больных ИБОС (таблица 2).

Таблица 2

Изменение результатов исследования биомаркеров HIF-1, VEGF и IL-6 в динамике базисной терапии (БТ) и комплексной терапии (КТ) у больных ИСБН ($M \pm m$)

Показатели	Группы	Перед лечением	После лечения	Через 3 месяца	Контрольная группа
IL-6	БД	$4,76 \pm 0,83$ *	$4,21 \pm 0,34$ **	$4,06 \pm 0,34$ *	$1,9 \pm 0,12$
	КД	$4,88 \pm 0,9$ *	$3,07 \pm 0,27$ *	$2,15 \pm 0,27$	$1,9 \pm 0,12$
HIF-1	БД	$323,52 \pm 38,3$	$327,46 \pm 22,2$	$323,74 \pm 30,6$	$140,3 \pm 43,4$
	КД	$328,5 \pm 36,6$	$325,85 \pm 34,8$	$335,9 \pm 30,8$	$140,3 \pm 43,4$
VEGF	БД	$854,44 \pm 26,2$ ***	$801,44 \pm 6,7$ **	$682,52 \pm 73,2$ **	$160,55 \pm 21,2$
	КД	$855 \pm 28,4$ ***	$611 \pm 64,7$ **	$189 \pm 13,1$	$160,55 \pm 21,2$

Примечание: * - наличие достоверной разницы по сравнению с контрольной группой (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); наличие достоверной разницы в результатах до и после лечения (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); достоверная разница между группами после лечения (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Уровень IL-6 до лечения составил в среднем $4,76 \pm 0,83$ пг/мл ($p=0,05$), что выше, чем в контрольной группе и указывает на наличие воспалительного

процесса. После лечения он снизился на 11,6% и составил в среднем $4,21 \pm 0,34$ пг/мл ($p=0,01$), а через 3 месяца - $4,06 \pm 0,34$ пг/мл ($p=0,05$), что на 3,6% ниже показателя после лечения. Отмечена неэффективность базисного лечения. Уровень HIF-1 до лечения составил $323,52 \pm 38,3$, после лечения - $327,46 \pm 22,2$ (повышение на 1,2%), а через 3 месяца - $323,74 \pm 30,6$. Никаких заметных изменений не наблюдалось. Уровень VEGF снизился до лечения до $854,44 \pm 26,2$ пг/мл ($p=0,001$), после лечения до $801,44 \pm 67$ пг/мл ($p=0,01$), через 3 месяца до $682,52 \pm 73,2$ пг/мл ($p=0,01$). При применении комплексной терапии уровень IL-6 снизился в 1,59 (37,1%) раза и достиг $3,07 \pm 0,27$ пг/мл ($p=0,05$). Через 3 месяца этот показатель снизился до $2,15 \pm 0,27$ пг/мл и снова снизился в 1,43 (30%) раза. VEGF снизился на 77,9%.

Исследованы биомаркеры HIF-1, VEGF и IL-6 в динамике базисного и комплексного лечения у больных ИСБН (таблица 3). При применении габапентина у больных СД снизился уровень IL-6 на 33,3%, HIF-1 на 46,4%, VEGF на 61,7%, что свидетельствовало об уменьшении воспаления и улучшении общего состояния.

Таблица 3

Изменение показателей биомаркеров HIF-1, VEGF и IL-6 у больных с ССБН на фоне лечения ($M \pm m$)

