

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY TA'LIM, FAN VA  
INNOVATSIYALAR VAZIRLIGI  
O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI  
ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI**

**Akbarova S.B.**

**Ravzatov J.B.**

**HARAKAT NEYRONI ZARARLANISH SINDROMIDA TASHXISLASH  
VA DAVOLASH TAMOYILLARINI TAKOMILLASHTIRISH**

**Monografiya**

**Andijon -2025 y.**

***Tuzuvchilar:***

***Akbarova Saida Bahtiyorovna*** - Andijon davlat tibbiyot instituti Normal fiziologiya kafedrası PhD, assistenti

***Ravzatov Jasurbek Baxromovich*** - Andijon davlat tibbiyot instituti Oilaviy shifokorlar tayyorlash kafedrası PhD, assistenti

***Taqrizchilar:***

***Tolibov Dilshod Sirojovich*** - Toshkent davlat tibbiyot universiteti Nevrologiya va tibbiy psixologiya kafedrası dotsenti, tibbiyot fanlari doktori.

***Urinova Gulnoza G'ulomidinovna*** - Andijon davlat tibbiyot instituti Nevrologiya kafedrası dotsenti, tibbiyot fanlari nomzodi.

*Ushbu monografiya harakat neyroni zararlanish sindromini erta muddatlarda tashxislash, davolash chora tadbirlarini optimallashtirishga bag'ishlangan bo'lib, nevrologlar, klinik ordinatorlar, magistrlar va talabalarga mo'ljallangan.*

*Monografiya Andijon davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan \_\_\_\_\_ bilan tasdiqlangan va nashrga tavsiya etilgan*

## MUNDARIJA

Asoslash qismi	9
<b>I BOB. HAKARAT NEYRONI KASALLIGI (YAS)NING ZAMONAVIY MUAMMOLARI</b>	
§ 1.1.Harakat neyroni kasalligining tarqalishi va o'ziga xos kechishi	13
§ 1.2.Harakat neyroni kasalligi patogeneziida zamonaviy qarashlar	22
§ 1.3.Harakat neyroni kasalligining klinik, diagnostik hamda davolashdagi o'ziga xosligi	24
<b>II BOB. TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI</b>	42
§ 2.1. Amaliy qism. Klinik-nevrologik tekshiruv usullari	
§ 2.2. Instrumental tekshiruv usullari	44
§ 2.3. Labarator tekshiruv usullari	47
<b>III BOB. HAKARAT NEYRONI KASALLIGIDA BEMORLAR FUNKSIONAL HOLATINING O'ZIGA XOSLIGI</b>	
§ 3.1. HADS shkalasi bo'yicha xavotirlik va depressiya darajalarini aniqlash	57
§ 3.2. Hillel shkalasi bo'yicha piramid buzilishlarni baholash	59
§ 3.3. Yon amiotrofik skleroz turli shakllarini neyrofiziologik va neyrovizualizatsion tadqiq qilish natijalari	
§ 3.4. Harakat neyroni kasalligining turli shakllarida bemorlarda immunoferment usulining natijalari	70
<b>IV-BOB. HAKARAT NEYRONI KASALLIGI (YAS) NING TASHXISOT MEZONLARI XUSUSIYATLARI</b>	76
§ 4.1. Ko'p omilli matematik tahlilga ko'ra HNKni prognozlash usul	
<b>V-BOB. HNK MAVJUD BEMORLARNI DAVOLASHGA YONDASHUVNI OPTIMALLASHTIRISH</b>	82
Xotima	94
Hulosalar	98

Amaliy tavsiyalar	100
Foydalanilgan adabiyotlar	101

### **FOYDALANILGAN QISQARTMALAR RO‘YXATI**

- ALS FRS-R – yon amiotrofik skleroz – qayta ko‘rib chiqilgan funksional reyting shkalasi
- BDSH – bel-dumg‘aza shakli
- BGSh – birlamchi generallashtgan shakli
- BKSh – bo‘yin-ko‘krak shakli
- BYS – birlamchi yon skleroz
- BSh- bulbar shakli
- DT-MRT – diffuziya tenzor magnit-rezonans tomografiya
- EMG – elektromiografiya
- ENMG – elektroneyromiografiya
- FDA (food and drug administration) – oziq-ovqat va dori vositalarini boshqarish
- HADS – bezovtalik va depressiyani baholash bo‘yicha Hospital Shkalasi
- HB – harakat bo‘sag‘asi
- HBP – harakat birligi potentsiali
- HNK – harakat neyron kasalligi
- JSST – Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti
- KFK – kreatinfosfokinaza
- KXT – kasalliklarning xalqaro tasnifi
- MRT – magnit-rezonans tomografiya
- NF – nafas funksiyasi

- NIO‘V – noinvaziv o‘pka ventilatsiyasi
- PMA – progressiv mushak atrofiyasi
- PTY – palliativ tibbiy yordam
- QMN – quyi motoneyron (pastki motorli neyron)
- QTT – qo‘zg‘alishning tarqalish tezligi
- SSh – servikal shakl
- TMS – transkraniyal magnit stimulatsiya
- TVI – tana vazni indeksi
- UTT – ultra tovush tekshiruvi
- VPB – vosita potensial birligi
- YAS – yon amiotrofik skleroz
- YMN – yuqori motoneyron (yuqori motor neyroni)
- ChHJ – chaqirilgan harakat javobi
- O‘TS – o‘pkaning tiriklik sig‘imi
- O‘SV – o‘pkaning sun‘iy ventilatsiyasi

## АННОТАЦИЯ.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...показатели распространенности боковым амиотрофическим склерозом (амётрофичес латерал склерозис, АЛС) или заболеванием двигательных нейронов (мотор неуроне дисеазе, МНД) по всему миру оцениваются в диапазоне от 0,86 до 2,5 на 100 тысяч человек в год, то есть БАС является редким заболеванием ...». По последним данным, БАС встречается чаще у мужчин в 1,5 раза, чем у женщин. Большинство пациентов старше 50 лет, и заболеваемость увеличивается с возрастом. Примерно 50% пациентов умирают в течение 2-3 лет и 90% в течение 5 лет после начала заболевания, почти все из-за дыхательной недостаточности. Несмотря на большое количество публикаций, недостаточная выявляемость ранних симптомов заболевания, недооценка клинических и нейрофизиологических диагностических критериев сопряжены с поздней диагностикой БДН и нередко применением неадекватных методов лечения. Поиск решения особенностей ранней диагностики и лечения пациентов с БДН - одна из сложных и актуальных проблем современной неврологии.

Во всем мире проводится ряд научных исследований и достигнуты значительные успехи в области изучения молекулярных основ развития нейродегенеративного процесса при БДН. Убедительно показано, что БДН является клинически и патогенетически гетерогенным синдромом, включающим большое количество различных фенотипических вариантов. Также проводится множество исследований по разработке прогностических критериев, определяющих тяжесть заболевания.

Монография предназначена врачам ординаторам, клиническим ординаторам, магистрам, соискателям и студентам старших курсов медицинских ВУЗов.

## ANNOTATSIYA

Dunyoda jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma‘lumotlariga ko‘ra yon amiotrofik skleroz (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) yoki harakat neyroni kasalligining (motor neuron disease, MND) butun dunyo bo‘ylab tarqalish ko‘rsatkichi yiliga 100 ming aholiga nisbatan 0,86 dan 2,5 gacha oraliqni tashkil etadi, bu esa uning kam uchraydigan neyrodegenerativ buzilishlar qatoriga kiritilishini anglatadi». So‘nggi yillardagi ma‘lumotlarga ko‘ra, HNK erkaklarda ayollarga nisbatan 1,5 barobarga ko‘p uchraydi. Bemorlar asosan 50 yoshdan katta bo‘lib, yosh ulg‘aygan sari kasallanish ko‘rsatkichi ham ortib boradi. Taxminan 50% bemorlar kasallik boshlangandan so‘ng 2-3 yil ichida, 90% bemorlar esa 5 yil ichida vafot etishadi, bunda asosan nafas etishmovchiligi sabab bo‘ladi. Ilmiy nashrlarning ko‘p sonli ma‘lumotlariga qaramasdan, kasallikning ilk davrida kuzatiladigan alomatlarni etarli darajada aniqlanmasligi, shuningdek, klinik hamda neyrofiziologik tekshiruv natijalaridan kelib chiqib unga etarlicha baho bermaslik uning juda kech bosqichida noo‘rin preparatlar bilan terapevtik va xirurgik davolash muvaffaqiyatini olib borish kabi noto‘g‘ri xatti-harakatlarga sabab bo‘ladi. Harakat neyroni kasalligi mavjud bemorlarni kasallikning og‘ir kechishining tashxisoti hamda davolash chora-tadbirlarini optimallashtirish zamonaviy nevrologiyaning murakkab va dolzarb muammolaridan biridir.

Jahonda harakat neyroni kasalligida kechadigan neyrodegenerativ jarayonlarning molekulyar asoslari bo‘yicha juda ko‘p ilmiy izlanishlar olib borilib, ushbu sohada sezilarli yutuqlarga erishilmoqda. HNK klinik va patogenetik jihatdan geterogen sindrom hisoblanib, turli xil fenotipik variantlarni o‘z ichiga olganligi ishonchli tarzda isbotlangan. Shuningdek, kasallikning shakllari orasida uning og‘ir kechishini aniqlovchi prognostik mezonlarni ishlab chiqishda xam juda ko‘plab tadqiqotlar olib borilmoqda.

Monografiya shifokorlarga, klinik ordinatorlar, magisterlar, ilmiy izlanuvchilar va tibbiyot oliy uquv yurtlarining yukori kurs uni talabalari uchun.

## SUMMARY

According to the World Health Organization (WHO), "...the prevalence rates of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or motor neurone disease (MND) worldwide are estimated to range from 0.86 to 2.5 per 100,000 people per year, meaning ALS is a rare disease...". According to the latest data, ALS is 1.5 times more common in men than in women. Most patients are over 50 years old, and the incidence increases with age. Approximately 50% of patients die within 2-3 years and 90% within 5 years of the onset of the disease, almost all due to respiratory failure. Despite a large number of publications, insufficient detection of early symptoms of the disease, underestimation of clinical and neurophysiological diagnostic criteria are associated with late diagnosis of MND and often the use of inadequate treatment methods. Finding a solution to the peculiarities of early diagnosis and treatment of patients with MND is one of the complex and urgent problems of modern neurology. A number of scientific studies are being conducted worldwide and significant progress has been made in the field of studying the molecular basis of the development of the neurodegenerative process in MND. It has been convincingly shown that MND is a clinically and pathogenetically heterogeneous syndrome, including a large number of different phenotypic variants.

Many studies are also being conducted to develop prognostic criteria that determine the severity of the disease. To date, the exact mechanisms of MND pathogenesis and its features in different variants of the disease remain completely unexplored.

The monograph is intended for medical residents, clinical residents, masters, applicants and senior students of medical universities.

## ASOSLASH QISMI

Harakat neyroni kasalligi (YAS) – nerv tizimining progressiv kasalligi bo‘lib, bosh va orqa miya motor (harakat) hujayralarining zararlanishi bilan kechadi. Kasallik Alzgeymer hamda Parkinson kabi neyrodegenerativ o‘zgarishlar guruhiga kiradi. Hozirgi kunga qadar ushbu kasallikning kelib chiqish sabablari o‘rganib kelinmoqda. Har 20 nafar bemorda kasallik oilaviy xarakterga ega. Ushbu holat ma’lum genlar o‘zgarishi bilan bog‘liq bo‘lib, ularning soni hozirgi kunga kelib bir necha o‘nlab martaga oshganligi kuzatilmoqda. HNK rivojlanishida tashqi muhit omillari ham katta rol o‘ynashi isbotlangan. HNK, shunhasiz, tibbiy-ijtimoiy tizimni tashkil etishni talab qiluvchi, mehnatga layoqatli yoshdagi insonlarning qisman yoki to‘liq mehnat qobiliyati yo‘qolishiga sabab bo‘luvchi kasallikdir.

Yon amiotrofik skleroz (YAS) – jadal sur’atda rivojlanuvchi o‘limga olib keladigan neyrodegenerativ kasallik hisoblanadi [44;237-b,75;958-978-b]. Kasallikni keltirib chiqaruvchi aniq sabablar va uning kechishidagi patologik jarayonlarning roli hanuzgacha to‘liq o‘rganilmagan [89;1307-1313-b,114;112-117-b]. Harakat neyroni kasalligi (YAS) bilan kasallanish butun dunyo bo‘ylab 100 ming aholiga 2–5 kishini tashkil etib, oxirgi yillarda bu ko‘rsatkich turli yoshdagi bemorlar orasida o‘sib bormoqda [17;31-b, 73;37-45-b, 116;164-b]. Hozirgi vaqtga kelib HNKning tarqalishi bo‘yicha etarli ma’lumotlar mavjud emas [124;57-74-b, 130]. Manbalardagi ma’lumotlarga ko‘ra, kasallik turli xil shakllaridan kelib chiqib uning hududlardagi uchrash ehtimolligi ham to‘liq yoritilmagan [148;659-b, 149;110-373-b].

HNK klinik va patogenetik jihatdan geterogen sindrom hisoblanib, turli xil fenotipik variantlarni o‘z ichiga olganligi ishonchli tarzda isbotlangan. Shuningdek, kasallikning shakllari orasida uning og‘ir kechishini aniqlovchi prognostik mezonlarni ishlab chiqishda xam juda ko‘plab tadqiqotlar olib borilmoqda. Bugungi kunga qadar HNK patogenezing aniq mexanizmlari va kasallikning turli xil variantlarida uning xususiyatlari butunlay o‘rganilmagan. Ushbu kasallikning muayyan biomarkerlari mavjud bo‘lmaganligi sababli, HNKning diagnostikasi hozirgi kungacha miya o‘qining

turli segmentlarida yuqori va pastki motoneyronlarning qo'shma zararlanishiga asoslangan va dinamik kuzatuvda kasallikning rivojlanishi bilan tasdiqlangan.

Mamlakatimizda tibbiyot sohasini rivojlantirish, sog'liqni saqlash tizimini jahon andozalari talablariga moslashtirish, jumladan, yuqori harakat neyronlarining shikastlanishini erta aniqlash va davolashga qaratilgan muayyan chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Bu borada 2022–2026 yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonni taraqqiyot strategiyasining yettita ustuvor yo'nalishiga muvofiq, aholiga tibbiy yordam ko'rsatishni yangi bosqichga ko'tarish, «...tibbiy yordam sifatini oshirish orqali birlamchi tibbiy-sanitariya xizmati tomonidan aholiga malakali xizmat ko'rsatish...»<sup>1</sup> kabi vazifalar belgilangan. Ushbu vazifalardan kelib chiqqan holda, HNK mavjud bemorlarni tashxislash va davolash ishlarini optimallashtirish yuzasidan tadqiqotlarni amalga oshirish maqsadga muvofiqdir.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-son «2022-2026 yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida», 2018 yil 7 dekabrda PF-5590-son «O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo'yicha kompleks chora-tadbirlar to'g'risida»gi farmonlari, 2018 yil 30 avgustdagi PQ-3925-son «Aholiga nevrologik yordam ko'rsatishni takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida», 2020 yil 12 noyabrda PQ-4891-son «Tibbiy profilaktika ishlari samaradorligini yanada oshirish orqali jamoat salomatligini ta'minlashga oid qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida»gi qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

Nerv tolalari miyelinizatsiyasi jarayonining turli xil tashqi hamda ichki salbiy omillar ta'sirida shikastlanishi oqibatida kelib chiqadigan asosiy patologik jarayonlarni o'rganish zamonaviy fanning eng muhim va dolzarb vazifalaridan biri bo'lib kelmoqda (Brotman R.G., 2023; Governor M., 2023). Harakat neyroni kasalligini tashxislashga qaratilgan asosiy yo'nalish uning maxsus va biokimyoviy markerlarini izlab topish hamda yuqori va quyi harakat neyronlari zararlanishini obyektiv aniqlash usullarini

---

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» Фармони

ishlab chiqishdan iborat (Nelson L.M., 2022). So‘nggi yo‘nalishdagi izlanishlar faol immunologik biomarkerlar (Rechtman L., 2022) hamda zamonaviy neyrovizualizatsiya usuliga asoslangan holda o‘tkazilmoqda (Goutman S.A., 2022; Mehta P., 2023). Shuningdek kasallikning motor neyron zararlanishiga xos bo‘lmagan o‘zgarishlar bilan ham kechishi haqidagi o‘rganishlar (Moses P.M., Sacratas M., Srinivasan A.V., 2020) izlanishlardan ma’lumdir.

Keyingi yillarda HNK kasalligi tashxisiga bog‘liq turli murakkab savollar o‘z yechimini topmoqda (Алемасов Н.А., 2018). Zamonaviy tashxislash texnologiyalarining mavjudligi, ixtisoslashtirilgan bo‘limlar va ilmiy markazlarning ochilishi HNK tashxisoti bilan bog‘liq ijobiy o‘zgarishlarga sabab bo‘layotgani haqida aytish mumkin.

Rivojlangan mamlakatlar, xususan, Rossiya Federatsiyasining juda ko‘p viloyatlarida ham asosan HNK patogenezi o‘rganish, ushbu kasallik epidemiologiyasiga bag‘ishlangan ko‘p sonli ilmiy tadqiqot natijalari chop etilgan (Алексеева Т.М., 2018; Брюховецкий А.С., 2019; Лысогорская Е.В., 2018). Shuningdek, ushbu davlatning 9 ta viloyatida HNK epidemiologiyasiga doir ishlar ham olib borilgan (Гармонов М.С., 2019; Мафтагадинова А.А., 2018). Jumladan, Sankt-Peterburgda kasallik tashxisotida qo‘llaniladigan ENMG, MRT, transkraniyal magnit stimulatsiya (TMS) hamda neyrovizualizatsion tekshiruv usullaridan foydalanish keng yo‘lga qo‘yilgan (Бакулин И.С., 2018; Вашкевич М.И., 2018).

O‘zbekistonda ham HNKning epidemiologik va klinik belgilari, kasallikning rivojlanish xavf omillari (D. Mirzayeva, X. Daminova, 2015), YAS kasalligini davolashda zamonaviy yondashuvlar (M. Yakubova, 2017), YASning bazal gangliyalari bilan assotsiativ zararlanishi (A. Прохорова, Б. Муинжанов, 2016) kabi bir qator ilmiy tadqiqotlar olib borilgan, biroq ushbu kasallik bilan og‘rigan bemorlarda kasallikni erta bosqichlarda tashxislash hamda davolash chora-tadbirlarini optimallashtirishga doir ishlar yetarli o‘rganilmagan.

Yuqorida keltirilgan ma’lumotlardan kelib chiqib ta’kidlash mumkinki, HNK o‘z vaqtida aniqlash, aniqlangan alomatlarni korreksiyalash va tashxislash davomida duch

kelinadigan qiyinchiliklar bemorlar holatini dinamikada kuzatish algoritmini ishlab chiqishni talab etadi.

**Mavzuni maqsadi:** harakat neyroni kasalligining og‘ir kechishini prognozlash usulini ishlab chiqishda klinik-nevrologik, funksional, neyropsixologik, neyrofiziologik, neyrovizualizatsion va immunologik tekshiruv usullaridan tashkil topgan kompleks yondashuvning rolini aniqlash va bemorlarni davolash chora-tadbirlarini optimallashtirishdan iborat.

Ushbu mavzuni yoritish uchun quyidagi vazifalar bajarildi: harakat neyroni kasalligi klinik shakllari bilan og‘irgan bemorlarning klinik, nevrologik va funksional holatini (ALS FRS-R, Hillel shkalasi) qiyosiy jihatdan baholash hamda kasallikning og‘ir kechishiga ta‘sir etuvchi xavf omillarini aniqlash; HNKni kechishida neyrofiziologik (ENMG) hamda neyrovizualizatsion (MRT, KT) tekshiruv usulining o‘ziga xosligini o‘rganish; HNK rivojlanishida miyelin-assotsirlangan glikoprotein (Anti-MAG)ga qarshi ishlab chiqarilgan antitanachalar miqdorining klinik-prognostik ahamiyatini qiyosiy jihatdan asoslash; HNK og‘ir kechishini tashxisiy ahamiyatini baxolovchi mezonlarni ishlab chiqish; HNK mavjud bemorlar uchun patogenetik hamda simptomatik davolash chora-tadbirlari majmuasini ishlab chiqish va optimallashtirish.

Vazifalarni bajarishda quyidagi kontingent tanlangan- 35 yoshdan 65 yoshgacha bo‘lgan Andijon davlat tibbiyot instituti nevrologiya hamda neyrojarrohlik bo‘limlarida davolangan 110 nafar erkak va ayollar, ulardan 45 nafari “YAS” kasalligi tashxisiga ega bemorlar, 35 nafar esa esa kompression ishemik miyelopatiya tashxisi mavjud qiyosiy guruh bemorlardan, 30 nafari amalda sog‘lom, nevrologik buzilishlari bo‘lmagan nazorat guruhini tashkil qildi.

**Tadqiqotning predmeti** sifatida bemorlar va nazorat guruhidagi amalda sog‘lom insonlarning qon zardobi namunalari, HNK klinik belgilarining yaqqolligi, maxsus shkalalar orqali tekshiruv, neyrofiziologik va neyrovizualizatsion tekshiruv natijalari olingan.

**Tadqiqotning usullari.** Tadqiqotda HNK og‘ir kechishi va uni davolashga yondashuvni optimallashtirish uchun klinik-nevrologik, neyrofiziologik (ENMG),

neyrovizualizatsion (MRT), immunoferment (Anti-MAG IgG) va statistik tahlil usullaridan foydalanilgan.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagilardan iborat: harakat neyroni kasalligi kechishida kasallik rivojlanish sur'atiga salbiy ta'sir etuvchi xavf omillarining erta muddatlarda aniqlanishi ushbu kasallik shakllari orasida uning og'ir kechishini oldini oluvchi omil ekanligi asoslangan; bemorlarda harakat neyroni kasalligining rivojlanish xavfi va qonda mielin-assotsirlangan glikoprotein (Anti-MAG)ga qarshi ishlab chiqarilgan antitanachalarning mavjudligi o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlovchi immunoferment laborator tekshiruvi ilk bor kasallikning og'ir kechishini prognozlash uchun samarador usul ekanligi ilmiy jixatdan isbotlangan; tadqiqot dinamikasida harakat neyroni kasalligi og'ir kechishida xavf omillarini erta aniqlash prognostik mezoni ishlab chiqilgan xamda uning diagnostik ahamiyati asoslangan; harakat neyroni kasalligida ishlab chiqilgan patogenetik hamda simptomatik davolash chora tadbirlari kasallik asoratlarini kamaytirishdagi roli isbotlangan.

## **I BOB. HARAKAT NEYRONI KASALLIGI (YAS)NING ZAMONAVIY MUAMMOLARI**

### **§ 1.1. Harakat neyroni kasalligining tarqalishi va o'ziga xos kechishi.**

Kasallik ilk marta 1869-yilda fransuz olimi Jan Martin tomonidan aniqlangan bo'lib [53;808-812-6, 127;230-236-6], patologik jarayonda bosh va orqa miya markaziy va periferik motor neyronlari bir vaqtning o'zida zararlanishi bilan kechuvchi harakat neyron kasalligi guruhi ichida (HNK ning deyarli 80–85%) eng keng tarqalgan kasallik turi hisoblanadi [16,129;357-6].

Yon amiotrofik skleroz (YAS) – jadal sur'atda rivojlanuvchi o'limga olib keladigan neyrodegenerativ kasallik hisoblanadi [44;237-6,75;958-978-6]. Kasallikni keltirib chiqaruvchi aniq sabablar va uning kechishidagi patologik jarayonlarning roli hanuzgacha to'liq o'rganilmagan [89;1307-1313-6,114;112-117-6]. Harakat neyroni kasalligi (YAS) bilan kasallanish butun dunyo bo'ylab 100 ming aholiga 2–5 kishini tashkil etib, oxirgi yillarda bu ko'rsatkich turli yoshdagi bemorlar orasida o'sib bormoqda [17;31-6, 73;37-45-6, 116;164-6]. Hozirgi vaqtga kelib HNKning tarqalishi bo'yicha yetarli ma'lumotlar mavjud emas [124;57-74-6,

130]. Manbalardagi ma'lumotlarga ko'ra, kasallik turli xil shakllardan kelib chiqib uning hududlardagi uchrash ehtimolligi ham to'liq yoritilmagan [148;659-6, 149;110-373-6].

2019 yil uchun Motor Neuron Disease (MND) kategoriyasi (qayta hisobga olinadigan hodisalar jumlasida YAS, progressiv bulbar, progressiv muskul atrofiya va hokazo) uchun (davomli holda kasal bo'lib turganlar soni) ~ 268,673 holat hisoblangan. Shu yilda jahon bo'yicha incidence (yangi uchragan holatlar) ~ 63,700 holat bo'lgan. 2019 yilda HNK lar bilan bog'liq o'limlar soni taxminan 39,081 kishi bo'lgan.

Yevropa va Shimoliy Amerikada HNKning ko'rsatkichi yiliga 100 000 aholiga 1,5 dan 2,7 gacha bo'lsa, tarqalish ko'rsatkichi esa 2,7 dan 7,4 gachani tashkil etadi [11;64-68-6,48;28-30-6,163;520-527-6]. Amerika Qo'shma Shtatlarida boshqa irqdagilar – lotin amerikaliklar va qoratanlilarga nisbatan oqtanlilarda HNKning tarqalish soni ko'proqdir. Global epidemiologik ma'lumotlarning tizimli tahliliga ko'ra, HNK bilan kasallanish soni yevropaliklar guruhiga nisbatan afrikaliklar, o'rta osiyoliklar hamda lotin amerikalik etnik guruhlarda kamroq kuzatilgan [135;1-15-6, 150;3760-3769-6]. Kasallanish ehtimoli Shimoliy Yevropada – 1,89 (1,46–2,32)/100000, Sharqiy Osiyo (Xitoy, Yaponiya)da – 0,83 (0,42–1,24)/100000, Janubiy Osiyo (Eron)da – 0,73 (0,58–0,89)/100000 ni tashkil qiladi. AQSH va Yangi Zelandiyada bu ko'rsatkich 1,81 (1,66–1,97)/100000 ga teng [62;162-172-6, 165;1321-1330-6].

Yosh va genderga standartlashtirilgan ko'rsatkichlarga qaralganda, 2019 yilda HNK uchun tarqalish = ~ 3.37 holat / 100,000 kishiga edi. 1990 yildan 2021 yilgacha, tarqalishi ~ 68 % ga oshgan, ya'ni MND lar bilan kasallar soni sezilarli darajada ko'paygan.

Bir nechta tadqiqotlarning meta-talqinlari ko'rsatadiki, jalpiy incidence (yangi holatlar) ~ 1.59 / 100,000 kishiga yoki 1.39–1.81 oraliqda hisoblangan. Ayrim mintaqalarda yangi holatlar nisbatan past — masalan, Sharqiy Osiyoda tarqalish ~ 0.8 / 100,000 kishigacha bo'lgan tadqiqotlar mavjud.

Aholining qarishi — bu kasalliklar sonining ko‘payishida asosiy rol o‘ynaydi, chunki ALS ko‘pincha 50–70 yosh orasida kashf qilinadi.

### **Tendensiyalar va kelajak prognozlari.**

HNK tarqalishi hozirda o‘shish tendensiyasida ekan — asosiy sabablar: aholining qarishi, tashxis va qayd etish usullarining yaxshilanishi.

Yangi prognozlarga ko‘ra, 2040 yilga kelib ALS incidence ~ 69 % ga oshishi mumkin (ya’ni kasallikning umumiy yuki kattalashishi mumkin).

Global miqyostagi HNK tarqalishi 2021 yilda 272,732 holatga yetib, 1990 yilga nisbatan sezilarli darajada o‘sgan. Biroq, incidence va prevalence’ning yoshga standartlashtirilgan stavkalari ayrim mintaqalarda biroz pasaygan yoki barqaror qolgan. Bolalar va yoshlarga nisbatan, ularda tarqalish juda kam.

Osiyodagi HNK/MND tarqalishi g‘arbiy mamlakatlarga (Evropa, AQSh, Yangi Zelandiya) qaraganda o‘rtacha pastroq hisoblanadi: ba’zi katta tadqiqotlarda Sharqiy va Janubiy Osiyoda uchrashi taxminan 0.7–0.9 / 100,000 kishiga yiliga atrofida ekanligi qayd etilgan. Bu mintaqadagi tarqalishi ham odatda Yevropa/Amerika ko‘rsatkichlaridan past yoki o‘xshash darajada. Ammo Osiyo katta va xilma-xil mintaq bo‘lgani uchun mamlakatlar orasida katta farqlar mavjud; ma’lumotlar ko‘pincha milliy registrlar yoki markazlardan olingan tadqiqotlarga tayanadi.

Farqning asosiy sabablari: malakali diagnostik resurslar (NEVROLOGIYA markazlari, EMG, MR/DTI), kasallikni qayd etish tizimlarining yetishmasligi, genetik va ekologik omillar, aholining yosh tarkibi va tadqiqotlar usullari (reestr, populyatsion, markaziy referal)dir.

Markaziy Osiyo (Qozog‘iston, Qirg‘iziston, Tajikiston, Turkmaniston, O‘zbekiston) bo‘yicha ramziy, keng ko‘lamli va bir xil asosdagi epidemiologik tadqiqotlar ancha kam yoki cheklangan. Bu mintaqadagi ko‘plab nashrlar — kichik maqolalar, klinik markazlarning hisobotlari yoki alohida reestr ma’lumotlariga asoslangan. Shu sabab, regionning umumiy uchrash va tarqalishi haqida aniq va ishonchli qiymatlar berish qiyin.

O‘zbekistondagi nashrlangan bir necha klinik tahliliy ishlar va reestr yozuvlari mavjud: masalan, 2015 yildagi tahlil O‘zbekistonda YAS holatlarining oshishi va ayrim hududlarda (andijon vodiysi kabi) klasterlarni tasvirlaganini ko‘rsatgan. Bu turdagi ma’lumotlar kichik maqolalar yoki markaziy reestrga tayangan tadqiqotlardir. Lekin umummilliy, aholige standartlashtirilgan uchrash qiymatlari (va sifatli, raqamli reestr) hali yetarli darajada nashr qilinmagan.

Milliy reestr yoki markazlashtirilgan qayd tizimini yo‘lga qo‘yish — uchrashi va tarqalishini aniqlash uchun muhim. Shuningdek, mutasaddi markazlarda neyrofiziologik (EMG/NCV) va MRT/DTI imkoniyatlarini rivojlantirish — yalpi diagnostika sifatini yaxshilaydi (Neurology Journal). Genetik tadqiqotlar va ekologik tahlillar — ayrim hududlardagi klaster yoki yuqori holatlarni tushunishga yordam beradi.

Kasallik o‘ziga xos zo‘rayib boruvchi mushak holsizligi va atrofiyasi bilan kechadi. Harakat neyronining birlamchi zararlanishi uning joylashgan sohasiga qarab: agar harakat neyronining birlamchi zararlanishi miya ustunida bo‘lsa, bulbar turi; jarayon agar bo‘yin kengligida kechsa, bo‘yin-ko‘krak shakli hamda bel-dumg‘aza shakli farqlanadi [108;775-785-b,165;1321-1330-b]. HNKning nisbatan yengil kechadigan turi bel-dumg‘aza shakli hisoblanadi. Bunday kasallarning o‘rtacha yashash davomiyligi 7–8 yilni tashkil qiladi. Ba’zi hollarda kasallikning kechish davomiyligi 10 yil va, hattoki, 15 yilni ham tashkil etishi mumkin. Odatda, inson hayotining 5–9 o‘n yilligidan boshlab kuzatiladi va, asosan, erkak jinsida ayollarga nisbatan 2 barobar ko‘p uchraydi [20;47-48-b,133;190-202-b].

YASning 3 ta mustaqil shakli farqlanadi: sporadik (barcha shaklining 90% ni tashkil qilib, bunda oila a‘zolarining faqat bittasida uchraydi); oilaviy (kasallik oilaning bir va undan ortiq (5–10%) vakilida uchraydi). Shuningdek, endemik hududlarda YASning sharqiy-tinch okean turi ham tarqalganligi aniqlangan [46;1182-1194-6 136;104-114-6].

YASning sporadik turi uchun ayollar va erkaklar o‘rtasidagi nisbat 1,3–1,5 ga teng. Inson hayotining har 10 yilligida YASning uchrash ehtimoli oshib borib, asosan, 40 yoshdan keyin uchrash holati yuqori bo‘ladi, maksimal ehtimolligi 74

yoshga yetib, bundan keyin pasayib boradi [126;118-124-6, 162;854-860-6]. Tizimli tahlilga ko'ra, HNK bilan kasallanishning o'rtacha yoshi 62 yoshni tashkil qiladi [11;64-68-6], boshqa ma'lumotlarga ko'ra, bu yosh ertaroq, ya'ni 58–60 yoshlar orasida keng tarqalgan [18,21;20-25-6]. AQSHda har yili 7000 ga yaqin kasallanish holati aniqlanadi va yiliga HNKning o'lim ko'rsatkichi sekin-astalik bilan ortib bormoqda [84,169;29-34-6].

