

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**МАТМУРОДОВ РУСТАМБЕК ЖУМАНАЗАРОВИЧ**

**ЭКСТРАПИРАМИДАЛ КАСАЛЛИКЛАРНИ ЭРТА АНИҚЛАШДА**  
**ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР ВА ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДАВОЛАШ**  
**ТАКТИКАСИ ТАМОЙИЛЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

**ТИБИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА**  
**ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2017**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Матмуродов Рустамбек Жуманазарович**

Экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлашда  
янгича ёндашувлар ва дифференциал  
даволаш тактикаси тамойиллари.....3

**Матмуродов Рустамбек Жуманазарович**

Новые подходы к раннему выявлению  
экстрапирамидных заболеваний и принципы  
дифференцированной лечебной тактики.....29

**Matmurodov Rustambek Jumanazarovich**

New approaches to the early detection of  
extrapyramidal disease and principles  
of the differentiated treatment tactics.....55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works.....59

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**МАТМУРОДОВ РУСТАМБЕК ЖУМАНАЗАРОВИЧ**

**ЭКСТРАПИРАМИДАЛ КАСАЛЛИКЛАРНИ ЭРТА АНИҚЛАШДА**  
**ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР ВА ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДАВОЛАШ**  
**ТАКТИКАСИ ТАМОЙИЛЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

**ТИБИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА**  
**ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2017**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib80 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг ([www.tirpe.uz](http://www.tirpe.uz)) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:** **Халимова Ханифа Мухсиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмийоппонентлар:** **Антанас Ваиткус**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
(Литва Республикаси)

**Маджидова Якутхон Набиевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Джурабекова Азиза Тахировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчиташкилот:** **Академик И.П.Павлов номидаги биринчи**  
**Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44); e-mail: [info@tirpe.uz](mailto:info@tirpe.uz), Тошкент врачлар малакасини ошириш институти мажлислар зали.)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2017 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2017 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Х.А.Акилов**

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

**Н.Н.Убайдуллаева**

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

**Б.Г.Гафуров**

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

## КИРИШ (докторлик диссертациясининг аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда экстрапирамидал касалликлар (ЭПК), жумладан Паркинсон касаллиги (ПК) ва торсион дистониянинг турли кўринишлари ҳозирги замон неврологиянинг энг мураккаб бўлган ва охиригача тўлиқ ўрганилмаган муаммоларидан бири ҳисобланади. Сўнгги маълумотларга қараганда, ПКнинг учраш частотаси 100000 аҳолига 100-250 беморни ўз ичига олиб, ўртача учраши 60-65 ёшни ташкил этади ва ҳар 10 та бемордан биттаси 50 ёшдан паст ёшга тўғри келиши аниқланган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра 2007 йил дунё бўйича 5 миллиондан ортиқ ПК қайд қилинган, бу кўрсаткич эса ҳар йили ошиб бормоқда. Ташхислаш усуллариининг ривожланиши натижасида касалликнинг учраши нисбатан ёшариб, 40 ёшгача касаллик клиник белгилари аниқланмоқда<sup>1</sup>.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланди. Эрта ташхислашга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирларнинг амалга оширилиши натижасида ўрта ва кекса ёшдаги аҳоли орасида неврологик касалликларни ўз вақтида аниқлаш, даволашнинг самарали усуллариини тадбиқ этиш, аҳоли орасида экстрапирамидал касалликларни барвақт аниқлаш, патогенетик даво принципларини такомиллаштириш ва оғир асоратларни олдини олишга эришилди. Амалга оширилган чора-тадбирларга қарамасдан, бугунги кунда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш бўйича муайян муаммолар мавжуд. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...касалликларнинг профилактикаси ва ташхислаш, замонавий технологияларни қўллашни кенгайтириш, юқори малакали ва сифатли тиббий хизмат кўрсатиш»<sup>2</sup> бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш юзасидан, жумладан, экстрапирамидал касалликларни даволаш бўйича чуқур илмий изланишлар олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлашда янгича ёндашувлар ва дифференциал даволаш тактикасининг натижалари бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида катор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан, бу борада аҳолининг турли қатламлари орасида экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлаш сабабларини асослаш, экстрапирамидал касалликларни даволашнинг патогенетик механизмларини ишлаб чиқиш, экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлашда беморларни скрининг тизимига жалб қилиш ва оптимал тактикасини танлаш, экстрапирамидал касалликларни келтириб чиқарувчи хавфли омилларнинг олдини олиш тизимини ишлаб чиқиш, экстрапирамидал касалликларни

<sup>1</sup> Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: Новые возможности терапии // Неврологический журнал. – Москва, 2007. – №2. – С. 26-30.

<sup>2</sup> 2017 – 2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

ташхислашда нейронспецифик хусусиятга эга бўлган S100B оқсил миқдорини аниқлаш тартибини ишлаб чиқиш, экстрапирамидал касалликларни бартараф қилиш, инсонлар соғлиғи ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.**

Экстрапирамидал касалликларнинг этиопетогенетик ва клиник хусусиятлари, эрта ташхислаш ва даволашнинг замонавий технологияларини қўллаш бўйича илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Fresco Institute Parkinsons and Movement Disorders, University of California, American academy of Neurology (АҚШ), World Federation of Neurology (Буюк Британия), European academy of neurology (Швейцария), Экстрапирамидал касалликлар маркази, Федерал нейрохирургия маркази, Неврология илмий маркази (Россия Федерацияси), Герантология институти (Украина), Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлаш ва наслий хусусиятларини ташхислашда ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган бузилишларни профилактика чора-тадбирлари тўғрисида жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор илмий натижалар олинган. Жумладан, Паркинсон касаллигининг ирсий хусусиятларини боғлиқлиги исботланган (Fresco Institute Parkinsons and Movement Disorders, University of California, АҚШ); Паркинсон касаллигининг ривожланишида генетик маркерлар аниқланган (European academy of neurology, Швейцария); экстрапирамидал касалликларда ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган хусусиятлар асосланган (World Federation of Neurology, Буюк Британия); экстрапирамидал касалликларни дифференциал даволашда жарроҳлик амалиётининг ўрни исботланган (Федерал нейрохирургия маркази, Неврология илмий маркази, Россия Федерацияси); ўзбек популяциясида

---

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. <http://www.cchp.ru/poliklinika4651>, [www.xn80aocaipeaifmp.xn-p1ai](http://www.xn80aocaipeaifmp.xn-p1ai), [www.geront.kiev.ua](http://www.geront.kiev.ua), [neuronsk.ru/contacts.php](http://neuronsk.ru/contacts.php), [www.med-rf.ru](http://www.med-rf.ru), [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru), [www.ean.org](http://www.ean.org), [www.aan.com](http://www.aan.com), <https://www.wfneurology.org>, <http://pdcenter.neurology.ucsf.edu>, <http://www.theipi.org>.

Паркинсон касаллигининг генетик хусусиятлари, касалликни ташхислашга янгича ёндашув ва даволаш тактикасининг замонавий тамойиллари асосланган (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда экстрапирамидал касалликларни эрта ташхислашда генетик хусусиятлар ва биокимёвий маркерларни илмий асослаш бўйича бир қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Паркинсон касаллиги ривожланишида молекуляр генетик ва биокимёвий хусусиятларининг ўрнини асослаш; касалликнинг ҳаракатга боғлиқ бўлмаган когнитив ва аффектив бузилишларни олдини олиш механизмларини ишлаб чиқиш; экстрапирамидал касалликларни замонавий жарроҳлик усуллари билан даволаш тамойилларини ишлаб чиқиш; экстрапирамидал касалликларда ботулинотерапиянинг аҳамиятини асослаш; экстрапирамидал касалликларда КТ ва МРТ текширув усуллариининг хусусиятлари ва эрта ташхислаш ва даволаш усулларни такомиллаштириш кабилар шулар жумласидандир.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Кейинги йилларда хорижий давлатларда ЭПКда ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар турли даражада намоён бўлиши ўрганилган. Бугунги кунда асаб тизими жароҳатланишида нейронлар учун махсус бўлган оқсиллар-биологик фаол бўлган молекулаларни ўрганиш зарурлигини тақозо қилмоқда. Н.В.Белобородова, А.В.Траилин, S.M.Bloomfield (2011) маълумотларига кўра бу оқсиллар ёрдамида нафақат касалликларнинг клиник кечиши ва давомийлиги, балки уларни касалликларни эрта аниқлаш маркери сифатида, шунингдек, уларнинг оқибатлари тўғрисида хулоса чиқариш мумкин.

Ф.Ф.Гашилова, Н.Г.Жукова (2005) тадқиқотлари натижаларига кўра паркинсонизмда 56% ҳолатда NSE оқсил миқдорининг ошиши кузатилган, муаллифларнинг фикрича ПК да бош мия сурункали ишемиясига нисбатан NSE миқдори ёшга мос равишда юқори бўлиб, эркакларда аёлларга нисбатан, ёшларда эса ёши катталарга нисбатан юқори бўлиши ҳам исботланган. Шунингдек ПКда когнитив функцияларнинг бузилиши солиштирилганда когнитив етишмовчиликнинг кучайиши NSE оқсил миқдорининг ошиши билан намоён бўлган. Демак, NSE оқсили когнитив функцияларни эрта аниқлашда ҳам субклиник маркер ҳисобланади. Шу боис нейронларга махсус энолаза ПК да ҳам кўшимча текширув усули сифатида, ҳам мияда нейродеструктив жараённи эрта аниқлаш маркери сифатида қаралади.

Республикада экстрапирамидал касалликлар муаммоларига бағишланган тадқиқотлар Л.С.Петелин, М.А.Атаджанов, Х.М.Халимова, сингари олимлар томонидан олиб борилган. Л.С.Петелин, М.А.Атаджанов изланишларида Паркинсон касаллигига чалинган беморларнинг 3-4 авлоди шажараси ўрганилиб, ушбу шажаралар таҳлили касаллик доминант турда суст пенетрантлик билан наслланишга эгаллиги ва шу сабабли касаллик турли авлодда ўзини турлича намоён этиши ҳамда баъзи авлодларда кузатилмаслиги аниқланган.

ЭПКда ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар билан S100B оксили ўртасидаги боғлиқлик тўғрисида аниқ маълумотлар деярли йўқ. Асаб тизимининг нейродегенератив касалликларида нейронларга махсус бўлган оксилларнинг ахамияти ўрганилган бўлишига қарамасдан, S100B оксили билан ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар ўртасидаги боғлиқлик тўғрисида аниқ фикрлар йўқ. ЭПК ни эрта аниқлаш масаласи бўйича ташхислаш мезонлари механизми тўлиқ ишлаб чиқилмаган. Бу эса касалликларни даволашда биокимёвий маркерларни ишлаб чиқиш, уларнинг даволашдаги ўрнини исботлаш ва уни чуқур ўрганиш зарурлигини тақозо қилади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг «Асаб тизими нейродегенератив касалликларини чуқур ўрганиш ва уларни эрта аниқлаш масалалари» (2010-2017 йй) мавзусида илмий-текшириш ишлари режаси асосида бажарилган (Давлат қайд рақами 01.110.0158).

**Тадқиқотнинг мақсади** экстрапирамидал касалликларнинг клиник-неврологик, нейропсихологик, биокимёвий хусусиятларини таҳлил қилиш, уларни эрта аниқлаш мезонлари ва дифференциал даволаш тизимини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

экстрапирамидал касалликларнинг клиник-неврологик, ирсий-анамнестик хусусиятларини касаллик клиник шакллари, оғирлик даражаси ва беморларнинг ёшига нисбатан таҳлил қилиш;

экстрапирамидал касалликларда ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган бузилишларнинг ўзига хос бўлган хусусиятларини касаллик клиник шакллари бўйича таҳлил қилиш, уларни эрта аниқлаш учун махсус бўлган мезонларини ишлаб чиқиш;

экстрапирамидал касалликлар, жумладан, Паркинсон касаллиги ва торсион дистониянинг турли шаклларида беморлар қон зардобидида нейронлар учун махсус бўлган S100B оксил миқдорини чуқур ўрганиш, уни касаллик клиник шакллари ва даражасига боғлиқ ҳолда таҳлил қилиш;

экстрапирамидал касалликларда беморлар қон зардобидидаги S100B оксил миқдори билан ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилиш;

клиник-неврологик, нейропсихологик ва биохимик текширувлар асосида экстрапирамидал касалликларни эрта ташхислаш механизминини ишлаб чиқиш;

экстрапирамидал касалликлар билан оғриган беморлар яшаш сифатига таъсир қиладиган омилларни чуқур ўрганиш ва уларни бартараф қилиш чораларини ишлаб чиқиш;

экстрапирамидал касалликлар билан оғриган беморларда ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни дифференциал даволаш чоратадбирларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 1-сон Республика клиник шифохонасида амбулатор ва стационар шароитда даволанаётган 231 нафар бемор танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** экстрапирамидал касалликлар, ПК ва қон томирли паркинсонизм, торсион дистониянинг турли шакллари, эссенциал тремор билан оғриган беморлар ва ЭПК бўлмаган назорат гуруҳдаги беморлар, шунингдек, уларнинг қон таҳлили материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун клиник-неврологик, ирсий-анамнестик, нейропсихологик, невровизуал, биокимёвий ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

экстрапирамидал касалликларда ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларнинг клиник манифестацияси хусусиятлари касалликнинг клиник шакллари ва босқичларига боғлиқ ҳолда исботланган;

экстрапирамидал касалликларда, жумладан, Паркинсон касаллигида беморлар қон плазмасидаги S100B оқсил миқдорининг ўзгариши касалликнинг клиник шакллари ва босқичларига ва касаллик давомийлигига боғлиқ эканлиги исботланган;

экстрапирамидал касалликларда ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар билан беморлар қон зардобидидаги S100B оқсил миқдори ўртасидаги мувофиқлик, унинг касаллик ривожланишидаги хусусияти исботланган;

экстрапирамидал касалликлар билан касалланган беморларнинг яшаш сифатига таъсир қиладиган клиник ва клиник бўлмаган омиллар тизимли асосланган;

ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган бузилишларни инобатга олган ҳолда экстрапирамидал касалликларни дифференциал даволаш тизимини такомиллаштириш механизми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлаш учун ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар касаллик шакллари ва босқичлари бўйича таҳлил қилиниб, эрта ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

экстрапирамидал касалликлар билан оғриган беморлар қон зардобидида нейронларга махсус бўлган S100B оқсил миқдорини таҳлил қилиш асосида паллидар тизим касалликларида ушбу оқсилнинг ўзгариши диагностик мезон сифатида қаралиши ва стриар тизим касалликларида эса аҳамият касб этмаслиги исботланган;

экстрапирамидал касалликларда ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни дифференциал даволаш чора-тадбирлари механизми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган тажрибаларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-неврологик, нейропсихологик, биокимёвий, невровизуалогик усулларга асосланган ва

мўлжалланган вазифалар ечими аниқ тиббий статистик усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хуллас, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти экстрапирамидал касалликларда ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларнинг патогенези ҳақидаги тасаввурларни кенгайтириш, хусусан, ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган бузилишларни ҳар хил клиник шакллар ва босқичларига боғлиқ ҳолда чуқур ўрганиш, касалликларга эрта ташхис қўйиш, қиёсий ташхис ўтказиш, патология тўғрисида олдиндан шубҳа қилиш, шунингдек даволаш муолажаларини ўз вақтида ўтказиш тўғрисидаги назарий ва амалий билимларни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти беморлар қон зардобиди S100B оқсил миқдорини ИФА усули ёрдамида текширувларни тадбиқ этиш, ишлаб чиқилган махсус мезонлар механизми ёрдамида ЭПК ни эрта аниқлаб олиш ва қиёсий ташхис ўтказиш, шунингдек дифференциал даволаш чора-тадбирларини оптималлаштиришдан иборат. Экстрапирамидал касалликлар клиник шакллари ва босқичларига мувофиқ ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни эрта ташхислаш, олдиндан башорат қилиш, чора-тадбирлар ўтказиш учун амалиётда ишлаётган неврологларга беморлар қон зардобиди S100B миқдорини ИФА усулида текшириш зарур ҳисобланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлашда янгича ёндашувлар ва дифференциал даволаш тактикаси тамойилларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

нейронларга боғлиқ бўлган оқсил миқдорини текшириш бўйича олинган натижалар асосида «Экстрапирамидал гиперкинезлар ва уларни эрта ташхислаш тамойиллари» номли услубий қўлланма ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 22 февралдаги 8н-д/7-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлаш ва ташхислашни такомиллаштириш имконини беради;

ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган бузилишларнинг таҳлили асосида «Нейромотор дискинезияли беморларда когнитив бузилишларни эрта ташхислаш ва уларни коррекция қилиш тамойиллари» номли услубий қўлланма ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 22 февралдаги 8н-д/7-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма экстрапирамидал касалликларда ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни коррекция қилиш ва унинг олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш имконини беради;

экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлаш ва дифференциал чора тадбирлари бўйича олинган натижалар Хоразм вилояти кўп тармоқли

тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси 3-клиникаси амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 22 февралдаги 8н-д/7-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг жорий қилиниши экстрапирамидал касалликларни эрта ташхислаш, касалликларнинг кечиши ва оқибатини яхшилаш, уларнинг олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш, беморлар ҳаёт тарзини узайтириш, аҳолининг турли қатламлари орасида экстрапирамидал касалликлардаги ҳаракатга боғлиқ бўлган ва бўлмаган бузилишларни коррекция қилиш моддий ҳаражатлар миқдорини 27,5% камайишига олиб келди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 21 та илмий-амалий анжуман, жумладан, 15 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 35 та илмий иш нашр қилиниб, улардан 13 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шундан 4 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, 5 асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 181 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Экстрапирамидал касалликларнинг этиологияси, патогенези, клиникаси, ташхислаш ва даволаш тамойилларининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда экстрапирамидал касалликларнинг этиологияси, патогенези, клиникаси, ташхислаш ва даволаш тамойилларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган аспекти белгиланган.

Диссертациянинг «**Клиник материаллар ва қўлланилган тадқиқот усулларининг умумий тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида тегишли

беморлар ва фойдаланилган усуллар, шунингдек, тадқиқот натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар тавсифланган.

Ушбу тадқиқотга 1-сон Республика клиник шифохонасида стационар ва амбулатор шароитда даволанаётган 201 нафар ЭПК билан касалланган беморлар киритилди. Назорат гуруҳи ёшга мос бўлган 30 нафар амалий жиҳатдан соғлом бўлган ва экстрапирамидал касаллиги бўлмаган беморлардан иборат бўлди. Беморлар ёши 23 дан 75 ёшгача бўлиб, ўртача  $54,9 \pm 10,2$  ни ташкил этди. Касаллик давомийлиги ўртача  $4,46 \pm 6,2$  йил. Асосий гуруҳни 112 нафар (55,8%) эркак ва 89 нафар (44,2%) аёлларни ташкил қилди. Назорат гуруҳи ҳам шунга мос равишда 53,3% эркаклар ва 46,7 % аёллардан иборат бўлди.

Паркинсонизмнинг турли шакллари билан касалланган 103 та бемор ва стриар гиперкинезлар билан касалланган 60 та бемор, шунингдек, 38 та эссенциал тремор билан касалланган, жами 201 та беморлар рўйхатга олинди. Паркинсон касаллиги билан оғриган 51 та бемор, 44 та қон-томирли генезга эга бўлган иккиламчи васкуляр паркинсонизм синдроми ва 8 та паркинсонизм+(плюс), яъни бошқа нейродегенератив касалликлар фонида ривожланган паркинсонизм билан оғриган беморлар текширилди. Экстрапирамидал гиперкинезлар (ЭПГ) билан оғриган умумий 60 та бемор рўйхатга олиниб, уларнинг ҳам бирламчи ва иккиламчи шакллари ажратилди. Бирламчи шакллари билан оғриган 34 та бемор торсион дистониянинг тарқоқ (6 та бемор) ва локал кўринишлари (СБҚ-12 та, турли хил юздаги гиперкинезлар-16 та) инобатга олинди. Иккиламчи шаклларида маълум бир касалликлар натижасида ривожланган гиперкинезлар (26 та бемор) текширув гуруҳига киритилди. Юздаги гиперкинезларнинг асосий таркибий қисмини блефароспазм, гемиспазм ва параспазм билан оғриган беморлар ташкил этди.