Сит.	Показатель	Лекарство	Перед лечением	После лечения	Через 3 месяца	Контрольная группа
СД	IL-6	ПР	$5,65 \pm 0,53$ **	$5,16 \pm 0,43$ **	$4,84 \pm 0,28$ **	$1,9 \pm 0,12$
СД	HIF-1	ПР	$437,2 \pm 5,1$	$410,7 \pm 50,1$	$398,6 \pm 53,9$	$140,3 \pm 43,4$
СД	VEGF	ПР	$975,7 \pm 90,4$ ***	$904,3 \pm 74,4$ **	$873,1 \pm 75,8$ **	$160,55 \pm 21,2$
СД	IL-6	ГАБ	$5,61 \pm 0,51$ **	$4,31 \pm 0,22$ **	$3,74 \pm 0,32$ *	$1,9 \pm 0,12$
СД	HIF-1	ГАБ	$439,3 \pm 60,2$	$386,3 \pm 40,5$	$235,4 \pm 43,1$	$140,3 \pm 43,4$
СД	VEGF	ГАБ	$977,6 \pm 80,3$ **	$627,6 \pm 50,8$ **	$374,9 \pm 36,8$ *	$160,55 \pm 21,2$
ХПН	IL-6	ПР	$5,69 \pm 0,33$ ***	$4,46 \pm 0,32$ **	$3,91 \pm 0,62$ *	$1,9 \pm 0,12$
ХПН	HIF-1	ПР	$436,5 \pm 92,4$	$342,8 \pm 42,8$	$332,2 \pm 33$	$140,3 \pm 43,4$
ХПН	VEGF	ПР	$973,9 \pm 80,1$ **	$653 \pm 47,5$ **	$665,4 \pm 6,1$ **	$160,55 \pm 21,2$
ХПН	IL-6	ГАБ	$5,69 \pm 0,49$ **	$5,76 \pm 0,55$ **	$6,93 \pm 0,38$ ***	$1,9 \pm 0,12$
ХПН	HIF-1	ГАБ	$435,4 \pm 55,4$	$386,8 \pm 40,0$	$359,4 \pm 25,6$	$140,3 \pm 43,4$
ХПН	VEGF	ГАБ	$976,2 \pm 116,1$ **	$851,1 \pm 39,6$ ***	$889,3 \pm 62,2$ ***	$160,55 \pm 21,2$
НЗ	IL-6	ПР	$5,64 \pm 0,55$ **	$4,2 \pm 0,24$ **	$4,16 \pm 0,24$ **	$1,9 \pm 0,12$
НЗ	HIF-1	ПР	$438,2 \pm 60,9$	$392,6 \pm 33,5$	$363,3 \pm 59,8$	$140,3 \pm 43,4$
НЗ	VEGF	ПР	$972,7 \pm 87,6$ **	$553,6 \pm 26,8$ ***	$396,4 \pm 81,8$ *	$160,55 \pm 21,2$
НЗ	IL-6	ГАБ	$5,66 \pm 0,42$ **	$3,11 \pm 0,37$ *	$2,2 \pm 0,24$	$1,9 \pm 0,12$
НЗ	HIF-1	ГАБ	$436,1 \pm 49,6$	$344,3 \pm 43,1$	$332 \pm 32,2$	$140,3 \pm 43,4$
НЗ	VEGF	ГАБ	$973 \pm 103,9$ **	$426,6 \pm 28,6$ **	$258,3 \pm 16,8$ *	$160,55 \pm 21,2$

Примечание: * - наличие достоверной разницы по сравнению с контрольной группой (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); наличие достоверной разницы в результатах до и после лечения (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); достоверная разница между группами после лечения (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Лечение габапентином при ССБН и ХПН приводило к сохранению высоких показателей IL-6 и VEGF, при этом HIF-1 снижался только на 17,5%.



Рис. 6. Алгоритм лечения идиопатического синдрома беспокойных ног



Рис.7. Алгоритм лечения симптоматического синдрома беспокойных ног

При применении прамипексола ИЛ-6 снизился до 31,3%, HIF-1 до 23,9%, VEGF до 31,7%, что устранило воспаление и микроангиопатию. В связи с этим прамипексол считается предпочтительным при улучшении показателей ИЛ-6, VEGF, HIF-1 и при лечении ССБН, ассоциированной с хронической почечной

недостаточностью. При применении пациентам габапентина уровень маркера воспаления IL-6 снизился в среднем с $5,66 \pm 0,42$ пг/мл до $2,2 \pm 0,24$ пг/мл и приблизился к норме. Уровень HIF-1 снизился в среднем с $436,1 \pm 49,6$ мг/мл до $332 \pm 32,2$ мг/мл, и состояние гипоксии значительно улучшилось. Уровень VEGF снизился в среднем с $973 \pm 103,9$ пг/мл ($p=0,01$) до $258,3 \pm 16,8$ пг/мл, что устранило состояние микроангиопатии.