Yon amiotrofik skleroz bilan parkinsonizm va demensiyaning kombinatsiyasi Guam tipidagi YAS deb ta'riflanadi, bemorlarning 70% gacha ijobiy oilaviy tarixga ega.

Parkinsonizmning boshqa nevrologik kasalliklar, masalan, vegetativ yetishmovchilik, demensiya, miyacha ataksiyasi, ko'rish qobiliyatining buzilishi va piramidal sindrom bilan kombinatsiyasi ko'p tizimli atrofiya, Levi tanachalari bilan kechuvchi demensiya, progressiv supranuklear falaj va kortikobazal degeneratsiya kabi ayrim neyrodegenerativ kasalliklarga uchun xosdir. Bu kasalliklar nevrologiya amaliyotda tez-tez uchraydi va batafsil tavsiflarga va aniq diagnostika mezonlariga ega.

Parkinsonizm va ALSning (boshqa nevrologik kasalliklarsiz) izolyatsiya qilingan kombinatsiyasi juda kam uchraydi va bu o'xshashlik sindromini birinchi bo'lib xabar qilgan olimlar sharafiga nomlangan Brayt-Fan-Shvarts kasalligi deb ataladi. Biz adabiyotlarda Parkinsonizm va ALS bilan oilaviy neyrodegenerativ kasalliklarning tavsiflarini topmadik. Ushbu maqolada mualliflarning uchta aka-uka va opa-singilning o'z kuzatuvlari keltirilgan, ulardan birida ALS sindromi bilan Parkinsonizm, qolgan ikkitasida esa Parkinson kasalligi bo'lgan.

Xalqaro kasalliklar tasnifi (XKT-10)ga asosan, HNK G12.2 bandining G12 – Spinal mushak atrofiyasi va shunga yaqin sindromlar qismida va G10-G13 – markaziy nerv tizimini zararlovchi tizimli atrofiya blokida ko'rib chiqiladi [6;10-20-6, 65, 122;291-292-6].

Xalqaro sog'liqni saqlash tashkiloti tomonidan 2023-yilda tasdiqlangan o'n birinchi qayta ko'rib chiqilgan kasalliklar xalqaro tasnifi bo'yicha harakat neyroni kasalligi 8B60 kod bilan keltirib o'tilgan. Unga ko'ra:

8B60.0 Yon amitrofik skleroz

(XKT-10: G12.2)

8B60.1 Jadallashuvchi bulbar falajlik

(XKT-10: G12.2)

8B60.2 Jadallashuvchi psevdobulbar falajlik

(XKT-10: G12.2)

8B60.3 Jadallashuvchi mushak atrofiyasi

(XKT-10: G12.2)

8B60.4 Birlamchi yon skleroz

(XKT-10: G12.2)

8B60.5 Yon amitrofik skleroz plyus

(XKT-10: G12.2)

8B60.6 Monomelitik amitrofiya

(XKT-10: G12.2)

8B60.7 Madras tipidagi harakat neyroni kasalligi

(XKT-10: G12.2)

8B60.Y Boshqa aniqlangan harakat neyroni kasalligi

(XKT-10: G12.2)

8B60.Z kelib chiqishi noaniq harakat neyroni kasalligi

(XKT-10: G12.2).

Kasallikda sezilarli sezuvchanlik buzilishisiz progressiv umumiy zaifligi holatlarida shubha qilish kerak. Izolyatsiya qilingan mushaklar kuchsizligini keltirib chiqaradigan boshqa nevrologik kasalliklarga nerv-mushak o'tkazuvchanligining buzilishi va turli xil miyopatiyalar kiradi. Harakat buzilishlarining orttirilgan sabablari orasida yallig'lanishsiz miyopatiyalar, polimiyozi, dermatomiyozi, qalqonsimon bez va buyrak usti bezining buzilishi, elektrolitlar muvozanatining buzilishi (gipokalemiya, giperkalsemiya, gipofosfatemiya) va turli infeksiyalar (masalan, sifiliz, Lyme kasalligi, gepatit C) kiradi.

Agar kranial nervlarning shikastlanishi mavjud bo'lsa, ikkinchi darajali sabab kamroq bo'ladi. Pastki va yuqori motor neyronlarning ishtiroki belgilari, shuningdek, yuz mushaklarining zaifligi yon amiotrofik sklerozni ko'rsatadi. Nerv-mushak o'tlazilishi va demiyelinatsiya jarayonini istisno qilish uchun elektrodiagnostik tadqiqotlar o'tkaziladi. Harakat neyroni shikastlanishi bilan nerv o'tkazuvchanligi tezligi odatda kasallikning kechki bosqichlarigacha saqlanib qoladi. Ignali EMG - bu fibrilatsiyalar, ijobiy to'lqinlar, fassikulyatsiyalar va ba'zan katta motor birliklarining oyoq-qo'llarda harakat potentsiallarini ko'rsatadigan eng qimmatli ma'lumot beruvchi usullardan biri hisoblanadi.

Kranial nervlarning shikastlanishini ko'rsatadigan klinik va EMG ma'lumotlari yetarli bo'lmaganda, bosh va orqa miya MRTsi buyuriladi. Potensial davolash mumkin bo'lgan holatlarni aniqlash uchun to'liq qon tahlili o'tkaziladi. Bunda elektrolitlar darajasi, kreatin fosfokinaz, qalqonsimon gormonlar, siydik oqsillari darajasi aniqlanadi va monoklonal antitanachalar uchun immunofiksatsion elektroforez o'tkaziladi. Miyelin bilan bog'langan glikoprotein (MAG) antitanachalari aniqlanadi va agar og'ir metallarning zaharlanishiga shubha bo'lsa, ularning miqdori 24 soatlik siydikda o'lchanadi. Lomber punktsion tahlili orqali oq qon hujayralari yoki oqsil darajasining ko'tarilishi aniqlanadi.

Kasallikning boshlanishi tananing proksimal hamda distal qismlaridagi mushaklarning ozishi hamda holsizligi bilan boshlanib, ko'p hollarada bu o'zgarishlar mushak uchishi (fassikulatsiya) bilan kechadi, biroq shuni yodda tutish lozimki, mushaklar holsizligi va gipotrofiyasiz izolatsilayalangan tortishishlar bilan kechadigan o'zgarishlar har doim ham HNK belgisi hisoblanmaydi [24;131-132-b, 74;773-779-b, 145;1692-1701-b].

Kasallik asosida markaziy va periferik falajlik belgilarini namoyon qiluvchi harakat neyronlarining zo'rayib boruvchi degenerativ zararlanishi yotadi. Aytib o'tilganidek, bu kasallikning etiolgiyasi va patogenezi haligacha to'liq o'rganib chiqilmagan. Zo'rayib boruvchi jarayonni to'xtatuvchi biror davo turi hali ishlab chiqilmagan [83;1-15-b, 91;1033-1041-b].

HNK tasnifi bir tomondan mushak zo'rayib boruvchi atrofiyasi bilan kechuvchi periferik motoneyron zararlanishisiz, boshqa tomondan markaziy motoneyron zararlanishisiz kechadigan birlamchi lateral skleroz sifatida ko'rib chiqilishi lozim, lekin bu guruhning katta qismini tashkil qiluvchi ham markaziy, ham periferik motor neyronlar zararlanishi bilan zo'rayib boradigan HNKni o'z ichiga olgan jadallashuvchi neyrodegenerativ kasalliklar kontiniumi sifatida bo'linishi lozim [59;7-19-b]. Ko'p hollarda bemorlarda kasallikning u yoki bu harakat neyronlari zararlanish belgilariga qarab o'xshash fenotipik shakllarga, keyinchalik jarayon har ikkala neyronlarni qamrab olishi hisobiga HNKga o'tishi mumkinligi aniqlangan [45;1371-1375-b, 64].

HNK patogenezini hamda etiologiyasini o'rganish bo'yicha ko'p yillik izlanishlarga qaramay hozirgi kungacha harakat neyronlarining nobud bo'lishini boshqarib bo'lmaydigan mexanizmlarni keltirib chiqaruvchi sabablar, shuningdek bu jarayonni yuzaga chiqaruvchi trigger omillar haqida etarli ma'lumotlar mavjud emas [8;86-88-b, 14;89-92-b].

Kasallik patogenezini haqidagi zamonaviy qarashlar harakat neyroni kasalligini proteinopatiyalar guruhiga kirishini ko'rsatgan [29;162-164-b,63;9-15-b]. Harakat neyronlarining zararlanishida ulardagi oqsil depozitlari agregatsiyasi muhim ahamiyatga ega [3;12-18-b,117;203-208-b]. Kasallik boshida normal tuzilishga ta'sir etuvchi mutant oqsillar agregatsiyasi va ularning ko'p miqdorda to'planishi kuzatiladi. Keyinchalik esa bu patologik jarayonga sog'lom hujayra oqsillari jalb etiladi. Bu deposit tarkibiga patologik oqsillardan TDP-43, C9orf72, SOD-1, FUS, alsin, senataksin va b. kiradi [82;7789-7801-b, 85;4152-b]. Harakat neyronlarining nobud bo'lishi immunreaksiyalarning buzilishi hamda nerv to'qimasining yallig'lanishi rivojlanishi bilan kechadi. Ushbu jarayon 2 fazaga bo'linib o'rganiladi, bunda dastlabki (erta rivojlanuvchi) fazada immun tizimi neyroprotektorlik xossasiga ega bo'lib, glial hujayralar, makrofag va T-hujayralar nobud bo'lgan neyronlarni utilizatsiya qilishga harakat qiladi, shuningdek, reparativ jarayonlarni stimullash orqali hujayralarning yashovchanligini saqlab qoladi. Ikkinchi (tez rivojlanuvchi) fazada esa neyroprotektorlik xossasiga ega bo'lgan T-hujayralar

holsizligi kuzatiladi, immun javobining susayishi hisobiga sitotoksik immun mehanizmlarining faollashishi yuzaga kelib, jarayon yallig‘lanish mehanizmlarining jadallashuvi bilan davom etadi [9;72-79-b, 37;29-35-b].

Neyronlarning parchalanishiga sabab bo‘luvchi ushbu sitokin (interleykin 1, 6, o‘sma nekroz omili  $\alpha$ ), komplement tizimining S3-komponenti va neyrotoksik molekulalar (xemokinlar, adgeziya molekulalari, proteazalar) keyinchalik harakat neyronlari degradatsiyasini kuchaytiruvchi omil sifatida ta‘sir ko‘rsatadi [113;2489-2502-b, 115;2014-b,123].

HNKda astrotsitlarning neyrotrofik omillari: glial neyrotrofik omil (*glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF*), nerv hujayrasining o‘sish omili (*nerve growth factor, NGF*), miya neyrotrofik omili (*brain-derived neurotrophic factor*), siliar neyrotrofik omil (*ciliary neurotrophic factor*), neyrotrofin va o‘sish omili (*vascular endothelial growth factor*)ning metabolizm, neyronlarning differensovkasi va funksiyasi uchun etarli bo‘lmaganligi sababli jarayon qaytmas bosqichga o‘tadi [68;72-77-b, 132;2031-2041-b].

Ushbu omillarning patologik reaksiya rivojlanishidagi tartibli ta‘siri haqida etarli ma‘lumotlar mavjud emas [15;63-73-b, 134;168-173-b]. Taxminlarga ko‘ra, ushbu omillar bir vaqtning o‘zida yoki turli darajadagi faollik bilan ta‘sir ko‘rsatishi aytilgan [38, 42]. Kasallikni davolashda patogenetik jarayonga ta‘sir etuvchi yangi preparatlarni optimallashtirish olib borilayotgan molekulyar-genetik izlanishlar natijalariga asoslangan holda keyingi rivojlanish bosqichi bo‘lib xizmat qiladi [4;6-10-b, 5;145-146-b].

Ma‘lumki YASning 5–10% ni oilaviy tur, qolgan qismini esa sporadik xarakterga ega tur tashkil qiladi [28]. Genetik tadqiqotlar natijalari oilaviy turda mutant genlarning ko‘p uchrashini ko‘rsatdi. Bu mutant genlar orasida C9orf72, SOD1, FUS va TDP-43 ko‘p uchrashi aniqlangan [72, 82;7789-7801-b]. Superoksiddizmutaza 1 (SOD1) mutant geni 20% hollarda HNKning oilaviy, 2% holatda esa sporadik turida aniqlangan [98;682-691-b].

ATXN2 genida CAG-nukleotidlarning 26 dan 33 martagacha takrorlanishi HNKning rivojlanish ehtimolligini bir necha barobarga oshiradi [49;123-127-b].

Ba'zi izlanishlarda ushbu gen turining mutatsiyasi kasallikning spinal turi rivojlanishiga sabab bo'lib, erta muddatlarda letal holatga olib kelishi aytib o'tilgan [57;432-437-b]. Rossiyada olib borilgan izlanish natijasining ko'rsatishicha, ATXN2 genining ekspansiya oldi holati C9orf72 geni mutatsiyasiga qaraganda HNKning rivojlanishini 5% ga oshiradi [47;196-205-b, 60;735-739-b].

Hozirgi vaqtda YASda RNK sintezi hamda mutant genlarning oqsil mahsulotlarini pasaytirishga qaratilgan klinik izlanishlar olib borilmoqda [66;68-b, 70;118-130-b]. Zamonaviy tashxis atipik shakllarning mavjudligi va ularning turli nevrologik nozologiyalar va sindromlar bilan bog'liqligi bilan murakkablashadi. Yon amiotrofik sklerozning atipik kechishining bir varianti parkinsonizm va demensiyaning (Guam kasalligi) endemik shaklining kombinatsiyasi hisoblanadi. Hozirgi vaqtda kasallikning kognitiv buzilishsiz parkinsonizm bilan kechadigan shakli tobora keng tarqalgan. Parkinsonizm ham levodopaga sezgir, ham davolashga chidamli bo'lishi mumkin. So'nggi yillarda YASning levodopaga sezgir parkinsonizm bilan izolyatsiya qilingan kombinatsiyasi holatlari haqida xabar berilgan, bu Brayt-Fan-Shvarts kasalligi deb nomlanadi.

Shunday qilib, yuqorida yoritilgan mutant genlar haqidagi ma'lumotlarning amaliy ahamiyati, YASda genetik omillarning rolini aniqlash hamda uning tashxislash taktikasida qo'llanilishi kasallik patogenezini davolash algoritmini ishlab chiqish orqali yaxshilash hamda alomatlarni kamaytirish orqali bemorlar hayot sifatini sezilarli darajada ko'tarishga xizmat qiladi. Shuningdek, aka-uka va opa-singillar o'rtasidagi klinik ko'rinishdagi ba'zi farqlar tufayli, oilaviy holat Brayt-Fan-Shvarts kasalligi sifatida tasniflanishi mumkin. Biroq, asosiy alomatlarning o'xshashligi va bir oilada Parkinsonizm va YAS rivojlanishi umumiy asosiy mexanizmni ko'rsatadi.

## **§ 1.2. Harakat neyroni kasalligi patogenezida zamonaviy qarashlar**

Harkat neyroni kasalligi ko'p omilli geterogen kasallik hisoblanib, uning patogenezida oksitativ stres [139;877-888-b], ekzatotoksiklik [33], oqsil

agregatlarining hosil bo'lishi [125], autofagiya jarayoniing buzilishi [161], neyroyallig'lanish [155], RNK posttranskripsion modifikatsiyasining buzilishi [152;725-733-b], aksonal transport buzilishi [153;288-299-b] va mitoxondrial disfunktsiya [160] kabi turli jarayonlarning murakkab mehanizmlari muhim rol o'ynaydi.

YAS ning o'ziga xos xususiyati miyaning presentral pushtasida, miya o'zagi va orqa miyada yuqori va pastki motor neyronlarining degeneratsiyasidir. So'nggi yillarda bu jarayon periferik nervlarga ham ta'sir qilishi aniqlandi [6, 11, 16, 38-b].

Normal harakat neyronlari nerv hujayralari va ularning aksonlarining hujayra tanasida joylashgan oqsil qo'shilishlarini shakllantirishda ishtirok etadi. Bu qo'shilishlar ko'pincha ubiquitinni (yuqori darajada saqlanib qolgan kichik tartibga soluvchi oqsil) o'z ichiga oladi va har doim YAS bilan bog'liq oqsillarni o'z ichiga olishi ma'lum: SOD1, TDP-43 (yoki TARDBP) yoki FUS. Ushbu qo'shilishlar Kongo qizili va tioflavin T kabi bo'yoqlar bilan reaksiyaga kirishmasligi va shuning uchun oqsil agregatsiyasi bilan bog'liq ko'plab neyrodegenerativ kasalliklarda uchraydigan boshqa shakllanishlar va blyashkalardan farqli o'laroq, amiloid agregatlari deb atash mumkin emasligi aniqlandi. Bu, xususan, Altsgeymer, Parkinson, Gengington va prion kasalliklariga tegishli. Transgen sichqonlar ustida olib borilgan tadqiqotlar mutatsiyaga uchragan SOD1 genining harakat neyron kasalligi ehtimoliga ta'siri haqida bir nechta nazariyalarga olib keldi. Bu genga ega bo'lmagan sichqonlarda faqat mushak atrofiyasi (yoshlarda) - sakropeneya va umr ko'rish davomiyligining qisqarishi kuzatildi. Ya'ni, mutatsiyaga uchragan SOD1 ning toksik xususiyatlari uning patologik funktsiyalarining yo'qolishi emas, balki kuchayishi natijasida yuzaga keladi [2]. Bundan tashqari, SOD1 oqsilining agregatsiyasi oilaviy va orttirilgan YASning individual xususiyati sifatida aniqlangan [33].

SOD1 gen mutatsiyasining ta'sirini o'rganishdan tashqari, olimlar harakat neyronlarining degeneratsiyasida glutamat kislotaning rolini ham aniqlash ustida ishladilar. Glutamat kislota miyaga signallarni uzatishga xizmat qiluvchi kimyoviy xabarchilar yoki neurotransmitterlardan biridir. Tadqiqotlar natijalariga ko'ra, YAS

bilan og'rigan bemorlarda sog'lom odamlarga nisbatan glutamat (glutamin kislotasi) darajasi qon plazmasida ham, orqa miya suyuqligida ham yuqori ekanligi aniqlandi [11, 22, 40].

2014-yilda AQSHning bir guruh olimlari olib borgan ilmiy izlanishlarda HNKda qaytmas patologik jarayonning kelib chiqishi, albatta, tashqi va genetik xavf omillari ta'siri mavjud bo'lgan 6 bosqichda sodir bo'lishi ta'kidlangan [64, 151]. 1-bosqichda kasallik rivojlanishida irsiy moyillik mavjud bo'lib, albatta, keyinchalik uning yuzaga chiqishida tashqi muhit salbiy omillarining roli kattadir. Oxirgi bosqich kasallikning ilk belgilarini yuzaga chiqaruvchi trigger bo'lib, patologik jarayonning kaskadi hisoblanadi [90;119-129-b, 106; 44-b, 111, 140]. Bunday ko'p omilli patogenetik model HNKni bosqichli kechuvchi ba'zi bir onkologik kasalliklardan farqlashda qiyinchilik tug'diradi va, shu bilan birga, ko'pgina omillarning ketma-ket ta'siri hamda ahamiyatini HNKda inobatga olish lozimligini bildiradi [45;1371-1375-b, 59;7-19-b].

### **§ 1.3. Harakat neyroni kasalligining klinik, diagnostik hamda davolashdagi o'ziga xosligi**

Kasallikda markaziy va periferik harakat neyroni zararlanishi bilan falajlik belgilarining birga kechishi namoyon bo'lib, bunda mushak holsizligi hamda atrofiyasi, chuqur reflekslarning paydo bo'lishi kabi nevrologik o'zgarishlar aniqlanadi. Bemorlar har kuni o'zlari bajaradigan ko'nikmalarni atrofdagilar yordami bilan bajaradigan bo'lib qoladilar. Hazm qilish, kichik chanoq a'zolari va ko'z harakatini ta'minlovchi mushaklar odatdagi vazifasini o'zgarishsiz bajaradi [2;139-144-b,7;45-54-b]. Kasallikning klinik ko'rinishi harakat neyronlarining zararlanish darajasiga bog'liq holda namoyon bo'ladi.

Yon amiotrofik kasalligida 4 xil kasallik boshlanish shakllari farqlanadi: bo'yin, ko'krak, bel va diffuz. Kam hollarda kasallikning serebral shakli ham uchray turadi. HNKning dastlabki belgisi assimetrik, ya'ni tananing distal yoki proksimal mushaklarining bir tomonlama holsizligi va/yoki atrofiyasi bilan kechadi [25;2-21-b, 131;1532-1537-b]. Dastlab buzlishlar qo'llardan boshlanadi. Bemorlar ilk marta

nozik qo‘l harakati bilan bajariladigan qulfni burash, kiyim tugmasini qadash, yozish kabi kundalik yumushlarni qilishda qiyinchilik sezadilar [7;45-54-b, 27]. Agar kasallik bel shaklidan boshlangan bo‘lsa, oyoqlari doimiy quvvatsiz, yurishdagi qiyinchiliklar, oyoqlarni ko‘tara olmaslik (*foot drop*) hisobiga sudrab yurgandek holatga o‘xshab qoladi [25;2-21-b, 31;52-58-b]. YAS qaysi shakldan boshlanishidan qat’i nazar mushak holsizligi va atrofiyasi kasallik zo‘rayib borishi hisobiga tananing barcha mushaklariga tarqalib boradi [32;30-36-b].

Kasallikda yana bir boshqa o‘ziga xos tarzda namoyon bo‘luvchi belgilardan biri tananing turli joylaridagi mushaklarning davriy qisqarishi hisobiga paydo bo‘luvchi fibrillatsiya va fassikulatsiya, zaralangan mushaklarda qisman falajlik hamda yutinish va nutqdagi o‘zgarishlardir. Ko‘p hollarda kasallik uzunchoq miya sohasidagi neyronlar zararlanishi bilan boshlanadi. Bunday bemorlarda dastlab nutqda qiyinchiliklar paydo bo‘lib (tushunarsiz, noaniq), so‘ngra ovqat qabul qilish, til harakati va yutinishda qiyinchiliklar qo‘shiladi. Kam hollarda nafas harakatlarida ahamiyatli bo‘lgan qovurg‘alararo mushaklar zararlanishi kuzatiladi [1;90-95-b, 32;30-36-b].

Markaziy harakat neyronlarining zararlanishi taranglik, mushaklar spazmi va qayt refleksining faollashishi, yuqori Rossolimo refleksining musbat bo‘lishi – giperrefleksiya kabi belgilar bilan kuzatiladi [34;28-31-b]. HNK bilan og‘rigan bemorlarning 15–45% da kasallik nazorat qilish qiyin bo‘lgan majburiy kulgi va yig‘i kuzatiladigan emotsional labillik, ya’ni psevdobulbar affekt holati bilan namoyon bo‘ladi [36;69-77-b, 164;101-130-b]. Yutish va chaynashdagi qiyinchiliklar normal ovqatlanishda ham muammolarni keltirib chiqarib, aspiratsion sindrom ehtimolligini oshiradi. Tana massasining nazorati ham buziladi [34;28-31-b, 61].

Kognitiv faoliyatlar hisoblangan xotira, diqqat, intellekt kabi jarayonlar YASda o‘zgarishsiz qoladi. Faqatgina 5% bemorlarda neyropsixologik testlarda peshonachakka demensiyasi aniqlanishi mumkin [55;951-b, 164;101-130-b]. Sensor va vegetativ nerv tizimi ko‘pchilik bemorlarda zararlanmaydi. Shuningdek, kasallik ko‘rish, hid bilish, ta‘m bilish, eshitish yoki his qilish kabi sezgilarga ham ta’sir

ko‘rsatmaydi [34;28-31-b, 67;456-472-b]. YAS plyus turida sensor buzilishlar kuzatilib, bu esa kasallik fenotipik variantlari turli xilligidan darak beradi. Ko‘zni harakatlantiruvchi mushaklar deyarli zaralanmaydi, lekin juda kam hollarda o‘zgarishlar kuzatilishi ham mumkin [76;385-376-b, 164;101-130-b]. Shuni hisobga olish kerakki, diafragma va qovurg‘alararo mushaklar zararlanishi jarayonning erta bosqichlarida ham kuzatilib, nafas olish tizimidagi o‘zgarishlarga ham sabab bo‘ladi. Agar patologik jarayon uzunchoq miyada boshlansa, unda nafas olishdagi muammolar mushaklar holsizligidan ham ertaroq bosqichda kuzatiladi. Bemorlarning ko‘pchiligi nafas yetishmovchiligi yoki pnevmoniyadan vafot etadilar. O‘lim kasallik aniqlanganidan 2–5 yil o‘tib kuzatiladi [78;494-499-b, 80;917-924-b, 164;101-130-b].

Harakat neyronlari degeneratsiyasi jarayonining tezligi kasallikning davomiyligini kamaytirish orqali korreksiyalanadi. Uning tez kechish turida ALSFRS (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*) shkalasi qo‘llanganda kasallik davomiyligi (ilk alomatning paydo bo‘lishidan to bemor o‘limigacha) 14–21 oy, sekin rivojlanuvchi turida esa 70–90 oyni tashkil etadi [94, 163;520-527-b]. Harakat neyroni kasalligining bel shaklida ilk alomatlar oyoqlardan boshlanib, bulbar simptomatikasi esa ancha kech bosqichlarda qo‘shilishi aniqlangan. Ko‘psonli bemorlarda o‘tkazilgan kuzatuvlar shuni ko‘rsatdiki, HNKning ko‘tariluvchi tipidan ko‘ra tushuvchi tipi tez zo‘rayib borar ekan.

Hozirgi kunda 2000-yilda Xalqaro nevrologlar federatsiyasi (*World Federation of Neurology*) tomonidan qayta ko‘rib chiqilgan El Escorial mezoniga asosan HNKga tashxis qo‘yish tavsiya etiladi [79;96-107-6, 96] (1-jadval).

### 1-jadval

**HNK (YAS) tashxisotining ishonchliligi kategoriyasi (qayta ko‘rib chiqilgan El Escorial mezoniga asosan, 2000)**

Tashxislash kategoriyalari	Belgilar
----------------------------	----------

<b>YASning klinik ishonchliligi</b>	YMN va QMN motoneyron zararlanishining 3 darajali bo'lishi
<b>YASning mavjud klinik ko'rinishi</b>	YMN va QMN zararlanishining 2 ta darajada uchrashi, bunda YMN zararlanish belgilari jarayoni QMN zararlanishi belgilaridan ustunlik qiladi
<b>YAS klinik ko'rinishlarining laborator natijalari</b>	YMN va QMN zararlanishining faqat 1 ta darajada uchrashi (yoki YMN zararlanish belgilari 1 ta darajada uchrashi) hamda EMGda QMN zararlanishining 2 ta sohada aniqlanishi
<b>YAS mavjudligi</b>	YMN va QMN zararlanishi faqat 1 ta sohada uchrashi yoki YMN zararlanishi belgilari 2 yoki undan ko'p sohada aniqlanishi va/yoki YMN zararlanishi QMN dan ustun kelishi

**Izoh: QMN – quyi (periferik) motoneyron; YMN – yuqori (markaziy) motoneyron.**

HNK tashxisoti, xalqaro tashxislash mezonlariga ko'ra, klinik belgilar (markaziy va periferik harakat neyronlari zararlanishi) 4 ta darajadan 3 tasida (miya ustuni, orqa miya-bo'yin, ko'krak va bel sohalari) aniqlanganda hamda kasallikning progradiyent bosqichda kechishida paraklinik tekshiruvlar (ENMG)ga asoslanib qo'yiladi. Shu vaqt oralig'ida bemorlarning nevrologik holati kasallikda mushak holsizligi, atrofiyasi, fibrillatsiyasi kabi alomatlar rivojlanayotgani yoki yo'qligini aniqlash maqsadida doimiy ravishda tekshirib boriladi. Kasallik tashxisini shakllantirishda, albatta, yuqori va quyi harakat neyronlari zararlanishini tasdiqlovchi ENMG natijalari hamda klinik belgilarni aniqlovchi mezondan (*El Escorial criteria 1998, 2005*) shartli ravishda foydalanish lozim. Bemorda sezgi, kichik chanoq a'zolari funksiyasi, ko'rish o'tkirligi buzlishlari, vegetativ disfunktsiya belgilari, Parkinson yoki po'stloq demensiyasi belgilari 5 yildan oshiq

davom etganda YAS tashxisi shubhali hisoblanadi [104;1103-1116-b, 119;578-585-b]. Bir yoki bir nechta tana qismlaridagi sensor o'tkazuv yo'llaridagi normal o'tkazuvchanlikning saqlanib qolishi va blokadalarining mavjud emasligi HNKni qo'llab-quvvatlovchi belgilar sanaladi [128;1613-1618-b, 143;1167-b]. Kasallik qiyosiy tashxisotida laborator tekshiruvlarning ham roli katta. Masalan, mushak biopsiyasi HNKni boshqa miopatiya kasalliklari bilan qiyosiy tashxislash maqsadida o'tkaziladi [143;1167-b, 156;803-811-b]. Odam immun tanqisligi sindromi, Laym kasalligi, kana ensefaliti kabu ba'zi bir virusli kasalliklar YASsimon alomatlarini keltirib chiqaradi [167;15-b, 169;29-34-b]. Shuningdek, HNKga xos alomatlarini tarqoq skleroz, o'tkir demiyelinizatsiyalanuvchi poliradikuloneyropatiya, multifokal motor neyropatiyasi, Giyen-Barr, spinal mushak atrofiyasi ham keltirib chiqaradi. Shuning uchun ham ushbu kasalliklar bilan, albatta, qiyosiy tashxis o'tkazish maqsadga muvofiq [166;831-838-b].

Kasallik belgilarining namoyon bo'lish muddati 12 oydan o'tib ketishi, boshqa sabablarning inkor qilinishi hamda ushbu kasallikning klinik kechishi turli xil bo'lishiga qaramay HNKga xos maxsus tashxisot testi hanuzgacha ishlab chiqilmagan [146].

Mushak hamda nerv tolalarining elektr faolligi haqida ma'lumot beruvchi elektromiografiya (EMG) va elektroneyromiografiya (ENMG) harakat neyroni kasalligini tashxislashda muhim tekshiruv usuli bo'lib, kasallik kechishida umumlashgan denervatsion jarayonni aniqlab beradi. 3 bosqichli stimulyatsion ENMG tekshiruvida esa N-refleks hamda M-javob amplitudalari o'rtasidagi nisbatlar aniqlanadi [19;68-74-b]. Shuningdek, interferensiyali EMGda juda yuqori chastotaga ega bo'lgan (12 Gs) fassikulatsiya potentsiallari aniqlanadi [168;142-151-b].

Bundan tashqari, qiyosiy tashxis o'tkazishda EMG usulidan foydalaniladi. Misol uchun, YASning dastlabki bosqichlarida butun mushak bo'ylab aniqlanadigan spontan gigant F-to'lqinlar bilan bloklardan iborat harakat potentsiali birliklari yozib olinadi. 11–18% hollarda esa minimal M-javob dekrementini aniqlash mumkin. Bunday o'zgarishlarni ko'proq miasteniyasi kasalligida qayta o'tkazilgan

stimulatsiyada ko‘rish mumkin. EMG 20% da miodistrofik harakat birligi potentsiallari (HBP), past chastotali stimulatsiyada va nevrал zararlanish belgilari bo‘lmaganda M-javob dekrementi 12% kam holda uchraydi [109;3729-3732-b]. Spondilogen ishemik mielopatiyada esa nerv uzunligi bo‘ylab proksimal sohada qo‘zg‘alishning tarqalish tezligi (QTT) pasayishi, bloklar bilan uchraydigan F-to‘lqinning amplitudasi ko‘tarilishi, klinik zararlangan mushaklarda intakt mushaklar denervatsiyasi kuzatilmashligi sezilarli M-javob dekrementi bo‘lmasligi bilan xarakterlanadi [87, 110;349-b].

Bulardan tashqari, amaliyotga EMG tekshiruvini UTT tekshiruvi bilan birgalikda ham o‘tkazish maqsadga muvofiq bo‘ladi [141;181-186-b, 144;535-544-b]. Bir qator izlanishlarda bu tashxislash turlarining birgalikda o‘tkazilishi samaradorlikni oshirishi isbotlandi. S. Misawa va b. [134;168-173-b] tomonidan quyidagi mushaklar tekshirildi: *mm. biceps brachii, l. dorsalis interosseous, T10 paraspinalis, vastus lateralis, tibialis anterior*. EMG-yozib olinishi 30 sekunddan kam bo‘lmagan vaqt oralig‘ida o‘tkazildi. Bu tekshirilganlarning 88% da EMG orqali fassikulatsiyalarni yozib olish imkonini berdi. 98% bemorlarda esa fassikulatsiyalar UTT orqali aniqlandi. Natijada, hamkorlikda o‘tkazilgan UTT va EMG tashxislash usullari El-Eskorial mezonining Awaji-Shima algoritmi bilan fassikulatsiyani baholashdagi ishonchlilik darajasini 53 % ga oshirdi [144;535-544-b].