Клиник-неврологик, нейропсихологик, нейрофизиологик ва биохимик текширувлар ўтказилди. ЭПК ичида наслий нейродегенератив касалликлар кўп учрашини ҳисобга олиб генеологик усулда оила шажарасини тузиш қўлланилди. Экстрапирамидал симптомлар шкаласи (Extrapyramidal rating scale-ESRS) (Choirnard G, Ross-Choirnard A, Annable L, et al.), A. Hughes ва ҳаммуаллифлар ҳамда, Буюк Британия мия банки (UK Brain Bank Criteria, Hughes et al., 1992) мезонлари, Паркинсон касаллигининг унифицирланган рейтинг шкаласи (ПКУРШ), Паркинсон касаллигининг Хен ва Яр (Hoehn M., Yahr M.D., 1967) бўйича босқичлари, когнитив Монреал шкаласи (MoCA), енгил когнитив бузилишларни ташхислаш учун маҳсус (Н.Н.Яхно А.Б.Локшина, 2005), яққол когнитив бузилишлар учун эса модифицирланган ташхислаш мезонлари (J. Tobchon ва R.Petersen., 2004)], деменциянинг МКБ-10 DSM-IV мезонлари, вегетатив бузилишларнинг О.С. Левин ва Н.А.Амосов (2003) шкаласи, аффектив бузилишлардан депрессияга баҳо бериш учун Гамильтон (англ. Hamilton Rating Scale for Depression, HRDS) ва Бек (Beck Depression Inventory) шкалалари, уйқу бузилишларнинг Эпвортнинг уйқучанлик шкаласи (Epworth Sleepiness scale – ESS), Паркинсон касаллигида уйқу сифатини баҳолаш шкаласи

(Parkinson's disease sleep scale – PDSS), уйку бузилишининг умумий шкаласи (General sleep disturbance scale – GSDS), беморларнинг яшаш сифатини баҳолаш учун 5 та саволдан иборат бўлган Европа сўровномаси (EuroQoL-5D), нейронларга махсус бўлган S100B оқсили иммунофермент анализ усули билан текширилди.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компютерида статистик ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш ( $\sigma$ ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %) ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усуллари билан фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (p) ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F-Фишер мезони) ни ҳисоблаган ҳолда Стюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилик даражаси  $p < 0,05$  га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қаралди. Белгиларнинг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсоннинг жуфтлик корреляцияси коэффициенти (r) ҳисобланди.

Диссертациянинг **«Экстрапирамидал касалликларнинг клиник кўринишлари ва уларни эрта аниқлашда ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган бузилишларнинг ўрни ва аҳамияти»** деб номланган учинчи бобида экстрапирамидал касалликларнинг клиник кўринишлари ва уларни эрта аниқлашда ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган бузилишларнинг ўрни ва аҳамияти кўрсатиб берилди. Экстрапирамидал касалликларнинг беморлар ёши ва жинси бўйича тўлиқ солиштириб чиқилди ва кўпроқ эркаклар касалланиб, бу кўрсаткич кўпроқ паллидар тизим патологияси бўлган паркинсонизмда яққол намоён бўлиши аниқланди. Беморларнинг ёши гуруҳлар бўйича анализ қилинганда, умумий гуруҳда 45 ёшгача бўлган беморлар 57 тани (31,6%) ташкил этган бўлса, 45-55 ёшда 51 та (28,2 %) ва 55-65 ёшда ҳам 51 та (28,2%), шунингдек 65-75 ёшдаги беморлар 22 тадан (12,1%) иборат бўлди. ЭПК клиник кўринишлари бўйича таҳлил қилинганда, ЭПГ паллидар тизим патологияси бўлган паркинсонизмга нисбатан эрта ёшда кўп учраши кузатилди, 45 ёшгача бўлган ЭПГ билан оғриган беморлар 29 та (48,3%), паллидар тизим патологияси бўлган паркинсонизм билан оғриган беморлар 12 та (14,4%). Паллидар тизим патологияси кўпроқ 55-65 ёшдаги беморлар ўртасида кузатилиб, 34 та (40,9%), эссенциал тремор (ЭТ) яъни шартли равишда стрио-паллидар тизим патологияси эса нисбатан 45 ёшгача бўлган беморлар ўртасида кўпроқ 16та (42,1%) кузатилди.

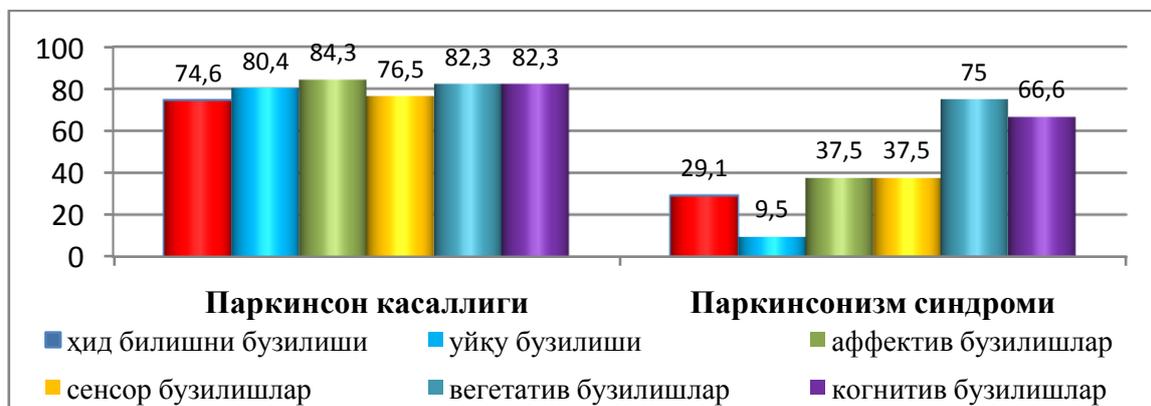
ПК кўпроқ эркакларда учраб, эрта бошланиш дебютига эгадир, васкуляр паркинсонизм эса нисбатан кечки ёшларда кузатилиб, асосан аёлларда кўпроқ намоён бўлиши аниқланди. ЭТ кўпроқ ёшларда кузатилди ва жуда енгил кечди. ЭПГ, асосан эрта ёшда кўпроқ кузатилди ва бунда ҳам нисбатан эркаклар кўпроқ касалланар экан.

Биз бу касалликлар билан оғриган беморларни оилавий анамнезини тўлиқ суриштириб шажара дарахтини тузишга ҳаракат қилдик. ПК билан оғриган 16 та беморда оилавий анамнезини тўлиқ анализ қилганимизда 10 та беморда (62,5%) аутосом-доминант типда ва 6 та беморда (37,5%) аутосом-рецессив типда наслдан-наслга берилиши кузатилди. ЭТ билан оғриган 18 та бемордан 16 тасида (88,8%) аутосом-доминант типда наслдан наслга ўтиши кузатилди. Торсион дистониянинг барча шакллари билан оғриган беморларнинг оилавий анамнези тўлиқ суриштириб чиқилганда, наслдан-наслга берилиши жуда камчиликни ташкил этди, атиги 4 та беморда (11,6%) аутосом-рецессив типда наслдан-наслга берилиши намоён бўлди. Демак, ЭПК ичида паллидар тизим патологияси ҳисобланган ПК ва ЭТ учун генеологик-шажара тузиш усули касалликларни эрта аниқлаб олишда катта ёрдам беради, юздаги гиперкинезларда унчалик катта аҳамият касб этмайди.

Кейинги босқичда биз экстрапирамидал касалликларда ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар ва уларнинг касалликни эрта аниқлашдаги ўрнини ўрганиб чиқдик. Экстрапирамидал касалликларнинг асосий клиник кўриниши асосини титроқ, гипокинезия ёки гиперкинез ва ригидлик ташкил қилсада, қатор ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар ҳам борки улар юқоридаги белгилар пайдо бўлишидан бир неча йиллар олдин кузатилиши мумкин. Уларга когнитив, вегетатив, психик, диссомник, сенсор, аффефектив ва бошқа бузилишлар киради. Бундай давр премотор босқич деб аталади. Унинг белгилари сифатида ҳид билишнинг бузилиши, ич қотиши, уйқу бузилиши, депрессия, оғриқ синдромлари, кўзларнинг тез ҳаракатланиши билан уйқу пайтида хулқ-атворнинг бузилишлари киради. Агар шу даврда беморларнинг яқин қариндошларида премотор бўлган юқоридаги белгилар тўғри текшириб олинса, касалликни эрта аниқлаб олишнинг имконияти туғилади.

Паркинсонизм билан касалланган 84 та беморда ҳид билишнинг бузилиши, когнитив, аффефектив бузилишлар, яъни депрессия ва хавотирлик, вегетатив бузилишлар, сенсор бузилишлар, жумладан оғриқ синдроми ва уйқу бузилишлари учраши таҳлил қилинди. Олинган натижаларга кўра ҳид билишнинг бузилиши, уйқу бузилишлари, психик, аффефектив, вегетатив бузилишлар кўпроқ ПК билан оғриган беморларда кузатилган бўлса, когнитив бузилишлар эса васкуляр паркинсонизм синдромида яққол намоён бўлди. ПК билан оғриган 51 та бемордан 38 тасида (74,6%) касалликнинг асосий белгилари, титроқ, гипокинезия ва ригидлик бошланишидан бир неча йиллар олдин бошланганлиги кузатилди. Паркинсонизм синдромида эса 24 та бемордан атиги 7 тасида (29,1%) ҳид билишнинг бузилганлиги кузатилди. Инсомния, гиперсомния ва парасомния кўринишдаги уйқу бузилишлари ҳам нисбатан ПК билан оғриган беморларда кузатилди (80,4%), паркинсонизм синдромида фақат нисбатан уйқусизлик кузатилиб, 25,0% беморларда намоён бўлди. Депрессия ва хавотирлик кўринишдаги аффефектив бузилишлар ПК да 84,3% учраган бўлса, паркинсонизм синдромида эса 37,5% ни ташкил этди. Оғриқ кўринишидаги сенсор

бузилишлар ПК билан оғриган беморларда 76,5% учраган бўлса, паркинсонизм синдромида 37,5% ни ташкил этди. Когнитив бузилишлар иккала гуруҳдаги беморларда ҳам кўпроқ учради, нисбатан паркинсонизм синдромига чалинган деярли барча беморларда турли даражадаги когнитив бузилишлар намоён бўлди. Вегетатив бузилишларнинг турли кўринишлари эса нисбатан ПК билан оғриган беморларда кўпроқ кузатилди (82,3%), назорат гуруҳдаги беморларда бу белгилар деярли кузатилмади (1-расм).



**1-расм. Паркинсон касаллиги ва синдромида ҳаракатга боғлиқ бўлмаган белгиларнинг кузатилиши.**

Когнитив бузилишлар 51 та ПК ва 34та бирламчи стриар гиперкинезлар билан оғриган беморларда текширилди. Олинган натижалар шуни кўрсатадики ПК да турли даражадаги когнитив бузилишлар кузатилган бўлса, стриар гиперкинезларда, асосан, енгил даражадаги когнитив бузилишлар кузатилиб, оғир даражадаги деменцияга хос бўлган когнитив бузилишлар жуда кам миқдорда учради, назорат деярли гуруҳдаги ҳамма беморларда енгил даражадаги когнитив бузилишлар учради.

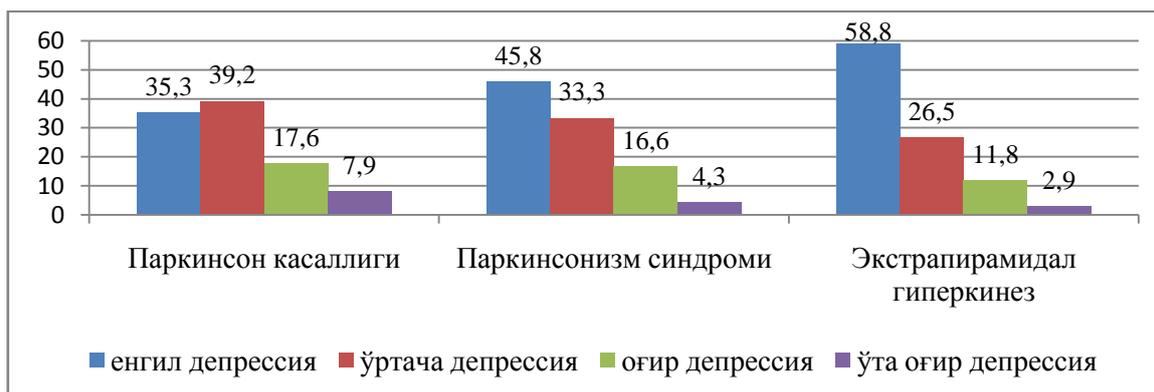
ЭПКга когнитив бузилишлар хос бўлиб, унинг даражаси касалликнинг клиник кўринишига боғлиқ экан. Деменцияга хос бўлган чуқур когнитив бузилишлар, асосан, ПК да учраб, биринчидан, касаллик клиник кечишини оғирлаштиради, иккинчидан, ногиронликка олиб келиб, ижтимоий-иқтисодий муаммони барқарорлаштиради.

ЭПК да беморнинг яшаш сифатига таъсир қиладиган ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлардан яна бири бу уйқу ва тетикликнинг бузилишидир. Олинган натижалар шуни кўрсатмоқдаки, ПК билан оғриган 41 та (80,4%) беморда, паркинсонизм синдромида эса 14 та беморда (58,3%), эссенциал тремор билан оғриган 20 та беморда (52,6%), бирламчи экстрапирамидал гиперкинезларда, жумладан торсион дистония ва юздаги гиперкинезлар 8 та беморда (23,5%) у ёки бу кўринишдаги уйқу бузилишлари кузатилди.

Эпворт шкаласи бўйича уйқучанлик солиштирилганда ПК да ўртача кўрсаткич  $2,6 \pm 1,4$  баллни ташкил этган бўлса, паркинсонизм синдромида  $2,1 \pm 1,6$  балл, стриар гиперкинезларда  $1,6 \pm 2,1$  балл ва назорат гуруҳда эса  $0,8 \pm 1,7$  баллни ташкил этди. Бу ПК билан оғриган беморларда уйқучанлик стриар гиперкинезларга қараганда юқори даражада эканлигини билдиради.

Уйқу бузилишининг яна бошқа сабабларини излаш учун биз когнитив бузилишлар даражасини уйқу бузилиш кўринишлари билан солиштириб чиқдик. Гиперсомния кузатилган барча беморларда оғир даражадаги когнитив бузилишлар кузатилиб, 8 та бемор ҳам яққол намоён бўлган деменцияга эга бўлди.

Гамильтон ва Бек шкалалари бўйича депрессия даражалари анализ қилинганда, Паркинсон касаллигида асосан ўртача ва оғир даражадаги депрессия кузатилган бўлса, стриар гиперкинезларда енгил ва ўртача даражада депрессия кузатилди ( 2-расм).



**2-расм. Паркинсонизм ва стриар гиперкинезларда депрессия даражалари.**

ПК билан касалланган 51 та бемордан 42 тасида (83,3%), паркинсонизм синдромида 19 беморда (79,1 %) вегетатив бузилиш кузатилган бўлса, учламчи паркинсонизмда барча беморларда вегетатив бузилишлар намоён бўлди. Назорат гуруҳга нисбатан солиштирилганда барча беморларда юқори кўрсаткич кузатилди. Стриар гиперкинезларда нисбатан пастроқ кўрсаткич намоён бўлди, паркинсонизм билан оғриган беморларга қараганда.

Шундай қилиб, ЭПК касалликлар ичида кўпроқ ПК га ҳаракатга боғлиқ бўлмаган чуқур когнитив, вегетатив, аффектив, сенсор, уйқу ва ҳид билишни бузилишлари хос бўлиб, улар касалликнинг бошланиш даврига, касаллик давомийлигига, шунингдек касалликнинг клиник шакли ва босқичига узвий боғлиқдир. Ҳид билиш, оғриқ, уйқу ва депрессия кўринишидаги аффектив бузилишлар титроқ каби мотор бузилишлардан бир неча йиллар олдин кузатилиши мумкин.

Диссертациянинг «**Экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлаш ва уларнинг оқибатларини белгилашда нейронлар учун махсус бўлган S100B оқсилнинг ўрни ва аҳамияти**» деб номланган тўртинчи бобида экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлашда нейронлар учун махсус бўлган S100B оқсилнинг ўрни ва аҳамияти кўрсатиб берилди.

ЭПК билан оғриган беморларда нейронлар учун махсус бўлган S100B оқсилнинг ўрни ва аҳамиятини ўрганиш учун 83 та беморнинг қон зардоби махсус бўлган ИФА текширувдан ўтказилди. Улардан 74 таси асосий ЭПК билан оғриган беморларни ташкил этган бўлса, 9 та бемор назорат гуруҳи, яъни ёшга мос равишдаги ЭПК йўқ бўлган беморлардан иборат бўлди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги беморлар қон

зардобида S100B миқдори  $134,5 \pm 6,5$  нг/л ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳда  $72,6 \pm 4,8$  нг/л эканлиги аниқланди ( $p < 0,05$ ), назорат гуруҳга нисбатан. Асосий гуруҳдаги беморлар қон зардобида S100B оқсилнинг миқдори деярли икки баробарга яқин юқори даражада эканлиги маълум бўлди.

Паллидар тизим шу нейротрансмиттер тизим орқали стриар тизим билан ўзаро боғлиқдир. Лекин паллидар ва стриар тизим касалликларининг келиб чиқишида қайсидир тизим кўпроқ, қайсинисидир нисбатан камроқ зарарланиши мумкин. Шунинг учун ҳам биз кейинги босқичда S100B миқдорини паллидар ва стриар тизим касалликларига мос равишда солиштирама анализ қилиб чиқдик. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, паллидар тизим касалликларида беморлар қон зардобида S100B миқдори  $160,6 \pm 9,9$  нг/л ни ташкил этган бўлса, стриар тизим касалликларида бу кўрсаткич  $101,3 \pm 4,1$  эканлиги намоён бўлди,  $p < 0,05$ . ПК билан оғриган беморлар қон зардобида S100B оқсил миқдори  $132,5 \pm 6,5$  нг/л, паркинсонизм синдромида  $185,8 \pm 9,3$  нг/л ва учламчи паркинсонизмда эса  $206,3 \pm 13,3$  нг/л ни ташкил этди.

Текширув натижалари S100B оқсил миқдори касаллик клиник шаклларида боғлиқ ҳолда акинетик-ригидлик – титроқ – аралаш шакллари қатори бўйлаб ошиб боришини кўрсатиб, касалликнинг акинетик-ригидлик шаклида S100B миқдори  $104,7 \pm 9,1$  нг/л, титроқ шаклда  $121,8 \pm 3,5$  нг/л ни ва аралаш шаклда  $166,1 \pm 2,5$  нг/л ни ташкил этди,  $p < 0,05$ . Назорат гуруҳда эса бу кўрсаткич  $72,6 \pm 4,8$  нг/л га тенг.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз ПК да касаллик босқичлари бўйича S100B оқсил миқдорининг ўзгаришини анализ қилдик. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, 1-босқич – 2-босқич – 3-босқич қатори бўйлаб оқсил миқдори ошиб борди ( $100,8 \pm 4,9$  нг/л –  $129,7 \pm 5,1$  нг/л –  $166,6 \pm 3,5$  нг/л),  $p < 0,05$ .

Биз умумий стриар патология билан касалланган 28 та беморнинг қон зардобида S100B оқсил миқдорини ўрганиб чиқдик. Улардан 15 таси бирламчи патология ва 13 таси иккиламчи патологияни ташкил этди. Иккиламчи турда олиб келувчи омилар ҳисобидан қондаги оқсил миқдори баланд бўлиши кузатилди  $116,2 \pm 5,8$  нг/л, бирламчи турдаги патологияда эса  $86,5 \pm 1,1$  нг/л ни ташкил этди.

S100B оқсили астроцитар глия хужайралари учун махсус бўлган оқсилдир. Шунинг учун ҳам олинган натижалардан хулоса чиқариш мумкинки асосан паллидар тизим патологиялари учун маркер сифатида қаралиши мумкин экан. Стриар типдаги экстрапирамидал касалликларда бу оқсил учун беморлар қон зардобида деярли ўзгариш кузатилмади. Фақатгина бирламчи генез ёки иккиламчи, маълум бир касалликлардан кейин келиб чиққанлиги тўғрисида маълумот олиш мумкин холос.