Под влиянием прамипексола уровень IL-6 снизился в среднем с $5,64 \pm 0,55$ пг/мл до $4,16 \pm 0,24$ пг/мл, но не полностью приблизился к показателям контрольной группы. Хотя уровни HIF-1 и VEGF были снижены, они оставались выше значений контрольной группы.

ВЫВОДЫ

На основании результатов диссертационной работы на тему «Синдром беспокойных ног: клиничко-биохимические механизмы развития, диагностика и оптимизация лечения» выполненной на соискание учёной степени доктора медицинских наук (DSc) были сформулированы следующие выводы:

1. Установлено, что синдром беспокойных ног встречается у женщин в 1,3 раза чаще, чем у мужчин. В то время как при ИСБН наблюдалось раннее начало заболевания и постепенное усиление симптомов, при симптоматической форме симптомы заболевания в основном начинались позже (после 45 лет). Симптомы заболевания чаще наблюдались у пациентов среднего возраста (40-75 лет). Кроме того, было замечено, что симптомы заболевания увеличивались пропорционально его тяжести с возрастом. Установлено, что дефицит витаминов и микроэлементов (железа, кальция, магния, витамина Д, витамина В12, фолиевой кислоты) и дисбаланс тиреоидных гормонов, а также коморбидные состояния, такие как СД, ХПН и НЗ при ССБН являются основными факторами риска у пациентов с ССБН.

2. При оценке нейропсихологических показателей с использованием международных шкал (IRLS, PSQI, BDI, RLS-QoL) у пациентов с ССБН высокая тяжесть симптомов, нарушения сна и уровень депрессии по сравнению с пациентами с ИСБН. На основании результатов сравнительного анализа было подтверждено, что тяжесть симптоматического СБН по сравнению с идиопатическим СБН в основном связана с имеющейся коморбидной патологией (сахарный диабет, почечная недостаточность, железодефицитная недостаточность и нейропатии).

3. У пациентов с ИСБН наблюдались значительные изменения биохимических, гормональных и иммунологических показателей. Витамин Д снизился в 2,2 раза ($p=0,01$), витамин В12 - в 3,4 раза и фолиевая кислота - в 3,9 раза. Содержание кальция и магния было ниже в 1,3 и 1,75 раза соответственно, что указывало на гипокальциемию. Уровень ТТГ повышался в 2,5 раза, а Т3 и Т4 снижались. IL-6 был выше в 2,5 раза, VEGF - в 6,1 раза, отмечалась активация воспаления и ангиогенеза. У пациентов с ИСБН уровень мочевины и креатинина повышался в 2-3 раза, а уровень гемоглобина снижался в 1,3-1,6

раза; Увеличение СОЭ в 3,4 раза и лейкоцитов в 3,1 раза подтверждало активность воспаления.

4. У больных с СБН выявлена сильная корреляционная связь между процессами свертывания крови, воспаления, гипоксии и ангиогенеза. Положительная корреляционная связь между тромбоцитами и фибриногеном ($r \approx 0,90$) указывает на активность свертывающей системы и риск тромбоза. Отрицательная корреляционная связь между гематокритом и протромбиновым индексом ($r \approx -0,87$) указывает на предрасположенность к гиперкоагуляции, а положительная связь между фибриногеном и IL-6 ($r \approx 0,87$) отражает взаимодействие процессов свертывания крови и воспаления. Высокая корреляционная связь между эритроцитами и HIF-1 ($r \approx 0,95$) свидетельствует об активации эритропоэза на фоне гипоксии.

5. На основе анализа результатов исследования разработана шкала оценки риска прогрессирования СБН. Данная шкала позволяет определить риск прогрессирования заболевания с учетом возраста, пола, степени тяжести (баллы IRLS), качества сна (баллы PSQI), уровня депрессии (BDI) и показателей качества жизни, биомаркеров крови (витамин Д, ферритин, IL-6, VEGF, HIF-1) и тиреоидных гормонов (ТТГ, Т3, Т4) каждого пациента.