Shuni yodda tutish lozimki, til mushaklarining zararlanishi nafaqat motoneyron zararlanishning keng tarqalishini bildiradi, balki bemor og‘iz bo‘shlig‘i tubi va til mushaklarining bo‘shashganlik belgilarini ham anglatadi. Kasallikning dastlabki bosqichlarida doimiy ravishda ortib borgan fassikulatsiyalar miqdori kasallikning keyingi bosqichlarida neyronlar zararlanishi ko‘payishi bilan pasayib boradi [144;535-544-b, 154].

Yana bir boshqa keng tarqalgan usul – KED yordamida nerv o‘tkazuvchanligi tezligi yozib olinadi. Agar yuqoridagi klinik va paraklinik tekshiruv natijalari kasallikka xos o‘zgarishlar haqida ma’limot bermasa, u holda HNK tashxisi inkor etiladi [93;2476-2483-b].

Qiyosiy tashxis o'tkazishda bosh va orqa miyaning patologik o'zgarishlari haqida ma'lumot beruvchi magnit-rezonans tomografiya (MRT) usulidan ham keng foydalaniladi. Ushbu usul patologik o'zgarishlar mavjud emasligini tasdiqlashi bilan bir qatorda boshqa analogik alomatlarini aniqlashi ham mumkin. Ko'p hollarda bu tarqoq skleroz, siringomiyeliya, bosh va orqa miya o'smalari, bo'yin umurtqalari disklararo churrasi kabi o'zgarishlarni ko'rsatib berishi mumkin [5;145-146-b, 39].

HNK bilan og'rigan bemorlarda bosh va orqa miya magnit-rezonans tomografiyasi (MRT) tekshiruvini kasallik rivojlanishini stimullovchi omillar, ya'ni tarqoq skleroz, bo'yin sohasi umurtqalararo disk churrasi, orqa miya o'smasi, siringomiyeliya [69;135-b, 112;482-b] va boshqa shunga o'xshash kasalliklar bor-yo'qligini aniqlashda qo'llaniladi [112;482-b]. HNK mavjud bemorlarning 17–67 % da MRT T2-rejimida kortikospinal yo'llar sohasida giperintensiv signallar (ba'zan bu o'zgarish so'g'lom odamlarda ham aniqlanishi mumkin) aniqlanib, bunda kuchaytirilgan 3 Teslalik tomografiya aniqlanish ehtimolini 80,0–96,3% gacha oshirishi mumkin [39, 69;135-b,].

T.R.Stuchevskaya va uning hamkasblari olib borgan izlanishlar [50] T2VI-rejimida o'tkazilgan tomografiya tekshiruvida faqatgina 9,7% bemorlarda giperintensiv signallar aniqlanib, bu o'choqlar kontrast moddalarda to'planmagani hamda vaqt birligi ichida o'zgarishga uchramaganini ko'rsatdi. Bundan xulosa qilish mumkinki, MRT tekshiruviga ham qo'shimcha tashxislash usuli sifatida qaraladi. Aniqlangan o'choqlar kortikospinal yo'llarning intrakranial segmentida joylashib, quyidagicha xarakter kasb etgan: doim ikki tomonlama, simmetrik, ichki kapsula orqa soni va miya oyoqchasida joylashgan (85 va 60 %). Qolaversa, HNK bilan kasallangan bemorlarda bosh miya po'stlog'i harakat markazi atrofiyasi ham kuzatilgan [50, 61, 112;482-b].

HNKda kechadigan bulbar o'zgarishlarni aniqlashda ham MRT noinvaziv qulay usul hisoblanadi [50, 121].

Shuningdek, bosh miya MRT tekshiruv usulini funksional MRT, yakka proton-emission kompyuter tomografiyasi, voksel morfometriyasi, pozitron-emission tomografiya (PET), diffuz-tenzor MRT, magnit-rezonans spektroskopiyasi kabi

neyrovizualizatsion usullar bilan birgalikda qo'llash tashxislash imkoniyatini yanada oshiradi [107;129-142-b, 157;225-238-b].

Diffuzion-tenzor MRT (DT-MRT) bosh miya moddasiga diffuz suv molekulalarini yo'naltirish orqali o'tkazishga asoslangan tekshiruv usuli bo'lib, HNKda kortikospinal va boshqa bosh miya o'tkazuv yo'llaridagi fraksion anizotropiyaning kamayishi (FA, skalyar kattalik, diffuz tartibining darajasi)ni ko'rsatadi. HNKda DT-MRT yordamida o'tkazilgan metatahlildagi ishonchlilik 68 va 73% ni tashkil etdi. Bundan tashqari, ma'lumotlarning guruh darajasida aniqlanishi ham HNKda qo'shimcha tekshiruv usuli sifatida qaraladi [103;126-133-b, 112;482-b]. HNKda samarali tashxislash usullari sifatida qaraladigan zamonaviy magnitli va multiparametrik tekshiruvlar noinvaziv usullar bilan birgalikda orqa miya MRTdagi sezuvchanlikni oshiradi [105;1252-1258-b, 161;2818-b].

MR-spektroskopiya HNKni juda ham yuqori sezuvchanlik (86%), past spetsifiklik (37%) bilan tashxislash usulidir. Bu usul yordamida birlamchi po'stloq harakat markazida kreatinga nisbatan N-asetilaspartat tarkibining kamayishi o'rganiladi. Bundan tashqari, potensial ahamiyatga ega mioinozitol miqdorlari hisoblangan gamma-aminomoy va glioz markerlari ham kasallik patogenezida ahamiyatlidir [142;87-92-b, 152;725-733-b].

Tasdiqlangan tashxisot mezonlariga asosan (Awaji-Shima mezonlari, 2008), HNKda periferik motoneyronlarning patologik jarayonga jalb qilinishi va elektrofiziologik buzlishlar bir xil diagnostik qiymatga egadir [158, 160;991-999-b].

Kasallik o'ziga xos belgilar bilan kechsa, tashxislashda nevrologlar u darajada muammolarga duch kelmaydi, ammo aynan bo'yin va ko'krak shakli belgilarini erta bosqichlarda boshqa o'xshash nozologik birlikdagi kasalliklardan farqlash anchagina murakkab hisoblanadi [51]. 7–10% hollarda kasallikning erta bosqichlarida YMN zararlanish belgilari mavjud emasligi tashxis qo'yishda muammolar keltirib chiqarishi mumkin [52;470-481-b]. Shuni yodda tutish lozimki, YASsimon kasalliklar HNK tashxisini bermasa-da, lekin chuqur tekshiruvni talab etadi [9;72-79-b]. Agar kasallik kechishi 5 yildan ortiq davom etib, sezgi buzilishi, ko'rish o'tkirligida o'zgarishlar, vegetativ disfunktsiya, Parkinson sindromi yoki

po'stloq demensiyasi kabi klinik ko'rinishga xos bo'lmagan belgilar kuzatilsa, bu HNKni inkor etishga yordam beradi [86;142-145-b, 147;749-757-b].

Shundan kelib chiqib, mushaklar UTTning EMG bilan birgalikda o'tkazilishi orqali aniqlangan fassikulatsiyalar kasallik zo'rayib borishini baholashga yanada kengroq imkoniyat yaratadi. Shubhasiz, bu usullar noinvaziv bo'lganligi bois ular barcha davolash muassasalarida o'tkazish imkoniyati mavjudligi bilan qulay hisoblanadi [35;89-96-b, 100;526-538-b].

Bemorlarda F-ftordezoksiglukoza bilan o'tkaziladigan pozitsion-emission tomografiya (PET) usuli yordamida yuqori aniqlikka ega bo'lgan chakka sohasi premotor va birlamchi motor zonasida gipometabolizm hamda miya ustuni, po'stloq chakka sohasining medial zonasida (93% gacha) gipermetabolizm o'zgarishlari aniqlanadi. Ammo tekshiruv usulining texnik qiyinchiligi hisobiga uni bemorlarda qo'llash chegaralanadi [143;1167-b].

Xulosa qilib aytganda, yuqorida sanab o'tilgan neyrovizualizatsion usullarning birgalikda qo'llanilishi HNKda aniqlik darajasini 90% gacha oshirib beradi [114;112-117-b, 145;1692-1701-b].

Qonning klinik va biokimyoviy tekshiruvlari HNKni inkor qilishda o'tkaziladigan asosiy mezon bo'lib, quyidagi o'zgarishlar bu kasallikka xos deb qabul qilinadi [103;126-133-b, 106;44-b]:

- kreatinfosfokinaza (KFK) miqdorining me'yordan 2–3 barobar ortishi (10 martagacha) [106;482-b, 118;895-907-b]. Massiv mioliz hisobiga HNKda mushak tolalari parchalanishi kuzatiladi. Bu o'zgarish, asosan, kasallikning bel-dumg'aza va segment-yadroli turiga xosdir;

- qon plazmasida sezilmas darajada (mioliz hisobiga) kreatinin konsentratsiyasining ortishi;

- bikarbonatlar ortishi va gipoxloremiya (nafas etishmovchiligi hisobiga kechadigan alkaloz);

- aspartataminotransferaza, alaninaminotransferaza, laktatdegidrogenazlarning oshishi;

- temir metabolizmning buzilishi belgisi sifatida qon zardobida ferritina miqdorining ortishi [143;1167-b].

O'tkazilgan biokimyoviy laboratoriya tekshiruvlari nafaqat HNKni qiyosiy tashxislash, balki uni aniqlashda qo'shimcha tekshiruv usuli sifatida qabul qilingan [81;1409-1441-b, 92;1567-1586-b].

Somatik va autoimmun kasalliklarni inkor qilish maqsadida qo'shimcha ravishda miyelin-assotsirlangan glikoproteinga qarshi ishlab chiqarilgan antitanachalarni aniqlovchi immunoferment tekshiruv usullari, ekstragirum-yadroli antigen (ENA-screen), fosfolipid, nativ DNK, qon tomir endoteliy hujayralariga qarshi (HUVEC) usullar ham qo'llaniladi [54;45-54-b, 74;773-779-b].

HNKda orqa miya suyuqligini tekshirish qo'shimcha usullardan hisoblanadi. Bunda likvor tarkibida neyrofilamentlar mavjudligi tashxislanadi. HNKni tashxislashda aniqlanadigan neyrofilamentlarning engil va og'ir fosforlangan zanjir guruhlari neyrodegenerativ jarayonning rivojlanish darajasini aniqlashda yordam beradi. Hanuzgacha bu tekshiruv usuliga tarqoq sklerozda o'tkazilgan davo muolajasi kabi samarali usul sifatida qarashga imkon beruvchi izlanishlar olib borilmoqda [47;196-205-b, 99;167-182-b]. Qon plazmasidagi neyrofilamentlarning yuqori konsentratsiyasiga nafaqat bemor umrining qisqarishiga sabab bo'luvchi omil, balki tashxislash usulining muhim zvenosi sifatida ham qarash mumkin. Lekin TDP-43 ning orqa miya suyuqligi tarkibidagi miqdori kasallik kechish davomiyligiga ta'sir qilmasa-da, diagnostik mezon sifatida qo'llanilishi mumkin [150;3760-3769-b, 163;520-527-b].

Biopsiya ham HNKda qo'shimcha tashxislash usullardan biri hisoblanadi. Ushbu usul bemor uchun og'riqli invaziv yo'l bilan amalga oshirilishi sababli [39] faqatgina HNKga xos bo'lmagan o'zgarishlar kuzatilgandagina qo'llaniladi [1;90-95-b].

Transkraniyal magnitli stimulatsiya (TMS) harakat neyroni kasalligida ilg'or tekshiruv usullaridan hisoblanib, kasallikning erta bosqichlarida hali yuqori harakat neyronining zararlanish belgilari mavjud bo'lmagan bir paytda tashxis qo'yishga yordam beradi [105;1252-1258-b, 121]. Bu usuldan HNK va boshqa kasalliklar

o'rtasida qiyosiy tashxis o'tkazishda foydalaniladi [71, 86;142-145-b]. HNK bilan og'rigan bemorlarda TMS orqali 2 guruhga bo'linuvchi o'zgarishlar: 1) po'stloq harakat zonasi qo'zg'algani va po'stloq ichi tormozlanishining buzilishi; 2) kortikospinal va po'stloq harakat markazi degeneratsiyasi aniqlanadi. 1-guruhda chaqirilgan harakat javobi (ChHJ), harakat bo'sag'asining (HB) pasayishi, po'stloq jimligi davrining pasayishi, po'stloq tormozlanishining kortikointerval fenomeni registratsiyasida po'stloq ichi tormozlanishining pasayishi hamda po'stloq ichi bo'shashishi; 2-guruhda HBning oshishi, ChHJ amplitudasining pasayishi, ChHJning latent fazasi va markaziy harakat o'tkazilish vaqti, uchinchi stimulatsiya orqali qo'zg'alishning buzilishi aniqlanadi [45;1371-1375-b, 69;135-b].

TMSning turli usullari yordamida o'tkaziladigan tekshiruvlar kasallikning 8-oyidayoq tashxis qo'yish, 88% hollarda "HNK ehtimoli" guruhidan "aniq HNK" guruhiga o'tish imkonini beradi [65, 72].

TMS tashxis qo'yishda yuqori samaradorlikka egaligiga qaramasdan, YASda yuqori harakat neyronining zararlanishini tashxislash mezonlar qatoriga kiritilmagan [35;89-96-b, 55;951-b].

HNK bilan og'rigan bemorlarda nafas mushaklarining kuchi pasayganda (3–5% bemorlarda kasallik debyutida nafas etsihmovchiligi belgilari aniqlanadi) kasallikning hamma bosqichida nafas a'zolari funksiyasini baholash (NF) muhim hisoblanadi. Nafas funksiyasini aniqlashda bemor uchraydigan qiyinchiliklar tashxislash usulini o'tkazishda muammolar keltirib chiqaradi. Bunday sabablardan biri bemorning kognitiv faoliyatidagi etishmovchiliklar bo'lib, berilgan ko'rsatmalarni bajarishda bemor uchun tushunmovchiliklarni keltirib chiqaradi. Shu maqsadda xalqaro tavsiyanomalarda davriy spirometriya tekshiruvini o'tkazish bilan bir qatorda, arterial qondagi gazlar tarkibi, tungi pulsoksimetriya, polisomnografiya, burun bo'shlig'idagi bosimni o'lchash kabi usullardan foydalanish tavsiya etilgan [119;578-585-b, 139;877-888-b].

Neyrodegenerativ jarayonda nutqiy tashxisot bulbar falajlikni baholashda muhim tashxislash usullaridan biri sanaladi. Biroq bu usulni amalga oshirish uchun yagona standart ishlab chiqilmagan [45;1371-1375-b, 69;135-b]. Unli tovushlarni

choʻzib aytish («a» yoki «i» kabi) testidan foydalanish nutqni tekshirishda nisbatan kengroq qoʻllaniladigan usullardan biridir. Olingan tovush oʻzgarishlariga qarab HNKdagi nutq buzilishlariga baho beriladi [48;28-30-b]. Bunday algoritmlar buzilishlar klassifikatsiyasini 92,6% aniqlab beradi [12;9-13-b, 116;164-b]. Ushbu usul mobil qurilmalarga maxsus dasturlarni ishlab chiqib, kasallik bosqichini aniqlashda katta yordam beradi [51;14-21-b, 119;578-585-b].

Amerikalik mutaxassislar HNKni tashxislash, davolash hamda bemor hayot sifatini yaxshilash uchun turli tibbiyot sohasi vakillari ishtrokida teleanjumanlar oʻtkazish taklifini bergan. Soʻzsiz, bunday yondashuv individual boʻlib, transportda borish qiyin boʻlgan va uzoq masofalarda yashovchi bemorlar uchun juda qulay hisoblanadi [21;20-25-b, 33]. Shuning uchun teletibbiyot ham vrachlar, ham bemorlar uchun qulay usullardan biridir [15;63-73-b, 21;20-25-b].

HNKni tashxislashda, yuqorida aytib oʻtilganidek, klinik hamda neyrofiziologik tekshiruv usullarini qoʻllab-quvvatlovchi, gangliozidlar miyelin assotsirlangan glikoproteidga qarshi ishlab chiqarilgan antitanachalarni aniqlovchi qonning immunologik tekshiruv usuli mavjud [74;773-779-b, 90;119-129-b]. Hozirgi kunda qonda MAGga qarshi hosil boʻlgan antitanachalarni aniqlash murakkab vaziyatlarda ushbu kasallikka yakuniy tashxis qoʻyish imkonini beruvchi tashxisot mezoni hisoblanadi [19;68-74-b, 25;2-21-b].

Hozirgi vaqtda HNKning patogenetik davolash choralarini samaradorligini oshiruvchi biror usul ishlab chiqilmagan. Lekin klinik sinovlarda oʻzining samaradorligini namoyon qila olgan hamda kasallik patogeneziga yaxshi taʼsir koʻrsatuvchi faqatgina 2 ta dori vositasini qoʻllash tavsiya etilgan (*FDA, Food and Drug Administration*).

Klinik sinamlar natijalariga koʻra, Riluzol (glutamat qayta bogʻlanish ingibitori)ni 18 oy mobaynida qabul qilish kasallikning bulbar shakli debyutida bemorlar hayot sifati va davomiyligini oʻrtacha 21 (isbotlovchi sinf IV) oyga uzaytirgan [61, 78;494-499-b]. Ushbu dori vositalari, 2018-yilda nashr etilgan retrospektiv izlanish maʼlumotlariga koʻra, kasallikning ogʻir koʻrinishlarida davolanayotgan bemorlarga ular gastrostomiya hamda qoʻshimcha ventilyatsion

yordamga muhtoj bo'lgan bosqichda samarali ta'sir etgan [100;526-538-b, 119;578-585-b]. Kasallik uzoq muddat, 2 yildan oshmagan va sekin zo'rayib borish bilan kechganda, antioksidant sifatida vena ichiga qo'llanilgan Edaravon preparati 33% ga funksional etishmovchilik rivojlanishini kamaytirgan. Izlanish 24 hafta mobaynida Riluzolni birga qo'llash bilan o'tkazilgan [70;118-130-b, 99;167-182-b].

Bemor o'limiga sabab bo'luvchi og'ir kechadigan alomatlardan yana biri bu – disfagiya. Bu HNKning juda jiddiy alomati bo'lib, organizmga xavfsiz oziq moddasi va suyuqliklar tushishining buzilishiga sabab bo'luvchi patologik holatdir. Disfagiya alomati kasallikning bulbar shakli erta bosqichlarida aniqlanib, qolgan shakllari esa kech bosqichlarda uchraydi hamda umumiy alomatlarning 60–86% ni tashkil etadi [160;991-999-b, 165;1321-1330-b]. Izlanishlar natijasida tana vaznining kamayib borishi kasallikning yomon kechishi, aksincha, uning o'zgarishsiz qolishi esa nisbatan hayot davomiyligining uzayishi bilan bog'liq ekanligi, bemorlarda kasallik disfagiya bilan birga muvofiq ravishda rivojlanishi isbotlandi [28;24-30-b, 39].

Palliativ tibbiy yordamga muhtoj bo'lgan katta yoshdagi bemorlarga nutritiv yordam hamda rehidratatsion terapiya bo'yicha klinik tavsiyanomada [27, 85;4152-b] disfagiyada tavsiya etilgan enteral yo'l bilan oziqlantirish bemorlarda kutilayotgan hayot davomiyligini uzaytirishi va sifatini oshirishi ko'zda tutilgan.

HNK bilan og'irigan bemorlarga endoskopik yo'l bilan kiritilgan gastrostoma (TEG) nisbatan xavfsiz va ishonchli usul hisoblanadi [85;4152-b, 90;119-129-b]. Ushbu usul kam jarohatli, minimal operativ asorati sababli o'lim ehtimolini kamaytiradigan, nisbatan oddiy va kam holatlarda umumiy og'riqsizlantirishni talab qiladigan usul sifatida qo'llaniladi. Gastrostoma orqali oziqlanishga ko'rsatmalar 6 oy davomida tana vazni normal holatdan 10% ga tushib ketganda, o'giz orqali mustaqil ravishda oziqlanishning imkoni bo'lmagan holatda [25;2-21-b, 29;162-164-b] tavsiya etiladi. Gastrostoma orqali enteral oziqlantirish bemorlarda nutritiv holatni ushlab turish va shu bilan tana vazni [34;28-31-b, 85;4152-b], hayot sifati va yashovchanlikning ortishini rag'batlantiradi [19;68-74-b, 145;1692-1701-b]. Disfagiya rivojlanganligi belgilari: trapeza vaqtining uzayishi, ovqat iste'moli hajmining kamayishi, bir necha oy davomida jadal tana vaznining yo'qolishi,

yutingandagi qiyinchiliklar, tovushning o'zgarishi hamda yo'tal. Disfagiya asoratlari degidratatsiya, kaxeksiya, qabziyat hamda ikkilamchi aspiratsiya hisobiga rivojlanadigan pnevmoniya hisoblanadi [154; 167; 15-b].

O'tkazilgan izlanishlar natijasida HNKda noinvaziv o'pka ventilatsiyasi (NIO'V) hayot sifatini yaxshilashi va yashovchanlikni oshirishi aniqlangan. O'pkaning tiriklik sig'imi (O'TS) 50% dan kam bo'lishi yoki gipoventilatsiya belgilari bilan kechganda 80% dan kamayishi o'pka ventilatsiyasiga ko'rsatma berishga asos bo'ladi [49; 123-127-b, 79; 96-107-b]. Yevropa federatsiyasi nevrologlari tavsiyasiga ko'ra (Andersen P.M., 2012), kasallikning bulbar shakli mavjud bemorlarda NIO'Vning qo'llanilish samaradorligi cheklanganligi sabab tavsiya etilmasligi, bunday holatda o'pka sun'iy ventilatsiyasini (O'SV) qo'llash lozimligi ta'kidlangan. Ammo yaqinda o'tkazilgan izlanishlar natijalari kasallikning ham bulbar, ham spinal shakllarida NIO'V nafas etishmovchiligini kamaytirishi oqibatida tungi uyqu sifatini yaxshilaganligi bois o'limlar soni kamayganligini ko'rsatdi [147; 747-757-b, 151]. Shuningdek, NIO'V kasallikning bulbar shakli bilan og'rigan bemorlarning hayot davomiyligini 19 oydan ko'proq muddatga uzaytirganligi aniqlandi [15; 63-73-b, 79; 96-107-b]. O'SVning traxeostomik naycha orqali o'rnatilishi ham bemorlar hayot davomiyligini uzaytirishga yordam bergan. Xorijiy izlanishlardan olingan ma'lumotlarga ko'ra, traxeostomadan keyingi holatda bemorlar yashash davomiyligi 8 oydan 6 yilgacha uzaygan [156; 803-811-b, 168; 142-151-b].

Yevropa davlatlarida nafas etishmovchiligiga bog'liq shoshilinch holatlarda bemorni O'SVga o'tkazish bemor roziligisiz amalga oshirilmaydi. Agarda o'tkazilgan taqdirda ham, ko'psonli mutaxassislar bilan hamkorlikda va, albatta, oila a'zolari ishtroki ta'minlangan holatda amalga oshiriladi [17; 31-b, 86; 142-145-b]. Bemordagi nafas etishmovchiligi holatida, yuridik jihatdan yuritiladigan hujjatlar asosida, bemorning yaqinlari bilan maslahatlashgan holda yurak-o'pka reanimatsiyasi va O'SVga o'tkazish masalasi ko'rib chiqiladi. Rossiyada HNK bilan og'rigan bemorlarga ajratiladigan ventilatsiyani ushlab turuvchi qimmatbaho tibbiy uskuna, moddiy xarajat, gigiyena vositalari, bemorni parvarishlashga ketadigan

xarajatlar ijtimoiy-iqtisodiy muammo sifatida qaraladi [44;237-b, 136;104-114-b]. Bu jarayon butun dunyo bo‘ylab tavsiya etilgan bo‘lsa-da, Rossiyaning barcha hududlarida birdek amalda yoki amalda emasligi haqida to‘liq ma’lumotlar hali aniqlanmagan.

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) tomonidan belgilangan tibbiy palliativ yordam (TPY) asosida bemorni psixologik va ruhan qo‘llab-quvvatlash maqsadida uning hayot sifatini yaxshilash, yaqinlari tomonidan parvarishlanishi davomida duch kelinadigan hayotga havf soluvchi omillarni kamaytirish, og‘riq va boshqa alomatlarini samarali davolash, kasallikning erta bosqichlarini aniqlash va unga baho berish kabi chora-tadbirlar ishlab chiqilgan [55;951-b, 91;1033-1041b]. Ilgari TPY faqatgina onkologik kasalliklari mavjud bemorlarga ko‘rsatilishi haqida ishonchli ma’lumotlar mavjud edi. Oxirgi o‘n yillikda Rossiyada TPY o‘tkazish bo‘yicha faol izlanishlar olib borilib, uni optimallashtirish [80;917-924b, 160;991-999-b], shuningdek, onkologik kasalligi mavjud bemorlar uchun ham yordam ko‘rsatish tizimi hududlarda mustahkamlanib borilmoqda [71, 85;4152-b]. HNKda TPY onkologik kasallikka nisbatan farqli ravishda tashkil etiladi [70;118-130-b,160;991-999-b]. HNKda o‘tkaziladigan TPY keng spektrli ta’sirga ega bo‘lib, og‘riq sindromi, tortishish, krampi, emotsional labillik, xavotir va depressiya, uyqu buzilishi, qabziyatni bartaraf etish, disfagiya va oziqlanishning etarli emasligini korreksiyalash; gipoventilatsiya alomatlarini korreksiyalash; yotoq yaralar, kontrakturalar profilaktikasi; nutq faoliyati buzilganda muqobil muloqot vositalarini jalb qilish, shuningdek, harakat faoliyati buzilganda adaptatsion uskunalardan foydalanib bemor holatini yaxshilash kabi tadbirlar amalga oshiriladi.

Dunyoda HNKda yordam ko‘rsatish bo‘yicha yagona model ishlab chiqilmagan bo‘lib, ba’zi mamlakatlarda asosiy tibbiy yordam bemorlarga ambulator darajada ko‘rsatiladi. Keyinchlaik esa bu bemorlar respirator markazlarga jo‘natiladi. Boshqa davlatda esa bemorlar HNKda yordam ko‘rsatiladigan maxsus markazlarda respirator yordam bilan nazorat qilinadi. Yevropa nevrologlar federatsiyasi tavsiyanomasiga ko‘ra, HNK bilan og‘riq bemorlarga yordam ko‘rsatish tizimi ko‘p tarqmoqli (nevrolog, palliativ yordam ko‘rsatuvchi vrach,

nutrishiolog, pulmonolog, ergoterapevt, jismoniy tarbiya terapevti, logoped, hamshira va boshq.) bo'lishi va hamkorlikda amalga oshirilishi lozim [63;9-15-b,69;135-b]. Ko'pgina rivojlangan mamlakatlarda nodavlat tashkilot sektorlari (xayriya fondlari, ko'ngillilar tashkiloti) bemor va uning yaqinlariga beminnat yordam ko'rsatib kelishmoqda. Bunday tashkilotlar bemorlarni davlat tomonidan olinayotgan moddiy yordamga qo'shimcha tarzda qo'llab-quvvatlaydilar. Rossiyada bunday ko'p tarqmoqli xayriya fondi ilk marta «Hozir yasha» nomi bilan tashkil etilgan [14;89-92-b, 90;119-129-b]. Bunday maxsus yordam ko'rsatilishi natijasida standart ambulator yordam ko'rsatilganlarga qaraganda bemorlarning hayot sifati sezilarli darajada ijobiy tomonga o'zgarganligi aniqlandi.

Bundan tashqari, izlanishlarda ko'p tarqmoqli tibbiy brigada tomonidan ko'rilgan chora-tadbirlar natijasida bemorlar hayot davomiyligi 7,5 oyga uzayganligi ham yana bir o'z isbotini topdi [80;917-924-b, 97;495-494-b]. Bu NIO'Vdan foydalanish natijasida kuzatilgan ijobiy natija ekanligi muhokamalarga sabab bo'ldi [45;1371-1375-b, 90;119-129-b]. Sankt-Peterburglik O.I. Samoshkin izlanishlari natijasi o'laroq yuqorida ko'rsatilgan yordam hajmi etarli emasligi o'rganib chiqildi [39, 41, 90;119-129-b].

Kasallikni fetal holatga olib keluvchi nafas etishmovchiligi hamda disfagiya mutaxassislardan juda katta kuch va mehnat talab etadi. Bunda bemorlarda reflektor yutinish buzilib, og'iz bo'shlig'ida juda ko'p miqdorda so'lak to'planadi. Sialoreya holati og'iz bo'shlig'i infeksiyasiga sabab bo'luvchi omil bo'lib, bu holat nuqt faoliyati buzlishini yanada chuqurlashtiradi, odamlar orasida noqulaylik hissini tug'dirishi bilan emotsional-ruhiy zo'riqishga sabab bo'ladi. Tritsiklik antidepressantlar (amitriptilin, imipramin) o'zining xolinoblokator ta'siri tufayli so'lak ajralishini nazorat qiluvchi preparat sifatida qo'llaniladi. Bu preparatlarga qarshi ko'rsatma bo'lgan taqdirda transdermal tizim yoki A tipli botulotoksin inyeksiya ko'rinishidagi skopolamin qo'llaniladi.

Disfagiya ovqatni o'tirgan holda iste'mol qilish, qattiq, tolali mahsulotlar iste'molini cheklash tavsiya etiladi. Logoped ovqatlanish paytida tana va boshning holatini korreksiyalash, agar luqma shakllanishi buzilgan bo'lsa, og'iz bo'shlig'ini

samarali tozalash maqsadida boshni orqaga egish bo'yicha tavsiyalar berishi mumkin [88;601-b, 93;2476–2483-b]. Ertalabki nonushtada kaloriyali mahsulotlar qabul qilgan holda bir kunda 5–6 marta oz-oz miqdorda ovqatlanish buyuriladi. Agar suyuqlikni yutish qiyin bo'lsa, unda kisel ko'rinishida qabul qilish tavsiya etiladi. Tanlangan konsistensiya xavfsizlik mezoni aspiratsiya belgilarining mavjud emasligi, og'iz bo'shlig'i va halqumda ovqat qoldig'i yo'qligi, kerakli miqdorda ovqatni qabul qilganda charchab qolish belgilari bo'lmasligi bilan izohlanadi.

Adabiyotlardagi ma'lumotlarda HNK bo'yicha so'rovnomalarda aniqlangan depressiyaning uchrashi asli depressiya holati bilan bog'liq emasligi keltirib o'tilgan [66;68-b, 98;682–691-b]. HNKda sezgi sferasi o'zgarishsiz bo'lishini inobatga olgan holda og'riq sindromlariga unchalik katta e'tibor qaratilmagan. Biroq, ko'plab mualliflarning ta'kidlashicha, og'riq eng ko'p kuzatiladigan alomat bo'lib, 15% dan [45;1371–1375-b, 96] 85% gacha bemorlarda kuzatiladi [92;1567–1586-b, 113;2489–2502-b]. Og'riq sindromi 44–55% hollarda krampi, spastik holat hamda to'liq harakatsizlikda kuzatilishi mumkin [41, 58]. Og'riq sindromi avvalboshda ijtimoiy dezadaptatsiyalanuvchi holatlar bilan birga bemorning hayot sifatini yomonlashtirib, depressiya chaqirishi mumkin [41, 56;349-360-b]. Ayni paytda og'riqning paydo bo'lishi va rivojlanish mexanizmlari, kasallikning shakli, og'irligi, bemorning yoshi va jinsi, kasallik va uning bosqichi o'rtasidagi bog'liqlik bo'yicha yagona fikr mavjud emas [77, 95].

Kokranovski sharhlarida ham HNKda kechadigan og'riqni davolashda etarli samara beruvchi davo usuli ishlab chiqilmagani keltirib o'tilgan [56;349-360-b, 77]. Shuning uchun bemorlarda kuzatiladigan og'riq sindromini davolash TPY tavsiyalariga asosan olib boriladi [54;45–54-b, 77, 95].

Bir necha yillar oldin mushaklar falajligi hamda atrofiyasi jismoniy yuklama natijasida ularning keragidan ortiq zo'riqishi hisobiga kelib chiqadi, degan nazariya mavjud bo'lgan [77]. Biroq keyinchalik izlanuvchilar bu yuklamalar berilmasligi hisobiga ishlamagan mushaklar atrofiyaga uchrashi haqidagi xulosaga keldilar. Bundan tashqari, mushak tarangligi va bo'g'imlar harakati cheklanishi ham harakat sferasidagi buzilishlarga olib kelishi aniqlandi. Kokreyn sharhi ma'lumotlariga

ko'ra, muntazam jismoniy mashqlar bilan shug'ullanganda (haftada 3 marotaba) ALS FRS-R shkalasi bo'yicha funksional etishmovchilik juda sekin rivojlanishi aniqlangan [95].