Демак, олинган натижалардан шундай хулосага келиш мумкинки, S100B оқсил паллидар типдаги экстрапирамидал касаллик, яъни ПК учун касалликни эрта аниқлаш маркери сифатида қаралиши мумкин, стриар

типтаги экстрапирамидал гиперкинезлар учун эса касалликни эрта аниқлаш маркери бўла олмайди.

Кейинги босқичда экстрапирамидал касалликларда S100B оқсил миқдорининг ҳаракатга боғлиқ бўлмаган белгилар билан ўзаро боғлиқлиги баҳоланди. ПК билан оғриган 22 та беморнинг 13 тасида (59,1%) энгил когнитив бузилиш, 5 та (22,7%) беморда яққол намоён бўлган ўрта даражадаги КБ ва 4 та (18,2%) беморда чуқур когнитив бузилиш кузатилган бўлса, айнан шу беморлар қон зардобидаги S100B оқсил миқдори  $110,4 \pm 4,7 - 158,04 \pm 2,1 - 172,2 \pm 2,2$  нг/л ни ташкил этди. Васкуляр паркинсонизм синдромида 50% беморда энгил когнитив бузилиш, 20% беморда ўртача даражадаги КБ ва 30% беморда оғир когнитив бузилиш кузатилган бўлса, S100B оқсил миқдорининг ўзгариши  $240,3 \pm 6,5 - 313,6 \pm 7,6 - 339,8,6 \pm 13,2$  нг/л ни ташкил этди,  $p < 0,05$ . Учламчи паркинсонизмда 50% беморда энгил когнитив бузилиш, 25% беморда ўртача КБ ва 25% беморда оғир КБ кузатилган бўлса, мос равишда беморлар қон зардобида S100B оқсил миқдори  $181,4 \pm 8,4 - 188,5 \pm 10,2 - 227,6 \pm 7,6$  нг/л дан иборат бўлди. Умумий гуруҳда энгил когнитив бузилишлар кузатилган беморларда оқсил миқдори  $125,8 \pm 8,3$ , ўртача намоён бўлган когнитив бузилишларда  $161,9 \pm 6,4$  нг/л ва оғир когнитив бузилиш кузатилган беморларда  $236,03 \pm 14,3$  нг/л дан иборат бўлди,  $p < 0,05$  (3-расм).



**3-расм. Паркинсонизм билан оғриган беморларда когнитив бузилиш даражасининг S100B оқсил миқдори билан боғлиқлиги.**

Олинган натижалар шуни кўрсатмоқдаки, умумий паркинсонизмда когнитив бузилишлар даражаси беморлар қон зардобидаги оқсил миқдорига боғлиқ бўлиб, барча шаклларда қанчалик чуқур КБ кузатилса, шунчалик оқсил миқдори ҳам баланд бўлиши кузатилди, айниқса бу ҳолат паркинсонизм синдроми билан оғриган беморлар гуруҳида ўз аксини топди.

Кейинги босқичда биз уйқу бузилишларини беморлар қон зардобидаги S100B оқсил миқдори билан боғлиқлигини анализ қилиб чиқдик. 50% беморда инсомния кўринишида, 18,2% беморда парасомния ва 31,8% беморда гиперсомния кўринишида уйқу бузилиши кузатилган бўлса, оқсил миқдори мос равишда  $118,6 \pm 8,5 - 99,24 \pm 4,8 - 158,6 \pm 5,6$  нг/л ни ташкил этди.

Олинган натижалардан аёнлашадики, беморлар қон зардобидаги нейронларга махсус бўлган S100B оқсил миқдорининг ошишига қараб туриб чуқур уйқу бузилишлари тўғрисида хулоса чиқариш мумкин. Буни яна чуқур когнитив бузилишлар гиперсомнияга олиб келиб, мос равишда оқсил миқдорининг ошиши бир-бирига мос келиши билан ҳам изоҳлаш мумкин.

Паркинсонизмга хос бўлган ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлардан яна бири аффектив бузилишлар ҳисобланиб, унинг яққол вакили депрессия ҳисобланади. Депрессия даражаларида енгил, ўртача, оғир ва ўта оғир депрессия ҳолатлари тафовут қилиниб, мос равишда ПК билан оғриган шу даражали беморлар қон зардобида оқсил миқдори қуйидагича намоён бўлди:  $99,2 \pm 5,4$ – $127,2 \pm 6,4$ – $161,6 \pm 5,5$ – $173,43 \pm 4,3$  нг/л. Паркинсонизм синдроми билан оғриган беморлар қон зардобида депрессия даражалари бўйича, енгил депрессия кузатилган беморларда  $150,2 \pm 5,6$  нг/л, ўрта депрессия кузатилган беморларда  $151,5 \pm 7,4$  нг/л, оғир депрессия кузатилган беморларда  $162,2 \pm 4,5$  нг/л ва ўта оғир депрессия кузатилган беморларда  $259,9 \pm 8,5$  нг/л ни ташкил этди. Учламчи паркинсонизмда бу кўрсаткичлар мос равишда  $181,4 \pm 3,6$ – $188,6 \pm 3,6$ – $201,5 \pm 4,6$ – $253,7 \pm 6,6$  га эга бўлди, депрессия оғирлик даражасининг ошишига мос равишда. Умумий гуруҳда эса енгил депрессия кузатилган беморлар қон зардобида  $114,2 \pm 5,3$  нг/л, ўртача когнитив бузилишлар кузатилган беморлар қон зардобида  $128,9 \pm 5,4$ , оғир депрессия кузатилган беморлар қон зардобида  $163,1 \pm 6,6$  нг/л ва ўта оғир депрессия кузатилган беморлар қон зардобида эса  $236,03$  нг/л ни ташкил этди. Натижалар шуни кўрсатмоқдаки, қанчалик депрессия чуқур кузатилса, оқсил миқдори ҳам бемор қон зардобида шунчалик юқори бўлар экан. Бу ҳолатни депрессия даражасининг уйқу бузилишлари ва когнитив бузилишлар даражаси билан солиштирма анализ қилингандаги натижалар ҳам исботлайди.

Кейинги босқичда вегетатив бузилишлар даражасининг нейронларга боғлиқ бўлган S100B оқсил миқдори билан боғлиқлигини ўрганиб чиқдик. Олинган натижаларга асосан, ПК билан оғриган беморларда вегетатив бузилишлар кўрсаткичлари ўртача 11,4 баллни ташкил этган бўлса, паркинсонизм синдромида 8,8 балл ва учламчи паркинсонизмда 9,8 баллни кўрсатди. Шунга мос равишда бу гуруҳдаги беморлар қон зардобидаги оқсил миқдори  $132,5 \pm 6,5$ – $185,8 \pm 29$ – $206,3 \pm 13,3$  нг/л ни ташкил этди. Вегетатив бузилишларни клиник вариантлари бўйича алоҳида таҳлил қилганимизда, ПК билан оғриган ва юрак қон-томир бузилишлари кузатилган беморларда оқсил миқдори  $141,9 \pm 5,6$  баллни ташкил этган бўлса, юрак қон-томир бузилишлари бўлмаган беморларда бу кўрсаткич  $89,8 \pm 6,5$  баллни ташкил этди. Гастроинтестинал бузилишлар кузатилган беморларда  $147,9 \pm 4,5$  ва гастроинтестинал бузилишлар кузатилмаган беморларда  $99,2 \pm 7,3$  дан иборат бўлди. Паркинсонизм синдроми билан оғриган беморларда юрак-қон томир бузилишлари кам кузатилиб, бу беморларнинг қон зардобидаги оқсил миқдори  $166,5 \pm 4,0$ , юрак қон-томир бузилишлари кузатилмаган беморларда эса  $163,5 \pm 6,5$  дан иборат бўлиб,

улар орасида деярли фарқ кузатилмади. Гастроинтестинал бузилишли паркинсонизм синдроми билан оғриган беморларда ҳам оксил миқдорининг даражаси унча катта кўринишда фарқ қилмади. Учламчи паркинсонизмда эса вегетатив бузилишлар, алоҳида клиник кўринишлари бўйича солиштирилганда, беморлар қон зардобидаги оксил миқдори ошиши билан чуқурлашиб борди. Юрак қон томир бузилишлари кузатилган беморларда  $214,6 \pm 8,5$  ва юрак қон томир бузилишлари кузатилмаган беморларда  $181,4 \pm 8,2$  дан иборат бўлди. Гастроинтестинал бузилишли беморларда  $220,1 \pm 7,3$  ва гастроинтестинал бузилишлар кузатилмаган беморларда  $189,1 \pm 6,8$  ни ташкил этди,  $p < 0,05$ .

Бирламчи патология билан 15 та беморда биз ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни беморлар қон зардобидаги оксил миқдори билан солиштириб кўрдик. Когнитив бузилишлар бўйича енгил когнитив бузилишлар кузатилган беморларда оксил миқдори  $86,2 \pm 4,8$  нг/л, ўртача КБ кузатилган беморларда эса  $88,02 \pm 6,5$  нг/л ни ташкил этди. Оғир когнитив бузилишли беморлар статистик жиҳатдан камчиликни ташкил этганлиги учун солиштиришни лозим топмадик. Демак, экстрапирамидал бирламчи стриар гиперкинезларда когнитив бузилишлар енгил даражада кузатилиб, унинг чуқулашиб бориши беморлар қон зардобидаги нейронларга боғлиқ бўлган S100B оксил миқдорига боғлиқ бўлмади.

Кейинги босқичда аффектив бузилишларнинг оксил миқдори билан боғлиқлигини анализ қилиб чиқдик. Енгил, ўртача, оғир ва ўта оғир депрессия даражалари бўйлаб бирламчи торсион дистония билан оғриган беморлар қон зардобида оксил миқдори мос равишда қуйидагича намоён бўлди:  $83,2 \pm 4,8$ – $86,5 \pm 5,6$ – $86,8 \pm 5,4$ – $88,3 \pm 4,3$  нг/л ни кўрсатган ҳолда деярли катта фарқ қилмади.

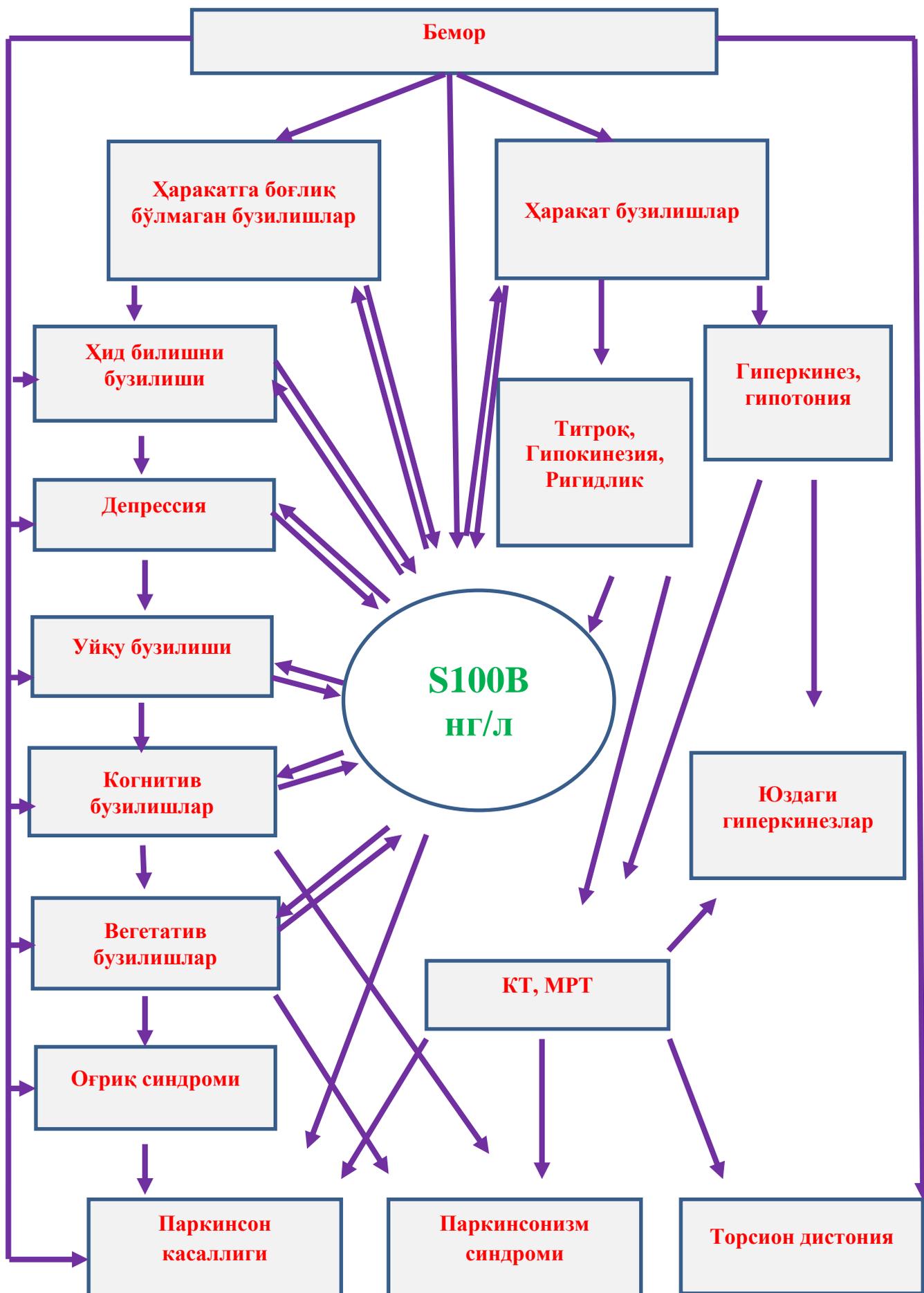
Кейинги босқичда уйку бузилиш кўринишларини солиштиришни афзал топдик. Бу ПК билан оғриган беморларда инсомния кузатилган беморларда  $118,6 \pm 8,5$ , парасомнияда  $99,24 \pm 4,8$  ва гиперсомнияда  $158,6 \pm 5,6$  ни ташкил этган бўлса, ТД билан оғриган беморларда бу кўрсаткич мос равишда  $84,2 \pm 6,5$ ,  $85,5 \pm 5,4$  ва  $88,5 \pm 3,6$  дан иборат бўлди,  $p < 0,05$ . Демак, экстрапирамидал гиперкинезларда уйку бузилиши беморлар қон зардобидаги оксил миқдори билан боғлиқ эмас экан.

Охирги пайтда ЭПК ни ташхислашни фақатгина ҳаракатга боғлиқ бўлган титроқ, мускуллар тонусининг ошиши ёки пасайиши, ортикча гиперкинезлар клиник жиҳатдан устун бўлганда кеч йўлга қўйилмоқда. Ҳаракат бузилишлари юзага чиққунича кузатиладиган белгиларга деярли аҳамият берилмай қолмоқда. Шунинг учун ҳам биз ҳаракат белгилари билан бир қаторда, ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни чуқур таҳлил қилиб чиқдик ва уларнинг беморлар қон зардобидаги оксил миқдори билан боғлиқлик даражасини ўрганиб чиқдик. Агар беморлар мурожаат қилганда маълум бир кетма-кетлик асосида махсус алгоритмда тўғри олиб борилса, ЭПК ларни эрта аниқлаш имконияти туғилади. Ҳаракатга боғлиқ бўлган титроқ, гипокинезия, ригидлик, яъни паркинсонизмга хос бўлган белгилар яққол кузатилганда беморни КТ ёки МРТ текширувдан ўтказиб, беморлар

қон-зардобидаги S100B оксил миқдорини текшириш лозим. Бу паркинсонизмнинг клиник шакллари бўйича бирламчи, иккиламчи ва учламчи турларини ажратишга катта ёрдам беради. Шунингдек, алоҳида ПК клиник шакллари, босқичлари, касаллик давомийлиги, дебюти, клиник кечиши тўғрисида маълумотлар эрта аниқланиб касаллик ташхисини тўғри шакллантиришга ёрдам беради. Агар беморда ортиқча ҳаракатлар орқали экстрапирамидал гиперкинезларга шубҳа қилинса, улар қон зардобидаги S100B оксил миқдорини текшириш шарт эмас, тўғридан тўғри КТ ёки МР текширув ўтказилиб, биламчи ёки иккиламчи турлари ажратиб олинади ва кейинчалик клиник шакли бўйича ташхис қўйилишига имкон туғилади.

Беморларда шикоят, анамнези, наслий мойиллиги ва тўлиқ неврологик статус асосида паркинсонизмга шубҳа туғилиб, ҳаракатга боғлиқ бўлмаган белгилар яққол намоён бўлмаган бўлса, текширувни налий-генеологик усулда бошлаб, ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни чуқур таҳлил қилиш лозим. Сўнгра беморни КТ ва МРТ текширувдан ўтказилган ҳолда унинг иккиламчи шакллари ажратиб олинади. Кейинчалик беморни қон зардобида нейронларга боғлиқ бўлган S100B оксил миқдори текшириш орқали ҳаракатга боғлиқ бўлган клиник шакллари билан бир қаторда ҳаракатга боғлиқ бўлмаган белгиларнинг оғирлик даражасини ҳам тўғри ва эрта аниқлашга эришилади. Агар беморни ташхислаш махсус мезонлар орқали махсус ишлаб чиқилган алгоритм орқали олиб борилса, нафақат ЭПК эрта аниқланади, балки уларда ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар ва кейинчалик тўғри коррекция қилиш орқали ногиронлик ҳолати олди олиниб, ижтимоий-иқтисодий муаммо маълум даражада бартараф қилинади. Барча беморларни текшириш 4-расмда кўрсатилган алгоритм бўйича кетма-кетликда олиб бориш касалликларни эрта аниқлаш имкониятини яратади.

Диссертациянинг «**Экстрапирамидал касалликларда нейронлар учун махсус бўлган оксил натижаларига қараб беморлар яшаш сифатига таъсир қиладиган омилларни чуқур ўрганиш ва дифференциал даволаш тамойилларини ишлаб чиқиш**» деб номланган бешинчи бобида экстрапирамидал касалликларда беморлар яшаш сифатига таъсир қиладиган омиллар ва дифференциал даволаш тамойиллари кўрсатиб берилди. Беморлар яшаш сифатини аниқловчи сўровномага кўра уларда ҳаракатчанлик 87,5%, оғрик/дискомфорт 84,3%, хавотирлик ва депрессия 90,6% аниқланиб, яққол ва жуда аҳамиятли бўлган муаммолар келиб чикди. Торсион дистония билан оғриган беморларда бу кўрсаткич 60,1%, 65,7% ва 64,3%, назорат гуруҳдаги беморларда эса 56,2%, 59,3% ва 62,5% ни ташкил этди (мос равишда  $p < 0,001$ ). ТД билан оғриган беморларга қараганда ПК билан оғриган беморларда ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар беморлар яшаш сифатига чуқур таъсир кўрсатар экан. ПК билан оғриган 15 та бемор касаллик бошланганига 4–5 йил бўлгандан кейин шифокорга мурожаат этганлиги маълум бўлди, ЭТ билан оғриган беморларнинг 73,6% (28 та) махсус шифокорлар кўригидан умуман



4-расм. Экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлаш алгоритми

ўтмаганлиги, 43,3% (26 та) ТД билан оғриган беморлар умуман шифокорга мурожаат этмаганлиги аниқланди.

Бу кўрсаткичлар беморлар яшаш сифатини кўрсатувчи сўровнома кўрсаткичлари билан солиштирилганда улар орасида ишончли даражада боғлиқлик кузатилди. ПК билан оғриган беморлар ичида шифокорга ўз вақтида мурожаат этмаганлар ичида сўровнома бўйича ҳаракатчанлик 92,3%, оғриқ/дискомфорт 85,1% ва хавотирлик/депрессия 87,7% бўлиб, бу кўрсаткичлар ўз вақтида шифокорга мурожаат этганлар ичида 84,3%, 78,4% ва 76,2% ни ташкил этди ҳамда аниқ бўлган муаммоларни келтириб чиқарди,  $p < 0,05$ . ЭТ ва ТД билан оғриган беморларда уларнинг шифокорга ўз вақтида мурожаат этмаслиги, асосан, енгил муаммоларни келтириб чиқарди.