6. Краткосрочная эффективность габапентина (66,7%) и долгосрочная эффективность прамипексола (>90%) была высокой у пациентов с дефицитом ферритина и минеральных веществ, содержащих ИСБН. Установлено, что у пациентов с дисбалансом витаминов и гормонов в обоих случаях эффективность прамипексола была высокой. У пациентов с СД эффективность прамипексола составила 85,7% (короткий) и 95,7% (длительный) соответственно. У пациентов с ХПН габапентин был эффективен как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе (>90%), в то время как прамипексол в основном действовал в долгосрочной перспективе.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.05.2023.TIB.30.04
FOR THE AWARDING OF ACADEMIC DEGREES
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

YODGAROVA UMIDA GAYBULLOEVNA

**RESTLESS LEGS SYNDROME: CLINICAL AND BIOCHEMICAL
DEVELOPMENT MECHANISMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT
OPTIMIZATION**

14.00.13 – Neurology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The topic of doctoral dissertation (DSc) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the B2024.3.DSc/Tib852.

The dissertation was completed at the Tashkent State Dental Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the Information-Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific consultant: **Raimova Malika Mukhamedjanovna**
Doctor of Medical Sciences, docent

Official opponents: **Sadikova Gulchekhra Kabulovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Mirdjuraev Elbek Mirshavkatovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Abdullaeva Nargiza Nurmamatovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Kazakh National Medical University named after S.J. Asfandiyar**

The defense of the dissertation will take place on « _____ » _____ 2025 at _____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 at the Tashkent Medical Academy (Address: Tashkent, Almazar district, Farabi Street 2, 100109. Tel./fax: (+99871)214-82-90, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under №. _____). (Address: Tashkent, Almazar district, Farabi Street 2, 100109, Tel./fax: (+99871)214-82-90).

The abstract of the dissertation was distributed on « _____ » _____ 2025.

(register of mailing protocol №. _____ dated « _____ » _____ 2025.

R.J. Matmurodov

Chairman of the scientific council for awarding academic degrees, doctor of medical sciences, docent

R.B. Azizova

Scientific secretary of the scientific council for awarding academic degrees, doctor of medical sciences, docent

D.K. Khaydarova

Chairman of the scientific seminar at the scientific council associate professor, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation))

The aim of the study was to investigate the clinical and biochemical features of restless legs syndrome development, as well as to optimize approaches to its diagnosis and treatment.

The object of the study were 176 patients aged 18 to 84 years, who were divided into two groups: the first group consisted of 51 patients with idiopathic RLS, the second group - 125 patients with symptomatic RLS. The control group included 20 practically healthy individuals of the same age and gender.

The scientific novelty of the study is as follows:

the clinical and pathogenetic significance of the influence of age and gender characteristics, iron deficiency, heredity, diabetes mellitus, renal failure, and thyroid hormone imbalance on dopaminergic and metabolic mechanisms in the clinical manifestations of restless legs syndrome has been scientifically substantiated;

it has been proven that the levels of IL-6, HIF-1, VEGF, thyroid-stimulating hormone (TSH), ferritin, and vitamin D significantly change in patients with restless legs syndrome due to inflammatory, hypoxic, and metabolic processes, and these indicators can be used as biomarkers for early detection and prediction of the disease;

the high sensitivity and specificity of IRLS, PSQI, BDI and RLS-QoL scales through ROC analysis, as well as the effectiveness of these scales in assessing the symptoms of restless legs syndrome, sleep disturbances, depression and the state of quality of life have been proven;

by assessing the correlation between thyroid hormones (TTG, T3, T4), IL-6, HIF-1, VEGF, ferritin, vitamin D and neuropsychological indicators, it has been proven that an increase in the level of IL-6, HIF-1, VEGF has a direct high correlation with an increase in symptoms of sleep disturbance and depression, a decrease in the level of ferritin, vitamin D has an inverse high correlation with these conditions, and there is a direct correlation between the levels of TTG, T3/T4;