Yaqin yillardagi izlanishlar shuni ko'rsatdiki, HNKda jismoniy terapiya tufayli kasallik avj olib borishiga qaramay bemorlarning kayfiyati, hayot sifati va harakatida ijobiy o'zgarishlar kuzatildi [56;349-360-b]. HNKda nutq buzilishlari taxminan 75–80% bemorlarda uchrashi kuzatilib [95, 77], 27% hollarda kasallikning dastlabki belgisi sifatida namoyon bo'lgan. Dastlab bu o'zgarishlar nutqning sekinlashishi keyinchalik harf va so'zlarni talaffuz qilish qiyinligi bilan kechadi. Ko'p bemorlarda bu holat anartriya yoki bemorning yaqinlari va qarovchilari bilan umuman muloqotga kirisha olmasligi bilan namoyon bo'ladi. Bunday vaziyatda mutaxassislar bemor bilan muloqotga kirishish imkoniga ega bo'lmaydilar, bu esa davolash jarayoni, bemorning o'zini qanday his qilayotgani haqida etarlicha ma'lumot olishda qiyinchiliklariga sabab bo'ladi. Nutqning buzilishi bemorning jamiyatdan uzilib qolishi, ruhiy siqilishiga olib keladi. Nutqdagi o'zgarishlar bemor o'ziga beradigan e'tiborning susayishiga ham ta'sir ko'rsatadi [54; 45–54-b]. Og'iz bo'shlig'i va halqum sohasida o'tkazilgan logopedik mashqlar dizartriya bilan kechadigan boshqa kasalliklar (masalan, o'tkir bosh miya qon aylanishi buzilishi) singari HNKda ham o'z samarasini ko'rsatmagan [77, 95]. Nutq buzilishlarida muloqotni yaxshilash maqsadida, yuqorida aytilgandek, muqobil muloqot vositalardan foydalaniladi [54; 45–54-b, 56;349-360-b].

Palliativ yordam bemor shaxsiyatini hurmat qilgan holda kasallikning barcha bosqichlarida olib borilishi kerak. Kasallikning so'nggi bosqichlarida bemorni parvarishlash jarayonida uning xohishlarini inobatga olgan holda unga nisbatan erkinlik berilishi bemorning avtonomiyasi saqlanib qolishiga ijobiy ta'sir etib, qo'rqinch hissining kamayishiga olib keladi. Kasallikning zo'rayib borishi davrida bemor va tibbiy xodim o'rtasidagi ishonchni mustahkamlash uchun muntazam ravishda dinamik kuzatuv hamda tibbiy-ijtimoiy patronaj xizmatini faol yo'lga qo'yish lozim.

## **II BOB. TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI**

### **§ 2.1. Amaliy qism.**

#### **Klinik-nevrologik tekshiruv usullari**

Klinik-nevrologik tekshiruv usuli ikki marotaba amalga oshirildi: tadqiqotga jalb qilingan payt (1-ko‘rik) va dinamikada 6 oydan keyin (2-ko‘rik). Ushbu usul ko‘rik paytida bemor shikoyatlarini yig‘ish, kasallik anamnezi, oilaviy anamnez, nevrologik holat hamda klinik ko‘rinishni baholashni o‘z ichiga oldi.

Har bir bemorning shaxsiy anketasi antropometrik ma‘lumotlar (bo‘y, kasallikkacha va tekshiruv paytidagi tana vazni), tashxis qo‘yish vaqtida bemor yoshi, kasallikning ilk belgilari namoyon bo‘lgan vaqt, tashxis qo‘yilgan sana, HNK shakli. Tana vazni yoshiga nisbatan kam bo‘lgan holatda tana vaznining (kg) bo‘yga nisbati ( $m^2$ ) orqali aniqlanadigan tana vazni indeksidan (TVI) foydalanildi.

Nevrologik holatni tekshirishda standart usullardan foydalanildi. Bemorlarning funksional holatini baholashda HNKda ko‘rib chiqilgan ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R (revised version May, 2015) shkalasi qo‘llanildi. Ballar maksimal yig‘indisi – 48 bo‘lib, bu bemorning to‘liq funksional holatdiligini anglatadi, minimal ball esa – 0 ga teng bo‘lib, bemorda maksimal funksional etishmovchilik mavjudligini anglatadi.

YAS bilan og‘rigan bemorlarda affektiv holat xavotir va depressiya holatlariga o‘xshash belgilar bilan asoratlanishi mumkinligi aniqlandi. Masalan, tana vaznining progressiv kamayishi, ishtaha pasayishi, holsizlikning ortishi, umumiy quvvatsizlik, uyquning buzilishi kabi o‘zgarishlar affektiv holat natijasi bo‘lishi mumkin (2-ilova). HADS xavotir va depressiyani aniqlovchi ikkita turdagi shkalani o‘z ichiga olib, ularning har biri 7 ta banddan iborat (3-ilova). Belgilarning mavjudligi yig‘indisi 0 dan 21 ballgacha. Har bir shkaladagi 8 dan 10 gacha bo‘lgan ballar yig‘indisi xavotir va depressiya mavjudligi chegarasini bildiradi. Klinik xavotir va / yoki depressiya mavjudligi 11 dan 21 gacha bo‘lgan ballar oralig‘ida aniqlanadi.

Harakat yo‘llari zaralanishi belgilari darajasi Hillel shkalasi bo‘yicha 20 dan 2 ballgacha, bunda 20 ball – normal harakat, 1 ball esa falajlikni anglatadi.

Tadqiqotga kiritilmagan bemorlar:

- invaziv yoki noinvaziv mexanik ventilatsiyaga bog‘liqlik joyi bo‘lsa (uyqu apnoyesi, havo yo‘lining doimiy ijobiy bosimi bundan mustasno);

- jiddiy yoki nostabil kasalliklar, shu jumladan, yurak-qon tomir, jigar, buyrak, oshqozon-ichak, nafas olish, endokrin, nevrologik (HNKdan tashqari), ruhiy, yuqumli, immunologik yoki gematologik kasalliklar mavjud bo‘lib, ushbu tadqiqotda tahlil xavfsizligi va farmakologik ta’sirga xalaqit bersa;

- kutilayotgan hayot davomiyligi <1 yil bo‘lsa;

- anamnezida oxirgi 5 yil ichida jiddiy infeksiyon kasalliklar, uzoq muddatli ongning buzilishiga olib keladigan bosh miya yoki bosh kosasi travmalari mavjud bo‘lsa;

- oxirgi 5 yil oralig‘ida birlamchi yoki qaytalanuvchi xavfli o‘sma kasalliklari mavjud bo‘lsa;

- 1 yil davomida tranzitor ishemik xuruj yoki insult yoki istalgan noaniq etiologiyali hushni yo‘qotish bilan kechadigan kasalliklar mavjud bo‘lsa;

- nostabil stenokardiya, miokard infarkt, surunkali yurak yetishmovchiligi yoki tadqiqotgacha 1 yil davomida anamnezida yurak o‘tkazuvchanligining klinik buzilishi belgilari mavjud bo‘lsa;

- tadqiqotgacha bo‘lgan 12 hafta ichida istalgan jiddiy operatsiya turi yoki travma hamda tadqiqot paytidagi rejalashtirilgan operatsiya turlari mavjud bo‘lsa;

- boshqa tadqiq qilinyotgan dori vositalarini qabul qilgan bo‘lsa yoki 30 kun ichida yoki tadqiq qilinyotgan dorining yarim chiqarilish 5 ta davri (agar ma’lum bo‘lsa) mobaynida istalgan klinik tadqiqotda qatnashgan bo‘lsa.

HNKning zo‘rayib borish tezligini aniqlash uchun kasallikning kechishi tahlil qilindi. Kasallikning birinchi belgilari spinal shaklida mushak holsizligi yoki mushak atrofiyasining ko‘rinishi va bulbar shaklida nutq va yutinish buzilishining belgilarini o‘z ichiga oldi. Kasallikning ilk belgilari sifatida fassikulatsiya hamda krampilar hisobga olinmadi. Kasallikning rivojlanish sur’ati quyidagi formula asosida hisoblandi:

(ALS FRS-R ko‘rik paytida 48 ball)

(oylar davomida kasallikning kechishi)

Kasallikning sekin kechish sur'ati 0,45 dan kam, tez kechishi 0,45 dan 0,54 gacha, o'ta tez kechishi 0,54 dan yuqori (Kolind S. et al., 2013).

## § 2.2. Instrumental tekshiruv usullari

Tadqiqotning лунштпш bosqichida bemorlarga ENMG va MRT kabi neyrofiziologik hamda neyrovizualizatsion usullardan foydalanildi.

ENMG tekshiruvi qayta ko'rib chiqilgan El-Eskorial mezoni (2015) tavsiyasiga ko'ra barcha bemorlarda tashxisni tasdiqlash maqsadida o'tkazildi. Tekshiruv dalolatnomasi bo'yicha bemorlarda 3 sohali EMG (bo'yin, tana yuqori va pastki qismi), amplituda balandligi o'lchovi, harakat birligi potentsiali (HBP) uzunligi va dennervatsiya-reinnervatsiya jarayoni bosqichi, o'rta son va boldir harakat va sezgi nervlari o'tkazuvchanligini tekshiruvchi ikki tomonlama stimulatsion elektroneyrografiya o'tkazildi. Shuningdek, o'rta son nervlari stimulatsiyasi natijasida olingan F-javob ham tekshirildi. Tashxislash Lambert mezonlariga asosan o'tkazildi. Orqa miya segmentar va segment usti tuzilmalarning funksional holatini aniqlashtirish uchun ENMG tekshiruv dasturi N-refleks parametrlarini baholashni o'z ichiga oldi.

*Stimulatsion ENMG.* Tekshiruv barcha bemorlarda 2 tomonlama standart usul yordamida harakat qismining *n.medianus*, *n.ulnaris*, *n.peroneus*, *n. tibialis*, shuningdek, sensor qismining *n.medianus*, *n.ulnaris*, *n.peroneus superficialis*, *n. suralis* holatini aniqlash uchun o'tkazildi. Bunda quyidagi jihatlarga baho berildi:

1. Distal nuqtadan berilgan stimulatsiyaga javoban M-javob amplitudasi (mV): *n.medianus* uchun bosh barmoqni yozuvchi mushak; *n.ulnaris* uchun kichik barmoqni yozuvchi mushak; *n.peroneus communis* uchun barcha bukiluvchi barmoqlar mushagi; *n.tibialis* uchun oyoq barmog'ini yozuvchi mushaklarda aniqlandi. Amplitudani o'lchash maqsadida manfiy javob fazasi qo'llanildi.

2. Distal M-javobning latentligi (ms).

3. Distal sohalarda harakat tolalari bo'ylab qo'zg'alishning tarqalish tezligi ahamiyati (QTT) (m/s).

4. R.Olney xalqaro mezonni bo'yicha qo'zg'alish o'tkazilishidagi mavjud bloklar tashxisoti [98] – distal qismga nisbatan proksimal javobning salbiy pik maydoni nerv segmenti uzunligidan 50% ga pasayib ketmasligi lozim (o'rta, tirsak va boldir nervlari).

N/M koeffitsiyenti va N-refleksni tiklash egri chiziq davrlarining parametrlari tahlil qilindi.

M-javob – mushakning qo'zg'atilgan potentsiali, bu nervning elektr stimulatsiyasiga javoban mushak HBning umumiy sinxron ajralishi. Supramaksimal stimulatsiya bilan olingan M-javobning maksimal amplitudasi MUning umumiy javobini aks ettiradi.

M-javobning minimal amplitudasi alohida HB javobini aks ettiruvchi minimal stimulatsiya bilan olinadi. Maksimal va minimal amplitudalar millivoltlarda (mV) o'lchanadi.

M-javobning davomiyligi millisekundlarda (ms) impulsning asosiy chiziqdan birinchi ketishidan uning oxiridagi bazaga qaytishigacha bo'lgan vaqt sifatida aniqlanadi. Amaldagi MUning soni quyidagi formula bo'yicha hisoblanadi:

$$n=A/a,$$

Bu erda n – mushakdagi MU soni, A – M-javobning maksimal amplitudasi, a – M-javobning minimal amplitudasi.

Shuningdek, barcha bemorlar standart pasayish testidan o'tdilar: supramaksimal elektr impulslarining 5 ta ketma-ket seriyasi, intensivlik, har bir seriyada 3/s chastotada ta'minlangan 5 ta impuls. Dekrement testi nerv-mushak uzatilishining ishonchliligini baholadi. Patologik yoki chegaraviy o'zgarishlar mavjud bo'lganda, tetanizatsiya bilan qo'shimcha test o'tkazildi: yuqori chastotali (50/s) stimulatsiya supramaksimal elektr impulslari, seriyaning davomiyligi 4 s.

ENMG-tekshiruvi o'tkazilishi uchun xalqaro normativ ko'rsatkichlariga asosan tana harorati 34–35S° atrofida bo'lishi lozim. Asosiy hamda qiyosiy guruh bemorlarida tirsak nervining o'rta nervga nisbatan M-javob amplitudasi o'rtasidagi nisbat aniqlandi. Bunda asosiy urg'u kichik yoshli bemorlardagi o'zgarishlarga

qaratildi. Bunday holatlarda tirsak hamda o'рта nerv bo'ylab impuls o'tkazilishi hamda M-javob amplitudasi pasayganligi aniqlandi.

*Ignali ENMG.* Tekshiruv tananing proksimal hamda distal qism mushaklari – 1-suyaklararo va deltasimon, sonning old katta mushagi hamda 4 boshli mushaklarda olib borildi. HBPni baholashda yoshga xos normativlarga asoslanib o'rtacha davomiylik aniqlandi (+/- 12% yoshga nisbatan), o'rtacha (norma <700mV) va maksimal (norma <1500mV) amplituda, shuningdek, bo'shahsgan mushaklardagi spontan faollik ham tekshirildi. Yaqqol namoyon bo'lgan fibrillatsiya potentsiallari yig'indisi, musbat o'tkir to'lqinlar (MO'T) engil, o'рта hamda yaqqol namoyon bo'luvchi darajalarga ajratildi.

Bu usul quyidagilar uchun foydalidir:

Orqa miya shikastlanishlari. Tekshiruv paytida elektrodlar qo'yilganda mushak tolalari tartibsiz qisqaradi.

Mushakning o'ziga shikast yetkazish. Mutaxassis mushakning aniq qayerda kerakli darajada ishlamayotganini tezda aniqlay oladi.

Kombinatsiyalangan tadqiqotlar ham o'tkaziladi. Bular elektrodni teri yuzasiga qo'yish va ularni to'g'ridan-to'g'ri mushaklarga kiritishni o'z ichiga oladi.

*MRT tekshiruv usuli* asosiy vazifasi YASni bevosita tasdiqlash emas, balki: boshqa o'xshash nevrologik kasalliklarni (masalan, omurtqa shikastlari, miyadagi o'simtalar, tarqoq skleroz) chiqarib tashlash (qiyosiy tashxis); miya va spinal tuzilishlarda YASga xos o'zgarishlarni aniqlash.

Ushbu kasallikda MRTda ko'riladigan asosiy o'zgarishlar:

-Miyaga po'stlog'ining harakat zonalarida o'zgarishlar

Bu o'zgarishlar o'рта harakat neyronlari (upper motor neurons) degradatsiyasini ko'r

-Kortikospinal yo'llardagi o'zgarishlar:

Kortikospinal yo'l — bu harakat impulslarini qorteksdan spinal neyronlarga uzatuvchi asosiy yo'l. T2 va FLAIR rejimida bu yo'llar bo'ylab giperintensiv signallar (yorug' chiziqlar) ko'rilishi mumkin. Bu — demiyelinizatsiya yoki aksonal degradatsiyani ko'rsatadi.

-Spinal segmentlarda atrofiya

Spinal MRTda alfa-motor neyronlar joylashgan oldingi miya pog'onasi (anterior horn)da atrofiya va signal o'zgarishi kuzatilishi mumkin. Bu belgilar YaASning spinal shaklida ayniqsa aniq ko'rinadi.

MR skaner Siemens Magnetom Avanto, 1,5T apparatida 32 nafar bemorning bo'yin hamda bel sohalarida o'tkazildi. Ushbu usul T1 va T2 rejimda sagittal, koronar va transversal chiziqlar bo'ylab 3 mm qalinlikdagi kesimda olib borildi. Tekshiruv davomida orqa miya holati, uning hajmi va strukturasi, umurtqa kanalining ezilishi hamda nerv tuzilmalarining kompressiyasi ko'rib chiqildi. Orqa miya ishemiyasi hamda uning to'qimasi shishi hisobiga hosil bo'lgan miyelomalyatsiya o'choqlari, bo'yin sohasi tomografiyasida esa T2 rejimda giperintensiv signallar ko'rindi. Shuningdek, orqa miyada boshqa genezli o'zgarishlar (o'smalar, demiyelinizatsiyalanuvchi, neyroinfeksion va b.) inkor qilindi.

### **§ 2.3. Laborator tekshiruv usullari**

Keyingi bosqichda 92 nafar bemorda qon zardobining immunologik tekshiruvi olib borildi. Odam miyelin-assotsirlangan glikoproteini (AntiMAG IgG) antitanachalari Human Myelin-Associated Glycoprotein (MAG) ELISAKit (ABBKINE, Xitoy) to'plami yordamida immunoferment usuli orqali tekshirildi.

Miyelin assotsirlangan glikoprotein (MAG) — bu neyrogliya hujayralari (asosan oligodendrotsitlar va Shvann hujayralari) tomonidan sintezlanadigan, mielin qobig'ining muhim tarkibiy qismi bo'lgan glikoproteindir. U neyron aksonlari bilan miyelin hujayralari o'rtasidagi aloqa va signallashuvda hal qiluvchi rol o'ynaydi.

MAG asosan:

-Markaziy asab tizimi (MAT)da — oligodendrotsitlar mielin qobig'ining ichki qatlamida;

-Periferik asab tizimi (PAT)da — Shvann hujayralarining aksonga yaqin bo'lgan ichki membrana qismida joylashgan.

Bu uning asosiy vazifasi — akson bilan miyelin hujayra o'rtasidagi uzviy bog'lanishni ta'minlash ekanligini ko'rsatadi.

Ushbu hujayraning tuzilishi glikoprotein, ya'ni uglevod zanjirlari bilan bog'langan oqsil bo'lib, u immunoglobulin supertufaylasining a'zosi hisoblanadi (Ig-podob glikoprotein).

Uning asosiy vazifalari quyidagilardan iborat:

- Miyelin va akson o'rtasidagi adgeziyani ta'minlaydi. MAG akson membranasidagi maxsus retseptorlarga bog'lanib, ularni mielin bilan mustahkam bog'laydi.

- Aksonlarning tirik qolishi va barqarorligini qo'llab-quvvatlaydi. U aksonlar uchun "trofik" (ya'ni ozuqaviy va muhofazaviy) signallar beradi. MAG yetishmasa, aksonlar degradatsiyaga uchraydi. Nerv regeneratsiyasini tejaydi (boshqa so'z bilan aytganda, qayta o'sishni cheklaydi)

Bu xususiyat markaziy nerv tizimidagi aksonlarning qayta o'sishi nega sust kechishini ham tushuntiradi. MAG akson o'sish konuslariga ingibirlovchi signal yuborib, ularning ortiqcha o'sishini to'xtatadi.

- Miyelin qobig'ining barqarorligini ta'minlaydi

MAG — miyelinning ichki qatlamining struktur "qoplovchisi" bo'lib, uning buzilishi demielinizatsiyaga olib kelishi mumkin.

Ushbu hujayraning kasallik kechishidagi klinik ahamiyati asosan demiyelinizatsiya kasalliklaridavMAGga qarshi antitanachalar paydo bo'lishi ayrim periferik nevropatiyalar (ayniqsa, IgM anti-MAG nevropatiya)da uchraydi. Bu holatda immun tizimi MAGni "begona" deb qabul qilib, unga qarshi antitelo hosil qiladi — natijada miyelin qobig'i zararlanadi.

### **Nerv tiklanishining cheklanishi.**

MAG miqdori yuqori bo'lgan holatlarda aksonlarning qayta o'sishi to'xtaydi. Shu sababli, neyroregeneratsiyani faollashtirishda MAG ingibitorlari tadqiq qilinmoqda.

Har bir flakon 20 daqiqa davomida xona haroratida (+18...25°S) 0,5 ml qon zardobini kalibrli sinama bilan buferga suyultirish maqsadida joylashtirildi hamda ehtiyotkorlik bilan suyuq holatga kelgungacha ko'pik hosil qilmasdan aralashtirildi. Barcha reagentlar qo'llashdan oldin aralashtirilib xona haroratiga mos kelgunga

qadar ushlab turildi. Teshikchalar markirovkasi quyidagi usulda tuzildi va protokollashtirildi:

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> - №1 eritmaning optik zichligini o'lash;

V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> - №2 kalibrli sinama uchun №1;

S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> - №3 kalibrli sinama uchun №2;

D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> - №4 kalibrli sinama uchun №3;

E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> - №5 kalibrli sinama uchun №4;

F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> - №6 kalibrli sinama uchun №5;

G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> - №7 kalibrli sinama uchun №6;

H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> - №8 kalibrli sinama uchun №7.

Qolgan teshikchalardan sinamalardagi biomarkerlarni aniqlash uchun foydalanildi.

Teshikchalarga mos ravishda nazorat zardoblari hamda kalibrli sinamalar 20 mkl dan taqsimlab chiqildi. A<sub>1</sub> i A<sub>2</sub> dan tashqari barcha teshikchalarga 100 mkl konyugata taqsimlandi. Striplar 1 soat mobaynida 37°S haroratda 500–800 ay/daq tezlikda termostatik sheykerda inkubatsiyalandi. Inkubatsiya oxirida dekantirlash orqali teshikchalardagi suyuqlik olib tashlandi hamda teshikchalar 3 marotaba yuvib olindi. Suyuqlikning optik zichligini vertikal skanerlash 450 nm to'liq uzunligida fotometr yordamida teshikchalarda o'lchandi.

Hisoblash uchun quyidagi formuladan foydalanildi:

$$B/B_0 \times 100\%,$$

V – kalibrli yoki tekshiriluvchi sinama teshikchalardagi o'rtacha optik zichlik;

V<sub>0</sub> – kalibrli sinama teshikchalardagi o'rtacha optik zichlik qiymati «0 nmol/l».

Agar fotometr dasturi teshikchalardagi optik zichlik kattaligini hisoblay olmasa, A<sub>1</sub> i A<sub>2</sub> quyidagi formula orqali aniqlanadi:

$$(V - V_t) / (V_0 - V_t) \times 100\%$$

V<sub>t</sub> – A<sub>1</sub> va A<sub>2</sub> teshikchalar optik zichligining o'rtacha qiymati.

Kalibrli sinamalardagi biomarkerlar tarkibi optik zichlikning o'rtacha kattaligida o'lchab chiqildi. Kalibrli namunalar solingan teshikchalarda o'lchangan (Y ordinata o'qi) optik zichlik kattaliklarining o'rtacha qiymatlari trafaretida grafik

tuzish uchun olib qo'yildi (bu namunalardagi biomarker konsentratsiyasiga qarshi X ordinat o'qi). Nutqalar to'g'ri kesmalar bilan birlashtirilib, ulardan namunalarni tahlil qilish uchun foydalaniladi.

Bemorlarining o'rtacha yoshi asosiy guruhda  $50,3 \pm 1,74$ , qiyosiy guruhda  $49,9 \pm 2,1$  va nazorat guruhida  $49,1 \pm 2,07$  yoshni tashkil etdi. JSST tomonidan taklif etilgan yoshga doir tasnifga ko'ra, bemorlar quyidagi guruhlarga ajratildi (2-jadval).

### Bemorlarning yoshga qarab taqsimlanishi

Yoshga doir guruhlar toifasi	Tadqiqot guruhi					
	Asosiy guruh (n=45)		Qiyosiy guruh (n=35)		Nazorat guruhi (n=30)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
44 yoshgacha (yoshlar)	13	28,9	12	34,3	14	46,7
45–59 yosh (o'rta yoshlilar)	22	48,9	14	40	13	43,3
60–74 yosh (katta yoshlilar)	9	20	9	25,7	2	6,7
75 yosh va undan katta (qari yoshdagilar)	1	2,2	-	-	1	3,3

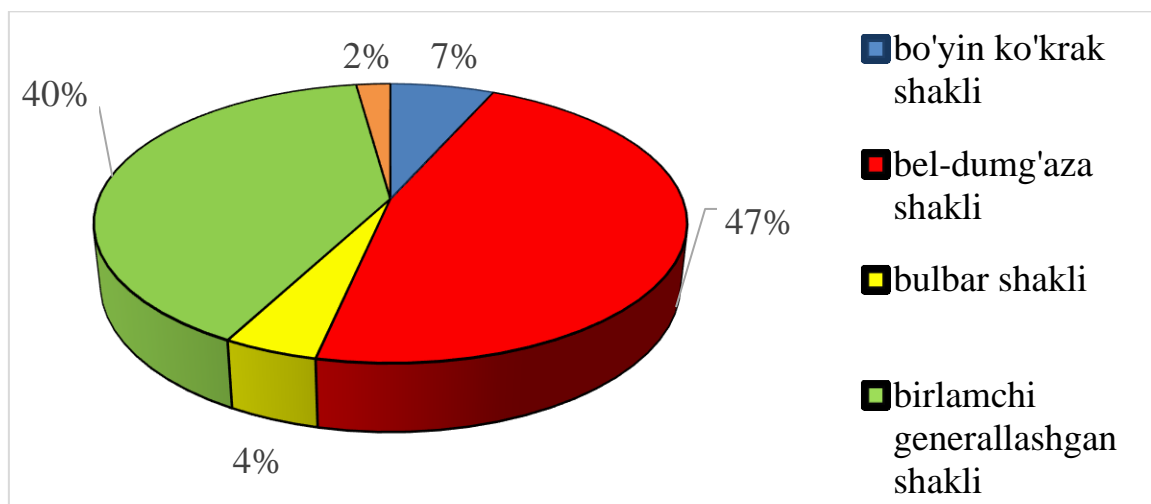
Tahlil o'tkazish natijasida asosiy hamda qiyosiy guruh bemorlarining yoshi nazorat guruhidagiga nisbatan o'rtacha (45–59) yoshni tashkil etib ( $\chi^2=6,41$ ;  $p=0,379$ ), bu ko'rsatkichlar statistik jihatdan keskin ishonchli farqni ko'rsatmadi.

Barcha tekshiriluvchi bemorlar orasida erkaklar ulushi (25; 55,6%) qiyosiy guruhdagiga (15; 42,9%) nisbatan 1,3 marta, nazorat guruhidagiga (11; 36,7%) nisbatan esa 1,5 marta ko'proq ekanligi aniqlandi. Erkak va ayollar o'zaro nisbati o'rtasida statistik jihatdan ishonchli farq kuzatilmadi ( $\chi^2=2,84$ ;  $p=0,242$ ).

Kasallikning dastlabki bosqichlarida uning turli shakllarida patologik jarayonning keyinchalik serebrospinal o'q bo'ylab tarqalishi bashoratini tasdiqlash juda muhim omil sanaladi. Asosiy guruh bemorlari orasida BDSH shakli bo'lganlar

maksimal 46,7% ni tashkil etgan bo'lsa (21 kishi), SSh shakli bemorlari esa eng kam miqdor, ya'ni 2,2% (1 kishi)ni tashkil qildi ( $\chi^2=220$ ,  $p<0,001$ ).

HNK bilan og'riqan bemorlarning kasallik shakli bo'yicha taqsimlanishi 1-diagrammada keltirilgan.



**1-diagramma. Kasallik shaklidan kelib chiqib YAS mavjud bemorlarning taqsimlanishi.**

YASning bo'yin ko'krak shakli 6,7% (3 nafar) bemorda aniqlanib, orqa miya bo'yin kengligi sohasidagi neyronlarning jarayonga qo'shilishi natijasida birlamchi mushaklar zararlanishi kuzatildi. Ushbu shakl mavjud 4,4% (2 nafar) bemorda kasallik debyuti qo'l kafti va barmoqlarida mushak holsizligi bilan kechib, bosh barmoq mushak gipotrofiyasi ko'rinishida asimmetrik rivojlandi. Kasallik boshlanishida ikki tomonlama, lekin asimmetrik ko'rinishdagi mushak holsizligi ancha kam, ya'ni 2,3% holatda (1 nafar bemor) uchradi.

Kasallik boshlanishida 21 nafar bemorda orqa miyaning bel sohasi neyronlari tomonidan innervatsiya qilingan mushaklar zararlanishi kuzatildi. Ko'p hollarda (52,4% – 11 nafar bemorda) bel-dumg'aza shaklida oyoq va qo'llarning kaftlarida asimmetrik tarzda holsizlik rivojlandi. Ushbu shakl mavjud 47,6% (10 nafar) bemorda kasallik boshlanishida ikkala oyoqda aniq asimmetriya bilan quvvatsizlik aniqlandi. Keyinchalik kasallikning rivojlanishi va qo'l-oyoqlardagi spastik-atrofik falajliklarning zo'rayib borishi bilan ilk davrdagiga nisbatan holsizlikning ustunligi kuzatildi. 37 nafar bemor (ulardan 3 nafarida bo'yin-ko'krak, 18 nafarida bel-

dumg'aza, 16 nafarida esa birlamchi generallashgan shakli qayd etilgan) qo'l-oyoqlarida holsizlik rivojlanishidan oldin fassikulatsiya mavjud bo'lib, ular jami kasallarning 82,2% ni tashkil qildi. 33,3% holatda (15 nafar bemor) mushak holsizligi bilan kechuvchi krampilar aniqlandi. Tana vaznining 6 oy davomida sababsiz kamayishi 2 nafar bo'yin ko'krak shakli (4,4%) mavjud bemorda mushak quvvatsizligacha bo'lgan bosqichda aniqlandi. Bu bemorlar bilan so'rovnoma o'tkazilganda, ularda yutinish yoki qizilo'ngachda o'zgarish kuzatilmagani aniqlandi. Shunday qilib, keltirilgan adabiyotlardagi ma'lumotlarga ko'ra, bo'yin-ko'krak va bel-dumg'aza shakli mavjud bemorlarda kasallikning boshlanishi asimmetrik kechishi adabiyotlarda keltirilgan tadqiqot natijalariga mos ravishda ko'rib chiqildi (Demeshonok V.A., 2020).

YASning bulbar shakli ilk belgilari (4,4% – 2 nafar bemorda) nutq buzilishi va disfagiya bilan namoyon bo'ldi. Kasallik boshida nutq sekinlashib, burundan chiqqan tovushdek xiralashib bordi, ba'zan esa tovush tembri hamda balandligi ham o'zgardi va nutq borgan sari pasayib, xirillashlar qo'shildi. Kasallik boshlanishida disfagiya alomati suyuq ovqatni yutish va og'iz bo'shlig'ida luqma hosil bo'lishida qiyinchilik bilan kechdi. Faol so'rovda yutingandan keyin yo'tal tutishi, tovush xirillashi va tovushning vaqtincha yo'qolib qolishi («shivirlash» tovushi, xirillash), nafasning biroz ushlanib qolishi, trapeza vaqtining uzayishi kabi o'zgarishlar haqidagi shikoyatlar aniqlandi.

Kasallikning ilk davrlarida birlamchi generallashgan shakli (40% – 18 nafar bemor) bir vaqtning o'zida serebrospinal o'qning bir necha sohalarida zararlanish belgilari bilan namoyon bo'ldi. Kasallikning bu turida bemorlar qo'l va oyoqlarning distal qismida harakat cheklangani, holsizlik, quvvatsizlik, qo'llarni bukishga qiyinchilik sezgani haqida shikoyat qildilar.

YASning serebral shakli 42 yoshida kasallangan faqatgina 1 nafar bemorda aniqlanib, unda disfoniya, keyinchalik uzun so'zlarni talaffuz qilishda nutq sekinlashishi bilan kechgan dizartriya belgilari kuzatildi. Bir yil o'tib, asosan ertalab kuzatiladigan o'ng qo'l quvvatsizligi belgisi qo'shildi. 1,5 yildan keyin esa tez charchash, emotsional labillik, nazorat qilib bo'lmaydigan vaqti-vaqti bilan

uchraydigan yig'ri, zo'rayib boruvchi nutq buzlishi belgilari ham qo'shilib bordi. 2,5 yil o'tib suyuq ovqatni yutish qiyinchiligi bilan kuzatiladigan disfagiya belgisi jarayonga qo'shildi. Bemorning nevrologik statusi qayd etilgan tibbiy hujjatga ko'ra, markaziy harakat neyronining zararlanish belgilari: pay reflekslarining o'ng qo'lda oshganligi, oyoq va qo'lda patologik reflekslarning aniqlanishi (Rosollimo, Babinskiy), og'zaki avtomatizm belgilari, o'ng qo'l va oyoq mushak tonusining ortishi hamda mushak kuchining 4 ballga o'zgarishi kabi belgilar ko'proq aniqlandi. O'tkazilgan nevrologik ko'rikdan so'ng bemorga ushbu tashxis qo'yildi. Kasallik boshlanishidan 2 yil o'tib, chap qo'lda holsizlik va quvvatsizlik boshlandi. Mushak fassikulatsiyasi hamda til fibrillatsiyasi kuzatilmadi. Tadqiqot tugashi arafasida kasallik rivojlanganiga 4 yil bo'lgan edi.