Беморларнинг яшаш сифатига таъсир қиладиган клиник бўлмаган омиллардан яна бири бу – ЭПК ни кеч ва нодифференциал ташхислашдир. Умуман ПК, паркинсонизм синдроми, торсион дистониянинг турли шакллари, иккиламчи стриар гиперкинетик синдромлар қанчалик кеч аниқланган бўлса беморларда яшаш сифати шунчалик ёмонлашиб борди ва кўплаб муаммоларни келтириб чиқарди. ПК кўпинча томирли-генезга эга бўлган паркинсонизм билан нотўғри дифференциал ташхис олиб борилиши туфайли нотўғри даволаш тактикаси олиб борилади.

Торсион дистониянинг турли шакллари билан оғриган беморларда нейропротекторлар ва томирларни кенгайтирувчи дори воситалар умуман таъсир қилмайди, ботулинотерапияни қўллаш лозимдир. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, ЭПК ни дифференциал даволаш тактикаси ўз вақтида тўғри қўлланилса беморлар яшаш сифатига ишончли даражада таъсир қилди,  $p < 0,05$ .

Шундай қилиб ЭПК билан оғриган беморларнинг яшаш сифатига клиник ва ноклиник омиллар таъсир қилади. Клиник омиллар касаллик учраш дебют, касаллик давомийлиги ҳаракат белгилари, касаллик клиник шакллари ва босқичлари, когнитив, аффектив, вегетатив, уйқу ва сенсор бузилишлар киради. Клиник бўлмаган омилларга беморларнинг шифокорга кеч мурожаат қилиши, нодифференциал ва кечки диагностика, ўз вақтида олиб борилмаган дифференциал даволаш тактикаси киради.

51 та ПК бемордан 8 тасига ишлаб чиқилган мезонлар асосида касаллик ташхиси бирламчи қўйилди. 43 та беморда динамикада олаётган дори воситаларининг самарасини ўрганиб бордик. Натижада 7 та (16,3%) беморда дори воситаларидан кейинги дискинезияларни учратдик. Бу беморлар леводопа сақловчи дори воситалардан наком 250 мг дан кунига 2-3 марта тавсия қилинишига қарамасдан, 1 таб 4-5 марта айрим ҳолатларда мадопар 125 мг дан кунига 2 таб 5-6 марта ичаётганлиги ва фақатгина монотерапия кўринишида даволанаётганлиги маълум бўлди. Баъзи беморларда ҳаракатлар кучайиб кетганлиги учун циклодол дори воситасини кунига 4-5 марта ичиб келаётганлиги кузатилди. Томирли генезга эга бўлган паркинсонизм синдроми билан оғриб келаётган беморлар эса леводопа сақловчи дори воситаларни узоқ вақт истеъмол қилиб деменциягача бориб қолганликларига шохид бўлдик.

Ҳаракатга боғлиқ бўлган бузилишларни бартараф қилиш учун 25-35, 35-45, 45-55 ва 55-65 ёш бўйича гуруҳларга ажратилиб 35-45 ёшдаги беморлар гуруҳига фақатгина дофамин рецепторларни агонистларидан синдрол 2 мг, лозим топилганда 4 мг дан 2 марта буюрилди. 35-45 ёшдаги беморларга синдрол билан биргаликда леводопа сакловчи дори воситалардан Наком 250 мг 1 таб 2 марта берилди ва 45-55 ёшдаги беморларга синдрол 2-4 мг дан 2 марта, наком 250 мг 1 таб 2 марта ва циклодол титроқни учрашига қараб тавсия қилинди. 55-65 ёшдаги беморларга синдрол дори воситаси қўлланилмасдан, фақатгина леводопа воситалари, лозим топилганда циклодол 1 таб 2-3 марта тавсия қилинди. Беморлардаги ҳаракат бузилишлари UPDRS шкаласи орқали даволашгача ва даволаш бошлангандан 1 ой кейин қайта баҳоланди. Олинган натижалардан аён бўлдики, эрта ёшда бошланган ПК да дофамин рецепторлари агонисти синдрол+мексидол+этилметилгидроксипиридинсукцинат+мемантин эффеќти наком қўшиб олаётган бемордаги UPDRS шкаласидан қолишмади.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз этилметилгидроксипиридин сукцинат (Мексидол) дори воситасининг ПК да ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларга таъсирини ўрганиб чиқдик. Бунинг учун ПК билан оғриган 41 бемор 2 та гуруҳга ажратилди: асосий гуруҳдаги 25 беморга паркинсонизмга қарши терапия ва умумий нейропротекция фонида этилметилгидроксипиридин 5,0 мл 0,9% натрий хлориднинг 100,0 мл эритмасига қўшиб в/в кап 10 кун давомида, 2-гуруҳдаги 16 беморга фақат паркинсонизмга қарши терапия ва актовегин қўлланилди. Барча беморларда даволашгача ва даволашдан кейин ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган бузилишлар баҳоланди. Даволашдан кейин ҳаракатга боғлиқ бўлган бузилишлар UPDRS шкаласи бўйича, ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлардан когнитив бузилишлар MMSE, MoCA, пешона дисфункцияси шкаласи, депрессия даражаси Гамильтон ва Бек шкалалари орқали, вегетатив бузилишлар умумий вегетатив шкала орқали текширилди.

Барча беморларда бош оғриши, бош айланиши, қулоқда шовқин, уйқу бузилиши, умумий хотира пасайиши, кайфиятнинг ёмонлашиши, тез чарчаш нисбатан яхшиланди. Аммо яхшиланиш даражаси назорат гуруҳга нисбатан этилметилгидроксипиридин олган беморларда яққол намоён бўлди.

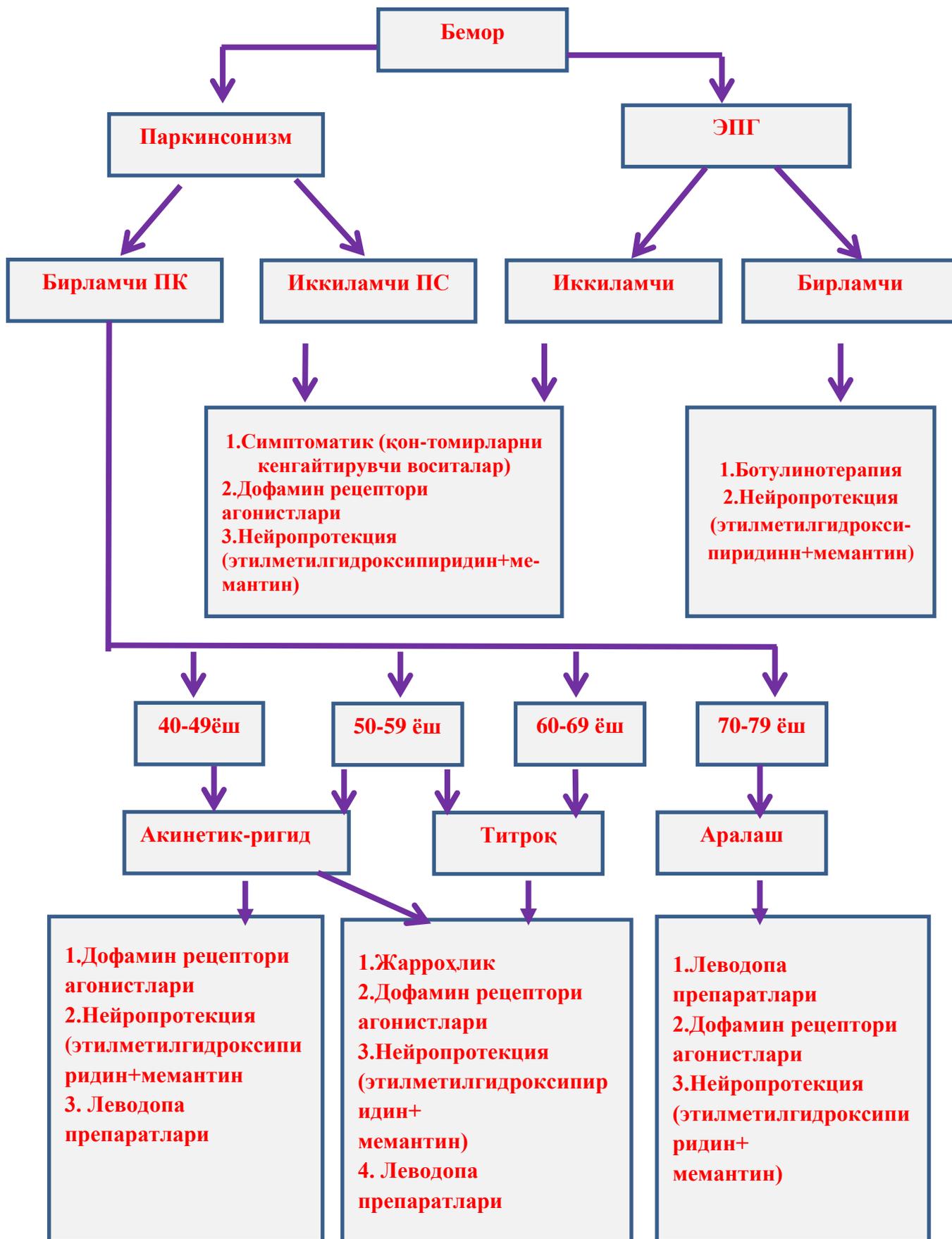
Олинган натижалар асосида шундай хулосага келиш мумкинки, ПК да ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни коррекция қилишда этилметилгидроксипиридин сукцинат асосий танлов воситаси ҳисобланади. Антиоксидант сифатида нейронлар функциясини тиклаб дофаминергик эффеќти борлиги ёки паркинсонизмга қарши дори воситалар самарасини кучайтирганлиги учун ҳаракат бузилишларига таъсир қилади. У нейропротекторлик хусусияти туфайли беморларда когнитив, вегетатив, аффеќтив ва уйқу бузилишларни коррекция қилади. Чунки когнитив бузилишларни таҳлил қилганимизда ПК да 17% ва ПС да 28% оғир когнитив бузилишлар, шунингдек, енгил ва ўртача намоён бўлган деменция ҳолатлари кузатилган эди. Деменция ҳолатидаги беморларда эса антиоксидант сифатида этилметилгидроксипиридин сукцинат дори воситасининг самараси унчалик

кузатилмайди. Ундан ташқари этилметилгидроксипиридинсукцинат дори воситаси барча ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни бир хил даражада коррекция қилмайди. Масалан, бу дори воситаси энгил когнитив бузилишларда жуда яхши самара берса, деменция ҳолатида эффект умуман кузатилмади, энгил депрессия ҳолатларида яхши натижа берган бўлса, ўртача ва оғир депрессия ҳолатларида натижа деярли кузатилмади. Шунинг учун ҳам тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз ПК да ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни коррекция қилишда мемантин (Карриер) дори воситасини қўшиб унинг эффектини баҳолашни лозим топдик.

ПК билан оғриган ва паркинсонизмга қарши воситалар билан бирга этилметилгидроксипиридин сукцинат инъекция ҳолатида қабул қилган беморларга қўшимча равишда мемантин дори воситаси 1 таб 2 марта 1 ой ичида берилди. Назорат гуруҳдаги беморларга эса актовегин инъекцияда тугагандан кейин таблетка ҳолида 1 таб 2 марта 1 ой буюрилди. Ҳар иккала гуруҳдаги беморларда ҳам ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишлар қайта баҳоланди. Олинган натижалар шуни кўрсатмоқдаки, динамикада этилметилгидроксипиридин фонида UPDRS шкаласи бўйича  $33,4 \pm 10,2 - 30,8 \pm 9,8$  балл кузатилган бўлса, мемантин фонида 1 ойдан кейин бу кўрсаткич  $27,5 \pm 11,5$  баллгача камайди. Назорат гуруҳдаги беморларда эса  $32,8 \pm 11,4 - 31,6 \pm 10,4$  кўрсаткичлар динамикада  $30,8 \pm 9,5$  баллгача камайди холос. Бу ҳолат этилметилгидроксипиридин дори востасининг динамикадаги таъсири натижасида ҳам бўлиши мумкин. Этилметилгидроксипиридин сукцинат фонида беморларга мемантин дори воситаси берилса, ҳаракат бузилишлари янада камайиб борди ва беморларнинг умумий кўринишлари янада яхшиланиб, ҳаракатлар тиклана бошлади.

Когнитив бузилишларга бўлган таъсирини ўрганиб чиққанимизда олинган натижалар шуни кўрсатмоқдаки MMSE шкаласи бўйича умумий гуруҳда кўрсаткичлар  $22,1 \pm 3,3 - 23,8 \pm 2,8 - 26,2 \pm 3,2$  баллни ташкил этган бўлса ( $p < 0,001$ ), асосан деменцияга учраган беморларда когнитив функциялар яхшиланиши ҳисобига юқори кўрсаткичлар намоён бўлди. Назорат гуруҳдаги беморларда эса фарқли равишда ишончли даража кузатилмади,  $22,0 \pm 3,3 - 22,8 \pm 2,2 - 23,1 \pm 3,1$  балл. МоСА шкаласи бўйича солиштирилганда асосий гуруҳда  $21,5 \pm 2,7 - 22,8 \pm 3,4 - 25,1$  балл  $p < 0,05$ , назорат гуруҳда эса  $21,3 \pm 3,5 - 21,7 \pm 3,2 - 22,2 \pm 2,7$  баллни ташкил этди. Депрессия даражалари ва вегетатив бузилишлар солиштирилганда назорат гуруҳдаги беморларга нисбатан асосий гуруҳдаги Мемантин олган беморларда эффект самарали кузатилди. Гамильтон шкаласи бўйича асосий гуруҳда  $18,4 \pm 2,5 - 15,4 \pm 3,1 - 12,3 \pm 2,1$   $p < 0,001$ , назорат гуруҳда  $17,5 \pm 4,2 - 16,8 \pm 3,2 - 16,1 \pm 3,2$  балл, Бек шкаласи бўйича асосий гуруҳда  $24,5 \pm 4,2 - 21,1 \pm 2,3 - 18,5 \pm 3,2$   $p < 0,05$ , назорат гуруҳда эса  $25,8 \pm 5,4 - 24,7 \pm 3,6 - 24,1 \pm 2,8$  баллдан иборат бўлди. Вегетатив бузилишлар кўрсаткичлари асосий гуруҳда  $11,5 \pm 2,8 - 9,8 \pm 3,1 - 8,4 \pm 3,1$  балл  $p < 0,05$ , назорат гуруҳда  $10,9 \pm 4,1 - 10,1 \pm 3,7 - 9,8 \pm 2,7$  баллни ташкил этди.

Олинган натижаларга асосланиб, шуни таъкидлашимиз жоизки, ёшларда ПКнинг клиник кечиши ўзига хос хусусиятга эга. Уни даволашни дарҳол леводопа препаратларидан бошлаш жуда кўп асоратларга олиб келади.



**5-расм. Экстрапирамидал касалликларни дифференциал даволаш алгоритми**

Дофамин рецепторлари агонистлари билан нейропротектор хусусиятга эга бўлган этилметилгидроксипиридин сукцинат ва мемантин каби дори воситаларини комбинацияда қўлланилиши ҳаракат ва ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни бартараф этишга сабаб бўлади (5-расм).

## ХУЛОСА

«Экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлашда янгича ёндашувлар ва дифференциал даволаш тактикаси тамойиллари» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосаларга келинди:

1. Экстрапирамидал касалликлар 67,9% наслий хусусиятга эга бўлиб, улар клиник шаклларига боғлиқ ҳолда бир-биридан фарқ қилади ва ўзига хос бўлган клиник кечиш хусусиятига ва оқибатларига эгадир.

2. Ҳид билиш, уйқу, когнитив, вегетатив, аффектив ва оғриқ кўринишидаги ҳаракатга боғлиқ бўлмаган немотор бузилишлар Паркинсон касаллигида жуда эрта бошланиб, касалликни эрта аниқлаш учун ташхислаш мезони сифатида қаралиши мумкин. Немотор бузилишлар экстрапирамидал стриар гиперкинезлар, жумладан торсион дистония учун касалликни эрта аниқлаш мезони бўла олмайди.

3. Беморлар қон таркибидаги нейронларга махсус бўлган S100B оқсил миқдори Паркинсон касаллиги учун ташхислаш маркери ҳисобланиб, унинг миқдори касалликнинг клиник шаклларига ва босқичларига, шунингдек, беморларнинг ёши ва касаллик давомийлигига боғлиқдир.

4. Экстрапирамидал касалликларда беморлар қон зардобидидаги S100B оқсил миқдори ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларнинг оғирлик даражасига боғлиқдир. Илк маротаба паркинсонизмда S100B оқсил миқдори деменцияга хос бўлган чуқур когнитив бузилишларда ( $236,03 \pm 14,3$  нг/л), юқори даражадаги депрессия ва кучли хавотирлик кўринишдаги аффектив бузилишларда ( $163,1 \pm 6,6$ ) ич қотиш, кўп терлаш, ортастатик гипотензия, кўп сўлак ажралиши каби вегетатив бузилишларда ( $220,1 \pm 7,3$ ) юқори даражада эканлиги кузатилди.

5. Экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлаш учун фақатгина ҳаракат бузилишларнинг пайдо бўлишини кутмасдан, ўз вақтида ҳаракатга боғлиқ бўлмаган, жумладан ҳид билиш ва уйқу бузилишлари, когнитив ва вегетатив бузилишлар, аффектив, шунингдек оғриқ кўринишидаги сенсор бузилишларни чуқур ўрганиб, беморлар қон зардобидидаги нейронларга боғлиқ бўлган S100B оқсил миқдори билан биргаликда таҳлил қилинган ҳолдаги алгоритм асосида олиб борилса, кутилган мақсадга эришиш мумкин.

6. Экстрапирамидал касалликлар билан оғриган беморлар яшаш сифатининг ёмонлашуви ҳаракатга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган бузилишлар кўринишдаги клиник омилларга, беморларнинг шифокорга кеч мурожаат қилиши, нодифференциал ва кечиктирилган диагностика, ўз вақтида олиб борилмаган дифференциал даволаш каби ноклиник омилларга, шунингдек,

беморлар қон зардобидаги S100B оқсил миқдorigа боғлиқ эканлиги қайд қилинди.

7. Экстрапирамидал касалликларни даволашда фақатгина ҳаракат бузилишларни эмас, балки ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни ҳам дифференциал ёндашиб даволаш лозим. Паркинсон касаллигида ҳаракатга боғлиқ бўлмаган бузилишларни коррекция қилишда этилметилгидроксипиридинсукцинат ва мемантин дори воситаси жуда самарали ҳисобланиб, ўз навбатида ҳаракат бузилишларнинг ҳам камайишига олиб келади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ИНСТИТУТЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**МАТМУРОДОВ РУСТАМБЕК ЖУМАНАЗАРОВИЧ**

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕМУ ВЫЯВЛЕНИЮ  
ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПРИНЦИПЫ  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ**

**14.00.13- Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2017**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.DSc/Tib80.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

**Научный консультант:** **Халимова Ханифа Мухсиновна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Антанас Ваиткус,**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Республика Литва)

**Маджидова Якутхон Набиевна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Джурабекова Азиза Тахировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика  
И.П. Павлова**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в «\_\_\_\_\_» часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51.Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована №\_\_\_\_\_). Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел/факс: (99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года).

**Х.А. Акилов,**  
председатель Научного совета по присуждению  
учёной степени, д.м.н., профессор

**Н.Н. Убайдуллаева**  
ученый секретарь Научного совета по присуждению  
учёной степени, к.м.н., доцент

**Б.Г. Гафуров**  
председатель научного семинара при Научном совете  
по присуждению учёной степени,  
д.м.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и значимость темы диссертации.** Экстрапирамидные заболевания (ЭПЗ), в частности болезнь Паркинсона (БП) и различные проявления торсионной дистонии, являются самыми сложными и не до конца изученными проблемами современной неврологии. По данным последних лет, частота встречаемости БП составляет 100-250 больных на 100000 населения, средняя встречаемость равна отношению к 60-65 годам жизни и возраст одного больного из 10 составляет меньше 50 лет. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2007 году во всем мире выявлено более 5 миллионов случаев БП, каждый год этот показатель увеличивается. В связи с развитием современных диагностических методов встречаемость заболевания молодеет и до 40 лет выявляются клинические признаки болезни<sup>1</sup>.