the high clinical value of a special comprehensive prognostic scale, developed on the basis of clinical, biochemical, and neuropsychological indicators for assessing the risk of progression of restless legs syndrome, has been proven as a practice-oriented diagnostic tool that can be used to assess the course, severity, and prognosis of the syndrome.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the clinical and biochemical mechanisms of development, optimization of diagnosis and treatment of restless legs syndrome:

the first scientific novelty: the clinical and pathogenetic significance of the influence of age and gender characteristics, iron deficiency, heredity, diabetes mellitus, renal failure, imbalance of thyroid hormones on dopaminergic and metabolic mechanisms in the clinical manifestations of restless leg syndrome is scientifically substantiated, included in the content of the methodological recommendations “Optimization of diagnostic criteria for restless leg syndrome, taking into account comorbid pathology” and “Personalized pharmacotherapy in patients with restless leg syndrome, taking into account concomitant pathology” approved by the protocol of the joint meeting of the Scientific Council of the

Tashkent State Dental Institute № 01-r/25 dated July 4, 2024 and the protocol of the joint meeting of the Scientific Council of the Tashkent State Dental Institute № 01-r/24 dated July 4, 2024. The results of this proposal were introduced into clinical practice in accordance with the order of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation № 97 dated September 20, 2024 and the National Medical Center № 0I-3/50 dated September 10, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health № 14/22 dated March 20, 2025). *Social effectiveness*: identification and analysis of risk factors for restless legs syndrome, taking into account gender differences, contributes to the improvement of physical activity, sleep quality, and the mental state of patients. *Economic efficiency*: based on the data obtained, savings of 19288993 soums per patient were achieved in the early diagnosis of restless legs syndrome. *Conclusion*: the application of this scientific novelty in patients with restless legs syndrome allowed saving 19288993 soums per patient;

the second scientific novelty: it has been proven that the levels of IL-6, HIF-1, VEGF, thyroid-stimulating hormone (TSH), ferritin, vitamin D significantly change in patients with restless legs syndrome in connection with inflammatory, hypoxic and metabolic processes, and these indicators can be used as biomarkers for early detection and prediction of the disease are included in the content of the methodological recommendations “Optimization of diagnostic criteria for restless legs syndrome, taking into account comorbid pathology” and “Personalized pharmacotherapy in patients with restless legs syndrome, taking into account concomitant pathology” approved by the protocol of the joint meeting of the Scientific Council of the Tashkent State Dental Institute № 01-r/25 dated July 4, 2024 and the protocol of the joint meeting of the Scientific Council of the Tashkent State Dental Institute № 01-r/24 dated July 4, 2024. The results of this proposal were introduced into clinical practice in accordance with the order of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation № 97 dated September *Social effectiveness*: new data on biomarkers associated with restless legs syndrome, presented for the first time, allow for the development of new methods for monitoring the effectiveness of diagnosis and treatment. This innovation will make a significant social contribution to the accurate diagnosis of restless legs syndrome, assessment of treatment effectiveness, and improvement of the treatment process for patients. *Economic efficiency*: based on the data obtained, savings of 19288993 soums per patient were achieved in the early diagnosis of restless legs syndrome. *Conclusion*: the application of this scientific novelty in patients with restless legs syndrome allowed saving 19288993 soums per patient;

third scientific novelty: the high sensitivity and specificity of IRLS, PSQI, BDI and RLS-QoL scales through ROC analysis, as well as the effectiveness of these scales in assessing the symptoms of restless legs syndrome, sleep disturbances, depression, and the state of quality of life, have been proven; methodological recommendations “Optimization of diagnostic criteria for restless legs syndrome, taking into account comorbid pathology” and “Personalized pharmacotherapy in patients with restless legs syndrome, taking into account concomitant pathology”

approved by the protocol of the joint meeting of the Scientific Council of the Tashkent State Dental Institute № 01-r/25 dated July 4, 2024 and the protocol of the joint meeting of the Scientific Council of the Tashkent State Dental Institute № 01-r/24 dated July 4, 2024, are included in the content. The results of this proposal were introduced into clinical practice in accordance with the order of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation № 97 dated September 20, 2024 and the National Medical Center № 0I-3/50 dated September 10, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health № 14/22 dated March 20, 2025). *Social effectiveness*: based on scientific data, it has been proven that restless legs syndrome is a serious condition that affects the quality of life, sleep quality, and the psychological state of patients. The research results will serve as a basis for the development of comprehensive support programs for patients with restless legs syndrome. *Economic efficiency*: based on the data obtained, savings of 19288993 soums per patient were achieved in the early diagnosis of restless legs syndrome. *Conclusion*: the application of this scientific novelty in patients with restless legs syndrome allowed saving 19288993 soums per patient;