Nevrologik statusda bemorlarning barchasida chuqur reflekslar jonlangani aniqlanmadi. Generallashtirilgan fassikulatsiya deyarli hamma bemorlarda kuzatildi. Markaziy harakat neyronining zararlanish belgilari bemorlarni kuzatish davrida uchramadi, faqatgina 2 nafar bemorda kasallikning kech bosqichlarida (4–5 yildan so'ng) psevdobulbar sindrom ko'rinishida paydo bo'ldi. Nafas mushaklari holsizligi kasallikning turli bosqichlarida namoyon bo'ldi. Patologik reflekslar (Rosollimo, Babinskiy) 38 nafar (84,4%) bemorda uchradi. Deyarli hamma bemorda (100%) mushak gipo va atrofiyalari rivojlandi. Normal fiziologik reflekslar (AR, PR, BP, TR) 82,2% hollarda yaqqol oshganligi kuzatildi. 18 nafar (85,7%) bemorda BDSH bilan chuqur sezgi buzilishlari aniqlandi.

YASning turli shakllari kasallikning turli bosqichlarida tashxislandi. BDSH va BSh bilan og'rigan bemorlarda ilk alomatlar paydo bo'lib, kasallikning tasdiqlanishi oralig'i 8 oyni, BKSh uchun esa bu davr 12 oyni, BDSH uchun 13, faqatgina 1 nafar bemorda kuzatilgan SSh uchun 33,6 oyni tashkil etdi.

Asosan, serebrospinal o'qning faqat bir sohasida zararlanish mavjud bo'lib, bemor statsionarga murojaat qilgan paytda kasallikka xos uzoq muddatli anamnez bo'lmaganda, differensial tashxis qo'yishda qiyinchilik sezildi.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, kasallikning tez zo'rayib borishi bilan kechadigan agressiv shakllariga (BSh va BGSh) erta muddatlarda tashxis qo'yish

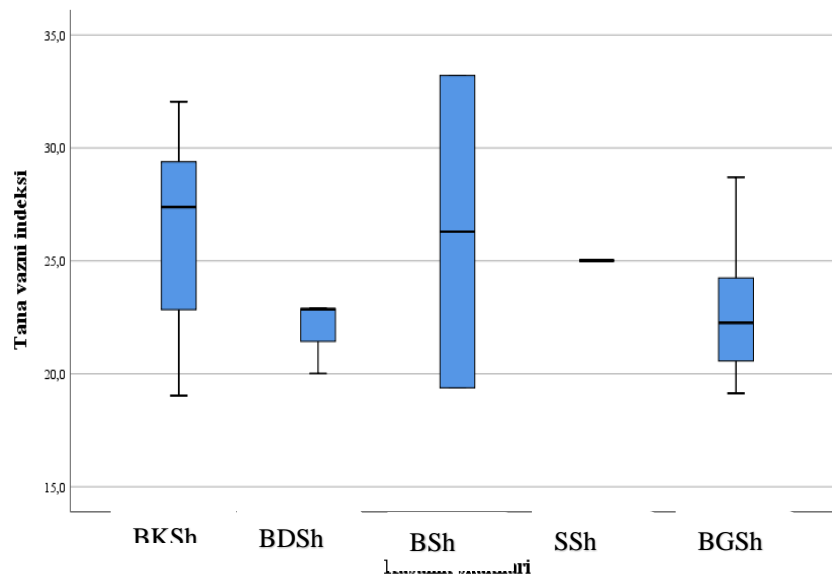
imkoni mavjud bo'ldi. Patologik jarayon sekin generallashgan holatlarda (BDSh) tashxis qo'yish HNKning boshqa shakllari bilan taqqoslaganda qiyinroq kechdi.

Bulardan tashqari, bir qator bemorlarda YAS ga xos o'zgarishlardan tashqari quyidagi klinik belgilar: sezgi buzilishlari, qo'l va oyoq mushaklaridagi og'riqlar, koordinatsiya buzilishlari, depressiya holati alomatlarini kabi alohida ajralib turadigan kasallik belgilari bilan namoyon bo'ldi.

Qiyosiy guruhdagi ko'psonli bemorlarda (n=21; 60%) kasallikning bel-dumg'aza turi aniqlandi. Barcha holatlarda kasallik bir oyoq kafti sohasida asimmetrik holsizlik bilan boshlanib, keyinchalik boshqa oyoq kaftiga ham o'tdi. Tadqiqotga kiritilgan vaqtda bel-dumg'aza shakli mavjud 16 nafar (45,7%) bemorda patologik jarayon faqat serebrospinal o'qning bel-dumg'aza darajasidagina chegaralanib qoldi. Tadqiqotga kiritish vaqtida 5 nafar (14,3%) bemor oyoqlarida gipotrofiya hamda holsizlik kuzatildi.

14 nafar (40%) bemorda kasallik bo'yin-ko'krak shakli bilan kechdi. 9 ta (25,7%) holatda esa qo'l panjasi asimmetrik holsizligi, 5 ta (14,3%) holatda qo'lning proksimal qismida asimmetrik quvvatsizlik kuzatildi. Tadqiqotga kiritish vaqtida 3 nafar (8,6%) bemorda bir vatning o'zida serebrospinal o'qning 3 ta sohasida jarayonning generallashgan kechishi kuzatildi. 8 ta (22,9%) holatda QMN zararlanishi faqat bo'yin-ko'krak shaklida, 3 ta (8,6%) holatda esa ham bo'yin-ko'krak, ham bel-dumg'aza shaklida aniqlandi.

Kasallik rivojlanishi jarayonida bemorlar tana vaznining nazorati o'tkazildi (TVI) (2-diagramma).



**2-diagramma. YAS shakliga ko‘ra bemorlar tana vazni indeksining o‘rtacha ko‘rsatkichi.**

Bo‘yin-ko‘krak shaklida tana vazni indeksi  $21,9 \pm 0,96 \text{ kg/m}^2$  ni, bel-dumg‘aza shaklida –  $22,9 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$  ni, bulbar shaklida esa –  $21,3 \pm 6,9 \text{ kg/m}^2$  ni, birlamchi generallashgan shakli–  $23,1 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$  ni hamda serebral shaklida –  $24,1 \text{ kg/m}^2$  ni tashkil qilib, bu ko‘rsatkichlar YAS klinik shakllari ( $\chi^2=180$ ;  $p=0,402$ ) kabi katta farqqa ega bo‘lmadi. TVIning asosiy guruhdagi ko‘rsatkichlarini qiyosiy guruhdagi ( $25,9 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$ ) bilan solishtirganda statistik jihatdan ishonchli natijalar ( $\chi^2=77,9$ ;  $p=0,016$ ) aniqlandi. Bu natijalar shuni ko‘rsatadiki, yuqori tana vazni indeksi yoki yoshi o‘tgan sari to‘plangan ortiqcha tana vazni YAS rivojlanish ehtimolini kamaytirishi isbotlandi.

### **III.BOB. HARAKAT NEYRONI KASALLIGIDA BEMORLAR FUNKSIONAL HOLATINING O‘ZIGA XOSLIGI**

Tadqiqot davomida bemorlarning funksional, neyropsixologik holati va piramid yo‘llari zararlanishi ALS FRS-R, HADS hamda Hillel shkalalari yordamida baholandi:

#### **Funksional holatni ALS-FRS-R shkalasi yordamida baholash**

ALSFRS shkalasi YASda kasallik kechishini kuzatishning asosiy ob‘yektiv mezoni hisoblanadi.

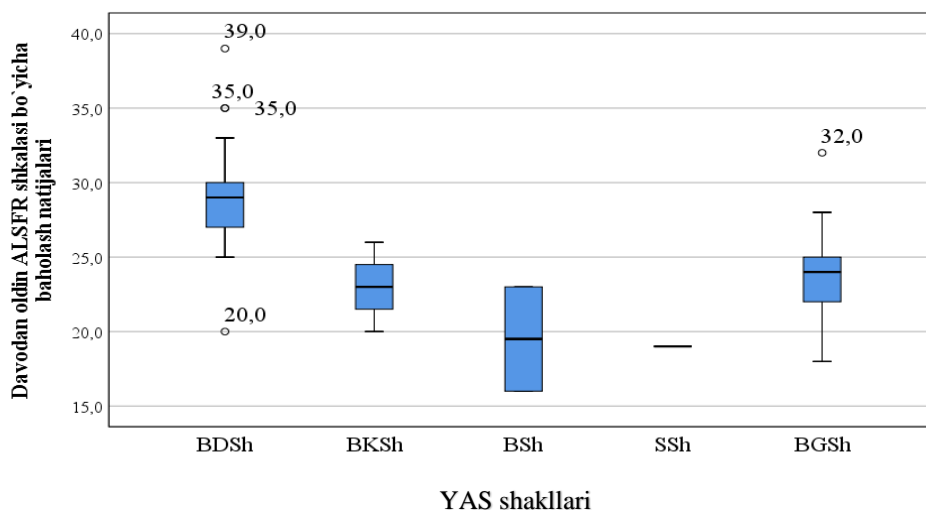
U quyidagi jihatlarda muhim:

1. Kasallik dinamikasini baholash – bemorning funksional holati qanchalik tez yomonlashayotganini aniqlaydi.
2. Davolash samaradorligini o‘lchash – masalan, Edaravon yoki Riluzol kabi preparatlar ta’sirini baholashda ishlatiladi.
3. Reabilitatsiya va parvarish rejasini tuzish – bemor mustaqillik darajasiga qarab tibbiy yordam miqdori belgilanadi.
4. Ilmiy tadqiqotlarda mezon sifatida – klinik sinovlarda universal o‘lchov sifatida ishlatiladi.

Ushbu shkalaning klinik amaliyotidagi ahamiyati quyidagilar:

- ALSFRS yordamida shifokor kasallikning progres sur’atini aniqlaydi (odatda oyiga o‘rtacha 0,9–1 ballga kamayish).
- Ballar dinamikasini tahlil qilib, davo samaradorligini baholash va terapevtik strategiyani o‘zgartirish mumkin.
- Shuningdek, bu shkala bemor hayot sifatining ob’yektiv ko‘rsatkichi sifatida ham xizmat qiladi.

Funksional holatni baholashda ALS FRS-R shkalasini qo‘llash HNKning turli shakllarida statistik ahamiyati turlicha bo‘lgan natijalarni ko‘rsatdi. Dastlabki ko‘rikda bel-dumg‘aza shaklining o‘rtacha ko‘rsatkichi  $29,1 \pm 0,9$  ballni (95% IO 27,3–31,1) tashkil qildi, bo‘yin-ko‘krak shakliniki  $23 \pm 1,7$  ball (95% IO 15,5–30,4), bulbar shakliniki  $19,5 \pm 3,5$  ball (95% IO 4,9–63,9) va birlamchi generallshgan shakliniki esa  $23,8 \pm 0,8$  ballni (95% IO 22,1–25,4) ko‘rsatdi. Keltirilgan natijalarning statistik ahamiyati  $\chi^2=102,1$ ;  $p=0,002$  ga teng bo‘ldi (3-diagramma).



### **3-diagramma. YASda bemorlar kasallik shakliga ko‘ra ajratilgan guruhlarda ALS FRS-R shkalasi bo‘yicha ballarning o‘rtacha ko‘rsatkichi.**

ALSFRS (funktional reyting shkalasi) yon amiotrofik sklerozda kasallikning og‘irligi, rivojlanish tezligi va davolash samaradorligini baholashda muhim diagnostik vosita hisoblanadi. U klinik amaliyot va ilmiy tadqiqotlarda asosiy baholash mezoni sifatida keng qo‘llanadi hamda bemorning funksional mustaqillik darajasini aniqlash orqali kompleks davolash va rehabilitatsiya rejasini optimallashtirishga yordam beradi.

Olingan ma’lumotlarga asoslanib aytish mumkinki, serebrospinal o‘q bo‘ylab funksional yetishmovchilik hamda turli fenotipik xususiyatlarga ega bemorlarda ALS FRS-R shkalasining ballar yig‘indisi turli darajada pasaygan.

#### **§ 3.1. HADS shkalasi bo‘yicha xavotirlik va depressiya darajalarini aniqlash**

Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, YAS bilan og‘rigan bemorlarning 40–60% da depressiya yoki tashvish belgilarini kuzatish mumkin. Bu holatlarda bemorlarda kasallikka moslashishni qiyinlashtiradi, davolanishga motivatsiyani kamaytiradi, hayot sifatini yomonlashtiradi.

HADS shkalasi bu holatlarni erta aniqlash imkonini beradi va shifokorlarga psixoterapiya, farmakoterapiya (masalan, antidepressantlar) yoki psixososial qo‘llab-quvvatlash choralarini o‘z vaqtida qo‘llashga yordam beradi.

HADS shkalasi yon amiotrofik sklerozda bemorlarning ruhiy holatini baholashda ishonchli, qulay va samarali vosita bo‘lib, tashvish va depressiya

darajasini aniqlash orqali kompleks davolashning psixologik yo‘nalishini to‘g‘ri rejalashtirish imkonini beradi. Bu esa bemor hayot sifatini yaxshilashda muhim ahamiyatga ega.

YAS bilan og‘rigan bemorlarda affektiv holat xavotirlik va depressiya holatlariga o‘xshash belgilar bilan asoratlanishi mumkinligi aniqlandi. Masalan, tana vaznining progressiv kamayishi, ishtaha pasayishi, holsizlikning ortishi, umumiy quvvatsizlik, uyquning buzilishi kabi o‘zgarishlar affektiv holat natijasi bo‘lishi mumkin.

Asosiy guruh bamorlarida HADS shkalasi bo‘yicha xavotirlik va depressiyaning darajasi aniqlanganda 40% (18 nafar) bemorda affektiv holatning struktur buzilishi sifatida xavotirning subklinik ko‘rinishi, 64,4% (29 nafar) bemorda esa subklinik depressiya holati uchradi. Klinik namoyon bo‘lgan depressiya esa 17,8% (8 nafar) bemorda aniqlandi va xuddi shu bemorlarda xavotirlik holati faqatgina 1 nafar (2,2%) bemorda aniqlandi. Xavotirlik va depressiyaning o‘rtacha ko‘rsatkichi 3-jadvalda keltirilgan.

### 3-jadval

#### YAS bilan og‘rigan bemorlarda HADS shkalasi bo‘yicha o‘rtacha ball ko‘rsatkichi

O‘rtacha ball ko‘rsatkichi (M±S)	YAS shakllari					$\chi^2$ ; p
	BKSh	BDSH	BSh	BGSh	SSh	
Depressiya	8,7±0,88	9,5±0,32	8,5±1,5	8,8±0,34	7	15,2; 0,916
Xavotirlik	6,7±0,88	7,6±0,24	6,5±1,5	7,1±0,26	6	22,3; 0,324

Xavotirlik va depressiyaning erkak va ayollar o‘rtasidagi nisbati statistik jihatdan katta farqqa ega bo‘lmadi (mos ravishda  $\chi^2=6,66$ ; p=0,247 va  $\chi^2=7,42$ ;

$p=0,284$ ). Erkaklarda xavotirlik holatining o'rtacha ko'rsatkichi  $7,48\pm 0,28$  ballni tashkil etgan bo'lsa, ayollarda esa bu o'rtacha ko'rsatkich  $7,05\pm 0,15$  ball bo'ldi. Depressiyaning erkaklardagi o'rtacha ko'rsatkichi  $9,36\pm 0,33$  ballni, ayollarda esa  $8,75\pm 0,29$  nisbatni tashkil qildi.

Bemorlarda kuzatilgan affektiv buzilishlar, so'rovnoma natijalariga ko'ra, kasallikka qo'yilgan tashxis bilan bog'liq bo'lib, uning davosi to'liq o'rganilmagani, bemorlar mehnat qilish qobiliyatini yo'qotib, o'zgalarning yordamiga muhtoj bo'lib qolishlari hamda kasallik asoratlari oxir-oqibat o'limga olib kelishi ularning ruhiy holatiga salbiy ta'sir qilishiga sabab bo'ldi. 11 nafar (24,4%) tekshirilgan bemorlar jismoniy imkoniyatlari va qarindoshlarining yordamiga qaramasdan sayrga chiqishdan bosh tortdilar, kasal ekanliklarini ayrim qarindoshlari va do'stlaridan yashirishga harakat qildilar.

Barcha bemorlarda HADS shkalasi bo'yicha xavotirlik va depressiya holati tahlil qilinganda quyidagi ko'rsatkichlar aniqlandi: YASda xavotirlik o'rtacha ko'rsatkichi  $7,29\pm 0,18$  ball, miyelopatiyada  $1,54\pm 0,25$  ball, nazorat guruhida esa  $1,13\pm 0,33$  ballni ( $\chi^2=76,75$ ;  $p<0,001$ ) tashkil etdi. HNKda depressiyaning o'rtacha ko'rsatkichi  $9,09\pm 0,23$  ball, qiyosiy guruhda  $2,77\pm 0,31$  ball, nazorat guruhida esa  $1,4\pm 0,37$  ball ( $\chi^2=76,39$ ;  $p<0,001$ ) bo'lib, bu ko'rsatkichlar statistik jihatdan ishonchli deb topildi. Natijalar YAS bilan og'riqan bemorlarda depressiya va xavotirlik darajasi bilan assotsiativ bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi.

Shunday qilib, psixologik omillar asosiy kasallik kechishini bashoratlashga salbiy ta'sir ko'rsatdi – ular palliativ va rehabilitatsiya, simptomatik terapiya choralariga muvofiqlikni kamaytirib, ijtimoiy moslashuv darajasini pasaytirdi.

### **§ 3.2. Hillel shkalasi bo'yicha piramid buzilishlarni baholash**

Keyingi o'rinda Hillel shkalasi bo'yicha harakat buzilishlarini baholash amalga oshirildi. Yon amiotrofik sklerozda bulbar simptomlar (ya'ni nutq, yutish, so'lak oqishi bilan bog'liq buzilishlar) juda tez-tez uchraydi. Bu simptomlar bemorning muloqot qilish imkoniyatini kamayishi, ovqatlanish va yutish jarayonini qiyinlashishi psixologik holat va hayot sifatiga salbiy ta'sir qilishi bilan kechadi. Shuning uchun Hillel shkalasi yordamida bu o'zgarishlar erta

bosqichda aniqlanadi va terapevtik chora-tadbirlar (logopedik, reabilitatsion yoki medikamentoz) rejalashtiriladi.

### **Hillel shkalasining tarkibi**

Hillel shkalasi odatda 0 dan 5 gacha bo'lgan ball tizimida baholanadi.

Har bir ball nutqning saqlanish darajasini bildiradi:

Ball	Baholash	Tavsif
5	Normal nutq	Hech qanday buzilish yo'q
4	Engil dizartriya	Tovush biroz buzilgan, lekin tushunarli
3	O'rtacha dizartriya	Tovushlar aniq emas, ammo gap tushuniladi
2	Og'ir dizartriya	Nutq juda qiyin tushuniladi
1	Juda og'ir dizartriya	Ayrim so'zlarga tushunarli
0	Nutq yo'q	Bemor gapira olmaydi

Shkala yordamida bulbar zararlanishning darajasi muntazam kuzatilib boriladi.

Ushbu shkalaning klinik amaliyotidagi ahamiyati quyidagilardan iborat:

- Erta tashxis: Bulbar simptomlar YASda dastlabki belgilar bo'lishi mumkin, shuning uchun Hillel shkalasi erda tashxisda muhim.
- Kasallik dinamikasi: Nutq funksiyasi qanchalik tez buzilayotganini ko'rsatadi.
- Davolash samaradorligi: Reabilitatsiya yoki Edaravon/Riluzol terapiyasining bulbar simptomlarga ta'sirini baholashda ishlatiladi.
- Muloqot rejalashtirish: Agar nutq yo'qolish xavfi bo'lsa, bemorga muloqotni osonlashtiruvchi texnologiyalar (masalan, ovoz sintezi yoki yozma aloqa vositalari) tavsiya etiladi.

hisoblanadi.

Asosiy guruhdagi BKSh mavjud 2 nafar (66,7%) bemor shikoyatiga mos ravishda ularning qo'l hamda yelka sohasi mushaklarida holsizlik va harakat chegaralanishi aniqlandi. Shuningdek, ushbu bemorlarda erkin harakatning kamaygani, tananing proksimal qismi bo'g'imlarida harakatlarning cheklangani,

o‘z-o‘zini parvarish qilish, kundalik yumushlarni bajarishida qiyinchiliklar kuzatildi.

Tadqiqotga kiritilgan vaqtda BDSH mavjud ko‘pchilik bemorlarda (76,2%) oyoqlar harakati sekinlashishi, uvishish va sanchiqlar, son mushaklari tortishishi, mushaklar atrofiyasi va fassikulatsiyasi kuzatildi.

Asosiy guruh bemorlari Hillel shkalasi bo‘yicha baholanganda 4-jadvalda keltirilgan quyidagi natijalar olindi.

#### 4-jadval

#### Hillel shkalasi bo‘yicha YAS bilan kasallangan bemorlarni o‘rtacha baholash ko‘rsatkichlari

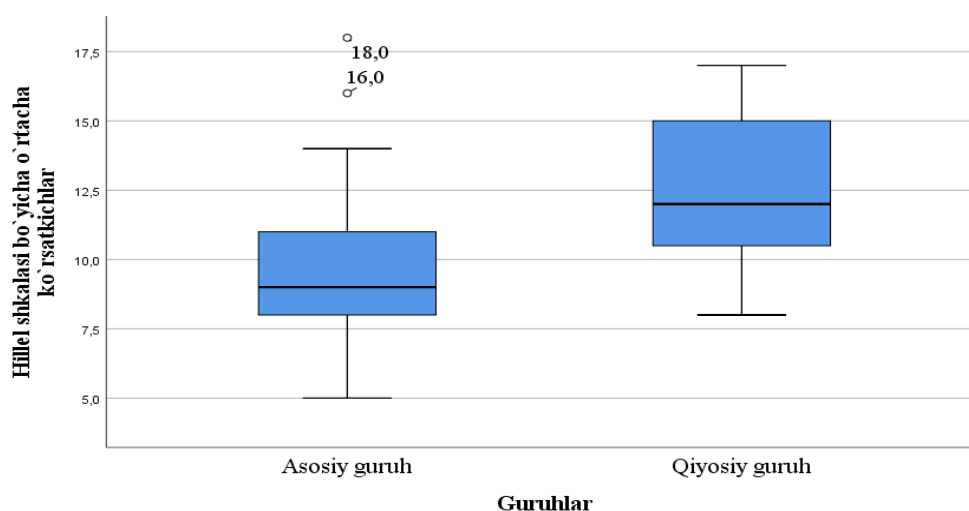
O‘rtacha ballar ko‘rsatkichi	YAS shakllari				
	BKSh	BDSH	BSh	BGSh	SSh
M±S	9,3±1,76	9±0,43	17±1,0	9,2±0,48	14
$\chi^2; p$	$\chi^2=81,6; p<0,001$				

Ushbu shkala yordamida bemorning nutq qobiliyatidagi o‘zgarishlar muntazam kuzatilib, davo va rehabilitatsiya choralari o‘z vaqtida belgilash imkoniyati yaratiladi. Shu bois, Hillel shkalasi YASda bulbar simptomlarni baholashning muhim klinik mezon sifatida keng qo‘llaniladi.

Tadqiqot natijalari solishtirilganda, Hillel shkalasi bo‘yicha asosiy guruh bemorlaridagi o‘rtacha ko‘rsatkichlar statistik jihatdan ishonchli ekanligi aniqlandi ( $\chi^2=81,6; p<0,001$ ).

Keyingi bosqichda HNK va KIM bilan og‘rigan bemorlarda Hillel shkalasi bo‘yicha o‘rtacha ko‘rsatkichlar natijalari o‘rganildi. Natijalar 4-diagrammada keltirilgan.

Tadqiqot natijalarining ko‘rsatishicha, asosiy guruhdagi bemorlarda harakat buzilishlarining rivojlanish xavfi eng yuqori bo‘lgan: Hillel shkalasi bo‘yicha 10 dan 1 ballgacha ( $9,6 \pm 0,39$ ) ( $\chi^2=26,9$ ;  $p=0,008$ ). Bu HNKning turli shakllari mavjud bemorlarni keyinchalik dinamik kuzatish va bemorlar bilan ish olib borishning samarali usuli uchun harakat buzilishlarini o‘z vaqtida aniqlash zarurligini belgilaydi.



#### 4-diagramma. Hillel shkalasi bo‘yicha bemorlarning o‘rtacha ko‘rsatkichlari.

Keyingi o‘rinda HNKning zo‘rayib borish sur‘ati aniqlandi. Kasallikning zo‘rayib borish sur‘ati (ZS) 2-bobda keltirilgan maxsus formula asosida aniqlanadi. Statistik tahlil 42 nafar bemorda, ya’ni kasallikning BKSh, BDSH va BGSh shakllari o‘rtasida o‘tkazildi (5-jadval). YASning boshqa shakllarida bemorlar soni kam bo‘lganligi sababli bu tadqiqot usuliga kiritilmadi.

#### 5-jadval

##### YASning turli shakllarida kasallikning zo‘rayib borish sur‘ati

YAS shakli	Zo‘rayib borish sur‘ati					
	Sekin		Tez		O‘ta tez	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
BKSh (n=3)	2	66,7	1	33,3	-	-

BDSH (n=21)	15	71,4	6	28,6	-	
BGSh (n=18)	10	55,6	6	33,3	2	11,1
Jami (n=42)	27	64,2	13	31	2	4,8

Ushbu tahlil natijalariga ko'ra, YASning turli shakllarida statistik jihatdan muhim farqlar aniqlandi ( $p=0,02$ ). Kasallikning zo'rayib borish sur'ati turli shakllarda turlicha kechishini inobatga olib, kasallikning belgilarini tashxislash va korreksiyalash hamda keyingi davolash taktikasini o'z vaqtida muhokama qilish uchun bemorlarni tizimli ravishda dinamik nazorat qilish zarurligi belgilandi.

Shuningdek ZS dinamikasi tahlili asosiy va qiyosiy guruhlar o'rtasida ham o'tkazildi. Tahlil natijasida kasallikning zo'rayib borishi YASda ikkilamchi kompression miyelopatiyaga qaraganda jadal kechishi aniqlandi. Bu ko'rsatkichlar statistik jihatdan ishonchli deb topildi ( $p<0,001$ ).

Shunday qilib, YAS bilan kasallanganlarning klinik-nevrologik ko'rsatkichlari qiyosiy jihatdan olingan ma'lumotlarga asoslandi (6-jadval).

## 6-jadval

### Tekshirilayotgan bemorlar klinik ko'rsatkichlarining solishtirma tahlili

Ko'rsatkich	YAS	Ikkilamchi HNK	P
Yosh	50,3±1,74	49,9±2,1	0,379
Jins (erkak/ayol)	25/20	15/15	0,242
TVI, kg/m <sup>2</sup>	21,2±1,23	25,9±0,9	0,016
HADS shkalasi bo'yicha xavotirlik darajasi, ballarda	7,29±0,18	1,54±0,25	<0,001
HADS shkalasi bo'yicha depressiya darajasi, ballarda	9,09±0,23	2,77±0,31	<0,001
Nillel shkalasi bo'yicha piramid buzilishlar, ballarda	9,6±0,39	12,6±0,44	0,008
Kasallik davomiyligi, oylarda	11,9±0,602	28,46±2,06	0,001

Zo'rayib borish sur'ati	0,51±0,84	0,33±0,51	<0,001
-------------------------	-----------	-----------	--------

Izoh: \* – nazorat guruhi ko'rsatkichlaridan sezilarli farq ( $r < 0,05$ ).

YAS va miyelopatiya bilan og'rigan bemorlarda klinik ko'rsatkichlar solishtirilganda, miyelopatiya uchun quyidagilar statistik jihatdan ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi: kasallikning ilk belgilari namoyon bo'lishidan oldin TVI ortishi ( $p=0,016$ ), HADS shkalasi bo'yicha xavotirlik ( $p < 0,001$ ) va depressiya ( $p < 0,001$ ) darajasining pasayishi, Hillel shkalasi bo'yicha baholanganda qo'l-oyoqlarda sezilarli darajada harakat buzilishi belgilari yo'qligi ( $p=0,008$ ) hamda YAS bilan og'rigan bemorlar bilan taqqoslaganda kasallikning sekinroq rivojlanishi ( $p < 0,001$ ). Boshqa ko'rsatkichlar solishtirilganda statistik jihatdan muhim farqlar aniqlanmadi.

### § 3.3. Yon amiotrofik skleroz turli shakllarini neyrofiziologik va neyrovizualizatsion tadqiq qilish natijalari

Stimulyatsion ENMGda nervga elektr impuls yuboriladi va shu nerv innervatsiya qiladigan mushakdagi javob — mushak harakat potentsiali (M-harakat potentsiali, CMAP) o'lchanadi.

Bu orqali quyidagilar baholanadi:

- Nerv impulsining o'tish tezligi (NCV)
- Distal latensiya (javob kechikish vaqti)
- Amplituda (faol nerv tolalarining soni haqida ma'lumot beradi)

Harakat neyron kasalliklari (masalan, yon amiotrofik skleroz (ALS), spinal mushak atrofiyasi, progressiv bulbar falaj) da patologiya asosan harakat neyronlarda (ya'ni oldingi shox hujayralarida) joylashadi.

ENMG natijalari:

- Nerv o'tish tezligi (NCV) odatda saqlangan bo'ladi, chunki mielin va nerv tolasi struktural jihatdan deyarli sog'.
- Amplituda kamayadi — chunki faol motor aksonlar soni kamayadi.
- Distal latensiya biroz uzaygan bo'lishi mumkin.

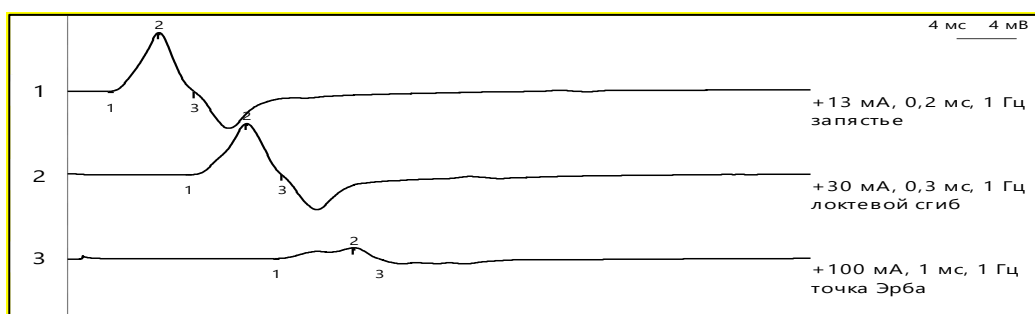
- Denervatsiya belgilarini (mushakda spontan faollik, fibrillyatsiya, pozitiv o'tkir to'lqinlar) aniqlash mumkin — bu ko'proq ignali ENMG yordamida aniqlanadi.

Diagnostik ahamiyati shundaki stimulyatsion ENMG yordamida:

- Harakat neyron kasalliklarini periferik nerv shikastlanishidan farqlash mumkin (masalan, polinevropatiya bilan).
- Kasallikning darajasi va tarqalishiga baho beriladi.
- Kasallik dinamikasini (progressiya yoki remissiya) kuzatish mumkin.

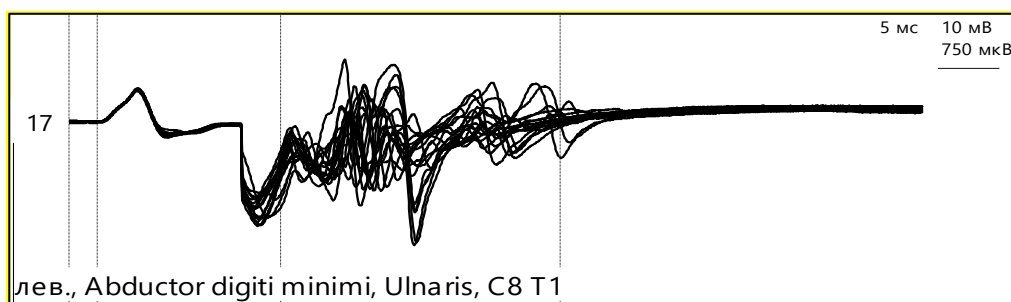
Tadqiqot davomida HNK mavjud 29 nafar bemorga tashxis qo'yishda stimulyatsion elektroneyromiografiya (ENMG) va ignali elektromiografiya (EMG) usulidan foydalanildi. Qiyosiy tashxis o'tkazish maqsadida kompression ishemik miyelopatiya tashxisi mavjud 17 nafar bemor EMG tekshiruviga jalb qilindi.