В годы независимости система здравоохранения нашей страны была коренным образом преобразована. В результате осуществления широкомасштабных программных мероприятий, направленных на раннюю диагностику, среди населения среднего и пожилого возраста удалось осуществить своевременное выявление неврологических заболеваний, внедрение эффективных методов лечения, раннее выявление среди населения экстрапирамидных заболеваний, улучшить принципы патогенетического лечения и предупреждение тяжелых осложнений. Несмотря на предпринятые мероприятия на сегодняшний день имеются определенные проблемы по улучшению качества медицинского обслуживания населения. В пяти приоритетных направлениях Стратегии действий по развитию Республики Узбекистан в 2017–2021 годах определены важные задачи по «...профилактике и диагностике заболеваний, широкое внедрение современных технологий, оказание высококвалифицированной и качественной медицинской помощи»<sup>2</sup>. В связи с этим особую значимость приобретает осуществление глубоких научных исследований, направленных на улучшение качества медицинской помощи населению, в частности для лечения экстрапирамидных заболеваний.

В мире проводится ряд научных исследований по внедрению нового подхода к раннему выявлению экстрапирамидных заболеваний и получению высокой эффективности в результатах тактики дифференциального лечения. В частности, особую важность имеют мероприятия, направленные на обоснование причин раннего выявления экстрапирамидных заболеваний среди разных слоев населения, разработка патогенетических механизмов лечения экстрапирамидных заболеваний, привлечение больных к скрининговой системе раннего выявления и подбор оптимальной тактики экстрапирамидных заболеваний, разработка

---

<sup>1</sup>Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: Новые возможности терапии // Неврологический журнал. – Москва, 2007. – №2. – С. 26-30.

<sup>2</sup>Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах.

системы профилактики опасных факторов, приводящих к развитию экстрапирамидных заболеваний, разработка тактики определения нейроспецифического S100B белка в диагностике экстрапирамидных заболеваний, оптимизация мероприятий, направленных на нивелирование экстрапирамидных заболеваний, улучшение здоровья и качества жизни больных.

Осуществлению Постановлений Президента Республики Узбекистан «О мероприятиях по дальнейшему углублению преобразования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 года ПП-1652, «О мероприятиях по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 гг.» от 20 июня 2017 года ПП-3071, а также других нормативно-правовых документов, относящихся к этой деятельности, и будет служить настоящая диссертационная работа.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.** Научно-исследовательские работы, направленные на совершенствование этиопатогенетических и клинических особенностей, принципов ранней диагностики и лечебно-профилактических мероприятий ЭПЗ, проводятся в крупных международных университетах и научных медицинских центрах, в частности в Fresco Institute Parkinsons and Movement Disorders, University of California, American Academy of Neurology (США), World Federation of Neurology (Великобритания), European Academy of Neurology (Швейцария), в Центре экстрапирамидных заболеваний, в Федеральном центре нейрохирургии, Научном центре неврологии (Российская Федерация), в Институте геронтологии (Украина), в Ташкентской медицинской академии (Узбекистан).

В результате проведенных исследований, направленных на раннее выявление ЭПЗ и разработку профилактических мероприятий для определения наследственности двигательных и недвигательных нарушений, получен ряд научных результатов, в частности доказаны наследственные свойства БП (Fresco Institute Parkinsons and Movement Disorders, University of California, США); определены генетические маркеры в развитии БП (European Academy of Neurology, Швейцария), обоснованы двигательные и недвигательные особенности ЭПЗ (World Federation of Neurology, Великобритания); доказана роль хирургической практики в дифференцированном лечении ЭПЗ (Федеральный нейрохирургический центр, Научный центр неврологии, Российская Федерация); обоснованы

---

<sup>3</sup>Обзор международных научных исследований по теме диссертации. <http://www.cchp.ru/poliklinika4651>, [www.xn80aocaipeaifmp.xn-p1ai](http://www.xn80aocaipeaifmp.xn-p1ai), [www.geront.kiev.ua](http://www.geront.kiev.ua), [neuronsk.ru/contacts.php](http://neuronsk.ru/contacts.php), [www.med-rf.ru](http://www.med-rf.ru), [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru), [www.ean.org](http://www.ean.org), [www.aan.com](http://www.aan.com), <https://www.wfneurology.org>, <http://pdcenter.neurology.ucsf.edu>, <http://www.thepi.org>.

генетические особенности БП в узбекской популяции, современные принципы нового подхода к диагностике и тактике лечения заболевания (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В мире проводятся научные исследования по приоритетным направлениям ранней диагностики и повышения эффективности лечения ЭПЗ. В частности, обоснование роли молекулярно-генетических и биохимических особенностей развития БП, разработка механизмов профилактики немоторных когнитивных и аффективных нарушений заболевания, разработка современных принципов хирургического лечения экстрапирамидных заболеваний; обоснование роли и значения ботулинотерапии при ЭПЗ, особенности КТ и МРТ исследований при ЭПЗ и оптимизация методов ранней диагностики и лечения.

**Степень изученности проблемы.** В последние годы исследованиями в ближних и дальних зарубежных странах установлено, что при ЭПЗ моторные и немоторные нарушения проявляются в разной степени. Настоящее время диктует необходимость изучения биологически активных молекул– специфичных нейрональных белков при повреждении нервной системы. По данным Н. В. Белобородова, А. В. Траилина, S. M. Bloomfield (2011), эти белки служат не только для определения клинического течения и длительности заболеваний, но и могут быть использованы как маркеры ранней диагностики, а также для построения выводов относительно последствий болезни.

По результатам исследований Ф. Ф. Гашиловой, Н. Г. Жуковой (2005), в 56% случаев выявлено повышение количества NSE-белка, согласно мнениям авторов, при БП в сравнении с хронической ишемией мозга количество NSE-белка было выше в соответствии с возрастом, а также установлено, что этот белок имеет высокие показатели у мужчин и молодых больных по сравнению с женщинами и больными пожилого возраста. Кроме этого при сравнении нарушения когнитивных функций при БП было установлено, что усиление когнитивной недостаточности проявлялось повышением количества NSE-белка. Таким образом, NSE-белок может служить субклиническим маркером для раннего выявления когнитивных нарушений. В связи с этим при БП специфичная к нейронам эндолаза рассматривается как маркер дополнительного исследования и маркер раннего выявления нейродеструктивных процессов в мозге.

Исследования, направленные на проблемы ЭПЗ в нашей республике, проведены такими исследователями как Л. С. Петелин, М. А. Атаджанов, Х. М. Халимова. В исследованиях Л. С. Петелина, М. А. Атаджанова изучено наследственное дерево 3-4 поколений больных с БП, анализ результатов показал, что заболевание наследуется по типу слабой пенетрантности, поэтому болезнь в каждом поколении проявляется по-разному или вообще не определяется.

Практически нет данных о взаимосвязи нейроспецифического белка S100B и немоторных проявлений при экстрапирамидных заболеваниях. Несмотря на изученность роли и значения нейроспецифических белков при

нейродегенеративных заболеваниях нервной системы, нет точных данных о взаимосвязи S100B с моторными и немоторными проявлениями. Полностью не разработан алгоритм критериев ранней диагностики ЭПЗ. Изучение особенностей биохимических маркеров при лечении этих заболеваний, их роли в процессе лечения требует углубленного исследования.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, выполненными в высшем образовательном учреждении.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии «Углубленное изучение нейродегенеративных заболеваний нервной системы и вопросов раннего их выявления» (2010–2017 гг.) (Госрегистрация 01.110.0158).

**Целью исследования** является изучение клинико-неврологических, нейропсихологических и биохимических особенностей экстрапирамидных заболеваний, оптимизация критериев для их ранней диагностики и разработки дифференцированных лечебных мероприятий.

**Задачи исследования:**

проанализировать клинико-неврологические и наследственно-анамнестические особенности экстрапирамидных заболеваний в зависимости от клинической формы, степени тяжести заболевания и возраста больных;

проанализировать специфические свойства моторных и немоторных нарушений при экстрапирамидных заболеваниях в зависимости от клинической формы заболевания и разработать специальные критерии для их ранней диагностики;

изучить количество нейроспецифичного S100B белка в сыворотке крови у больных при экстрапирамидных заболеваниях, в частности при болезни Паркинсона и разнообразных формах торсионной дистонии и проанализировать в зависимости от клинической формы и степени заболевания;

изучить взаимосвязь двигательных и недвигательных нарушений с количеством S100B белка в сыворотке крови у больных с ЭПЗ;

разработать механизм ранней диагностики экстрапирамидных заболеваний на основе клинико-неврологических, нейропсихологических и биохимических исследований;

всесторонне изучить факторы, влияющие на качество жизни больных с экстрапирамидными заболеваниями и разработать меры для их устранения;

разработать дифференциальные лечебные мероприятия для устранения моторных и немоторных нарушений у больных с экстрапирамидными заболеваниями.

**Объектом исследования** явились 231 больной, получавшие амбулаторное и стационарное лечение в 1-Республиканской клинической больнице.

**Предметом исследования** были больные с экстрапирамидными заболеваниями, в частности БП и сосудистым паркинсонизмом,

разнообразными формами торсионной дистонии, эссенциальным тремором, больные контрольной группы без ЭПЗ, а также их данные анализа крови.

**Методы исследования.** Для решения поставленных задач использовались клиничко-неврологические, наследственно-анамнестические, нейропсихологические, нейровизуалогические, биохимические и статистические исследования.

**Научная новизна исследования состоит из следующего:**

доказаны особенности клинических манифестаций двигательных и недвигательных нарушений ЭПЗ в зависимости от клинических форм и стадии болезней;

доказано, что при ЭПЗ, в частности при паркинсонизме, изменения количества S100B белка в сыворотке крови больных зависят от формы, стадии и длительности заболевания;

доказана связь между содержанием S100B белка в сыворотке крови и двигательными и недвигательными нарушениями при ЭПЗ и её особенности при развитии болезни;

системно доказаны клинические и неклинические факторы, воздействующие на качество жизни больных с экстрапирамидными заболеваниями;

разработан механизм оптимизации дифференциальной лечебной системы экстрапирамидных заболеваний с учетом моторных и немоторных нарушений.

**Практические результаты исследования состоят в следующем:**

для ранней диагностики ЭПЗ моторные и немоторные нарушения проанализированы с учетом клинических форм и стадии болезни, разработаны критерии ранней диагностики;

на основе анализа нейроспецифического белка S100B в плазме крови у больных с ЭПЗ было доказано, что изменения уровня этого белка при заболевании паллидарной системы можно рассматривать как диагностический критерий, а при заболевании стриарной системы этот критерий не имеет значения;

разработан механизм дифференциально-лечебных мероприятий моторных и немоторных нарушений при ЭПЗ.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается примененными в исследованиях теоретическими подходами и методами, методически правильно проведенными экспериментами, достаточным количеством больных, обработанными естественными статистическими методами, основанными на клиничко-неврологических, нейропсихологических, биохимических и нейровизуалогических методах исследования, а также сопоставлением результатов с международными и местными экспериментами, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная ценность результатов исследования позволит расширить представления о патогенезе моторных и немоторных нарушений ЭПЗ, в

частности углубленно изучить моторные и немоторные нарушения в связи с клиническими формами и стадиями, поставить ранний диагноз заболеваний, провести сравнительную диагностику, подозревать об этой патологии, а также оптимизировать теоретические и практические знания о своевременном проведении лечебных манипуляций.

Практической значимостью результатов исследования является внедрение исследования в плазме крови S100B белка с помощью метода ИФА, раннее выявление ЭПЗ и проведение сравнительной диагностики на основе разработанных специальных критериев, а также оптимизация дифференциально-лечебных мероприятий. Исследование в плазме крови у больных количества S100B белка с помощью метода ИФА весьма важно для практических неврологов для ранней диагностики, прогноза моторных и немоторных нарушений в соответствии с клиническими формами и стадиями ЭПЗ и проведения соответствующих мероприятий.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по разработке новых подходов и принципов дифференциально-лечебной тактики ЭПЗ:

на основе результатов, полученных при изучении количества нейроспецифического белка, разработана и внедрена в практическое здравоохранение методическая рекомендация «Экстрапирамидные гиперкинезы и принципы их ранней диагностики» (Заключение №8н-д/7 Министерства здравоохранения от 22 февраля 2016 года). Данная методическая рекомендация даст возможность для раннего выявления и диагностики ЭПЗ;

на основе анализа моторных и немоторных нарушений разработана и внедрена в практическую медицину методическая рекомендация «Ранняя диагностика когнитивных нарушений у больных с нейромоторными дискинезиями и принципы их коррекции» (Заключение №8н-д/7 Министерства здравоохранения от 22 февраля 2016 года). Данная методическая рекомендация позволит корректировать немоторные нарушения и оптимизировать мероприятия их предупреждения;

результаты исследований раннего выявления ЭПЗ и дифференциально-лечебных мероприятий внедрены в практическую деятельность многопрофильного медицинского центра Хорезмской области и в 3-клинику Ташкентской медицинской академии (Заключение №8н-д/7 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан). Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить раннюю диагностику ЭПЗ, течение и исходы заболеваний, оптимизировать мероприятия по их предупреждению, улучшить качество жизни больных, коррекцию моторных и немоторных нарушений у больных с ЭПЗ у различных слоев населения и привело к снижению материальных расходов на 27,5%.

**Апробация полученных результатов.** Результаты настоящего исследования доложены и обсуждены на 21 научно-практической

конференции, в частности на 15 международных и 6 республиканских конференциях.

**Внедрение результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 35 печатных работ, из них 13 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 4 зарубежных научных журналах.

**Объем и структура диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, 5 глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 181 страницу.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, обоснована достоверность полученных результатов, приводятся сведения о научной новизне и практических результатов исследования, сведения о внедрении в практику результатов исследования, об апробации и опубликованности результатов работы, структуре диссертации.

В первой главе «**Этиология, патогенез, клиники экстрапирамидных заболеваний, современные принципы диагностики и лечения**» проведен подробный анализ местных и международных научных исследований по теме диссертации. Проведен анализ этиологии, патогенеза, клиники, представлен обзор литературы по современному состоянию проблемы экстрапирамидных заболеваний, доказывающий необходимость продолжения научных исследований.

Во второй главе диссертации «**Клинические материалы и общая характеристика методов исследования**» описаны клинические материалы и методы исследования, содержится характеристика включенных в исследование больных и использованных методик, а также статистических методов, с помощью которых проводилась оценка полученных результатов.

В исследование был включен 201 больных с экстрапирамидными заболеваниями, находившийся на стационарном и амбулаторном лечении в 1-Республиканской клинической больнице. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, не имевших ЭПЗ, в таком же возрасте. Возраст больных был от 23 до 75 лет, в среднем составил  $54,9 \pm 10,2$  года. Средняя продолжительность заболевания  $4,46 \pm 6,2$  года. Из основной группы обследованных больных 112 (55,8%) составили мужчины, 89 (44,2%) женщины. В контрольной группе половое различие обследованных составило соответственно 53,3% и 46,7%.

Зарегистрирован всего 201 больных, из них 103 больных по поводу разнообразных форм паркинсонизма, 60 больных – с повреждением стриарной системы, 38 больных – с эссенциальным тремором. Обследованы

51 больных с БП, 44 больных с синдромом паркинсонизма сосудистого генеза, 8 больных паркинсонизмом+(плюс), развитие которого произошло на фоне других нейродегенеративных заболеваний. Зарегистрированы 60 больных с экстрапирамидными гиперкинезами, из них выделены первичные и вторичные формы. Из 34 больных с первичными формами зарегистрированы генерализованные (6 больных) и локальные формы (СПК 12 больных, лицевые гиперкинезы разного вида 16 больных). Из вторичных форм в исследование включены гиперкинезы, развившиеся в результате некоторых заболеваний (26 больных). Основную часть лицевых гиперкинезов составили блефароспазм, гемиспазм и параспазм.

Проведены клинико-неврологические, нейропсихологические, нейрофизиологические и биохимические исследования. Учитывая высокую частоту встречаемости при ЭПЗ наследственных нейродегенеративных заболеваний был применен генеалогический метод для составления семейной родословной. Шкала экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Rating Scale-ESRS) (Choirnard G., Ross-Choirnard A., Annable L., et al.) изучалась критериями А. Hughes и соавторов и Банка мозга Великобритании (UK Brain Bank Criteria, Hughes et al., 1992), унифицированной рейтинговой шкалой болезни Паркинсона (УРШБП), стадии болезни Паркинсона по Хен и Яру (Hoehn M., Yahr M.D., 1967), шкалой Монреала (MoCA), специальной для легких когнитивных нарушений (Яхно Н.Н., Локшина А.Б., 2005), для умеренных когнитивных нарушений модифицированными критериями диагностики (J. Tobchon и R.Petersen., 2004), критериями деменции МКБ-10 DSM-IV, шкалой вегетативных нарушений по О.С. Левину и Н.А. Амосовой (2003), для оценки депрессии по аффективным нарушениям шкалой Гамильтона (англ. Hamilton Rating Scale for Depression, HRDS) и Бека (Beck Depression Inventory), нарушения сна по шкале сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness scale – ESS), шкалой оценки качества сна при болезни Паркинсона (Parkinson's disease sleep scale – PDSS), общей шкалой нарушения сна (General sleep disturbance scale – GSDD), для оценки качества жизни больных использован Европейский опросник, состоящий из 5 вопросов (EuroQol-5D), нейроспецифический S100B белок определен методом иммуноферментного анализа.

Полученные при исследовании данные статистически обработали на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $p$ ) при проверке равенства генеральных дисперсий ( $F$  – критерий Фишера). За статистически значимые изменения

принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ . Для анализа зависимостей признаков рассчитывался коэффициент парной корреляции Пирсона ( $r$ ).

В третьей главе диссертации «**Основные клинические проявления экстрапирамидных заболеваний, роль и значения моторных и немоторных нарушений при их ранней диагностике**» приведены клиническая картина ЭПЗ, значение и место двигательных и недвигательных нарушений при раннем выявлении этих заболеваний. Сопоставлены встречаемость ЭПЗ в зависимости от возраста и пола больных. Болезнь часто встречается у мужчин и четко выявляется при паркинсонизме с патологией паллидарной системы. При анализе групп больных по возрасту определено, что количество больных до 45-летнего возраста составило 57 (31,6%), в возрасте 45-55 лет – 51 (28,2%), в 55-65 лет – 51 (28,2%) и в 65-75 лет – 22 (12,1%). Анализ ЭПЗ по клиническим проявлениям показал, что относительно паркинсонизма с патологией паллидарной системы ЭПГ наиболее часто встречается в более молодом возрасте; так, количество больных ЭПЗ до 45-летнего возраста составило 29 (48,3%) человек, число заболевших паркинсонизмом с патологией паллидарной системы – 12 (14,4%). Патология паллидарной системы диагностирована у 34 (40,9%) больных в возрасте 55–65 лет, ЭТ, то есть патология стрио-паллидарной системы наиболее часто выявляется у больных до 45-летнего возраста и 16 больных (42,1%).

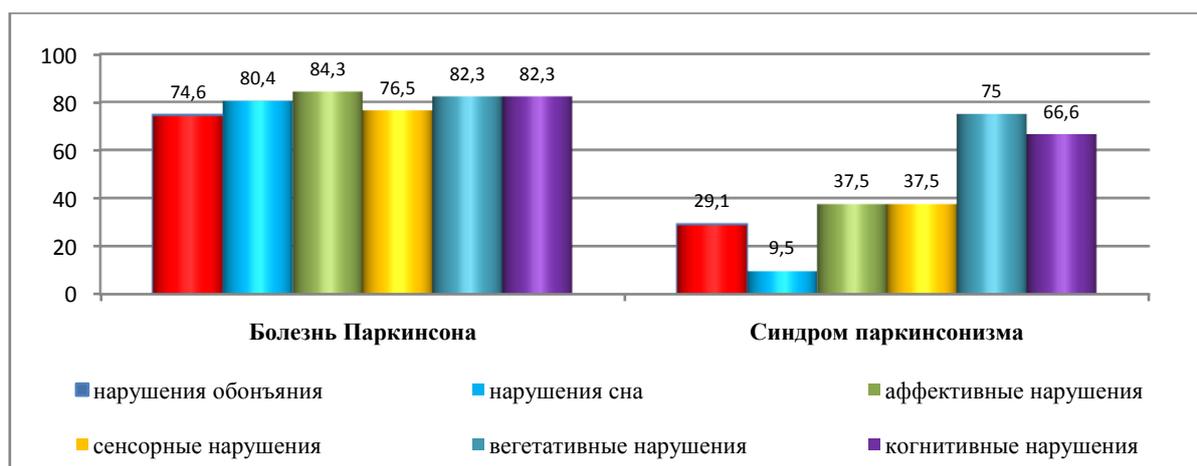
БП встречается в основном среди мужчин и имеет раннее начало, синдром паркинсонизма выявляется в более зрелом возрасте, в основном у женщин. ЭТ встречается у молодых и протекает в легкой форме. ЭПГ также выявляется в молодом возрасте, при этом болезни подвержены мужчины.