Fourth scientific novelty: by assessing the correlation between thyroid hormones (TTH, T3, T4), IL-6, HIF-1, VEGF, ferritin, vitamin D and neuropsychological indicators, it has been proven that an increase in the level of IL-6, HIF-1, VEGF has a direct high correlation with an increase in symptoms of sleep disturbance and depression, a decrease in the level of ferritin, vitamin D has a reversible high correlation with these conditions, and there is a direct correlation between the levels of TSH, T3/T4 are included in the content of the methodological recommendations “Optimization of diagnostic criteria for restless legs syndrome, taking into account comorbid pathology” and “Personalized pharmacotherapy in patients with restless legs syndrome, taking into account concomitant pathology” approved by the protocol of the joint meeting of the scientific council of the Tashkent State Dental Institute № 01-r/25 dated July 4, 2024 and the protocol of the joint meeting of the scientific council of the Tashkent State Dental Institute № 01-r/24 dated July 4, 2024. The results of this proposal were introduced into clinical practice in accordance with the order of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation No. 97 dated September 20, 2024 and the National Medical Center № 0I-3/50 dated September 10, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health № 14/22 dated March 20, 2025). *Social effectiveness*: the development and validation of prognostic criteria that optimize the early diagnosis of restless legs syndrome and prevent its progression has a great social impact on the early detection of the disease, early determination of treatment tactics and prevention of exacerbation of symptoms. *Economic efficiency*: based on the data obtained, savings of 19288993 soums per patient were achieved in the early diagnosis of restless legs syndrome. *Conclusion*: the application of this scientific novelty in patients with restless legs syndrome allowed saving 19288993 soums per patient;

fifth scientific novelty The fifth scientific novelty: the high clinical value of the special complex prognostic scale, developed on the basis of clinical, biochemical and

neuropsychological indicators for assessing the risk of progression of restless legs syndrome, as a practically oriented diagnostic tool that can be used to assess the course, severity and prognosis of the syndrome, is included in the content of the methodological recommendations “Optimization of diagnostic criteria for restless legs syndrome, taking into account comorbid pathology” and “Personalized pharmacotherapy in patients with restless legs syndrome, taking into account concomitant pathology” approved by the protocol of the joint meeting of the Scientific Council of the Tashkent State Dental Institute № 01-r/25 dated July 4, 2024 and the protocol of the joint meeting of the Scientific Council of the Tashkent State Dental Institute № 01-r/24 dated July 4, 2024. The results of this proposal were introduced into clinical practice by the order of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation № 97 dated September 20, 2024 and the order of the National Medical Center № 0I-3/50 dated September 10, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health № 14/22 dated March 20, 2025). *Social effectiveness:* based on scientific data, it has been proven that restless legs syndrome is a serious condition that affects the quality of life, sleep quality, and the psychological state of patients. The research results will serve as a basis for the development of comprehensive support programs for patients with restless legs syndrome. *Economic efficiency:* based on the data obtained, savings of 19288993 soums per patient were achieved in the early diagnosis of restless legs syndrome. *Conclusion:* the application of this scientific novelty in patients with restless legs syndrome allowed saving 19288993 soums per patient.

The size and structure of the dissertation. Dissertation consists of an introduction, 6 chapters, summary, conclusions, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the dissertation is 199 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Raimova M.M., Yodgarova U.G., Mamatova Sh.A., Tagaeva A.Yu., Aikhodjaeva A.B. A new look for the treatment of restless legs syndrome // Art of Medicine Volume-2 International Medical Scientific Journal. – Vol.2. – 2022, P.417-421 (14.00.00; № 3).