HNK bilan og'rigan bemorlarda M-javobning me'yordan statistik ahamiyatli og'ishi kuzatilmadi, o'z navbatida, M-javob amplitudasining u yoki bu mushakda yaqqol amiotrofik pasayishi o'rtacha  $3,4 \pm 1,3$  mV ni tashkil etib, bu kasallik avj olishida harakat birligi (HB)ning kamayishi bilan izohlanadi. O'z navbatida, 86,2% bemorlarda qo'zg'alishning tarqalish tezligi motor (QTTm) va sensor (QTTs) tolalar bo'ylab deyarli o'zgarishsiz qoldi (1-rasm).



**1-rasm. Bemor A.N., 63 yosh. O'ng Abductor digiti minimi, Ulnaris C8 T1 da qo'zg'alishni tarqalish tezligi (QTTm) tekshiruvi (M-javob amplitudasining pasayganligi).**

F-to'liqin o'rganilganda, 93,1% bemorlarda bloklarning mavjudligi bilan bir qatorda (o'rtacha  $22,0 \pm 5\%$ ) uning amplitudasi o'rtacha  $1210 \pm 140,2$  mkV ga oshgani aniqlandi (bu bemorlar guruhidagi F-to'liqinning maksimal qayd etilgan amplitudasi 3500 mkV gacha). Bu, ehtimol, bir tomondan, HBning kattalashishi, boshqa tomondan, har bir F-to'qinni amalga oshirishda ishtirok etuvchi HBlar sonining kamayishi bilan bog'liq (2-rasm).

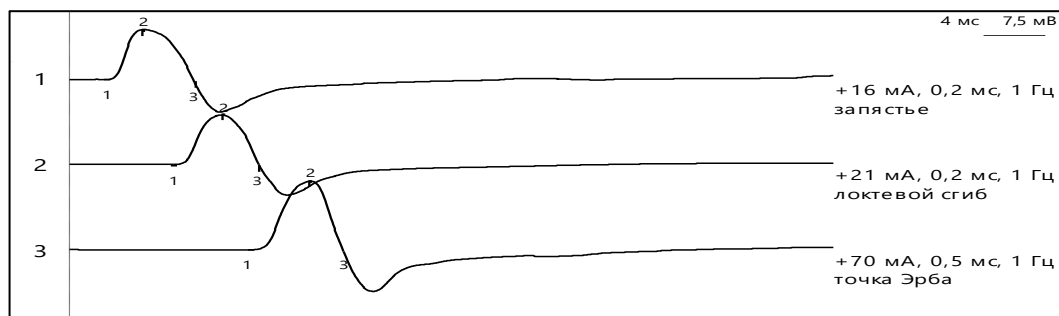


**2-rasm. Bemor Sh.Z., 34 yosh. Chap Abductor digiti minimi, Ulnaris C8 T1 da qo'zg'alishni tarqalish tezligi (QTTm) tekshiruvi (gigant F-to'liq inlar 52,9%).**

Ritmik stimulatsiya yordamida o'tkazilgan tekshiruvda 34,5% bemorlarda dekrement fenomen aniqlanib, u 11–18% (o'rtacha  $14,2 \pm 3,6\%$ ) ni tashkil etdi. Keltirilgan ma'lumot bir qator mualliflar izlanishlaridagi kabi samarasiz reinnervatsiya deb izohlanadi. Ignali EMGda barcha bemorlarning qo'l va oyoqlarida *m.lingualis*, *m.mentalis* va intakt mushaklarda (100%) fassikulatsiya, fibrillatsiya, shuningdek, polifaziya hamda HBP kengayishi kabi spontan faollik aniqlandi.

Mushaklar spontan faolligi, HBP kattalashishi va polifaziyasi kabi muhim mezonlar nafaqat HNK, balki miyelopatiya ham mavjud bemorlarda aniqlanishi isbotlandi. Ushbu o'zgarishlarning namoyon bo'lish darajasi bir tomondan quyi motoneyronning patologik jarayonga jalb etilish darajasi, boshqa tomondan esa patologik jarayon bosqichiga bog'liq bo'ldi. Bunday vaziyatda ko'rsatilgan o'zgarishlarning ko'p uchrashi differensial tashxisot mezoni bo'lib xizmat qiladi. HNKning erta bosqichlarida motor-sensor buzilishlarining kuzatilmasligi ishonchli differensial tashxisot mezoni bo'la olmaydi.

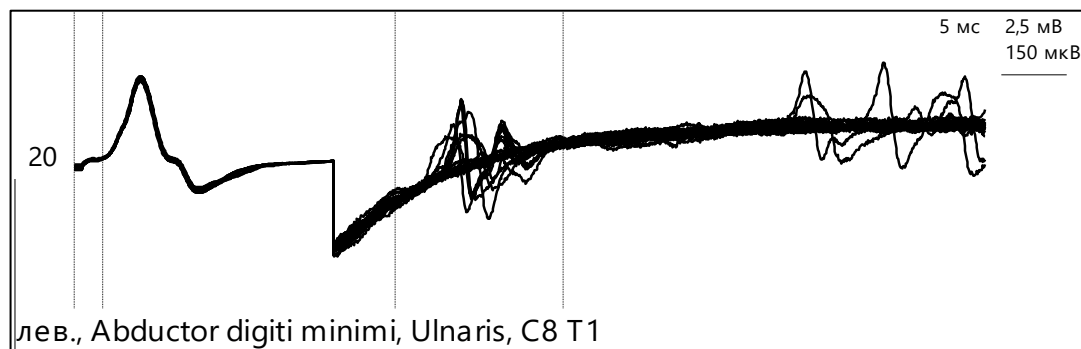
Periferik nerv o'zgarishlari miyelopatiya tashxisi qo'yilgan bemorlarda kuzatildi. 4 nafar (23,5%) bemorda tananing yuqori distal qismlarida ( $5,2 \leftarrow 0,8$  mV,  $p < 0,05$ ) hamda proksimal guruh mushaklarida M-javob amplitudasining pasayishi ( $3,2 \leftarrow 0,8$  mV) kuzatilib, bu o'zgarishlar har doim ham amiotrofik tuzilishga ega mushaklarda qayd etilmadi. QTTm ning nerv bo'ylab buzilishi 52,9% bemorlarda engil holatda kuzatilib, o'rtacha  $45,6 \leftarrow 3,2$  m/s (normada 50–55 m/s) ga o'zgardi (3-rasm).



**3-rasm. Bemor A.M., 29 yosh. Chap Abductor pollicis brevis, Medianus, C8 T1 da qo'zg'alishni tarqalish tezligi (QTTm) tekshiruvi (M-javobning nisbatan normal ko'rsatkichlari).**

Oyoq-qo'llarning uzun nervlari bo'ylab F-to'lqinni o'rganish orqali hisoblangan proksimal QTTm ning pasayishi o'ziga xos xususiyatga ega bo'lib, u  $40,2 \leftarrow 5,6$  m/s ni tashkil etdi. Turli darajada ifodalangan F-to'lqinlarning bloklari 88,2% bemorlarda F-to'lqinlar amplitudasining ortishi bilan birga kuzatildi ( $p < 0,05$ ).

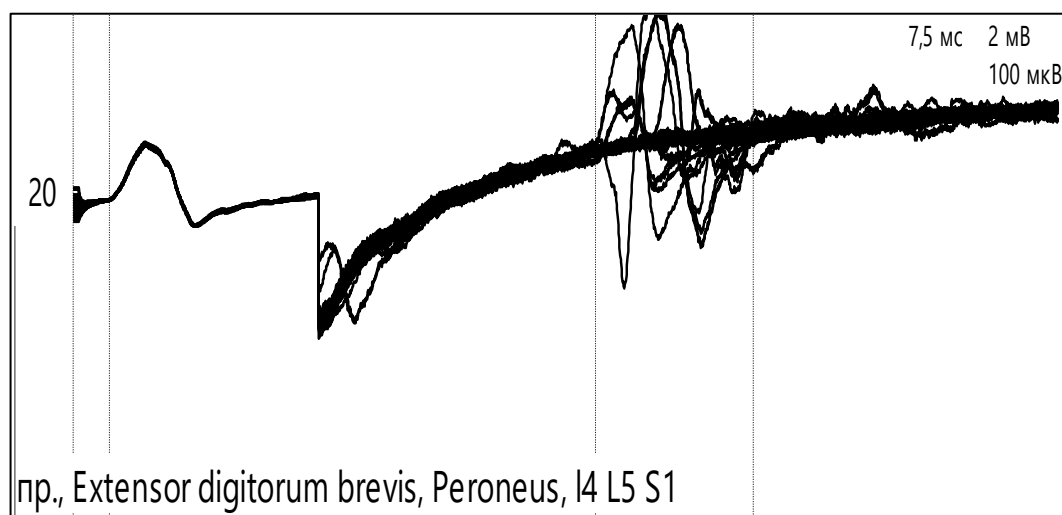
Shikastlangan ildiz nervlari bo'ylab qo'zg'alishni tarqalish tezligining pasayishi 47,1% bemorlarda kuzatilib, o'rtacha  $43,5 \leftarrow 4,6$  m/s (normada 55–60 m/s) ni tashkil etdi. Ushbu guruhdagi ritmik stimulatsiya tekshiruvida aksariyat bemorlarda (88,2%) dekrement fenomeni kuzatilmadi (4-rasm).



**4-rasm. Bemor U.K., 52 yosh. Chap Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1 da qo'zg'alishni tarqalish tezligi (QTTm) tekshiruvi (F-to'lqin – impuls o'tkazish tezligining pasayishi, 20,0% bloklar, gigant to'lqinlar mavjud emas).**

Faqatgina 11,8% bemorlarda M-javobning minimal dekrementi ( $12,5 \pm 1,5\%$ ) qayd etildi (normada  $< 10\%$ ). Bir tomondan, bu rennervatsiyaning samarasizligi bilan izohlansa, boshqa tomondan esa, ushbu bemorlarda hamroh kasalliklar, jumladan endokrin yoki boshqa patologik o'zgarishlar borligidan darak beradi.

Ignali EMG tekshiruvi natijasida mushak zararlanishi klinik belgilariga mos ravishda denervativ o'zgarishlar aniqlandi. 58,8% bemorlarda mushaklar holati tekshirilganda, turli amplitudali mushak guruhlarida fassikulatsiya va fuibrillatsiya bilan kuzatilgan spontan faollik qayd etildi. Bu o'zgarishga juda kam aniqlanadigan holat sifatida qaraldi. HBP parametrlarining o'zgarishi denervatsiya-rennervatsiya jarayoniga ijobiy ta'sir ko'rsatdi (5-rasm).



**5-rasm. Bemor M.I., 65 yosh. Noksimon mushaklar va (VL5-S1) ildizlar darajasidagi aksonal-demyelinizatsiyalanuvchi tipda o'ng tomon quymich nervining kichik boldir qismi shikastlanganligi belgilari.**

Shunday qilib, harakat birligi potensialining davomiyligi zararlangan muskullarda o'rtacha  $25,5 \pm 2,5\%$  ga oshganligi kuzatildi. Bu o'z navbatida ushbu muskullarda HBP ni 450 dan 3500 mkV gacha o'zgarganini ko'rsatdi. Bunda intakt muskullarda HBP deyarli normada saqlanib qoldi. Miyelopatiya bilan og'rikan bemorlarda esa ushbu ko'rsatkichlar intakt muskullarda o'zining asosiy xossasini

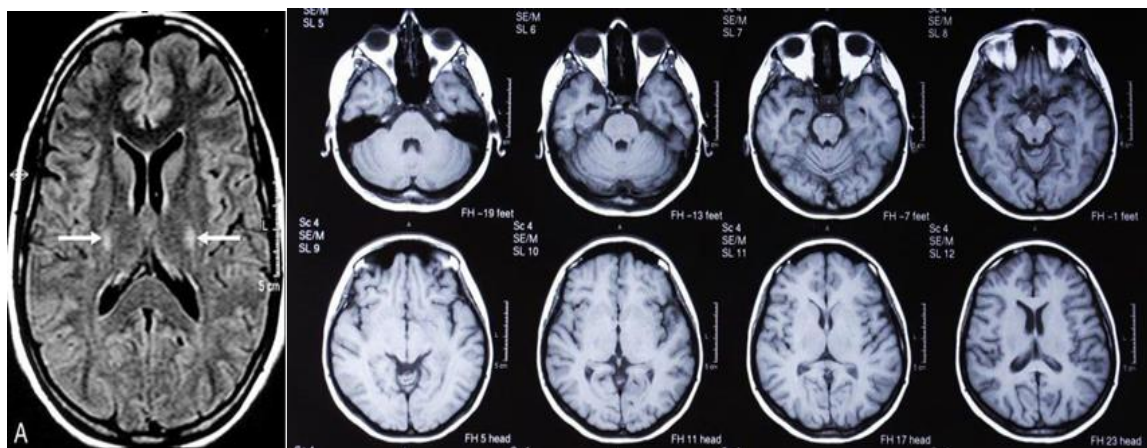
deyarli normada saqlab qoldi. Ammo zararlangan muskullarda spontan aktivlikka xos o'zgarishlar, HBP ning konsolidatsiyasi va turnalar soni ortishi bilan kechdi.

HNK bilan og'rigan 32 nafar bemorda MRT tekshiruvi o'tkazildi. Shunindek, ushbu tekshiruv usuli qiyosiy guruhdagi 18 nafar bemorda ham olib borildi. Tekshiriluvchilar orasida BKSh mavjud barcha bemorlar va BDSH mavjud 12 nafar bemorda turli genezli orqa miya o'choqli (vertebrogen, o'sma tabiatli, demiyelinizatsiyalanuvchi, neyroinfeksion va b.) o'zgarishlarni istisno qilish maqsadida umurtqa va orqa miya MRT tadqiqoti o'tkazildi.

BKSh mavjud 2 nafar (66,7%) bemorda T2 rejimda orqa miya old shoxi, S5-S7 umurtqa segmentlari darajasida aniq konturga ega yuqori intensivlikdagi signallar ("ilon ko'zi" alomati) intramedullyar aniqlandi. Bu holatda orqa miya hajmi kichrayganligi ko'rindi. Shuni ta'kidlash lozimki, ushbu o'choq asimmetrik ko'rinishga ega bo'lib, bir bemorda bu bir tomonlama aniqlangan bo'lsa, boshqa bir bemorda istisno ravishda ikki tomonlama aniqlangan ( $p < 0,05$ ). BKSh mavjud 1 nafar (33,3%) bemorning MRT natijalarida hech qanday bosh va orqa miya o'zgarishlari kuzatilmadi.

YASning BDSH shakli mavjud 7 nafar (58,3%) bemorda T2 rejimda kortikospinal yo'lining turli sohalarida giperintensivlik aniqlandi. BDSH mavjud ba'zi bemorlarda (16,7%) esa ushbu rejimda po'stloq motor zonalarida gipointensiv signallar tasviri ko'rindi. Shuningdek, 1 nafar (8,3%) bemorda kortikospinal yo'li oq moddasida quyi motoneyron zararlanishiga xos patologik o'zgarish topildi. BDSH mavjud 2 nafar bemordagi MRT tekshiruvi natijalari ularda hech qanday o'zgarish yo'q ekanligini tasdiqladi.

Bosh miya MRT xulosasi SSh mavjud 1 nafar bemorda subkortikal sohaning peshana qismida ikki tomonlama giperintensiv o'choqlar mavjudligini ko'rsatdi (6-rasm).



**6-rasm. Bemor S.F., 43 yosh. Bosh miya MRT.**

BSh mavjud 2 nafar bemorda esa uzunchoq miyaning kaudal qismida o‘choqli o‘zgarishlar topildi.

14 nafar bemorning bo‘yin va bel-dumg‘aza qismi jarayoniga bulbo-pseudobulbar sohaning qo‘shilishi bilan kechgan o‘zgarishlar alohida tahlil qilib chiqildi. 4 nafar bemorda ikki tomonlama kortikospinal yo‘lning keng sohasida giperintensiv o‘choqli signallar aniqlandi. Aksariyat bemorlarda (71,4%) bu o‘choqlar ichki kapsula orqa son va miya oyoqchasi sohasida joylashganligi topildi. Birlamchi yon skleroz mavjud 1 nafar bemorda giperintensiv o‘choqlar faqat ichki kapsula sohasida aniqlandi. 4 nafar (28,6%) bemorda esa kortikospinal yo‘lning yarimoval markazi, shu’lasimon tola, ichki kapsula hamda miya oyoqchalari sohasida giperintensiv signal o‘choqlari topildi. MRTda T2 VI rejimida topilgan ushbu giperintensiv signal o‘choqlari bosh miya yarimsharlarida simmetrik joylashib, aniq konturli sharsimon shaklda ko‘rindi.

Yana bir bor ta’kidlab o‘tish lozimki, BGSht mavjud 3 nafar (21,4%) bemor MRT xulosalarida bosh miya sohasida giperintensiv o‘choqlar aniqlanmadi.

### **§ 3.4. Harakat neyroni kasalligining turli shakllarida bemorlarda immunoferment usulining natijalari**

Oxirgi yillarda neyroimmunologiya sohasi alohida yo‘nalish sifatida rivojlanib bormoqda. Uning tarixi 1985-yildan boshlanib, o‘sha vaqtdan buyon miyelin-assotsirlangan glikoprotein (Anti-MAG IgG)ga qarshi ishlab chiqarilgan antitanachalar miqdorini o‘rganish bo‘yicha bir necha tadqiqot ishlari boshlangan

[112;482-b]. MAG hujayra adgeziyasi molekulalariga tegishli bo‘lib, oligodendroglitsitlar va shvan hujayralar ekspressiyasini ta’minlovchi oqsil hisoblanadi. U oligodendroglitsitlarning o‘zaro hamda neyronlar bilan aloqasini ta’minlab beradi. Aksonlarning miyelinizatsiyasida ularning yuzaki qavatlarida ham uchraydi [103]. Periferik neyropatiya va IgM-monoklonal gammapatiya mavjud 50% dan ortiq bemorlar MAG bilan bog‘lanadigan monoklonal IgM-antitanachalarga ega [89;1307–1313-b,112;482-b].

Tadqiqot ishimizning asosiy maqsadi neyroyallig‘lanish hisobiga neyronlarga qarshi ishlab chiqarilgan Anti-MAG IgG ning qon zardobidagi miqdorini aniqlash bo‘lib, HNKda ushbu o‘zgarishlar asosiy tashxisot biomarkeri sifatida mavjud bo‘lishi hali-hanuz munozaraga sabab bo‘lib kelmoqda. Shundan kelib chiqqan holda antitanachalar va neyronal antigenlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash maqsadida ushbu immunoferment tekshiruv usuli o‘tkazildi.

Ushbu usul 92 nafar bemordan olingan qon zardobini tekshirish orqali olib borildi (7-jadval).

## 7-jadval

### HNK shakllari mavjud bemorlar qon zardodida Anti-MAG IgG miqdori

(n=31)

YAS shakllari	Bemorlar soni	M±S
BKSh <sup>1</sup>	1	1444,43
BDSH <sup>2</sup>	17	401,9±42,26
BSh <sup>3</sup>	1	320,77
BGSh <sup>4</sup>	11	386,2±39,45
SSh <sup>5</sup>	1	305,21
Pirson mezoni ( $\chi^2$ )	$\chi^2=107,6$	
Ishonchlilik darajasi (p)	$p_{1-5}=0,699$	

Anti-MAG IgG miqdorining YAS shakllari orasidagi ko'rsatkichlari aniqlandi ( $\chi^2=107,6$ ;  $p_{1.5}=0,699$ ). Ushbu shakllar orasida BKSh va BDSHda Anti-MAG IgG miqdori boshqa shakllarga nisbatan baland chiqqanligi ( $p<0,05$ ) ko'rib chiqildi. Eng yuqori antitanachalar miqdori BKShda (1444,43) bo'lib, bu SSh (305,21)ga nisbatan 4,7 marta yuqori ekanligi ko'rsatdi ( $p>0,05$ ).

Tadqiqotning laborator tahlili davomida asosiy guruh bemorlari qon zardobi immunologic tekshiruvi natijalariga asoslanib 20 nafar klassik YAS kasalligiga ega bemorlarda miyelin qobig'iga qarshi ishlab chiqarilgan antitanachalar deyarli normal miqdori aniqlandi. Bu esa ushbu kasallikda patologik jarayon harakat neyronining degeneratsiyasi bilan kechganligini izohlaydi.

HNKda kasallik kechishi davomiyligi ( $r=-0,323$ ;  $p=0,011$ ), ALSFRS-R shkalasi bo'yicha bemorlarning funksional holati bahosi ( $r=-0,13$ ;  $p=0,046$ ), Hillel shkalasi bo'yicha qo'l-oyoqlarda piramid buzilishlarining og'irlik darajasi bahosi ( $r=-0,413$ ;  $p=0,001$ ) va Anti-MAG IgG miqdori natijalari o'rtasida Cheddok shkalasi bo'yicha statistik jihatdan o'rtacha va sust qayta korrelatsion bog'liqlik mavjudligi aniqlandi ( $p<0,05$ ). Bu esa HNK bilan og'rikan bemorlarning qonida Anti-MAG IgG darajasining oshishi bilan ALSFR va Hillel shkalasi bo'yicha tadqiqot ballari yig'indisining kamayishi, shuningdek, bu kasallikning klinik ko'rinishini kuzatish qisqaroq vaqt ichida namoyon bo'lishi haqidagi ma'lumotlarni isbotlaydi (8-jadval).

## 8-jadval

### HNK bilan og'rikan bemorlarda aniqlangan Anti-MAG natijasining boshqa parametrlar bilan korrelatsion tahlil natijalari

Bemorlar ko'rsatkichlari	Korrelatsion bog'liqlik xarakteristikasi		
	$p_{xy}$ Pirson	P	Uzviy bog'liqlik
Yosh, yil	-0,135	0,199	Sust
Bo'y, m	0,161	0,211	Sust
Vazn, kg	0,06	0,641	Bog'lanish yo'q
TVI, $kg/m^2$	-0,05	0,699	Bog'lanish yo'q

Kasallik kechishi davomiyligi, oylarda	-0,323	0,011*	Nisbiy
ALSFRS-R shkalasi bo'yicha baholash, ball	-0,13	0,046*	Sust
Hillel shkalasi bo'yicha piramid buzilishlarni aniqlash, ball	-0,413	0,001**	Nisbiy
HADS shkalasi bo'yicha bemorlar depressiya darajasini aniqlash, ball	0,570	<0,001***	Yaqqol
HADS shkalasi bo'yicha bemorlar bezovtalik darajasini aniqlash, ball	0,569	<0,001***	Yaqqol
Kasallik rivojlanish sur'ati	0,311	0,009**	Nisbiy

**Izoh:** \* – ishonchlilik farq ko'rsatkichlari (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

HNK mavjud bemorlarda kasallik rivojlanish sur'ati ( $r=0,311$ ;  $p=0,009$ ), HADS shkalasi bo'yicha bezovtalik ( $r=0,569$ ;  $p < 0,001$ ) hamda depressiya ( $r=0,570$ ;  $p < 0,001$ ) darajasi va Anti-MAG IgG miqdori o'rtasida Cheddok ( $p < 0,05$ ) shkalasi bo'yicha bevosita yaqqol uzviy statistik bog'lanish mavjudligi aniqlandi. Bundan shunday xulosa qilish mumkinki, HNK bemorlari qon zardobidagi Anti-MAG IgG ning yuqori miqdori kasallik rivojlanish sur'atiga salbiy ta'sir etib, HADS shkalasi bo'yicha xavotirlik va depressiya darajasi ballini oshiradi.

Tadqiqotning keyingi bosqichda Anti-MAG IgG miqdorining bemor yoshi, MRT, ENMG tekshiruv natijalari bilan assotsiatsiyasi tahlili o'tkazildi (9-jadval).

### 9-jadval

#### Harakat neyroni kasalligi ko'rsatkichlarining bemorlar qonidagi Anti-MAG IgG miqdori bilan assotsiatsiyasi tahlili

Ko'rsatkich	$\chi^2$	P
-------------	----------	---

Jins (erkak/ayol)	87,95	0,45
EMG da «gigant» F-to‘lqinlarning yirik bloklar bilan aniqlanishi	36,21	0,035*
MRTda mavjud giperintensiv o‘choqlarning aniqlanishi	101,25	0,98

**Izoh:** \* – ko‘rsatkichlardan ishonchli farqlanish ( $p < 0,05$ ).

O‘tkazilgan tahlil natijalaridan bemorlar qonidagi Anti-MAG IgG miqdori bilan bemor jinsi hamda MRTda aniqlangan o‘zgarishlar o‘rtasida assotsiatsiya mavjud emas, degan xulosa chiqarish mumkin ( $p > 0,05$ ). Ko‘rinib turibdiki, bemorlarning (erkak/ayol) jinsi qon zardobida Anti-MAG IgG miqdorining oshishi, shuningdek, kasallik rivojlanishida ushbu markerning MRTda aniqlangan patologik o‘zgarishlar bilan o‘zaro bog‘liq emasligi isbotlandi.

Tadqiqotning keyingi bosqichda Anti-MAG IgG miqdorining bemor yoshi, MRT, ENMG tekshiruv natijalari bilan assotsiatsiyasi tahlili o‘tkazildi (4.4-jadval).

10-jadval tahlil qilinganda, bemorlar qonidagi Anti-MAG IgG miqdori bilan EMGda aniqlangan bloklardagi “gigant” F-to‘lqinlar o‘rtasida ahamiyatli bog‘liqlik mavjudligini ko‘rish mumkin ( $p < 0,05$ ). Bizning ma’lumotlarimiz shuni isbotladiki, miyelin-assotsirlangan glikoprotein (Anti-MAG)ga qarshi ishlab chiqarilgan antitanachalar miqdorining oshishi periferik nervlar miyelin qobig‘ining autoimmun yemirilishi va demiyelinizatsiyasiga olib keladi. Bu esa, o‘z navbatida, EMG tekshiruvda aniqlanadigan «gigant» F-to‘lqinlarning paydo bo‘lishiga sabab bo‘ladi.

#### 10-jadval

#### YAS kasalligi ko‘rsatkichlarining bemorlar qonidagi Anti-MAG IgG miqdori bilan assotsiatsiyasi tahlili

Ko‘rsatkich	$\chi^2$	p
Jins (erkak/ayol)	87,95	0,45

EMG da «gigant» F-to'liqlarning yirik bloklar bilan aniqlanishi	36,21	0,035*
MRTda mavjud giperintensiv o'choqlarning aniqlanishi	101,25	0,98

**Izoh:** \* – ko'rsatkichlardan ishonchli farqlanish ( $p < 0,05$ ).

O'tkazilgan tahlil natijalaridan bemorlar qonidagi Anti-MAG IgG miqdori bilan bemor jinsi hamda MRTda aniqlangan o'zgarishlar o'rtasida assotsiatsiya mavjud emas, degan xulosa chiqarish mumkin ( $p > 0,05$ ). Ko'rinib turibdiki, bemorlarning (erkak/ayol) jinsi qon zardobida Anti-MAG IgG miqdorining oshishi, shuningdek, kasallik rivojlanishida ushbu markerning MRTda aniqlangan patologik o'zgarishlar bilan o'zaro bog'liq emasligi isbotlandi.

## **IV-BOB. HARAKAT NEYRONI KASALLIGI (YAS) NING TASHXISOT MEZONLARI XUSUSIYATLARI**

### **§ 4.1. Ko‘p omilli matematik tahlilga ko‘ra HNKni prognozlash usul**

Yon amiotrofik skleroz (YAS) – jadal zo‘rayuvchi neyrodegenerativ kasallik bo‘lib, yuqori va quyi motoneyronlarning degeneratsiyasi natijasida kelib chiqadigan, ixtiyoriy harakat uchun mas‘ul mushaklarning zo‘rayuvchi falajligiga olib keladigan patologik jarayon hisoblanadi. Har yili kasallikning yangi tashxisot chora-tadbirlari, xavf omillari aniqlanishiga qaramay, uning patogenezi hanuzgacha kam o‘rganilgan muammoligicha qolmoqda [25;2-21-b,103;126–133-b]. Kasallikni o‘rganishga bo‘lgan urinishlar neyrodegenerativ kasalliklarni bashoratlash algoritmini ishlab chiqishni taqozo etdi. Yangi ilmiy izlanishlar kasallikning zo‘rayish sur‘atini, xavf potentsiallarini bashorat qilishga imkon yaratdi [94].

Biroq, YAS rivojlanishida sezilarli geterogenlik mavjud. Ba'zi bemorlarda pastki yoki yuqori harakat neyron kasalliklari, kognitiv buzilishlar yoki boshqa kasalliklar (masalan, YAS + ga olib keladigan frontotemporal demensiya) bilan birga keladigan kasalliklar ustunlik qilishi mumkin. Bularning barchasi tashxisga tabaqalashtirilgan yondashuvni va mutaxassislarning ko'p tarmoqli jamoasini jalb qilishni talab qiladi. Kasallikni prognozlash vazifasi oldinlari bunday muhim omil sifatida ko‘rib chiqilmagan [114;112–117-b]. Taklif qilinayotgan vazifani amalga oshirishda neyrodegenerativ buzilishlar, bemorlarni kompleks tekshirish natijalari albatta hisobga olinmog‘i lozim. Ushbu usulning ilmiy natijalari HNKni erta tashxislash, shuningdek, kasallikka o‘z vaqtida davo muolajalarini qo‘llash imkonini beradi.

HNK prognozlashning maqsadi (masalan, Yon amiotrofik skleroz — ALS, spinal mushak atrofiyasi, progressiv bulbar falaj) surunkali, degenerativ jarayon bo‘lgani uchun, kasallik kechishini oldindan baholash, progresni sekinlashtirish choralarini rejalash va individual rehabilitatsiya dasturlarini tanlash juda muhim. Shuning uchun prognozlashda bir nechta klinik, laborator, va elektro-fiziologik omillar birgalikda tahlil qilinadi. Ko‘p omilli matematik tahlil mohiyati— bu

statistik yoki matematik model yordamida bir vaqtning o'zida bir nechta omilning kasallik natijasi (masalan, hayot davomiyligi, motor funktsiya pasayish tezligi) ga ta'sirini baholash usuli.

Modelda ishlatiladigan asosiy omillar:

Omillar turi	Misollar
Klinik	Yosh, jins, kasallik boshlanish yoshi, simptomlar boshlangan joy (bulbar / spinal), kasallik davomiyligi
Elektrofiziologik (ENMG)	CMAP amplitudasi, F-to'lqin latensiyasi, motor o'tish tezligi, denervatsiya darajasi
Biokimyoviy	Qon va suyuqlikdagi neyrofilamentlar (NfL), SOD1, TDP-43 ko'rsatkichlari
Genetik	SOD1, C9orf72 mutatsiyalari mavjudligi
Klinik reytinglar	ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) ballari

Ko'p omilli matematik prognoz usulining amaliy ahamiyati shundaki kasallikning tez yoki sekin kechish turini oldindan baholash imkoniyatini beradi. Shu bilan birga

- Davolash samaradorligini kuzatish
- Reabilitatsiya va parvarish rejasini individual tarzda tuzish
- Tadqiqotlarda bemorlarni stratifikatsiya qilish (homogen guruhlar tuzish) imkonini beradi.

Tadqiqot natijalariga, albatta, neurodegenerativ kassalligi bor bemorlarni klinik-nevrologik, neyrofiziologik, neyrovizualizatsion hamda immunologik usullarni o'z ichiga olgan holda har tomonlama tekshirish hisobiga erishiladi. Shundan kelib chiqib, mazkur bobda bemorlarda bunday kompleks tekshiruvlarni o'tkazish orqali kasallikni prognozlash usuli taklif etildi, ya'ni bemorlarning klinik-nevrologik (yosh, jins, TVI, ALSFRS-R, Hillel, HADS shkalalari, kasallik rivojlanish sur'ati), neyrofiziologik (ENMG), neyrovizualizatsion (MRT) hamda

immunologik (Anti-MAG IgG) ma'lumotlariga asoslangan holda binar logistik regressiya usulidan foydalanib, neyrodegenerativ kasalliklarga chalingan bemorlarda YAS rivojlanish ehtimolini aniqlash imkoini beruvchi bashoratlash model ishlab chiqildi. Bu bashoratlash modelining (1) tenglamasi quyida keltirilgan:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (1)$$

$$z = 21,9 * X_{ALSFRS-R} + 6,9 * X_{Hillel} + 24,6 * X_{HADS-b} + 23,3 * X_{HADS-d} + 8,4 * X_{ENMG} + 18,3 * X_{MRT} + 3,7 * X_{Anti-MAG} + 17,3 * X_{KD} - 1,14 \quad (1)$$

Bu erda: P – bemorlarda YAS rivojlanish ehtimolligi (birlik kasrlarida);  $X_{ALSFRS-R}$  – ALSFRS-R baholash shkalasi bo'yicha o'rtacha ball, ball;  $X_{Hillel}$  – Hillel baholash shkalasi bo'yicha o'rtacha ball, ball;  $X_{HADS-b}$  – HADS bezovtalikni baholash shkalasi bo'yicha o'rtacha ball, ball;  $X_{HADS-d}$  – HADS depressiyani baholash shkalasi bo'yicha o'rtacha ball, ball;  $X_{ENMG}$  – ENMG tekshiruvda o'zgarishlar mavjudligi (0 – mavjud emas, 1 – mavjud);  $X_{MRT}$  – MRT tekshiruvda o'zgarishlar mavjudligi (0 – mavjud emas, 1 – mavjud);  $X_{Anti-MAG}$  – immunologik tekshiruvda Anti-MAG IgG ning o'rtacha ko'rsatkichi;  $X_{KD}$  – kasallik davomiyligi, oylar.