Мы на основании расспроса семейного анамнеза составили родословную больных. Полный анализ семейного анамнеза у 16 больных БП показал, что у 10 больных (62,5%) имеется аутосомно-доминантный тип и у 6 больных (37,5%) аутосомно-рецессивный тип наследования. Из 18 больных ЭТ у 16 (88,8%) выявлен аутосомно-доминантный тип наследования. Расспрос семейного анамнеза всех больных ТД показал, что наследование заболевания очень мало, только у 4 больных (11,6%) встречается аутосомно-рецессивный тип наследования. Таким образом, составление родословной для БП и ЭТ даст возможность для раннего выявления заболеваний, а для выявления лицевых гиперкинезов не имеет большого значения.

В последующей стадии мы изучили недвигательные нарушения при ЭПЗ и их роль при ранней диагностике заболеваний. В основе клинической картины ЭПЗ лежат тремор, гипокинезия или гиперкинез и ригидность, однако имеется ряд недвигательных нарушений, которые встречаются на много лет раньше вышеперечисленных. К ним относятся когнитивные, вегетативные, психические, дисомнические, сенсорные, аффективные и другие нарушения. Эти признаки могут усугубить клиническую картину заболевания. Этот период называется премоторной стадией и включает в себя нарушение осязания, сна, запоры, депрессию, болевые синдромы,

нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз. Если в этот период у близких родственников больных будут правильно изучаться вышеперечисленные премоторные симптомы, то появится возможность раннего выявления заболевания.

У 84 больных паркинсонизмом проанализированы нарушения осязания, когнитивные, аффективные нарушения, то есть депрессия и беспокойство, вегетативные, сенсорные нарушения, в частности болевой синдром и нарушение сна. По полученным данным, нарушения сна и осязания, психические, аффективные, вегетативные нарушения в большинстве случаев отмечены у больных БП, когнитивные нарушения явно проявлялись при синдроме паркинсонизма сосудистого генеза. У 38 больных (74,6%) из 51 больного с БП основные симптомы заболевания начинались на несколько лет раньше чем тремор, гипокинезия и ригидность. При синдроме паркинсонизма только у 7 больных (29,1%) из 24 отмечено нарушение осязания. Нарушения сна в виде инсомнии, гиперсомнии и парасомнии относительно часто встречались у больных БП (80,4%), при синдроме паркинсонизма отмечена только бессонница у 25,0% больных. Аффективные нарушения в виде депрессии и беспокойства при БП встречались в 84,3% случаев, а при синдроме паркинсонизма – в 37,6%. Сенсорные нарушения в виде боли при БП зарегистрированы у 76,5% больных, при синдроме паркинсонизма – у 37,5%. В обеих группах больных встречаемость когнитивных нарушений была больше, при синдроме паркинсонизма почти у всех больных выявлены когнитивные нарушения разной степени. Различные вегетативные нарушения относительно больше проявлялись у больных БП (82,3%), у больных контрольной группы эти симптомы почти не выявлены (рис. 1).



**Рис. 1. Встречаемость не двигательных нарушений при болезни Паркинсона и синдроме паркинсонизма**

Для сравнения стадии когнитивных нарушений при ЭПЗ мы проанализировали 51 больного с БП и 34 больных первичными стриарными гиперкинезами. Результаты показали, что при БП отмечаются разной

степени когнитивные нарушения, при стриарных гиперкинезах встречаются относительно легкие степени когнитивных нарушений без наличия когнитивных нарушений, свойственных для тяжелой степени деменции, у больных контрольной группы отмечены легкие степени когнитивных нарушений.

ЭПЗ свойственны когнитивные нарушения, степень выраженности которых зависит от клинической картины заболевания. Свойственные деменции глубокие когнитивные нарушения в основном встречаются при БП, с одной стороны они утяжеляют клиническое течение болезни, а с другой стороны приводят к инвалидности, усугубляют социально-экономическую проблему.

При ЭПЗ одним из двигательных нарушений, воздействующих на качество жизни, является нарушение сна и бодрости. У 41 больного (80,4%) с БП, у 14 (58,3%) больных с синдромом паркинсонизма, у 20 (52,6%) больных с ЭТ, у 8 (23,5%) больных с первичными экстрапирамидными гиперкинезами, в частности торсионной дистонией и лицевыми гиперкинезами, отмечены те или иные нарушения сна.

Сопоставление сонливости по шкале Эпворта показало, что при БП средний балл составил  $2,6 \pm 1,4$ , при синдроме паркинсонизма  $2,1 \pm 1,6$ , при стриарных гиперкинезах  $1,6 \pm 2,1$ , в контрольной группе  $0,8 \pm 1,7$ . Это свидетельствует о том, что по сравнению со стриарными гиперкинезами сонливость при БП имеет высокие степени. Для выявления причин нарушения сна мы сравнили степень когнитивных нарушений с видами нарушения сна. У всех больных с зарегистрированной гиперсомнией встречались тяжелые степени когнитивных нарушений, у 8 больных отмечена явно выраженная деменция.

При анализе степени депрессии по шкале Гамильтона и Бека выяснилось, что при БП имеются средняя и тяжелая степени депрессии, при стриарных гиперкинезах – легкая и средняя стадии депрессии (рис. 2).

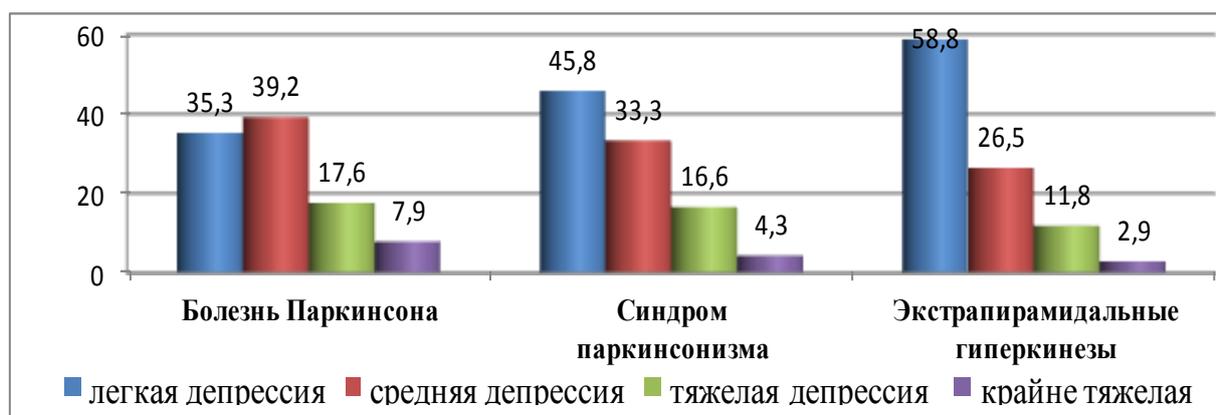


Рис. 2. Степень депрессии при паркинсонизме и стриарных гиперкинезах

Вегетативные нарушения наблюдались у 42 (83,3%) больных БП, у 19 (79,1%) больных с синдромом паркинсонизма и у всех больных с третичным паркинсонизмом. По сравнению с контрольной группой у всех больных

выявлены высокие показатели. При стриарных гиперкинезах по сравнению с лицами, заболевшими паркинсонизмом, показатели были низкими.

Таким образом, среди ЭПЗ для БП характерны не двигательные расстройства – вегетативные, аффективные, сенсорные нарушения, нарушения сна и осязания, которые непосредственно зависят от начального периода и продолжительности заболевания, а также от клинической формы и стадии болезни. Аффективные расстройства, такие как нарушения осязания, сна и депрессии, могут встречаться на несколько лет раньше чем моторные нарушения в виде тремора.

В четвертой главе **«Роль и значение нейроспецифического белка S100B при ранней диагностике и постановки выявления их осложнений при экстрапирамидных заболеваниях»** показаны место и роль нейроспецифического S100B белка при раннем выявлении ЭПЗ.

Для изучения роли и значения нейроспецифического S100B белка при ЭПЗ у 83 больных осуществили ИФА сыворотки крови. Из них у 74 диагностирован ЭПЗ (основная группа), у 9 (контрольная группа) ЭПЗ не выявлены. Полученные результаты показали, что в сыворотке крови у больных основной группы количество нейроспецифического S100B белка составило  $134,5 \pm 6,5$  нг/л, в контрольной группе  $72,6 \pm 4,8$  нг/л ( $p < 0,05$ ). В основной группе содержание S100B белка было выше в два раза относительно показателей контрольной группы.

Паллидарная система посредством нейротрансмиттерной системы взаимосвязана со стриарной системой. Однако при развитии заболеваний паллидарной и стриарной систем одна из них может поражаться меньше. Поэтому в дальнейших исследованиях мы проанализировали количество S100B белка относительно заболеваний паллидарной и стриарной систем. Полученные результаты показали, что при заболеваниях паллидарной системы количество S100B белка в сыворотке крови составило  $160,6 \pm 9,9$  нг/л, при заболеваниях стриарной системы  $101,3 \pm 4,1$  нг/л ( $p < 0,05$ ), что указывает на повышенное содержание в сыворотке крови количества S100B белка при нарушениях паллидарной системы. В сыворотке крови у больных, страдающих БП, количество S100B белка составило  $132,5 \pm 6,5$  нг/л, при синдроме паркинсонизма  $185,8 \pm 9,3$  нг/л, при третичном паркинсонизме  $206,3 \pm 13,3$  нг/л.

Результаты показали, что количество белка в зависимости от клинической формы заболевания постепенно повышается по ряду акинетико-ригидный – тремор – смешанный. При акинетико-ригидной форме заболевания количество S100B белка составило  $104,7 \pm 9,1$  нг/л, при судорожной форме  $121,8 \pm 3,5$  нг/л, при смешанной форме  $166,1 \pm 2,5$  нг/л ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе этот показатель был равен  $72,6 \pm 4,8$  нг/л.

На следующей стадии исследования мы проанализировали изменения количества S100B белка относительно стадий БП. Как показали результаты, по ряду 1-стадия–2- стадия–3-стадия количество белка имело тенденцию к повышению ( $100,8 \pm 4,9$  нг/л– $129,7 \pm 5,1$  нг/л– $166,6 \pm 3,5$  нг/л),  $p < 0,05$ .

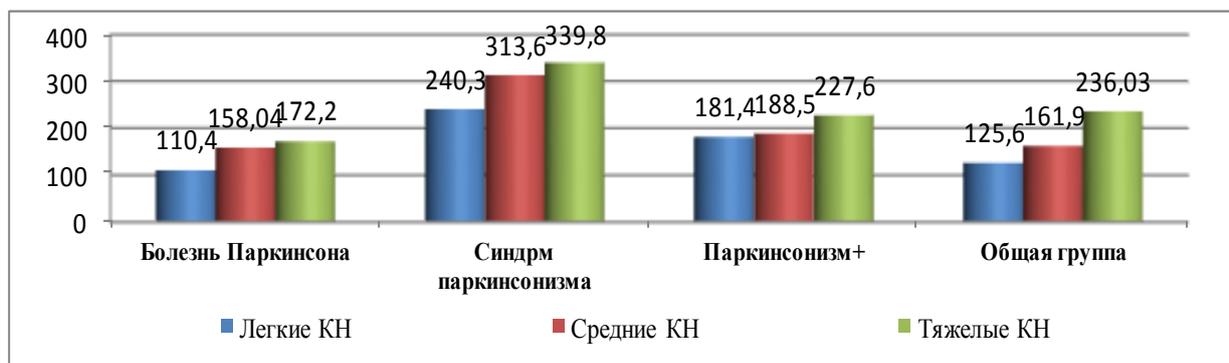
Мы исследовали количество S100B белка у 28 больных с патологиями стриарной системы. Из них с первичной патологией было 15 больных, со вторичной патологией 13. Полученные результаты показали следующие: при вторичной стриарной патологии за счет производящих факторов количество белка в крови повышается –  $116,2 \pm 5,8$  нг/л, при первичной патологии этот показатель равен  $86,5 \pm 1,1$  нг/л. Таким образом, при первичной патологии количество белка в сыворотке крови практически равно показателям контрольной группы.

Белок S100B является специфичным белком для астроцитарных глиальных клеток, поэтому в основном он может рассматриваться как маркер для патологии паллидарной системы. При экстрапирамидных заболеваниях стриарного типа в сыворотке крови в показателях белка практически не выявлены изменения. Можно получить данные о первичном или вторичном генезе или возникновении после известных заболеваний.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что S100B белок можно рассматривать как маркер раннего выявления заболеваний паллидарного типа, то есть БП, а для экстрапирамидных гиперкинезов стриарного типа он не типичен как маркер.

На следующем этапе исследований оценивали взаимосвязь количества S100B белка с признаками двигательных нарушений. Из 22 пациентов больных БП у 13 (59,1%) выявлены легкие когнитивные нарушения, у 5 (22,7%) явно выраженные когнитивные нарушения средней степени, у 4 (18,2%) больных глубокие когнитивные нарушения. В сыворотке крови у этих больных количество S100B белка составило соответственно  $110,4 \pm 4,7$  нг/л,  $158,04 \pm 2,1$  нг/л и  $172,2 \pm 2,2$  нг/л. Если при паркинсонизме сосудистого генеза у 50% больных зарегистрированы легкие когнитивные нарушения, у 20% средней степени и у 30% тяжелые когнитивные нарушения, то изменения в показателях S100B белка были соответственно  $240,3 \pm 6,5$  нг/л,  $313,6 \pm 7,6$  нг/л и  $339,8,6 \pm 13,2$  нг/л,  $p < 0,05$ . При третичном паркинсонизме у 50% больных отмечены когнитивные нарушения легкой степени, у 25% – средней и у 25% когнитивные нарушения тяжелой степени, показатели S100B белка в сыворотке крови у этих больных составили соответственно  $181,4 \pm 8,4$  нг/л,  $188,5 \pm 10,2$  нг/л и  $227,6 \pm 7,6$  нг/л. В целом из числа больных, страдающих паркинсонизмом, у лиц с легкими когнитивными нарушениями количество белка составило  $125,8 \pm 8,3$  нг/л, при средней степени когнитивных нарушений  $161,9 \pm 6,4$  нг/л и у больных с тяжелыми когнитивными нарушениями  $236,03 \pm 14,3$  нг/л,  $p < 0,05$  (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при паркинсонизме степень когнитивных нарушений зависит от количества в сыворотке крови белка, если при всех формах болезни встречаются глубокие когнитивные нарушения, то в крови определяются высокие показатели белка, это состояние особенно показательно в группе больных, страдающих синдромом паркинсонизма.



**Рис. 3. Взаимосвязи когнитивных нарушений и уровень S100B у больных с паркинсонизмом.**

На следующем этапе исследований мы провели анализ взаимосвязи нарушений сна от количества S100B-белка: у 50% больных нарушение сна встретилось в виде инсомнии, у 18,2% – в виде парасомнии, у 31,8% – в виде гиперсомнии, а количество S100B белка составило  $118,6 \pm 8,5$  нг/л,  $99,24 \pm 4,8$  нг/л и  $158,6 \pm 5,6$  нг/л.

Полученные результаты показали, что в зависимости от количества в сыворотке крови S100B белка можно сделать выводы о степени тяжести нарушения сна. Это можно подтвердить еще и тем, что глубокие расстройства приводят к гиперсомнии, и повышение количества белка соответствует этому.

Одним из недвижимых аффективных нарушений, характерных для паркинсонизма, является депрессия. Различают легкую, среднюю, тяжелую и тяжелейшую степени депрессии. У больных БП количество S100B белка в сыворотке крови при легкой степени депрессии составило  $99,2 \pm 5,4$  нг/л, при средней степени  $127,2 \pm 6,4$  нг/л, при тяжелой  $161,6 \pm 5,5$  нг/л, а при тяжелейшей  $173,43 \pm 4,3$  нг/л. При изучении содержания в сыворотке крови S100B белка у больных с синдромом паркинсонизма получены следующие показатели: при легкой степени депрессии  $150,2 \pm 5,6$  нг/л, при средней степени  $151,5 \pm 7,4$  нг/л, при тяжелой степени депрессии  $162,2 \pm 4,5$  нг/л и в случае тяжелейшей депрессии  $259,9 \pm 8,5$  нг/л. При третичном паркинсонизме эти показатели были  $181,4 \pm 3,6$  нг/л,  $188,6 \pm 3,6$  нг/л,  $201,5 \pm 4,6$  нг/л и  $253,7 \pm 6,6$  нг/л соответственно степеням тяжести депрессии. В общей группе у больных с легкой степенью депрессии в сыворотке крови количество S100B белка составило  $114,2 \pm 5,3$  нг/л, у больных со средней степенью депрессии  $128,9 \pm 5,4$  нг/л, у больных с тяжелой степенью депрессии  $163,1 \pm 6,6$  нг/л и в группе больных с тяжелейшей степенью депрессии  $236,03$  нг/л. Полученные результаты показали, что чем глубже степень депрессии, тем больше количество S100B белка в сыворотке крови. Такое состояние подтверждается результатами сравнительного анализа нарушения сна и когнитивных нарушений со степенями депрессии.

На следующем этапе мы изучали сопоставимость степени вегетативных нарушений с количеством нейроспецифического белка S100B. На основании полученных результатов выяснили, что в основном у больных

БП средние показатели вегетативных нарушений в среднем составили 11,4 балла, при синдроме паркинсонизма 8,8 балла, при третичном паркинсонизме 9,8 балла, показатели S100B белка в сыворотке крови больных составили соответственно  $132,5 \pm 6,5$  нг/л,  $185,8 \pm 29$  нг/л и  $206,3 \pm 13,3$  нг/л. При анализе клинических вариантов вегетативных нарушений выяснилось, что если у больных БП и с нарушениями сердечно-сосудистой системы показатель S100B белка составил  $141,9 \pm 5,6$  балла, то у больных без патологии сердечно-сосудистой системы этот показатель был равен  $89,8 \pm 6,5$  балла. У больных с гастроэнтерстициальными нарушениями количество нейроспецифического белка составило  $147,9 \pm 4,5$ , у больных без гастроэнтерстициальных нарушений  $99,2 \pm 7,3$ . У больных с синдромом паркинсонизма нарушения сердечно-сосудистой системы встречались меньше, и количество нейроспецифического белка составило  $166,5 \pm 4,0$ , а у других больных без нарушений сердечно-сосудистой системы этот показатель был равен  $163,5 \pm 4,0$ , что указывает на отсутствие различий. У больных с синдромом паркинсонизма и гастроинтестинальными нарушениями также не зарегистрированы достоверные различия в количестве нейроспецифического белка. При анализе вегетативных нарушений по отдельным клиническим проявлениям в случаях третичного паркинсонизма выявлено усугубление клинической картины на фоне повышения количества белка в сыворотке крови. У больных с диагностированными сердечно-сосудистыми нарушениями показатель нейроспецифического белка был  $214,6 \pm 8,5$ , а у больных без этих нарушений составил  $181,4 \pm 8,2$ . При гастроинтестинальных нарушениях количество белка было равно  $220,1 \pm 7,3$ , а у больных без гастроинтестинальных нарушений  $189,1 \pm 6,8$ ,  $p < 0,05$ .

У 15 больных с первичными патологиями мы сравнили двигательные нарушения с количеством белка в сыворотке крови. По когнитивным нарушениям у больных с легкими когнитивными нарушениями количество белка составило  $86,2 \pm 4,8$  нг/л, а у больных со средней степенью когнитивных нарушений  $88,02 \pm 6,5$  нг/л. Вследствие того что количество больных с тяжелыми когнитивными нарушениями статистически было меньше, они не подлежали сравнению. Таким образом, при первичных экстрапирамидных гиперкинезах когнитивные нарушения встречаются в легкой форме, усугубление когнитивных нарушений не было обусловлено количеством в сыворотке крови нейроспецифического S100B-белка.

На следующем этапе проанализирована взаимообусловленность аффективных нарушений с количеством белка. У больных с первичными торсионными дистониями по легкой, средней, тяжелой и тяжелой депрессиям количество в сыворотке крови белка представилось следующим образом:  $83,2 \pm 4,8$ ,  $86,5 \pm 5,6$ ,  $86,8 \pm 5,4$  и  $88,3 \pm 4,3$  нг/л соответственно без большой разницы.