2. Хайдаров Н.К., Раимова М.М., Ёдгарова У.Г., Мансурова Д.Б. Генетические аспекты синдрома беспокойных ног // Журнал Неврологии и Нейрохирургических исследований, 2022. – С.6-9. (14.00.00; ОАК Раёсатининг 2024 йил 27 сентябрдаги 361/б-сон қарори).

3. Ёдгарова У.Г. Сравнительный анализ эффективности международных шкал оценки синдрома беспокойных ног для оптимизация диагностических критериев // «Тиббиётда янги кун» 11(73) – 2024. – С.41-49 . (14.00.00; №22).

4 Раимова М.М., Ёдгарова У.Г. Особенности применения медикаментозного лечения при синдроме беспокойных ног с сопутствующим заболеванием //«Тиббиётда янги кун» 11 (73) – 2024. – С.74-81.(14.00.00;№ 22)

5. Раимова М. М.,Ёдгарова У.Г. Симптоматик безовта оёқлар синдроми қандли диабет билан бирга келган беморларда касаллик симптомларининг оғирлик даражаларини шкалалар ёрдамида баҳолаш натижалари //«Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии» – 3(№ 5) – 2024. – С.101-107 бет (14.00.00; №25)

6. Raimova M.M.,Yodgarova U.G Determination of the effectiveness of assessing the severity of symptoms in patients with restless legs syndrome combined with chronic kidney failure using scales // «American journal of medicine and medical sciences» – USA 2024. 14(12), P.3420-3424 (14.00.00; № 2)

7. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г Идиопатик безовта оёқлар синдроми оғирлик даражаларини аниқлашда International Restless Legs Syndrome Rating, Augmentation Severity Rating Scale ва Johns Hopkins Restless Legs Severity шкалаларининг самарадорлигини баҳолаш// «Журнал гуманитарных и естественных наук» №.- 18(01). 2025. – С.89-96.(14.00.00; ОАК Раёсатининг 2023 йил 1 июндаги 01-07/710/1-сон қарори)

8. Ёдгарова У.Г. Идиопатик безовта оёқлар синдроми бўлган беморларда лаборатор текширув натижаларининг даво динамикасида узгариши // «Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии» 1 (№ 6)-2025.С. 8-15. (14.00.00; №25)

9. Yodgarova UG. Determining the diagnostic significance of scales for assessing disease severity in restless legs syndrome accompanied by neurological disorders//«Central Asian Journal of Medicine» 2025. – С.142-153.(14.00.00; ОАК Раёсатининг 2020 йил 30 июльдаги – 283/7.1-сон қарори)

10. Raimova M.M., Yodgarova U.G Improving the quality of life of patients by studying the relationship between restless legs syndrome and hypothyroidism //

Биомедицина ва Амалиёт журнали. – 2025. – № 1(18).С.229-234 бет (14.00.00; № 24)

11. Ёдгарова У.Г., Раимова М.М., Собирова С.К., Абдуллаева М.Б., Кенджаева Г.С., Окилжонова Н.А. Клинические аспекты и дифференцированные стратегии терапии различных форм синдрома беспокойных ног // “Вестник современной клинической медицины” – Казань – 2025. – № 1 (18). – С.24-28. (14.00.00; №24)

12. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г. Клинические и нейропсихологические аспекты синдрома беспокойных ног: первичные и вторичные формы и значение Н1F-6 в их патогенезе // «Журнал гуманитарных и естественных наук» 2025.- С.453-460.(14.00.00; ОАК Раёсатининг 2023 йил 1 июньдаги 01-07/710/1-сон қарори)

II бўлим (II часть, II part)

13. Ёдгарова У. Г., Раимова М. М. Безовта оёқлар синдроми // MedUnion VoL. 1 №. 1 December 5, 2022. – С.38-43.

14. Raimova M.M., Yodgarova U.G., Eralieva U. Buyuk qizi, Egamberdieva U. Q, Karimova S. Otabek qizi Clinical polymorphism and genetic basis of restless leg syndrome // European Journal of Modern Medicine and Practice (EJMMP) Vol. 3 №. 1 2023.P.37-42.