## 11-jadval

### Model (1) ga kiritilgan prediktorlarning xarakteristikasi

Prediktor	P
Kasallik kechishi davomiyligi	<0,001*
ALSFRS-R shkalasi bo'yicha baholash	<0,001*
Hillel shkalasi bo'yicha piramid buzilishlarni aniqlash	0,009*
HADS shkalasi bo'yicha bemorlarning depressiya darajasini aniqlash	<0,001*
HADS shkalasi bo'yicha bemorlarning bezovtalik darajasini aniqlash	<0,001*
ENMGdagi o'zgarishlar	0,004*
MRTdagi o'zgarishlar	<0,001*
Anti-MAG miqdori	0,006*

**Izoh:** \* – statistik ahamiyatga ega ko'rsatkichlarning o'zgarishi ( $p < 0,01$ ).

Olingan regressiya koeffitsiyentlari qiymatlaridan kelib chiqib, barcha ko'rsatib o'tilgan omillar bemorlarda HNKning aniqlanish ehtimoli bilan bevosita

bog'liqlikka ega ekanligi aniqlandi. 11-jadvalda har bir prediktorning asosiy xarakteristikasi keltirilgan.

R funksiyasining chegara qiymatini ROC-tahlil (Receiver Operating Characteristic analysis) yordamida aniqlash haqida so'rayapsiz — bu diagnostik test yoki matematik modelning sezgirlik (sensitivity) va xoslik (specificity) ko'rsatkichlarini baholashda ishlatiladigan muhim usuldir.

ROC-tahlilning maqsadi (Receiver Operating Characteristic) tahlili yordamida biz diagnostik model yoki funksiyaning optimal chegara qiymatini (cut-off point) aniqlaymiz — ya'ni shunday qiymatki, u to'g'ri tasniflash (to'g'ri ijobiy + to'g'ri salbiy) darajasini maksimal qiladi.

Masalan:

- Bizda  $R(x)$  — HNK rivojlanish xavfini ko'rsatuvchi funksiyadir (0 dan 1 gacha qiymat).
- Biz  $R(x)$  ning chegara qiymatini topmoqchimiz, masalan,  $R(x) \geq 0.62$  bo'lsa → kasallik ehtimoli yuqori, deb qaraymiz.

Ushbu egri chizig'i mohiyati:

ROC chizig'i — bu model natijalari uchun turli chegara qiymatlarda sezgirlik (Sensitivity) va 1 - xoslik (1 - Specificity) o'rtasidagi bog'liqlik grafigidir.

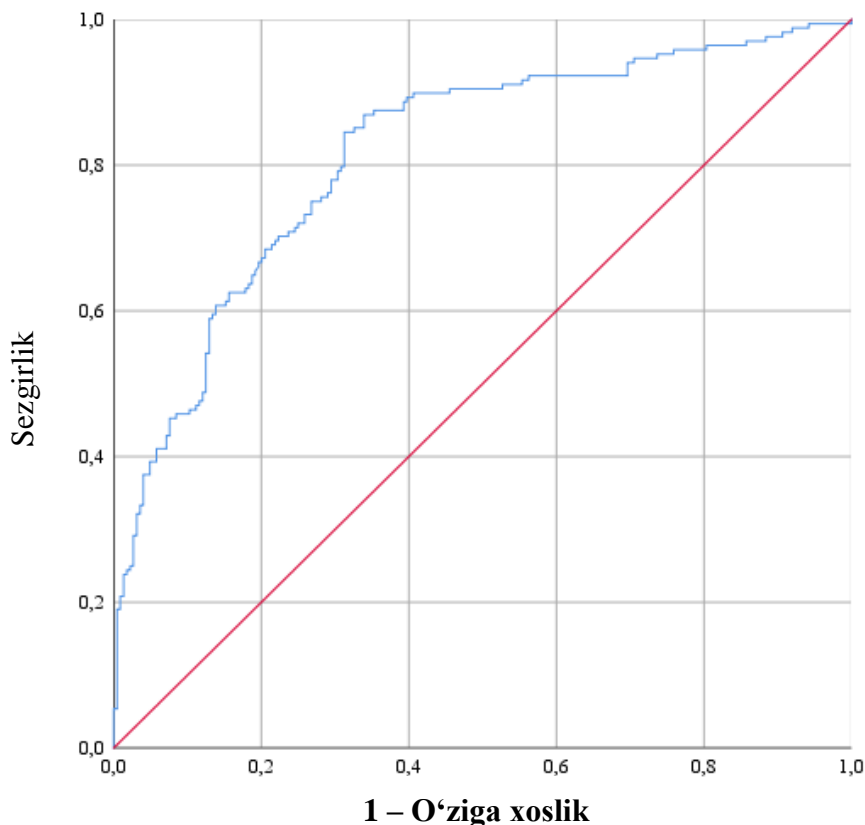
- Sezgirlik (Sensitivity) — kasallikni to'g'ri aniqlash ulushi
- Xoslik (Specificity) — sog'larni to'g'ri aniqlash ulushi

AUC (Area Under Curve) — ROC ostidagi maydon, modelning umumiy aniqlik darajasini ko'rsatadi:

- $AUC = 1$  → ideal model
- $AUC = 0.5$  → tasodifiy taxmin

Ishlab chiqilgan model (1) statistik jihatdan ahamiyatli deb topildi ( $p=0,007$ ). Naydjelkerk  $R^2$  determinatsiyasi koeffitsiyentidan kelib chiqib, modelda HNK rivojlanishi ehtimoliga ta'sir ko'rsatuvchi barcha omillar hisobga olindi.

R funksiyaning chegara qiymati ROC-tahlili natijasida aniqlandi (7-rasm).



**7-rasm. YASning rivojlanish ehtimoli logistik R funksiya qiymatiga bog'liqligini ifodalovchi ROC-egri chiziq.**

7-rasmda keltirilgandek gorizontaal o'q (X): 1 - Специфичность → bu noto'g'ri ijobiyalar ulushi (False Positive Rate), vertikal o'q (Y): Чувствительность → bu to'g'ri ijobiyalar ulushi (True Positive Rate) hamda qizil diagonal chiziq — bu tasodifiy taxmin ( $AUC = 0.5$ ) darajasini bildiradi.

Ushbu grafikda ko'k chiziq (model ROC egri chizig'i) diagonalning ancha yuqorisida joylashgan, bu esa modelning yaxshi diskriminatsion qobiliyatga ega ekanini ko'rsatadi.

Grafik egri chizig'ining yuqori chap burchakka yaqinlashishi — model yuqori sezgirlik va xoslikni bir vaqtning o'zida saqlab turganini bildiradi. Natijalarga ko'ra

egri chiziq 0.1–0.2 oralig‘ida tez ko‘tarilgan, bu esa model past xato bilan ko‘p to‘g‘ri aniqlash imkonini berayotganini ko‘rsatadi.

### **AUC (Area Under Curve) qiymati**

Rasmda AUC raqami ko‘rsatilmagan, ammo egri chiziq shakliga qaraganda  $AUC \approx 0.85–0.9$  atrofida bo‘lishi ehtimol katta.

Tahlil mezonlari:

AUC qiymati Baholash

0.90–1.00	Juda a‘lo model
0.80–0.89	Yaxshi model
0.70–0.79	Qoniqarli model
0.50–0.69	Zaif model
0.50	Tasodifiy faraz (ma‘nosiz)

Demak, bu grafikdan model yaxshi diagnostik aniqlikka ega degan xulosa chiqadi.

### **Optimal chegara qiymati (cut-off)**

ROC tahlilda eng yaxshi cut-off (chegara qiymat) odatda Youden indeksi ( $J = \text{Sezgirlik} + \text{Xoslik} - 1$ ) eng katta bo‘lgan nuqtada joylashadi. Bu grafikda u taxminan (0.15; 0.85) atrofida joylashgan bo‘lishi mumkin.

Bu nuqtada:

- Sezgirlik  $\approx 0.85–0.90$
- Xoslik  $\approx 0.80–0.85$

ya‘ni, test 85–90% kasallik holatlarini to‘g‘ri aniqlaydi va 80–85% sog‘lomlik holatini to‘g‘ri inkor qiladi.

Ushbu tahlil klinik yoki amaliy xulosasi model kasallikni ishonchli tarzda farqlay olganligi, chegara qiymati to‘g‘ri tanlansa, diagnostik aniqlik yuqori bo‘lishi hamda HNK (harakat neyron kasalligi) prognozini aniqlashda prognoz indeksi sezilarli prediktiv ahamiyatga ega.

ROC-egri chiziq ostidagi maydon  $0,82 \pm 0,02$  ni tashkil etdi (95% IO: 0,77–0,86). Prognostik ahamiyatli ko‘rsatkichlarning eng yuqori qiymatlari 0,5 ga teng R funksiya chegara qiymati bilan xarakterlandi. 0,5 ga teng yoki undan katta R

funksiya qiymatlarida YASning rivojlanish ehtimoli yuqori, 0,5 dan kichik qiymatlarda esa YASning rivojlanish ehtimoli past deb hisoblandi. Tanlangan chegara qiymatida modelning sezgirliги 90,0%, o'ziga xosliги 85%, tashxisot samaradorliги esa 75,8% ni tashkil etdi.

## **V-BOB. HNK MAVJUD BEMORLARNI DAVOLASHGA YONDASHUVNI OPTIMALLASHTIRISH**

Xozirgi kunda dunyo tajribalarida HNK ni davolash bo'yicha sxema va usullarning samaradorliги xaqida yetarli ma'lumotlar mavjud emas. Ishonchli usullardan biri nerv ustun xujayralari bilan davolash bo'lib, ammo uning iqtisodiy jixati qimmatbaxo xisoblanadi. Lekin oxirgi yillarda HNK ni davolashda Edaravon dori moddasising samarasi xakidagi natijalar mavjud bo'lib, buning ta'siri xanuzgacha o'rganilib kelinmoqda (Zarei et al., 2015).

Harakat neyroni kasalligida kompleks reabilitatsiya juda muhim:

### 1) Fizioterapiya

- Mushaklarning qattiqlashishini kamaytiradi,
- Bo'g'im harakatchanligini saqlaydi,
- Yurish va muvozanatni yaxshilaydi.

### 2) Logopedik mashg'ulotlar

- Nutq va yutish muammolarida yordam beradi.
- Alternativ muloqot vositalari (yozma, planshet orqali gapirish) o'rgatiladi.

### 3) Kasbiy terapiya

- Bemorning kundalik faoliyatini osonlashtiradi (kiyinish, ovqatlanish, yozish va boshqalar).

### 4) Nafas olish va ovqatlanishni qo'llab-quvvatlash

- Nafas mushaklari zaiflashganda BiPAP yoki ventilator ishlatiladi.
- Ovqatlanish qiyin bo'lganda zond orqali oziqlantirish (PEG) qo'llaniladi.

### 5) Psixologik va ijtimoiy yordam

- Psixolog bilan muntazam suhbatlar,
- Oila va yaqinlarning ruhiy qo'llab-quvvatlashi,

- Jamiyatdagi moslashuv va parvarish tizimlarini yo‘lga qo‘yish muhim.

## 6) Eksperimental davolash yo‘nalishlari

Ilmiy tadqiqotlar quyidagi yangi usullar ustida olib borilmoqda:

- Staminali hujayra terapiyasi
- Gen terapiyasi
- Oksidlovchi stressga qarshi yangi antioksidantlar
- Neyroprotektiv moddalar (masalan, masitinib)

Ular hali tajriba bosqichida, lekin istiqbolli yo‘nalishlar hisoblanadi.

Hozircha bu kasallikni to‘liq davolovchi dori mavjud emas, ammo kasallik rivojini sekinlashtiruvchi va bemor hayot sifatini yaxshilovchi kompleks yondashuv mavjud. Kasallikni davolash uchun faqat ikkita tasdiqlangan dori mavjud: riluzol va edaravon. Riluzol glutamat chiqarilishini kamaytirish orqali kasallikning rivojlanishini sekinlashtiradi va bemorning umrini bir necha oyga uzaytiradi. Antioksidant bo‘lgan Edaravon neyronlarda oksidlovchi stressni kamaytiradi, bu ham YAS rivojlanishini sekinlashtirishga yordam beradi, ammo uning samaradorligi cheklangan va faqat bemorlarning ayrim guruhlariga tegishli. Ushbu yutuqlarga qaramay, kasallikning rivojlanishini to‘xtatib bo‘lmaydi va ko‘pchilik bemorlar hali ham jiddiy nogironlik va umr ko‘rish davomiyligini qisqartirishga duch kelishadi.

Harakat neyroni kasalligi (YAS) mavjud bemorlarda palliativ yordamni tashkil etish xalqaro tavsiyanomalarda ko‘rsatib o‘tilgan o‘ziga xos yondashuv hisoblanadi [5;145-146-b,9;72–79-b]. Hozirgi vaqtda HNK bilan og‘rigan bemorlarga yordam ko‘rsatishning eng maqbul echimi turli tibbiyot xodimlarini jamlagan (psixolog, ijtimoiy xizmatchilar va b.) multidissiplinar jamoani tashkil etishdir [5;145-146-b]. HNKni davolashdagi eng katta muammo bu kasallik ilk belgilari paydo bo‘lgunga qadar 80% motoneyronlarning halok bo‘lishidir. Bugungi kunga kelib, dunyoda HNKni samarali davolash usuli ishlab chiqilmagan [5;145-146-b,7;45–54-b]. Bir qator izlanishlarda HNKga chalingan bemorlarda Edaravon moddasining antioksidant ta’siri o‘rganilgan.

Ilmiy tadqiqot davomida HNK mavjud 20 nafar bemorga 30 mg Edaravon moddasini 60 mg (2 ampula) dozada kuniga 1 mahal vena ichiga 60 daqiqa

davomida tomchilatib yuborish buyurildi. Ampuladagi dorini 0,9 % li 200 ml natriy xloridda eritib ishlatish lozim. Davo muolajasi davomiyligi 14 kunni tashkil etdi. 14 kunlik tanaffusdan so‘ng Edaravon preparati yana shuncha kunga buyurildi.

Yuqorida keltirilgan sxemaga asosan HNK mavjud bemorlarda Edaravon moddasining klinik samaradorligi baholandi. Baholash klinik-nevrologik hamda o‘tkazilgan shkala so‘rovnomalari natijalariga qarab belgilandi.

4 haftalik davolash muolajasi davomida ALSFRS-R shkalasi bo‘yicha ballik baho o‘zgarishlari Platsebo preparatini qabul qilgan guruhda  $-8,12 \pm 0,22$  ballni ( $n=25$ ), Edaravon qabul qilgan guruhda esa  $-6,25 \pm 0,61$  ballni ( $n=20$ ) tashkil qildi. Guruhlar orasidagi farq  $1,87 \pm 0,39$  ball bo‘ldi ( $p=0,041$ ). Kutilmagan jiddiy ta’sirlarning paydo bo‘lish holatlari Platsebo va Edaravon moddasini qabul qilgan guruhlarda mos ravishda 23,1 va 17,6% ni tashkil qildi. HNK avj olishi oqibatida kuzatilgan disfagiya hamda yurishning buzilishi keng tarqalgan salbiy ta’sirlardan bo‘ldi (12-jadval).

## 12-jadval

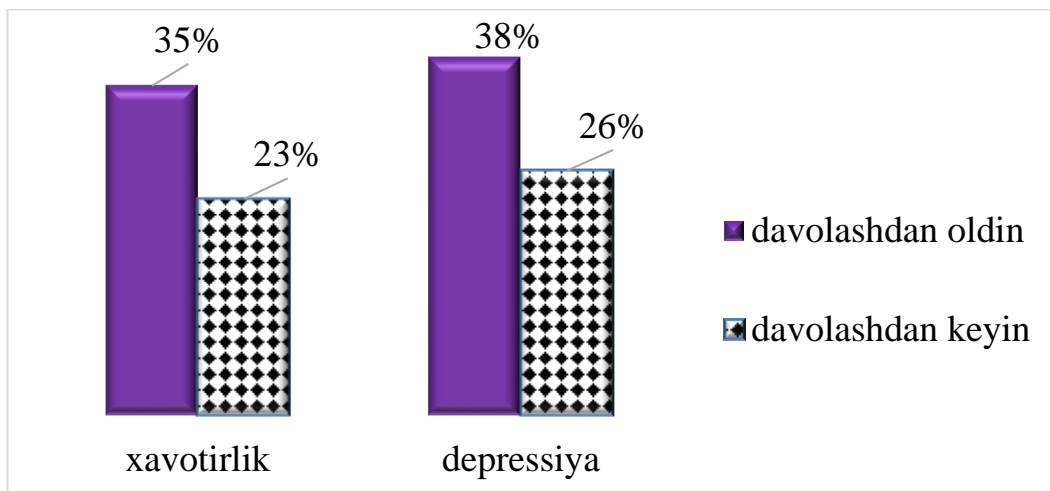
### Tadqiqot guruhleri o‘rtasida ALSFRS-R bo‘yicha baholar farqi

Terapevtik guruh	Korreksiyalangan o‘rtacha o‘zgarish asl qiymati	Guruhlararo o‘rtacha korreksiyalangan qiymat farqlari	
	M±m	M±m (95% IO)	p*
Edaravon moddasi qabul qilgan (n=20)	$-6,25 \pm 0,61$	$1,87 \pm 0,39$	0,041
An’anaviy davo muolajasini qabul qilgan (n=25)	$-8,12 \pm 0,22$		

**Izoh:** ALSFRS-R – HNKni baholashning qayta ko‘rib chiqilgan funksional shkalasi; IO – ishonch oralig‘i; \* – terapevtik guruhlar o‘rtasida dispersion tahlil (ANOVA) o‘tkazish natijasida dinamik omillarning taqsimlanishi solishtirma natijalari.

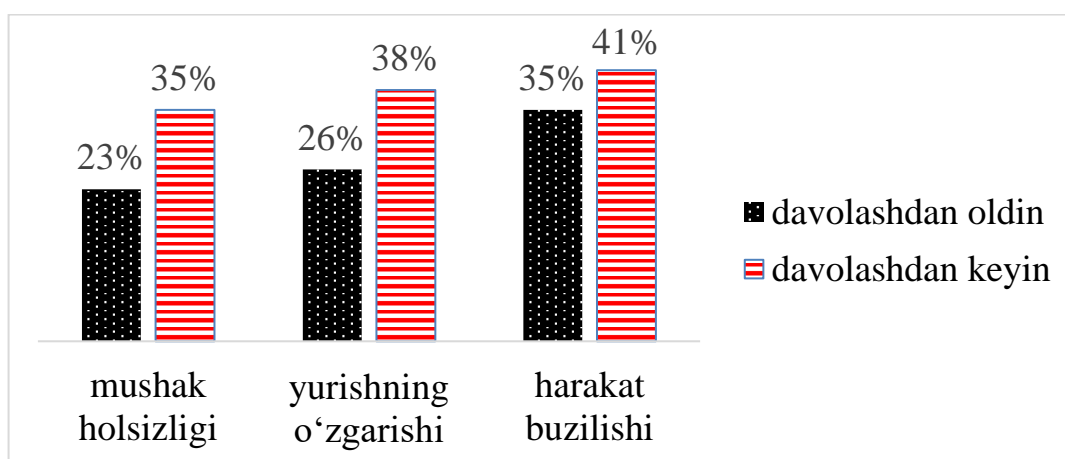
Bemorlardagi affektiv buzilishlarni korreksiyalash maqsadida psixologik yordam davolash usulidan foydalanildi. Shu maqsadda bemor qarindoshlaridan iborat psixologik ko‘mak guruhleri tashkil etildi. Neyropsixologik holatni baholovchi HADS shkalasi yordamida aniqlangan o‘zgarishlarni kompleks

multidissiplinar davolash fonida HNK mavjud bemorlarni Edaravon moddasi bilan ham davolash muolajasi olib borildi. Buning natijasida dinamikada xavotirlik darajasi  $4,0 \pm 0,14$  ballgacha ( $Q1=3,0$ ,  $Q3=6,0$ ), depressiya darajasi esa  $5,1 \pm 0,21$  ballgacha ( $Q1=3,5$ ,  $Q3=7,0$ ) pasayganligi, bu an'anaviy davo muolajasini olgan bemorlar ko'rsatkichlaridan statistik farq qilgani aniqlandi. (8-rasm).



**8-rasm. Edaravon moddasi bilan davolashdan oldin va keyin HADS shkalasi bo'yicha bemorlarni o'rganish natijalari ( $p < 0,001$ ).**

Olib borilgan tadqiqot natijalaridan qo'llanilgan kompleks, simptomatik va patogenetik davo muolajalari HNK mavjud bemorlarda xavotirlik ( $p=0,002$ ) va depressiya ( $p=0,04$ ) darajalarini kamaytirgani kuzatildi. Davolash samaradorligi tahlili Hillel shkalasi bilan o'xshash natijalarni ko'rsatdi. (9-rasm).



**9-rasm. Edaravon moddasi bilan davolashdan oldin va keyin Hillel shkalasi bo'yicha bemorlarni o'rganish natijalari ( $p < 0,01$ ).**

Harakat neyroni kasalligi (HNK) —patogenezi ko'p omilli bo'lib, unda genetik mutatsiyalar, oksidlovchi stress, glutamat toksikligi, mitoxondrial buzilish,

yallig‘lanish va oqsil to‘planishi muhim rol o‘ynaydi. Ushbu mexanizmlar natijasida harakat neyronlari nobud bo‘ladi, bu esa progressiv mushak sustligi va harakatning yo‘qolishiga olib keladi.

Genetik omillar. Ko‘p hollarda HNK irsiy shaklda uchraydi. Quyidagi gen mutatsiyalari kasallik rivojlanishiga sabab bo‘ladi: SOD1 — superoksid dismutaza fermenti mutatsiyasi → erkin radikallar ko‘payadi; C9orf72 — eng keng tarqalgan genetik sabab, DNKda takrorlanish; TARDBP va FUS genlari — RNK parchalanishi va oqsil yig‘ilishini buzadi.

Oksidlovchi stress. Mutatsiyalar yoki tashqi omillar ta‘sirida erkin kislorod radikallari ko‘payadi. Bu mitoxondriyalarga zarar yetkazadi va neyronlarning o‘z-o‘zidan parchalanishiga (apoptoz) sabab bo‘ladi. Shuning uchun Edaravon dori vositasi antioksidant sifatida qo‘llanadi — u erkin radikallarni yo‘q qiladi.

Glutamat toksikligi. Asab hujayralari o‘rtasidagi signal yetkazuvchi modda — glutamat haddan tashqari ko‘payib ketadi. Bu neyronlarda kalsiy ionlari ortib ketishiga, hujayra shikastlanishiga va o‘limiga olib keladi. Riluzol preparati aynan shu jarayonni sekinlashtiradi.

Mitoxondrial disfunktsiya. Asab hujayralarining “energiya markazi” bo‘lgan mitoxondriyalar shikastlanadi. Natijada hujayrada energiya (ATP) yetishmaydi, bu esa neyronlarning nobud bo‘lishini tezlashtiradi.

Asab hujayralarida oqsil to‘planishi. Buzilgan oqsillar (masalan, TDP-43, FUS, SOD1) hujayrada parchalanmaydi va inklyuziyalar (yig‘ilmalar) hosil qiladi. Bu neyronlar faoliyatini to‘xtatadi.

Yallig‘lanish va immun mexanizmlar. Mikroglia va astrositlar haddan ortiq faollashadi; Yallig‘lanish mediatorlari (sitokinlar) ajraladi. Bu jarayon neyronlarni yanada shikastlaydi.

Aks transport buzilishi. Asab hujayrasida moddalar akson orqali tashiladi. Bu transport tizimi buzilganda mushaklarga signal bormaydi, ya‘ni harakat uziladi.

Edaravon — kuchli antioksidant xususiyatga ega preparat bo‘lib, u erkin kislorod radikallarini neytrallashtiradi, lipid peroksidlanishini kamaytiradi va

neyronlarning membranasini oksidlovchi zararlanishdan himoya qiladi. Ushbu xususiyatlari tufayli Edaravon neyronlarning hayotiy faoliyatini saqlab qoladi hamda harakat neyroni kasalligida degenerativ jarayonlarning kechishini sekinlashtiradi.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, Edaravonni kompleks yondashuv tarkibida (Riluzol, simptomatik davo, fizioterapiya, rehabilitatsiya, ovqatlanish va nafasni qo'llab-quvvatlash bilan birgalikda) qo'llash kasallikning klinik kechishini sezilarli darajada yaxshilaydi. Bemorlarning harakat faoliyati, kundalik mustaqillik darajasi va hayot sifati uzoqroq saqlanib qoladi.

Shunday qilib, Harakat neyroni kasalligi — bu neyronlarning degeneratsiyasi bilan kechuvchi progressiv nevrodegenerativ kasallikdir. Riluzol va Edaravon preparatlari bilan kompleks yondashuv, rehabilitatsiya va psixologik qo'llab-quvvatlash terapevtik samaradorlikni oshiradi va bemorning hayot sifatini yaxshilaydi. Kasallik patogeneziga ko'p yo'nalishda ta'sir etuvchi, motor funksiyalarining susayishini sekinlashtiruvchi.

**Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

kompleks qo'llanilgan klinik-nevrologik, neyrofiziologik, neyrovizualizatsion hamda immunologik tekshiruv usullari orqali harakat neyroni kasalligini og'ir kechishidagi xavf omillari aniqlangan;

harakat tizimi buzilishi mavjud bemorlarda harakat neyroni kasalligining “yon amiotrofik skleroz” hamda “yon amiotrofik skleroz plyus” turini og'ir kechishini prognozlash uchun mielin-assotsirlangan glikoprotein (Anti-MAG)ga qarshi ishlab chiqarilgan antitanachalarni marker sifatida qo'llanilishi ilmiy jixatdan isbotlangan;

ko'p omilli matematik tahlil taklifi asosida HNK rivojlanishini prognozlash usuli mezonlari taklif qilingan;

harakat neyroni kasalligi bilan kasallangan bemorlarni simptomatik xamda patogenetik davolash chora tadbirlari majmuasi tavsiya etilgan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi foydalanilgan nazariy yondashuv va usullar hamda o'tkazilgan tadqiqotlarning ilmiy-uslubiy nuqtai nazardan to'g'riligi, to'plangan materiallarning yetarliligi, tanlangan usullarning zamonaviyligi va biri

ikkinchisini to'ldirganligi, obyektiv klinik, neyrofiziologik, neyrovizualizatsion, immunologik va statistik tadqiqot usullari o'ziga xos tarzda qo'llanganligi, ularning xalqaro hamda mahalliy tajribalar bilan taqqoslanganligi, olingan xulosa va natijalarning vakolatli tuzilmalar va organlar tomonidan tasdiqlanganligi bilan asoslanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati HNK bilan og'riq bemorlar qon zardobida mielin-assotsirlangan glikoprotein (Anti-MAG IgG)ga qarshi ishlab chiqarilgan antitanachalarning miqdori "YAS plyus" turida qiyosiy va nazorat guruhlarinikiga nisbatan yuqori darajada aniqlanganligi bilan izohlanadi.

Tahlillar bemorlar orasida ijobiy tendensiya quyidagi mezonlarga asoslanib olib borilganini ko'rsatdi:

- 1) ballik baholashda ALSFRS-R ning barcha bandlari bo'yicha  $>2$  ball;
- 2) HADS xavotirlik va depressiya shkalasi bo'yicha ko'rsatkichlarning statistik jihatdan pasayishi ( $p < 0,001$ );
- 3) Hillel shkalasi bo'yicha ko'rsatkichlarning statistik jihatdan oshishi ( $p < 0,01$ );
- 4) aniqlangan yoki ehtimolligi bo'lgan YAS (El-Escorial/qayta ko'rib chiqilgan Airlie House mezoniga ko'ra);
- 5) kasallik davomiyligi  $< 2$  yil.

### **Bemorlar bilan ish olib borish va kasallikni bashoratlash uchun misollar.**

#### *1-klinik misol.*

Bemor B.N., 41 yosh (727-sonli ambulator karta), klinikaga yurishdagi qiyinchilik, chap oyoq quvvatsizligi, boldir va elka mushaklaridagi tortishish kabilar bilan shikoyat qilib keldi.

Anamnestik ma'lumotlarga ko'ra, kasallik debyuti 38 yoshda sodir bo'lib (kasallik staji 6-oyga yaqin), bemorning o'ng oyog'ida tortishuvchi og'riq paydo bo'lgan, keyinchalik bu og'riq chap oyoq boldir qismiga o'tgan. 2 oydan so'ng yurganda o'ng oyoqda tortishish kamayib, chap oyoqqa o'tganligi kuzatilgan. Shuningdek, o'ng kaft sohasining quvvatsizligi va ozish kuzatildi; bu davr mobaynida bemor tana vazni ham 5 kg ga kamaygan.

Statsionar tashxis qo'yish va davolanish maqsadida bemor nevrologiya bo'limiga yuborildi.

Ko'rik paytida bemorda umumiy somatik o'zgarishlar kuzatilmadi. Irsiy kasallik belgilari aniqlanmadi.

Nevrologik statusda: burun-lab burmasida engil asimmetriya, tilda ikki tomonlama subatrofiya, fibrillatsiya kuzatildi. Yutinish refleksi va fonatsiya saqlangan, nutq o'zgarishsiz. Suyaklararo gipotrofiya ko'proq 1-o'ng qo'l barmoqlararo sohada, tenar mushak va chap qo'l barmog'i gipotenar sohasida kuzatildi. Fassikulatsiya qo'l mushaklari, suyak usti, kurakosti sohada aniqlandi. Qo'llar kuchi: proksimal sohada 5 ball, elka mushaklarida 5 ball, o'ng bilakda 4 ball, chapda 4,5–5 ballni tashkil etdi. Oyoqlarda – 4 ball. Oyoqlarda mushak tonusi piramid yo'llari bo'yicha ko'proq chap tomonda oshgan. Patologik reflekslar (Babinskiy, Jukovski, Bexterev-Mendel, Rossolimo) ikki tomonlama musbat. Sezgi hamda stato-koordinatör buzilishlar aniqlanmadi. Kichik chanoq a'zolari funksiyasi hamda kognitiv buzilishlar kuzatilmadi.

Shkalalardan olingan natijalar:

- ALSFRS-R: 35 ball.
- HADS: xavotir – 11 ball; depressiya – 5 ball;
- Hillel: 29 ball.

Instrumental va laborator tekshiruv natijalari: umumiy qon tahlili patologik o'zgarsihlarsiz.

Biokimyoviy tahlil: KFK miqdori 270 E/l gacha ortishi (norma 0–170).

Immunoferment tahlili natijasida sifilis, OIV, HbsAg manfiy ko'rsatkichga ega bo'ldi.

Anti-MAG IgG tahlili natijalari – 401,22 mg/dL

EKG – miokardda metabolik o'zgarishlar.

ENMGda tana yuqori va quyi sohalari tekshiruvi. Yuzaki EMGda tana yuqori sohasida (mm.abductor pollicis brevis, abductor digiti minimi) dennervatsiya belgilari kuzatilmadi.

Stimulatsion ENMGda: n. medianus d (C6-Th1) - 46 m/s - 5.5 mV - 68%N; n. ulnaris d (C7-Th1) - 47 m/s - 2.4 mV - 31%N; n. medianus s (C6-Th1) - 48 m/s - 5.5 mV - 68%N; n. ulnaris s (C7-Th1) - 37 m/s - 3.6 mV - 48%N; n. tibialis d (L4-S2) - 43 m/s - 5.9 mV - 59%N; n. peroneus d (L4-S1) - 47 m/s - 4.5 mV - N; n. tibialis s (L4-S2) - 44 m/s - 7.5 mV - 75%N; n. peroneus s (L4-S1) - 46 m/s - 2.1 mV - 53%N.

Sensor stimulatsiyada: o'ng va chap tomonda o'rta nerv amplitudasi pasayganligi kuzatildi.