На следующем этапе исследований мы предпочли сравнить нарушения сна с показателями нейроспецифического белка. Если у больных БП с проявлениями инсомнии показатель нейроспецифического белка составил

118,6±8,5, при парасомнии 99,24±4,8 и при гиперсомнии 158,6±5,6, то у больных с торсионной дистонией эти показатели составили 84,2±6,5, 85,5±5,4 и 88,5±3,6,  $p < 0,05$ . Так, при экстрапирамидных гиперкинезах нарушения сна не связаны с количеством нейроспецифического белка.

В последнее время ЭПЗ диагностируются поздно, после полного клинического проявления таких двигательных признаков заболевания как судороги, повышение или снижение тонуса мышц, излишние гиперкинезы. Практически без внимания остаются признаки болезни, которые существуют до появления двигательных нарушений. Поэтому мы наряду с признаками двигательных нарушений проанализировали нарушения, не связанные с двигательными функциями, и изучили их взаимосвязь с количеством белка в сыворотке крови. Если ведение больных будет осуществляться на основе специального алгоритма, предусматривающего определенную последовательность, то появится возможность ранней диагностики ЭПЗ. Если встречаются явные двигательные признаки, свойственные паркинсонизму, то есть судороги, гипокинезия, ригидность, больной должен быть обследован КТ и МРТ методами исследования и изучено содержание в сыворотке крови S100B белка. Это даст возможность разделить клинические формы паркинсонизма на первичные, вторичные и третичные, а также правильно сформулировать диагноз заболевания на основании данных о клинических формах, стадиях, длительности, дебюта и течения заболевания. При подозрении на экстрапирамидные гиперкинезы на основании выявления у больного излишних движений можно осуществить КТ и МРТ исследования без определения в сыворотке крови S100B белка, что позволит выделить первичную и вторичную формы и в последующем определить диагноз по клиническим формам.

Если на основании жалоб, анамнеза, наследственной предрасположенности и полного неврологического статуса подозревается паркинсонизм, но нет явных признаков недвигательных нарушений, то исследование начинается наследственно-генеалогическим методом и проводится глубокий анализ недвигательных нарушений. Потом осуществляются КТ и МРТ исследования, в результате которых выделяются вторичные формы заболевания. На последующих этапах обследования больного наряду с исследованием клинических форм болезни, обусловленных двигательными нарушениями, изучение количества нейроспецифического S100B белка в сыворотке крови даст возможность раннего и правильного определения степени тяжести признаков недвигательных нарушений. Если диагностика больного будет осуществляться по специфическим критериям с помощью специально разработанного алгоритма, то появится возможность не только для ранней диагностики ЭПЗ, но и для раннего выявления недвигательных нарушений при этих заболеваниях. Правильная коррекция этих нарушений приводит к предупреждению инвалидности, что в свою очередь в какой-то степени поможет решить социально-экономические вопросы. Если всех больных

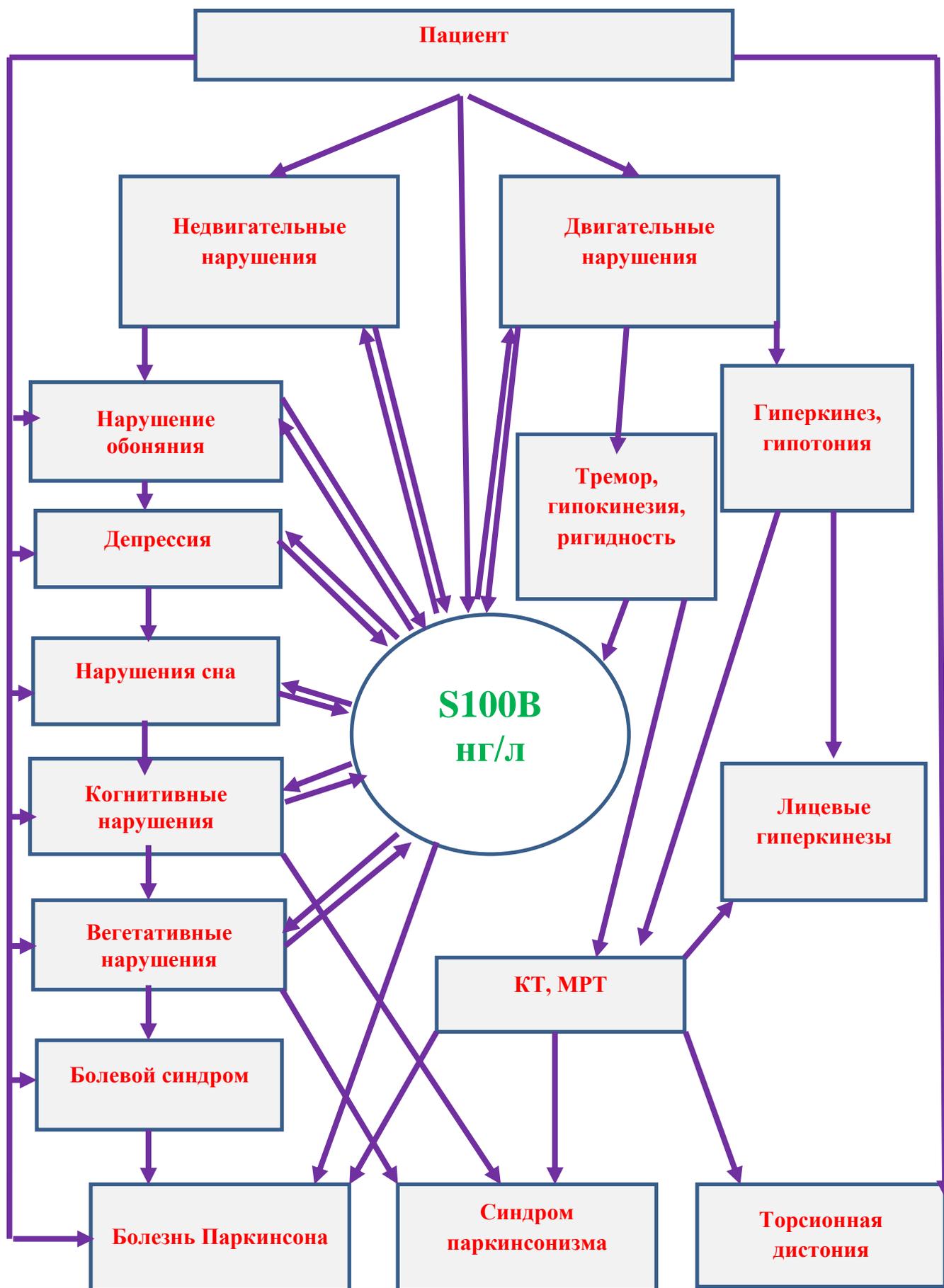


Рис. 4. Алгоритм раннего выявления экстрапирамидных заболеваний

обследовать согласно алгоритму, приведенному на рис. 4, то появится возможность раннего выявления заболеваний.

В пятой главе «Изучение факторов, влияющих на качество жизни пациентов на основе результатов нейроспецифического белка при экстрапирамидных заболеваниях и разработка принципов дифференцированной лечебной тактики» приведены факторы, действующие на качество жизни больных ЭПЗ, и принципы дифференциального лечения. Опрос больных по выявлению качества их жизни показал, что беспокойство определяется в 87,5% случаев, боль/дискомфорт в 84,3%, беспокойство и депрессия в 90,6% случаев, появляются четкие и важные проблемы. Такие состояния у больных с торсионной дистонией составили 60,1%, 65,7% и 64,3%, у больных контрольной группы соответственно 56,2%, 59,3% и 62,5% ( $p < 0,001$ ). По сравнению с больными ТД у больных с БП двигательные и недвигательные нарушения значительно влияют на качество жизни. Было выявлено, что 15 больных с БП обратились к врачу через 4–6 лет от начала болезни, 73,6% (28) больных с ЭТ вообще не были осмотрены специализированными врачами, 43,3% (26) больных с ТД никогда не обращались к врачам.

При сравнении этих показателей с показателями опроса о качестве жизни зарегистрирована достоверная зависимость. Среди больных с БП, которые не обращались к врачам, двигательные изменения встречались в 92,3% случаев, боль/дискомфорт в 85,1% и беспокойство/депрессии в 87,7% случаев, эти показатели среди больных, обращавшихся к врачам, составили соответственно 84,3%, 78,4% и 76,2% и создали определенные проблемы ( $p < 0,05$ ). Несвоевременное обращение к врачам у больных с ЭТ и ТД вызвало в основном легкие проблемы.

Одним из факторов, влияющих на качество жизни, является поздняя и недифференцированная диагностика ЭПЗ. В общем при значительно позднем выявлении разных форм БП, синдрома паркинсонизма, ТД, вторичных стриарных гиперкинетических синдромов качество жизни больных сильно ухудшается и приводит к многочисленным проблемам. В результате неправильного дифференциального диагностирования БП с паркинсонизмом сосудистого генеза выбирается неправильная тактика лечения.

У больных с различными видами торсионной дистонии фактически нет эффекта от нейропротекторов и сосудорасширяющих лекарственных средств, поэтому следует применять ботулинотерапию. Полученные данные показали, что при своевременном применении дифференциального лечения ЭПЗ значительно улучшится качество жизни больных ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, на качество жизни больных с ЭПЗ оказывают влияние клинические и неклинические факторы. К клиническим факторам относятся начало заболевания, длительность болезни, двигательные признаки, клинические формы и стадии заболевания, когнитивные, аффективные, вегетативные, сенсорные нарушения, нарушения сна. К неклиническим факторам относятся позднее обращение больных к врачу,

недифференцированная и поздняя диагностика, несвоевременная тактика проведения дифференциального лечения.

Из 51 больного 8 пациентам на основании разработанных критериев выставлен первичный диагноз. В динамике изучили эффективность лекарственных средств, применяемых у 43 больных, по результатам выявили, что у 7 (16,3%) больных зарегистрировали дискинезии после лекарственных средств. Несмотря на то, что этим больным был назначен препарат, содержащий леводопу – наком в дозе 250 мг 2-3 раза в сутки, было выявлено, что они принимают препарат по 1 таблетке 4-5 раза в сутки, в некоторых случаях препарат мадопар по 125 мг 5-6 раз в сутки и лечение в виде монотерапии. У некоторых больных в результате усиления двигательных нарушений выявили прием препарата циклодол 4-5 раза в сутки. Кроме этого было выявлено, что у больных с синдромом паркинсонизма сосудистого генеза в результате длительного приема лекарственных средств, содержащих леводопу, развивалась деменция.

Для устранения двигательных нарушений мы распределили больных по группам в соответствии с возрастом и, применив дифференциальные методы лечения, оценили эффективность лечения. Больные распределены по 25–35-летнему, 35–45, 45–55 и 55–65-летнему возрастам, у больных в возрасте 25–35 лет из числа дофамин-рецепторов назначили только синдронал по 2 мг, при необходимости по 4 мг 2 раза в день. У больных 35–45 лет наряду с синдроном назначили препарат наком, содержащий леводопу, по 250 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Больным 45–55 лет назначили синдронал по 2–4 мг 2 раза в день, наком по 250 мг по 1 таблетке 2 раза в день и циклодол (в зависимости от наличия тремора). У больных 55–65 лет синдронал не использовался, были назначены препараты, содержащие леводопу, а также по показаниям циклодол по 1 таблетке 2-3 раза в день. Двигательные нарушения были оценены до лечения и через 1 месяц после лечения по шкале UPDRS. Полученные данные показали, что при БП, развившейся в раннем возрасте эффективность агонистов дофамин-рецепторов – синдронал+этилметилгидроксипиридин по шкале UPDRS не отличалась от показателей больных, принимавших препарат наком. Эффективность у больных, получавших синдронал+наком+циклодол+этилметилгидроксипиридин сукцинат, по шкале UPDRS не отличалась друг от друга.

На следующем этапе нашего исследования мы изучили действие лекарственного средства этилметилгидроксипиридина на недвигательные нарушения БП. Для этого 41 больного с БП разделили на 2 группы: основную группу составили 25 больных, которым было назначено этилметилгидроксипиридин по 5,0 мл на 100,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 10 дней на фоне общей нейропротекции и терапии против паркинсонизма. 16 больным контрольной группы назначены только терапия против паркинсонизма и актовегин. У всех больных были оценены двигательные и недвигательные нарушения до- и после лечения. До лечения двигательные нарушения изучены по шкале UPDRS, из числа недвигательных нарушений когнитивные нарушения по

шкалам MMSE, MoCA, лобной дисфункции, степень депрессии по шкалам Гамильтона и Бека, вегетативные нарушения по общей вегетативной шкале.

У всех больных в первую очередь были оценены субъективные симптомы. В частности, у всех больных зарегистрированы относительное улучшение головной боли, головокружение, шум в ушах, нарушение сна, снижение общей памяти, ухудшение настроения, усталости. Однако в группе больных, принимавших мексидол, степень улучшения была явной.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что при коррекции двигательных и недвигательных нарушений при БП препарат этилметилгидроксипиридин является препаратом выбора. Препарат влияет на двигательные нарушения из-за дофаминергического эффекта, восстанавливающего функции нейронов в качестве антиоксиданта. Из-за нейропротекторного свойства у больных скорректированы когнитивные, вегетативные, аффективные нарушения и нарушение сна. При анализе когнитивных нарушений мы отмечали тяжелые когнитивные нарушения при БП в 17% и синдроме паркинсонизма в 28% случаев, в частности состояние деменции легкой и средней тяжести. А у больных в состоянии деменции эффективность этилметилгидроксипиридин сукцината как антиоксиданта не была сильно выражена. Кроме этого лекарственное средство этилметилгидроксипиридин в одинаковой степени не корректирует недвигательные нарушения, например, при легких когнитивных нарушениях препарат даёт хорошие результаты, а при деменции эффект вообще не регистрируется. При легкой депрессии эффективность препарата была хорошей, при депрессиях средней и тяжелой степени эффекта не было. Поэтому на следующем этапе исследований мы для коррекции недвигательных нарушений изучили эффективность лекарственного средства мемантин (Карриер).

Больным БП и получавшим наряду с противопаркинсоническими препаратами этилметилгидроксипиридинсукцинат в виде инъекции дополнительно было назначено лекарственное средство мемантин по 1 таблетке 2 раза в течение 1 месяца. У больных контрольной группы после окончания инъекции актовегина препарат назначался по 1 таблетке 2 раза в течение 1 месяца. У больных обеих групп оценивались двигательные и недвигательные нарушения. Полученные данные показали, что в условиях этилметилгидроксипиридина в динамике по шкале UPDRS балл составил  $33,4 \pm 10,2 - 30,8 \pm 9,8$ , в условиях мемантина через 1 месяц этот показатель был понижен до  $27,5 \pm 11,5$  балла. У больных контрольной группы эти показатели были равны  $32,8 \pm 11,4 - 31,6 \pm 10,4$ , снижение в динамике составило только  $30,8 \pm 9,5$  балла. Это состояние может быть результатом действия лекарственного средства мексидола в динамике. Если на фоне приема метилэтилгидроксипиридина назначить лекарственное средство мемантин, отмечается снижение двигательных нарушений и улучшается общее состояние больных с восстановлением движений.

При изучении действия на когнитивные нарушения выявлено, что по шкале MMSE в общей группе показатели составили  $22,1 \pm 3,3 - 23,8 \pm 2,8 - 26,2 \pm 3,2$  балла, в основном высокие показатели получены за счет

улучшения когнитивных функций у больных с деменцией. В контрольной группе не выявлены достоверные показатели,  $22,0 \pm 3,3$ – $22,8 \pm 2,2$ – $23,1 \pm 3,1$  балла. При сравнении по шкале MoCA в основной группе зарегистрирован  $21,5 \pm 2,7$ – $22,8 \pm 3,4$ – $25,1$  балла, в контрольной группе  $21,3 \pm 3,5$ – $21,7 \pm 3,2$ – $22,2 \pm 2,7$  балла. При сравнении степени депрессии и вегетативных нарушений было выявлено, что по сравнению с контрольной группой у больных, принимавших мемантин, эффект был высоким. По шкале Гамильтона в основной группе показатель составил  $18,4 \pm 2,5$ – $15,4 \pm 3,1$ – $12,3 \pm 2,1$  балла, в контрольной группе  $17,5 \pm 4,2$ – $16,8 \pm 3,2$ – $16,1 \pm 3,2$  балла, по шкале Бек в основной группе  $24,5 \pm 4,2$ – $21,1 \pm 2,3$ – $18,5 \pm 3,2$  балла, в контрольной группе  $25,8 \pm 5,4$ – $24,7 \pm 3,6$ – $24,1 \pm 2,8$  балла. Показатели вегетативных нарушений составили соответственно  $11,5 \pm 2,8$ – $9,8 \pm 3,1$ – $8,4 \pm 3,1$  и  $10,9 \pm 4,1$ – $10,1 \pm 3,7$ – $9,8 \pm 2,7$  балла.

На основании полученных результатов, можно сделать вывод, что при лечении БП у лиц молодого возраста имеет свои особенности, начало лечения с применением препаратов леводопы приводит к многочисленным осложнениям. Наряду с агонистами дофаминовых рецепторов применение метилэтилгидроксипиридина, обладающего нейропротекторными свойствами, в комбинации является целесообразным и приводит к нивелированию двигательных и недвигательных нарушений. Если у больных имеются глубокие когнитивные, аффективные, вегетативные нарушения, следует применять лекарственное средство мемантин (рис. 5).

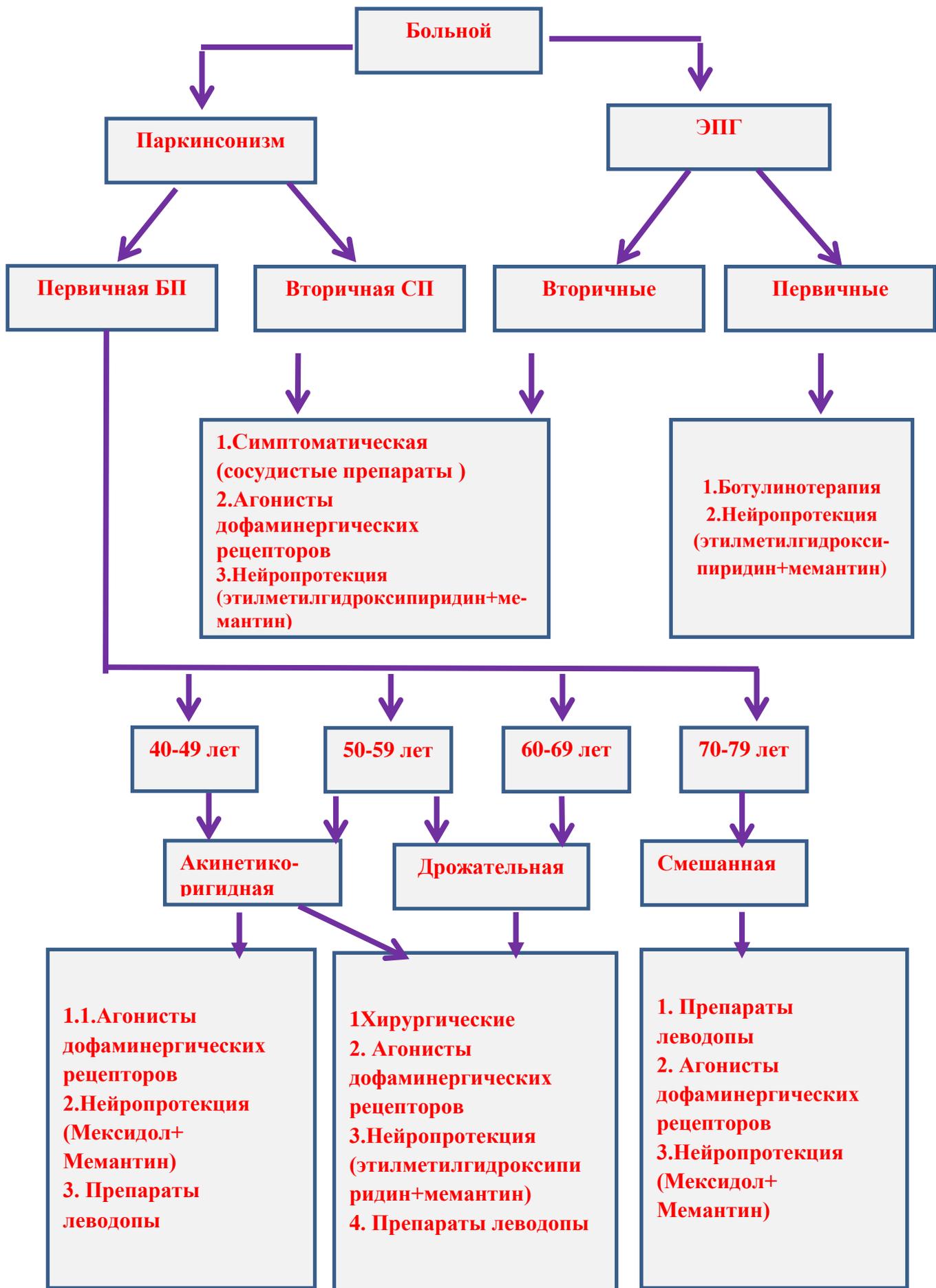


Рис. 5. Алгоритм дифференцированного лечения ЭПЗ

## ВЫВОДЫ

На основе полученных результатов исследования по докторской диссертации на тему «Новые подходы к раннему выявлению экстрапирамидных заболеваний и принципы дифференцированной лечебной тактики» сделаны следующие выводы.