15. Ёдгарова У.Г., Хикматова Ш.Ш., Раимова М.М. Синдром беспокойных ног: роль витамина D и фактора роста нервов // “ДНИ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ” Республиканской научно-практической конференции с международным участием-Ташкент. – 2022. – С.603-605.

16. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г., Маматова Ш.А. Генетические аспекты синдрома беспокойных ног // Журнал Неврология 4 (92).- 2022.-С.-126

17. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г., Эралиева У.Буюк кизи., Эгамбердиева У.К., Каримова С.Отабек кизи Клинический полиморфизм и генетические основы синдрома беспокойных ног // Международная научно-практическая конференция Современные научные решения актуальных проблем. Сборник тезисов научно практической конференции г. Ростов-на-Дону 2023.-С.38-39

18. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г., Эралиева У.Б., Тошхужаева Л.Р. Клиническая характеристика и частота наследственного синдрома беспокойных ног // “Дни молодых учёных” Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Ташкент 2023.С.673-675.

19. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г., Каримова С.Отабек кизи, Эралиева У.Б., Тошхужаева Л.Р. Генетика синдрома беспокойных ног // “Дни молодых учёных” Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Ташкент. – 2023.-С.-672-673.

20. Раимова М.М. Ёдгарова У.Г., Маматова Ш.А. Связь между синдромом беспокойных ног и дисфункций щитовидной железы // «Инновационный подход к диагностике и лечению нервных заболеваний» Маджидовские чтения 1-2 декабря, 2023. – С.105

21. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г. Безовта оёқлар синдромининг шаклларига боғлиқ ҳолда клиник характеристикаси ва дифференциаллашган даволаш чоралари // Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги Интеллектуал мулк агентлиги. – Ташкент, 2023.№ - IAP 25469

22. Ёдгарова У.Г. Синдром беспокойных ног и сердечно-сосудистые заболевания // “Дни молодых учёных” Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Ташкент. – 2024. – С .341-342.

23. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г. Электрофизиологические связи с когнитивной дисфункцией у пациентов с СБН //“Дни молодых учёных” Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Ташкент. – 2024. – С.248-249.

24. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г., Мухамедсаидова И.А. Оптимизация лечения синдрома беспокойных ног у пациентов на гемодиализе связь между синдромом беспокойных ног и дисфункций щитовидной железы // Журнал Неврология – 4(100).- Ташкент. – 2024. – С.121.

25. Раимова М.М., Ёдгарова У.Г., Мухамедсаидова И.А. Цистатин с в диагностике преклинического поражения почек у больных с синдромом беспокойных ног //Журнал Неврология – 4(100). – Ташкент. – 2024. – С.120.

26. Ёдгарова У.Г. Синдром беспокойных ног: клинико-биохимические аспекты и оптимизация диагностики, терапии // «Инновационные технологии в медицине взгляд молодого специалиста» – Рязань, 19-20 января 2025. – С.21.

27. Yodgarova U.G Challenges in diagnosing restless legs syndrome: mimicry phenomena and comorbid conditions // World Congress on Physical Medicine & Rehabilitation & International Congress on Psychology & Behavioral Sciences 19-20, February 2025 TOKYO, Japan.P.5724.

28. Ёдгарова У.Г., Раимова М.М. Оптимизация диагностических критериев синдрома беспокойных ног с учетом коморбидной патологии// методические рекомендации – Ташкент. – 2024. –34 с.

29. Ёдгарова У.Г., Раимова М.М. Персонализированная фармакотерапия у больных с синдромом беспокойных ног с учетом сопутствующих патологий // методические рекомендации. – Ташкент. – 2024. – 27 с.

Avtoreferat “_____” jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.
(“___”_____2025-yil).

Bosishga ruxsat etildi: “___”_____2025-yil.
Bichimi 60x45 ¹/₈. “Times New Roman”
garnitura raqamli bosma usulida bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 4. Adadi 100 nusxa. Buyurtma _____.

O‘zbekiston Respublikasi IIV Akademiyasi,
100197, Toshkent shahri, Intizor ko‘chasi, 68.

“AKADEMIYA NOSHIRLIK MARKAZI” DM