1. ЭПЗ в 67,9% случаев имеют наследственную характеристику, они отличаются друг от друга в зависимости от клинической формы и имеют особенности специфического клинического течения и последствия.

2. Немоторные нарушения в виде нарушений осязания, сна, когнитивные, аффективные и болевые нарушения при БП развиваются рано и могут рассматриваться как маркеры для ранней диагностики болезни. Немоторные нарушения не являются ранними признаками для определения экстрапирамидных гиперкинезов, в том числе торсинной дистонии.

3. Количество нейроспецифического S100B белка в крови больных считается диагностическим маркером для БП, его количество обусловлено клинической формой и стадией, а также возрастом больного и длительностью заболевания.

4. При ЭПЗ количество нейроспецифического S100B белка зависит от степени тяжести двигательных нарушений. В зависимости от этого впервые при паркинсонизме выявлено, что количество S100B белка регистрируется в высоких показателях при глубоких когнитивных нарушениях, свойственных деменции ( $236,03 \pm 14,3$  нг/л), при аффективных нарушениях высокой степени депрессии и аффективном нарушении в виде сильного беспокойства ( $163,1 \pm 6,6$ ), при вегетативных нарушениях в виде запоров, потливости, ортостатической гипотензии, усиленного слюноотделения ( $220,1 \pm 7,3$ ).

5. Для раннего выявления ЭПЗ не следует ждать появления только двигательных нарушений, а своевременно глубоко проанализировать наряду с определением количества нейроспецифического S100B белка в крови и двигательных нарушений, в частности нарушения осязания, сна, когнитивные и вегетативные нарушения, аффективные расстройства, а также сенсорные нарушения в виде болей, и по такому алгоритму можно достичь определенной цели.

6. Ухудшение качества жизни больных с ЭПЗ зависит от клинических факторов в виде двигательных и двигательных нарушений, позднего обращения больных к врачу, недифференцированного и позднего диагноза, несвоевременно проведенного дифференциального лечения, а также от количества нейроспецифического S100B белка в крови.

7. При лечении ЭПЗ стоит дифференцированно подходить к лечению не только двигательных нарушений, но и двигательных расстройств. При БП для коррекции двигательных нарушений весьма эффективны лекарственные средства этилметилгидроксипиридин (Мексидол) и мемантин (Карриер), которые в свою очередь приводят к снижению

двигательных нарушений. При лечении стриарных гиперкинезов эффект применения ботулинотерапии зависит от клинического вида и локализации заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF  
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**MATMURODOV RUSTAMBEK JUMANAZAROVICH**

**NEW APPROACHES TO THE EARLY DETECTION OF  
EXTRAPYRAMIDAL DISEASES AND PRINCIPLES OF THE  
DIFFERENTIATED TREATMENT TACTICS**

**14.00.13 – Neurology**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2017**

**The theme of the doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2017.1.DSc/Tib80.**

The doctoral dissertation was carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz) and on the website of “Ziyonet” informational and educational portal at [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

**Scientific consultant:** **Khalimova Khanifa Mukhsinovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Antanas Vaitkus**  
Doctor of medical sciences, professor  
(The Republic of Lithuania)

**Madjidova Yakutkhon Nabiyevna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Djurabekova Aziza Takhirovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:** First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P.Pavlov

The defense of the dissertation will be held on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2017, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council No. DSc.27.06.2017.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax (+99871) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

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

The abstract of dissertation was distributed on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2017.  
(Registry record No. \_\_\_\_ dated “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2017.)

**X.A. Akilov**  
Chairman of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, MD, professor

**N. N. Ubaydullaeva**  
Secretary of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, PhD, associate-professor

**B.G. Gafurov**  
Chairman of the Scientific Seminar at the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, MD, professor

## **INTRODUCTION (annotation of doctoral dissertation)**

**Topicality and relevance of the theme of the dissertation.** Extrapyrarnidal disorders (EPD), including Parkinson's disease (PD) and different manifestations of torsion dystonia (TD) are the most complex and not fully studied problems of modern neurology. According to recent data, the incidence of PD is 100-250 patients per 100000 population, the average age is 60-65 years and the age of one patient out of 10 is younger than 50 years.

**The aim of the research** is to study the clinical-neurological, neuropsychological and biochemical features of extrapyramidal diseases, optimize the criteria for their early diagnosis and develop differentiated therapeutic measures.

### **The tasks of the research:**

analyzing clinical, neurological and hereditary-anamnestic features of extrapyramidal diseases depending on the clinical form, severity of the disease and age of patients;

analyzing the specific features of motor and non-motor disorders in extrapyramidal diseases depending on the clinical form of the disease and developing special criteria for their early diagnosis;

studying the amount of neuro-specific S100B protein in the blood serum in patients with extrapyramidal diseases, particularly in Parkinson's disease and various forms of torsion dystonia and analyzing depending on the clinical form and degree of the disease;

studying the relationship of motor and non-motor disorders with the amount of S100B protein in the blood serum of patients with EPD;

developing a mechanism for early diagnosis of extrapyramidal diseases based on clinical, neurological, neuropsychological and biochemical investigations;

studying comprehensively the factors that affect the quality of life of patients with extrapyramidal diseases and working out measures for their elimination;

working out differential therapeutic measures for elimination of motor and non-motor disorders in patients with extrapyramidal diseases.

**The object of the research** were 231 patients who received ambulatory and stationary treatment in the 1st Republican Clinical Hospital.

### **The scientific novelty of the research** is as follows:

the features of clinical manifestations of motor and non-motor disorders of EPD depending on the clinical forms and stages of diseases were proved;

it was proved that in EPD, particularly in parkinsonism, changes in the amount of S100B protein in the blood serum of patients depend on the form, stage and duration of the disease;

the relationship between the S100B protein content in the blood serum and motor and non-motor disorders in EPD and its peculiarity in the course of the disease development were proved;

clinical and non-clinical factors affecting the quality of life of patients with extrapyramidal diseases were systemically proved;

a mechanism was developed for optimizing the differential treatment system of extrapyramidal diseases taking into account motor and non-motor disorders.

**Publication of the research results.** On the theme of the dissertation a total 35 scientific works were published, including 2 methodical recommendations. Of these 13 articles were published in the scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing basic scientific results of dissertations.

**The volume and structure of the dissertation.** The dissertation is presented on 181 pages consisting of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of references. In the introduction, topicality and relevance of the research are substantiated, the aim and tasks, the object and subject of the research are formulated, the correspondence of the research with the priority areas of science and technology of the republic is shown, the scientific novelty and practical results of the research are illuminated, the scientific and practical significance of the obtained results are revealed, the introduction of the research results into practice, and information on published works and the structure of the dissertation are presented. In the first chapter the dissertation titled detailed analysis of local and international researches on the subject of dissertation was given. Review and analysis of literature devoted to the current state of the problem of extrapyramidal diseases showed the need for continuing scientific researches. The second chapter of the dissertation titled describes the clinical materials and methods, contains the characteristics of patients included in the study and the methods used, as well as statistical methods with the help of which the results were evaluated. The third chapter of the dissertation titled presents the clinical picture of EPD, the significance and place of motor and non-motor disorders in the early detection of these diseases. Among the EPD, Parkinson's disease has characteristic features of non-motor such as vegetative, affective, sensory disorders, sleep and touch disorders, which are directly dependent on the initial period and duration of the disease, as well as on the clinical form and stage of the disease. The fourth chapter titled shows the place and the role of neuro-specific S100B protein in the early detection of EPD. Based on these findings, it can be concluded that the S100B protein can be considered as a marker of early detection of pallidar type diseases, that is, PD, however, it cannot be a marker for extrapyramidal hyperkinesia of the striatal type diseases. In EPD, the amount of neuro-specific S100B protein depends on the severity of non-motor disorders. The quantity of S100B protein is recorded in high indices with deep cognitive disorders of inherent dementias, in affective disorders of high degree of depression and affective disturbance in the form of severe anxiety, in vegetative disorders in the form of constipation, sweating, orthostatic hypotension and increased salivation. The fifth chapter titled shows the factors that affect the quality of the life of patients with EPD and the principles of differential treatment. In the treatment of EPD, it is differentially suitable for the treatment of not only motor, but also non-motor disorders. In PD, correction of non-motor disorders with drugs such as ethylmethylhydroxypyridine (Mexidol) and Memantine (Carrier) are effective which in turn lead to the reduction of motor disturbances.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж., Рашидова Н.С., Раимова М.М. Асабтизимикасалликларини эрта аниқлаш ва уларни оқибатларини ўрганишда нейронларга махсус бўлган оксилларнинг аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Тошкент, 2014. – №3. – Б. 82-85. (14.00.00., №8).

2. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж., Раимова М.М. Нейромотор дискинезияли беморларда уйку бузилишлари ва уларни даволаш усуллари // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2014. – №5. – Б. 88-92. (14.00.00., №15).

3. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж., Раимова М.М. Эссенциал титроқли беморларда когнитив бузилишларнинг ўзига хос хусусиятлари // Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени. – Тошкент, 2014. – № 2. – Б. 64-68. (14.00.00., №17).

4. Матмуродов Р.Ж., Киличев И.А., Худайбергандов Н.Ю. Бош мия инсультининг этиологик структураси ва иккиламчи экстрапирамидал гиперкинезлар // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Тошкент, 2014. – №4. – Б.45-46. (14.00.00., №13)

5. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж., Рашидова Н.С. Экстрапирамидал гиперкинезларни дифференциал даволаш тамойиллари // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Тошкент, 2015. – №4. – Б. 95-99. (14.00.00., №8).

6. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж., Рашидова Н.С. Экстрапирамидал гиперкинезларни дифференциал даволашда ботулинотерапиянинг ўрни ва аҳамияти // Неврология. – Тошкент, 2015. – №2. – Б. 134-136. (14.00.00., №4).

7. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж., Рашидова Н.С. Экстрапирамидал касалликларда оғриқ синромининг клиник вариантлари ва уларни коррекция қилиш // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2015. – №5. – Б. 313-316. (14.00.00, №15).

8. Халимова Х.М., Арипов А.Н., Матмуродов Р.Ж., Рашидова Н.С. Экстрапирамидал касалликларни эрта аниқлашда S100B оксилнинг ўрни ва аҳамияти // Неврология. – Тошкент, 2015. – №4. (64). – Б. 11-14. (14.00.00, №4).

9. R.J.Matmurodov, Kh.M.Khalimova, N.S. Rashidova. Neuron-specific protein as a diagnostic marker Parkinson's disease // European Science Review. – Austria, Vienna, 2015. – №11-12. – pp. 187-189. (14.00.00, №19).

10. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж. Экстрапирамидал касалликларда ҳаракатга боғлиқ бўлмаган немотор бузилишларни коррекция қилиш // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2016. – №1. – Б. 378-382. (14.00.00, 15).

11. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж. Экстрапирамидал касалликларнинг ирсий-генеологик ва клиник-неврологик хусусиятлари // Ўзбекистон

врачлар ассоциацияси бюллетени. – Тошкент, 2016. – №2 . – Б. 56-59. (14.00.00, №17).

12. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж. Нарушения сна при болезни Паркинсона в зависимости от формы заболевания и степени когнитивных расстройств // Медицинские новости. – Беларусь, 2016. – №4 . – С. 71-73. (14.00.00, №82).

13. Халимова Х.М., Матмуродов Р.Ж. Экстрапирамидал касалликларда S100B оксил микдорининг ҳаракатга боғлиқ бўлмаган белгилар билан ўзаро боғлиқлиги// Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Тошкент, 2016. – № 2. – Б. 91-94. (14.00.00, №3).

## II бўлим (II часть; PartII)

14. Матмуродов Р.Ж. Факторы влияющие на качество жизни у больных с экстрапирамидными расстройствами // Национальный журнал Неврологии. – Баку, 2016. – №1. (9). – С. 47-52.

15. R.J.Matmurodov, Kh.M.Khalimova, O.E. Turgunkhujaev. The effect of sleep and wakefulness disorders on cognitive function in Parkinson disease // European Journal of Medicine, Международный двуязычный научный журнал. 2015. – vol.2.( Series B.). – P. 18-23.

16. Матмуродов Р.Ж., Халимова Х.М., Раимова М.М., Пулатова Ш.С. Особенности клинического течения болезни Паркинсона у лиц молодого возраста // Материалы международной научно-практической конференции “Эпилепсия и пароксизмальные состояния”, “Актуальные вопросы неврологии” с международным участием. Научно-практический журнал Неврология. – Ташкент, 2013. – №2. – С.101.

17. R.J. Matmurodov, Kh.M. Khalimova, M.M. Raimova. The incidence of Parkinson’s disease according to gender, shape and onset of the disease of Uzbek nationality // Abstract books 20th World Congress on Parkinson’s disease and Related Disorders. – Geneva, Switzerland, 2013, December 8-11. – P. 10.

18. Матмуродов Р.Ж., Халимова Х.М., Раимова М.М. Бош мия инсульти ва иккиламчи экстрапирамидал бузилишлар // Журнал Неврология. – Тошкент, 2014. – №2. – Б. 70.

19. R.J. Matmurodov, Kh.M. Khalimova. Characteristic of cognitive and emotional personality disorders in patients with essential tremor // 19 th International congress of Parkinson’s disease and movement disorders. – San-Diego CA, USA, June 14-18, 2015. Movement disorders journal. – USA, 2015. – vol.30. – P. 497.

20. R.J. Matmurodov, O.E.Turgunkhujaev. Effect of saccadic movement impairment cognition in Parkinson’s disease // 19th International congress of Parkinson’s disease and movement disorders. – San-Diego CA, USA, June 14-18, 2015. Movement disorders journal. – USA, 2015. – vol.30. – P. 186.

21. R.J.Matmurodov, Kh.M.Khalimova, O.E. Turgunkhujaev. The effect of sleep and wakefulness disorders in cognitive function in Parkinson’s disease // 19 th International congress of Parkinson’s disease and movement disorders. – San-

Diego CA, USA, June 14-18, 2015. Movement disorders journal. –USA, 2015. – vol.30. – P. 170.

22. R.J. Matmurodov, Kh.M. Khalimova. The role and significance of neuron specific protein S100B at extrapyramidal disorders // Abstract books XXI World Congress on Parkinson`s Disease and Related Disorders. – Milan, Italy, 2015, 6-9 December. Parkinsonism Related disorders journal. – USA, 2016. – vol.22. – Suppl.22 – P. 32.

23. M.Juraev, R.J. Matmurodov, Kh.M. Khalimova. Relationship S100B protein levels in blood plasma with a frequency of occurrence of cardiovascular complications Parkinson's disease // Abstract books XXI World Congress on Parkinson`s Disease and Related Disorders. – Milan, Italy, 2015, 6-9 December. Parkinsonism Related disorders journal. –USA, 2016.– vol.22. – Suppl.2 – P. 46.

24. M.Juraev, R.J. Matmurodov, Kh.M. Khalimova. Level of S100B protein in blood plasma depending on the form Parkinson's disease // Abstract books XXI World Congress on Parkinson`s Disease and Related Disorders. – Milan, Italy, 2015, 6-9 December. Parkinsonism Related disorders journal. –USA, 2016. – vol.22. – Suppl.22 – P. 32.

25. O.E. Turgunkhujaev, R.J. Matmurodov, N. Tolibova, M. Khanova, K. Khalimova. Cases of negative effect of chronic whole-body vibration on the dynamics of the flow and the quality of life in patients with Parkinson`s disease // Abstract books XXI World Congress on Parkinson`s Disease and Related Disorders. – Milan, Italy, 2015, 6-9 December. Parkinsonism Related disorders journal. –USA, 2016. – vol.22. – Suppl.22 – P. 67.

26. O.E. Turgunkhujaev, R.J. Matmurodov, N. Tolibova, M. Khanova, K. Khalimova. The mutation causing the motor and behavioral disorders in white mice // Abstract books XXI World Congress on Parkinson`s Disease and Related Disorders. – Milan, Italy, 2015, 6-9 December. Parkinsonism Related disorders journal. –USA, 2016. – vol.22. – Suppl.22 – P. 178-179.

27. Kh.M. Khalimova, R.J. Matmurodov, N.S. Rashidova. The activity of protein S100B in the blood serum depending on the age of patients and duration of Parkinson's disease // 5-th Asian and Oceania Parkinson`s Disease and Movement Disorders Congress. – Manila, Philippines, 2016, March 11-13, Movement disorders journal. –USA, 2016. – vol.31. – Suppl.S1. – P. 61.

28. Kh.M. Khalimova, R.J. Matmurodov, N.S. Rashidova. The role and value of protein S100B in the blood serum of Parkinson's disease // 5-th Asian and Oceania Parkinson`s Disease and Movement Disorders Congress. – Manila, Philippines, 2016, March 11-13, Movement disorders journal. –USA, 2016. – vol.31. – Suppl.S1. – P. 20-21.

29. Kh.M. Khalimova, R.J. Matmurodov, N.S. Rashidova. Degree cognitive impairment in Parkinson's disease depending of the level of protein S100B in the blood // 5<sup>th</sup> Asian and Oceania Parkinson`s Disease and Movement Disorders Congress. – Manila, Philippines, 2016, March 11-13, Movement disorders journal. – USA, 2016. – vol.31. – Suppl.S1. – P. 37.

30. R. J. Matmurodov, Kh.M. Khalimova. Factors affecting the quality of life in patients with Parkinson`s disease // 10<sup>th</sup> International Society of Physical and

Rehabilitation Medicine World Congress. – Kuala-Lumpur, Malaysia, 2016, May 29-June 2. Journal of Rehabilitation of Medicine. – Malaysia, 2016. – Suppl.55. – P. 161.

31. R.J. Matmurodov, Kh.M. Khalimova, N.S. Rashidova, U. Ergashev, O. Turgunhojayev. Neuron specific protein S100B and cognitive impairment in various forms parkinsonism // 20<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's and Movement Disorders. – Berlin, Germany, 2016, June 19-23. Movement disorders journal. – USA, 2016. – vol.31. – Suppl.2. – P. 1364.

32. R.J. Matmurodov, Kh.M. Khalimova. Clinical features parkinsonism plus (+) in patients Uzbek population // 4<sup>th</sup> World Parkinson Congress. – Portland, Oregon, USA, 2016, September 20-23. Congress abstracts books – P. 131.

33. R.J. Matmurodov, Kh.M. Khalimova. The level of neuron specific protein S100B and the degree of depression in Parkinson's disease // 4<sup>th</sup> World Parkinson Congress. – Portland, Oregon, USA, 2016, September 20-23, Congress abstracts books. – P. 131.

34. Матмуродов Р.Ж., Халимова Х.М., Раимова М.М. Нейромотор дискинезияли беморларда когнитив бузилишларни эрта ташхислаш ва уларни коррекция қилиш тамойиллари. Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2016.

35. Матмуродов Р.Ж., Халимова Х.М., Раимова М.М. Экстрапирамидал гиперкинезлар ва уларни эрта ташхислаш тамойиллари. Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2016.

Автореферат «Tilva adabiyot ta'limi» журналида таҳририяида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди. (20.10.2017йил).

Босишга рухсат этилди: 20.10.2017 йил  
Бичими 60x45<sup>1</sup>/<sub>8</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табоғи 4,1. Адади: 100. Буюртма: № 308.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.