O'ng va chap tomonda tirsak nervining impuls o'tkazish tezligi (IO'T) pasaygan. Tananing quyi qismlarida IO'T saqlanib qolgan.

Tananing yuqori va quyi qismlarida ignali miografiya (IMG) – ushbu qismlarda spontan faollik qayd etildi.

Xulosa: aralash tipdagi tananing yuqori qismi senso-motor polineyropatiyasi; tana pastki qismlari aksonal tipdagi polineyropatiyasi.

Bosh miya MRT tekshiruvi natijasi: peshana bo'lagida nospetsifik mayda o'choqlar; I darajali kortikal atrofiya; chap gaymor bo'shlig'i kistasi. Bo'yin sohasi MRT natijasi: orqa miya S2–S6 sohasida YASga xos noaniq diffuzli yuqori intensivlikka ega signallar aniqlandi.

Tekshiruv davomida olingan natijalarga asoslanib, bemorga bashoratlash mezoni qo'llandi:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = 21,9*35 + 6,9*29 + 24,6*11 + 23,3*5 + 8,4*1 + 18,3*1 + 3,7*401,22 + 17,3*7 - 1,14 = 766,5 + 200,1 + 270,6 + 116,5 + 8,4 + 18,3 + 1484,5 + 121,1 - 1,14 = 2985;$$

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) = 0,6$$

Kasallik bashorati: YAS ehtimolligi yuqori.

Shundan ko'rinib turibdiki, tadqiqot ishi natijalari YAS kasalligi klinik ko'rinishi polimorfizmining kasallik erta davrlaridagi klassik ko'rinishida uning atipik kechishiga xos o'zgarishlar ehtimolligi haqida ma'lumot berib, bunda o'z vaqtida qo'yilgan tashxis hamda bemorlar ishini to'g'ri olib borishni nevrologiya sohasida YASni davolash muammosining dolzarb yechimi, deb hisoblasak mubolag'a bo'lmaydi.

### *Harakat neyroni kasalligining diffuz tipdagi debyuti.*

Ushbu holatning o‘ziga xosligi kasallik erta yoshda boshlanib, bemor murojaat qilgan paytdan 6 oy ichida jadal rivojlanib borishi bilan ajralib turadi.

O‘ziga jalb qiladigan jihati shundaki, bu holatda yuqori harakat neyroni zararlanishi bilan oyoqlarda spastik tipdagi falajliklar kuzatilgan.

Bemor ishini olib borish: ADTI klinikasiga statsionar ravishda yotqizildi. Kompleks davo muolajasi bilan birgalikda Edaravon preparati qo‘llandi. Davolash hamda terapevtik samaradorlik 48% ni tashkil etdi.

### **2-klinik misol.**

Bemor D.A., 39-yosh (1422-sonli ambulator karta), klinikaga o‘ng qo‘l holsizligi, ushbu o‘zgarish ko‘proq tirsak sohasida kuzatilgani, shu sohaning ozishi, o‘ng qo‘l mushaklarida tortishuvchi og‘riqlar, tananing turli qismlaridagi mushak uchishlari haqida shikoyat qilib keldi.

Anamnestik ma’lumotlarga ko‘ra, o‘ng tirsak sohasidagi tortishish va holsizlik bemorning 12–13 yoshida paydo bo‘lgan. O‘z hududiga qarashli davolash muassasasida davolangan va natija bo‘lmagan. 15 yoshdan boshlab qo‘lidagi quvvatsizlik, mushaklar ozishi ortib borgan. Bo‘yin sohasi MRT qilinganda degenerativ-distروفik o‘zgarishlarning boshlang‘ich belgilari, o‘ng tomonlama 2 daraja skolioz qayd etilgan bo‘lsa, bosh miya MRT tekshiruvda esa hech qanday patologik o‘zgarish aniqlanmagan. 17 yoshida tananing turli qismlarida, ayniqsa, o‘ng son sohasida mushaklar uchishi, o‘ng oyoq tizza qismining ozishi kabi belgilar qo‘shilgan. Tashxisga aniqlik kiritish maqsadida bemor nevrologiya bo‘limiga joylashtirildi.

Ko‘rik paytida bemorda umumiy somatik o‘zgarishlar kuzatilmadi. Irsiy kasallik belgilari aniqlanmadi.

Nevrologik statusda: burun-lab burmasida chap tomonlama engil asimmetriya, tilda fibrillar uchishlar kuzatildi. Yutinish refleksi va fonatsiya saqlangan, nutq o‘zgarishsiz. O‘ng bilak hamda tirsakda suyaklararo mushak gipotrofiyasi kuzatildi. Qo‘llar kuchi: proksimal va bilak soha – 4 ball, tirsak soha – 3 ball, chapda proksimal

soha – 4 ball, distal soha – 5 ball, oyoqlarda mushak kuchi – 5 ballni tashkil etdi. Pay reflekslari qo‘llarda chap qo‘l ustunligi bilan ortgan. Oyoqlarda klonus. Patologik reflekslar aniqlanmadi. Sezgi hamda stato-koordinator buzilishlar aniqlanmadi. Kichik chanoq a‘zolari funksiyasi hamda kognitiv buzilishlar kuzatilmadi.

Shkalalardan olingan natijalar:

- ALSFRS-R: 33 ball;
- HADS: xavotir – 12 ball; depressiya – 6 ball;
- Hillel: 32 ball.

Instrumental va laborator tekshiruv natijalari: umumiy qon tahlili patologik o‘zgarsihlarsiz.

Biokimyoviy tahlil: KFK miqdori texnik sabablarga ko‘ra aniqlanmadi.

Immunoferment tahlil natijasida sifilis, OIV, HbsAg manfiy ko‘rsatkichga ega bo‘ldi.

Anti-MAG IgG: 359,8 mg/dL

EKG: miokardda metabolik o‘zgarishlar.

ENMGda tana yuqori va quyi sohalari tekshiruvi. Yuzaki EMGda tana yuqori sohasida (mm.abductor pollicis brevis, abductor digiti minimi) dennervatsiya belgilari kuzatilmadi.

Stimulatsion ENMGda: n.medianus d (C6-Th1) - 48 m/s - 3.6 mV - 45%N; n.ulnaris d (S7-Tb1) - 55 m/s - 2.1 mV - 25%N; n.medianus s (C6-Th1) - 54 m/s - 18.0 mV - N; n.ulnaris s (S7-Tb1) - 58 m/s - 8.1 mV - N; n.tibialis d (L4-S2) - 51 m/s - 22.2 mV - N; n.peroneus d (L4-S1) – 62 m/s - 9.4 mV - N; n.tibialis s (L4-S2) - 45 m/s - 17.4 mV - N; n.peroneus s (L4-S1) - 64 m/s - 6.9 mV - N.

Sensor stimulatsiyada: o‘ng va chap tomonda o‘rta nerv amplitudasi pasayganligi kuzatildi. O‘ng va chap tomonda tirsak nervi IO‘T pasaygan. Tananing pastki qismida IO‘T saqlanib qolgan.

Xulosa: S5-ThI sohada proksimal qism senso-motor polineyropatiyasi o‘ng qo‘l ustunligi bilan.

Bosh miya MRT tekshiruvi natijasi: patologik o'zgarish aniqlanmadi. Umurtqa pog'onasi ko'krak sohasi MRT natijasi: Th7-Th1 sohasi osteoxondrozi, Th8-Th1 sohasi o'ng tomonlama parasentral protruziyasi.

Shunday qilib, bemorda umurtqa pog'onasi bo'yin sohasida markaziy hamda periferik harakat neyroni zararlanishi belgilari mavjud bo'lib, jarayonga ko'krak va bel sohalarining subklinik belgilar bilan qo'shilishi, sezgi, kichik chanoq a'zolari funksiyasi hamda kognitiv buzilishlar kuzatilmagani, yutinish mushaklarining buzilishi belgilari subklinik kechishi, shuningdek, o'zgarishlarning asimmetrik bo'lishidan kelib chiqib «YAS kasalligi bo'yin shakli debyuti, sekin kechishi» tashxisi qo'yildi.

Tekshiruv davomida olingan natijalarga asoslanib, bemorda bashoratlash mezoni qo'llandi:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = 21,9*33 + 6,9*32 + 24,6*12 + 23,3*6 + 8,4*1 + 18,3*1 + 3,7*359,8 + 17,3*6 - 1,14 = 722,7 + 220,8 + 295,2 + 139,8 + 8,4 + 18,3 + 1331,3 + 103,8 - 1,14 = 2939;$$

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) = 0,66$$

Kasallik bashorati: YAS kasalligi ehtimolligi yuqori.

Bemor ishini olib borish: ADTI klinikasiga statsionar ravishda yotqizildi. Kompleks davo muolajasi bilan birgalikda sxemaga Edaravon preparati qo'llandi. Davolash hamda terapevtik samaradorlik 52% ni tashkil etdi.

Shunday qilib, olingan barcha natijalarni umumlashtirgan holda xulosa qilib aytish mumkinki, YASning kelib chiqishi klinik polimorfizm xususiyatiga ega bo'lib, kasallikning atipik erta debyuti kuzatiladi. Bunda nevrologiya sohasida vaqtida qo'yilgan tashxis hamda davolash taktikasi YAS muammosiga dolzard echim hisoblanadi.

## XOTIMA

Harakat neyroni kasalligi (YAS) – nerv tizimining progressiv kasalligi bo‘lib, bosh va orqa miya motor (harakat) hujayralarining zararlanishi bilan kechadi. Kasallik Alzgeymer hamda Parkinson kabi neyrodegenerativ o‘zgarishlar guruhiga kiradi. Hozirgi kunga qadar ushbu kasallikning kelib chiqish sabablari o‘rganib kelinmoqda. Har 20 nafar bemorda kasallik oilaviy xarakterga ega. Ushbu holat ma’lum genlar o‘zgarishi bilan bog‘liq bo‘lib, ularning soni hozirgi kunga kelib bir necha o‘nlab martaga oshganligi kuzatilmoqda. HNK rivojlanishida tashqi muhit omillari ham katta rol o‘ynashi isbotlangan. HNK, shunhasiz, tibbiy-ijtimoiy tizimni tashkil etishni talab qiluvchi, mehnatga layoqatli yoshdagi insonlarning qisman yoki to‘liq mehnat qobiliyati yo‘qolishiga sabab bo‘luvchi kasallikdir.

Tadqiqotga 35–65 yosh (o‘rtacha  $49,6 \pm 2,52$  yosh) oralig‘idagi 80 nafar bemor jalb qilindi. Barcha natijalarga statistik qayta ishlov berildi. Turli yoshdagi bemorlar orasida statistik ishonchlilik kuzatilmadi ( $p=0,379$ ). Barcha tekshiriluvchi bemorlar 3 guruhga bo‘lib o‘rganildi. Asosiy guruhni HNKning turli xil shakliga ega 45 nafar: ulardan 34 nafari klassik “YAS” hamda 11 nafari “YAS plyus” fenotipik variantidagi bemorlar tashkil etdi. Qiyosiy guruh esa ikkilamchi HNK kompression ishemik miyelopatiya tashxisi mavjud 35 nafar bemordan iborat bo‘ldi. Nazorat guruhini nevrologik buzilishlari bo‘lmagan amalda sog‘lom 30 nafar ko‘ngillilar tashkil qildi. HNK bilan og‘rigan bemorlar jinsi o‘rtasida sezilmas darajada statistik farq aniqlandi ( $p=0,28$ ).

Asosiy guruh bemorlari o‘rtasida HNKning BKSh – 3 (6,7%), BDSH – 21 (46,7%), SSh – 1 (2,2%), BSh – 2 (4,4%), BPSH – 18 (40%) ( $p<0,001$ ) kabi shakllari ajratildi.

Tadqiqot davomidagi anamnestik ma’lumotlar kasallikning BGSsh hamda BSh shakllari patologik jarayonning tezlashgani hisobiga kasallik og‘ir kechishini aniqlanganligini ko‘rsatdi. Bunda HNKning BDSH shaklida mushak atrofiyasi juda kechki muddatlatda aniqlandi. Dinamikada kasallik funksional holatini baholashda qayta ko‘rib chiqilgan ALS FRS-R, harakat buzilishlar darajasini aniqlovchi A.

Hillel, xavotirlik va depressiya darajasiga baho beruvchi HADS shkalalaridan foydalanildi.

HNKning BKSh, BDSH hamda BSh shakllari bilan og‘rigan bemorlar orasida o‘ziga xos klinik xususiyatlar aniqlandi. Bunda bulbar shaklida nutq, alimantar va nafas buzlishlari kabi o‘zgarishlarning o‘sib borishi kuzatildi. Katta yoshdagi bemorlarda kasallik debyuti, ilk alomatlar paydo bo‘lgunga qadar past TVI, disfagiyaning og‘ir darajasi, shuningdek, kasallikning bulbar va birlamchi – generallashgan shakliga ushbu kasallikning salbiy xavf omillari sifatida qarash mumkinligi aniqlandi.

O‘tkazilgan izlanishlar HNK shaklidan qat’i nazar kasallikning notekis jadallashish sur’ati multidissiplinar terapiya hamda bemorlarga tibbiy-ijtimoiy ko‘makni tashkil etish kerakligini ko‘rsatdi. Tashxis qo‘yilgan paytdan boshlab dinamik kuzatuv olib borish, HNKning turli shakllarida o‘ziga xos palliativ yordamni tashkil etish, tizimli, ijtimoiy hamda qo‘llab-quvvatlovchi rehabilitatsiya O‘zbekiston Respublikasi tibbiyot tizimining asosiy ustuvor yo‘nalishi sifatida bemorlar hayotiga xavf soluvchi alomatlarni nazorat qilish maqsadida tashkil etildi.

Funksional holatga baho beruvchi ALS FRS-R shkalasi yordamida olingan natijalar past ballni ko‘rsatib, ushbu o‘zgarishlar statistik ahamiyatga ega ekanligi isbotladi ( $p=0,002$ ).

HADS shkalasi yordamida asosiy guruh bemorlarida kuzatilgan subklinik xavotirlik va depressiya darajasi aniqlandi ( $p<0,001$ ). Ushbu natijalar qiyosiy guruh bemorlaridagi o‘zgarishlar bilan solishtirilganda, statistik ishonchli assotsiativ ko‘rsatkichlar aniqlandi ( $p<0,001$ ).

Hillel shkalasi yordamida harakat buzilishlari baholanganda HNK mavjud bemorlarda ballar yig‘indisi miyelopatiya guruhidagi bemorlarga nisbatan pasayganligi, bu esa ulara harakat buzilishlarining rivojlanish xavfi yuqori ekanligini ko‘rsatdi ( $p=0,008$ ).

HNK kasalligida kasallik jadallashish sur’ati KIMga nisbatan statistik jihatdan notekis va tez ekanligi aniqlandi ( $p<0,001$ ).

Navbatdagi asosiy guruhning 29 nafar hamda qiyosiy guruhning 17 nafar bemorida o'tkazilgan instrumental tekshiruvda MR signallarining o'zgarishlari kuzatildi. T2 VI da giperintensiv o'choq ko'rinishidagi MRT o'zgarishlari faqat kortikospinal yo'llar bilan topografik bog'langan sohalarda aniqlandi. Giperintensiv o'choqning bunday tipik joylashuvi faqatgina asosiy guruh bemorlariga xos bo'lib, qiyosiy guruhdagi tekshiriluvchilarda kuzatilmadi. Ushbu MR-to'lqinlar HNK mavjud bemorlardagi piramid yo'llarda kuzatiladigan patologik jarayonni ko'rsatib berib, harakat neyronlarining tez rivojlanuvchi degeneratsiyasi hisobiga kelib chiqadigan mushak atrofiyasining shakllanishiga sabab bo'ladi [2, 3, 13]. Biroq bu tekshiruvlar juda kam hollarda (9,6%) natija berishi bois klassik YASda bosh miya MRT tekshiruv orqali tashxis qo'yishda etali usul emas, degan xulosaga kelindi. ENMG yordamida o'tkazilgan tekshiruv natijasida M-javobning me'yordan og'ishining statistik ahamiyati aniqlanib, o'z navbatida, u yoki bu mushaklarda amiotrofik o'zgarishlar mavjudligi, qolaversa, F-to'lqinlarning 93,1% bemorlarda bloklar bilan aniqlanishi kuzatildi.

Hozirgi vaqtda qon zardobida Anti-MAG IgG antitanachalar miqdorining oshishi kasallikda muhim diagnostik mezonlardan biri bo'lib, murakkab holatlarda ushbu kasallikka to'liq tashxis qo'yishda yordam beradi.

Shuni ta'kidlab o'tish lozimki, HNK da Anti-MAG IgG aniqlanishi 30 dan 80 % hollarda manfiy natija berishi tashxis qo'yishda boshqa diagnostik kriteriyalarga inkor qilishga sabab bo'la olmaydi. Anti-MAG -antitanachalariga ega bemorlarda o'tkazilgan immunoterapiyaga qaramay bu bemorlarning holati yaxshilanishi bilan birga ular qon zardobidagi antitanachalar titriga ta'sir ko'rsatmagan.

Bizning tadqiqot natijalarimizga ko'ra, asosiy guruh Anti-MAG IgG ko'rsatkichlari qiyosiy guruh bemorlariniki bilan solishtirilganda, antitanachalar konsentratsiyasi 1,77 martaga oshganligi aniqlandi va statistik ahamiyatga ega bo'ldi ( $p=0,037$ ). Shuningdek, Anti-MAG IgG ko'rsatkichlari 3 ta guruh o'rtasida taqqoslaganda, ularning ishonchli ravishda oshganligi aniqlandi ( $p=0,0343$ ).

Barcha olingan natijalarni hisobga olgan holda HNKga matematik statistik qayta ishlov berish natijasida bashoratlash algoritmi ishlab chiqildi. Ushbu usulda

binar logistik regres yordamida HNK mavjud bemorlarning klinik-nevrologik (yosh, jins, TVI, ALSFSR, Hillel, HADS shkalalari, kasallikning jadallashish sur'ati), neyrofiziologik (ENMG), neyrovizualizatsion (MRT, KT) hamda immunologik (AntiMAG IgG) ma'lumotlari tahlil qilindi. Ushbu usulning sezgirligi 75,0%, o'ziga xosligi 92%, bashoratlash samaradorligi 75,8% ni tashkil qildi.

HNK mavjud bemorlarga tibbiy yordam xizmati sifatini oshirish maqsadida, kasallikning rivojlanish bosqichidan kelib chiqib, bemorlarni dinamik kuzatish, kasallikni patogenetik davolash hamda erta muddatlarda kompleks tashxislash usullaridan foydalanib bashoratlash algoritmi tuzib chiqildi. Kompleks chora-tadbirlar kasallik bosqichi, kechishi, klinik namoyon bo'lishidan qat'i nazar bemorlar ishini olib borish taktikasini yaxshilaydi, mutaxassislarning ular bilan doimiy aloqada bo'lishini ta'minlaydi. Ko'rsatiladigan tibbiy yordam hajmidan kelib chiqib, ushbu tadbirlar vrach hamda bemor, qolaversa, uning qarindoshlari va yaqinlari o'rtasidagi aloqani yaxshilashga xizmat qiladi.

Izlanish davomida HNK mavjud bemorlarga 30 mg Edaravon moddasini 60 mg (2 ampula)dan vena ichiga fiziologik suyuqlik bilan 60 daqiqa davomida sekin tomchilatib yuborish tavsiya etildi. Davolanish muddati 14 kunni tashkil etib, undan so'ng 14 kunlik dam olish va yana 14 kun ushbu davolash kursi takror qo'llandi. Klinik samaradorlik bemor holatining ijobiy o'zgarishi bilan baholandi.

Shunday qilib, biz olib borgan izlanishlar HNKning og'ir bosqichida alomatlarni kamaytirish orqali kasallik kechishiga ijobiy ta'sir ko'rsatib, hayot davomiyligini 7 oyga uzaytirganini ko'rsatdi. Affektiv holatni kamaytirish maqsadida olib borilgan tibbiy hamda ijtimoiy-psixologik chora-tadbirlar ularda xavotirlik va depressiya darajasining kamayishiga olib keldi. Tibbiy yordam ko'rsatish tuzilmasida bemorlarni ambulator kuzatish imkonini beruvchi palliativ tibbiy yordam kabinetlari tashkil etildi.

## XULOSA

1. Bemorlarda klinik belgilarni solishtirma taxlili olib borilganda HNK mavjud bemorlarda quyidagi o'zgarishlar: kasallikning dastlabki belgilari paydo bo'lgunga qadar tana vazni indeksining pasayishi, HADS shkalasi bo'yicha bezovtalik va depressiya holatlarining oshishi, Hillel shkalasi bo'yicha baxolanganda oyoq va qo'llarda harakat faoliyatining yaqqol buzilishlari xamda ikkilamchi HNK kompression ishemik mielopatiya tashxisi mavjud bemorlar guruxiga nisbatan kasallikning rivojlanish sur'ati uning tarqoq turida yuqoriligi aniqlandi.

2. HNK mavjud bemorlarda EMG tekshiruvda quyidagi o'ziga xos o'zgarishlar: bloklar mavjud "gigant" F-to'lqinlar, mielopatiya guruxi bilan taqqoslaganda barcha muskullarda spontan aktivlik va xarakat potentsiali birligining sezilarli darajada kengayishi xamda past chastotali stimulyatsiyada 11–18 % xolatda minimal tashxislash ahamiyatga ega bo'lgan M-javob amplitudasining dekrementi aniqlandi.

3. Bosh miya MRT dagi o'zgarishlar (giperintensiv o'choqlar-9,6%) va kasallik aniqlangan bemor yoshi, kasallik shakli xamda muskullar atrofiyasi regionlari va ularning xolsizligi orasidagi korrelatsion bog'liqlik aniqlanmadi. Kasallik boshlanishida asosan orqa miya bo'yin xamda bel-dumg'aza segmentlari tipik zararlanishi 59-67% xollarda moslik aniqlandi.

4. Anti-MAG IgG miqdori HNK mavjud bemorlarning "YAS" kasalligi turida antitanachalar deyarli normal miqdori, "YAS plus" fenotipik variantida esa ikkilamchi HNK va nazorat guruhiga nisbatan keskin oshganligi aniqlanib, ushbu o'zgarish kasallik rivojlanish sur'ati, ENMG dagi o'zgarishlar bilan musbat korrelativ bog'lanishni xosil qildi. ALSFRS-R, Hillel shkalalar natijalari bilan esa manfiy korrelatsion bog'lanishni keltirib chiqardi. Bunda HADS shkalasi, bemorlar yoshi va kasallik shakli bilan korrelativ bog'liqlik aniqlanmadi.

5. HNK og'ir kechish xavfini aniqlovchi statistik jixatdan ahamiyatga ega prognostik prediktor omillar (bemorlarning TVI, ALSFRS-R va Hillel shkalalar natijalari, kasallik rivojlanish sur'ati, ENMG dagi belgilar, Anti-MAG IgG miqdori)

shkalasi ishlab chiqildi. Ushbu prognostik shkalaning sezgirligi 90%ni, maxsusligi esa-85%, diagnostik samaradorligi – 75,8% tashkil etdi.

6. HNK mavjud bemorlarda Edavaron moddasi qo'llanilishi davolash samaradorligi 62% ni tashkil qildi. Natijada bemorlarning shikoyatlari kamaydi, funksional holatning shkalalar orqali baholash ijobiy natijalarni ko'rsatdi.

## AMALIY TAVSIYALAR

1. Harakat neyroni kasalligi bilan og‘rigan bemorlarda kasallik og‘ir kechishini prognozlashda klinik-anamnestik ma’lumotlar to‘plash, bemorlar shikoyatlarini to‘liq o‘rganish, ALS FRS-R, HADS, Hillel shkalalari yordamida bemorlarning funksional, psixologik hamda harakat buzlishlarini o‘rganish, ENMG va MRT tekshiruvlari, immunoferment tahlili yordamida qondagi anti-MAG IgG miqdorini aniqlash kabi kompleks tashxisiy yondashuvdan foydalanish tavsiya etiladi.

2. Harakat neyroni kasalligi bilan og‘rigan bemorlarda kasallik alomatlarini kamaytirish maqsadida Edaravon moddasini qo‘llash tavsiya etiladi. Davolash sxemasi 2 kursni tashkil etuvchi 60 mg-40ml preparatni 1 mahal vena ichiga yuborishdan iborat. Davo muolajasi davomiyligi 14 kunni tashkil etadi. 14 kunlik tanaffusdan so‘ng yana shuncha kunga buyuriladi. Bemor 1-kursni qabul qilish davomida 14 kun davomida kuniga 60 mg dan, 2-davolanish kursida esa 1 ampuladan 14 kun qabul qiladi.

3. Harakat neyroni kasalligi bilan og‘rigan bemorlarni har 3 oyda kasallik rivojlanish sur‘atiga qarab dinamikada kuzatish hamda ularni chuqurlashtirilgan tekshiruvdan o‘tkazish tavsiya etiladi.

## FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Адонкин Д.А., Ткач В.В., Ткач А.В. Факторы риска и методики прогнозирования течения заболевания у пациентов с болезнью мотонейрона // Журнал Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – № 3 – С. 90-95
2. Алексеева Т.М., Скрипченко Н.В., Лобзин С.В., и др. Трудности диагностики бокового амиотрофического склероза у ВИЧ-инфицированного пациента// Журнал инфектологии. 2018; 10 (4): 139–144.
3. Алексеева Т.М., Стучевская Т.Р., Демешонок В.С. Боковой амиотрофический склероз: механизмы патогенеза и новые подходы к фармакотерапии (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2018;8(4):12–8.
4. Алемасов Н.А., Иванисенко Н.В., Иванисенко В.А. Компьютерное предсказание патогенных свойств мутантов белка СОД1, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом// Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2018; 10-1: 6–10
5. Арутюнова И.Э. Теории развития бокового амиотрофического склероза // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье, 13, №2С, 2023, стр. 145-146.
6. Бакулин И. С. и др. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации //Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7. – №. 3. – С. 10-20.
7. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю., и др. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции// Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12 (2): 45–54.

8. Бачурин С. О. и др. Моделирование бокового амиотрофического склероза: негенетический метод // Журн. невролог. и психиатр. 2013. № 9. С. 86–88.
9. Брюховецкий А.С., Гривцова Л.Ю. Боковой амиотрофический склероз: особенности иммунофено-типа гемопоэтических костномозговых клеток-предшественниц как возможный биомаркер ранней диагностики фатальной болезни// Гены и клетки. 2019; 14 (1): 72–79.
10. Василев А.В., Елисеева Д.Д., Иванова М.В., и др. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе// Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12 (4): 76–85.
11. Вашкевич М.И., Гвоздович А.Д., Рушкевич Ю.Н., и др. Акустический анализ голоса для выявления речевых нарушений при боковом амиотрофическом склерозе// Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. 2018; 117 (7): 64–68.
12. Гармонов М.С. К вопросу о диагностике и лечении бокового амиотрофического склероза// Вселенная мозга. 2019; 1 (2): 9–13.
13. Гвоздович А.Д., Рушкевич Ю.Н., Вашкевич М.И. Детектирование булбарных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе на основе анализа речевого сигнала// Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. 2018; 116 (6): 52–58.
14. Гончарова З.А., Ковалева Н.С. Мультифокальная моторная нейропатия. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (1): 89-92. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-89-92
15. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии // Нервно-мышечные болезни. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73

16. Закройщикова И.В. Дифференциальная диагностика синдрома верхнего вялого моно/парапареза (клинико-нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование). Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Москва - 2019
17. Иванова М.В. Роль липидов миелина в иммунопатогенезе рассеянного склероза. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // М., 2016. — 31 с.
18. Ковражкина Е .А , разинская О.Д., губский Л.В. Клинический полиморфизм бокового амиотрофического склероза // ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия-2017.
19. Кутлубаев М.А., Арепринцева Д.К., Первушина Е.В., Брылев Л.В. Когнитивные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 15, №2, 2023, стр. 68-74.
20. Краева АВ, Галунова АБ, Волкова ЛИ. Синдром Миллера – Фишера (случай из практики) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(3):47–8
21. Латышева В.Я., Табанкова Ю.В. К патогенезу и диагностике болезни двигательного нейрона (лекция)// Проблемы здоровья и экологии. 2014; 1 (39): 20–25.
22. Левицкий Г.Н., Гилод В.М., Чуб Р.В. Когнитивные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе // дои: 10.17116/жневро201511510211-15
23. Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С. Современные клеточные и молекулярные подходы в изучении болезней двигательного нейрона// Неврологический журнал. 2018; 23 (4): 160–165.
24. Мамхегов, А. Х. Боковой амиотрофический склероз: проявление заболевания, прогноз // Молодой ученый. — 2019. — № 4 (242). — С. 131-132. — УРЛ: [хтпс://молуч.ру/архиве/242/56004/](https://moluch.ru/архиве/242/56004/)

25. Мафтагадинова А. А., Шевченко П. П. Боковой амиотрофический склероз: клиника, современные методы диагностики и лечения // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №. 5. – С. 2-21.
26. Менделевич Е.Г., Мухамеджанова Г.Р., Богданов Э.И. Боковой амиотрофический склероз с расширением центрального канала спинного мозга по данным магнитно-резонансной томографии// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (3): 61–65.
27. Мурзалиев А.М., Нурбекова У.А., Мамытова Э.М. Случай моторной мультифокальной нейропатии, особенности диагностики // Кыргызстандагы саламаттыкты сактоо №1, 2012.
28. Патурова И.Г., Провоторова А.Е., Морозова Д.О. Боковой амиотрофический склероз// Прикаспийский вестник медицины и фармации, вол. 3, но. 4, 2022, pp. 24-30.
29. Первушина Е.В., Бахтиярова К.З. Сложности диагностики бокового амиотрофического склероза у больного с сахарным диабетом// Практическая медицина. 2017; 1 (102): 162–164.
30. Платова Ю.А., Жаринова Н.О. Современная диагностика бокового амиотрофического склероза // Уляновский медико-биологический журнал. № 2, 2020
31. Руденская Г. Е., Никитин С. С., Шатохина О. Л., Щагина О. А. Ювенильный боковой амиотрофический склероз 4-го типа: клиническое наблюдение и обзор литературы // Нервно-мышечные болезни. 2022. №3. стр. 52-58.
32. Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Лихачев С.А. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике бокового амиотрофического склероза// Нервно-мышечные болезни. 2014; 1: 30–36.
33. Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А. Современные представления о болезни двигательного нейрона // Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь-2019

34. Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А. Эпидемиологические характеристики болезни двигательного нейрона // Актуальные проблемы неврологии в Беларуси. Медицинские новости. – 2018. – №3. – С. 28–31.
35. Соколова М.Г., Лобзин С.В., Зуев А.А., и др. К вопросу дифференциальной диагностики мультифокальной моторной невропатии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 89–96.  
[хттпс://дои.орг/10.17816/мечников17545](https://doi.org/10.17816/мечников17545)
36. Стучевская Т.Р., Тютин Л.А., Поздняков А.В., и др. Признаки МРТ-поражения головного мозга у больных с классическим боковым амиотрофическим склерозом // Педиатр. 2016; 2: 69–77.
37. Стучевская Т.Р., Тютин Л.А., Поздняков А.В., Руденко Д.И., Казаков В.М., Скоромец А.А. Магнитно-резонансная томография головного мозга у пациентов с классическим боковым амиотрофическим склерозом и его атипичными вариантами // Неврологический журнал. 2015; 20 (4): 29–35
38. Тяпкина О. В. Морфо-функциональное исследование мотонейронов поясничного отдела спинного мозга крыс и мышей при моделировании гииогравитатсионного двигательного синдрома // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Казан — 2017
39. Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» // Ташкент, 28 января 2022 года.
40. Якубова М.М. Нерв тизимининг демиелинизатсияловчи ва дегенератив касалликлари // Ўқув қўлланма. Тошкент-2024.
41. Якубова М.М. Ён амиотрофик склероз // Ўқув-услубий қўлланма. Тошкент-2024.
42. Якубова М.М., Рустамова Ч.Р. Ён амиотрофик склероз // Монография. Тошкент-2024.

43. Abati E., Bresolin N., Comi G., Corti S. Silence superoxide dismutase 1 (SOD1): a promising therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). // *Expert Opin Ther Targets*. – 2020; 24 (4): 295–310.
44. Agah E., Saleh F., Sanjari Moghaddam H., et al. CSF and blood biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis // *Syst. Rev.* – 2018; 7: 237.
45. Akaishi T., Tateyama M., Kato K., et al. An autopsy case involving a 12-year history of amyotrophic lateral sclerosis with CIDP-like polyneuropathy // *Intern Med.* – 2014; 53(12): 1371–1375.
46. Al-Chalabi, A. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system / A. Al-Chalabi, O. Hardiman, M.C. Kiernan // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15. – № 11. – pp. 1182–1194.
47. Andrew A.S., Pioro E.P., Li M., et al. The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Ohio 2016–2018: the Ohio population-based ALS registry // *Neuroepidemiology*. – 2021; 55(3): 196–205.
48. Antao V.C., Horton D.K. The National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry // *Journal Environ Health*. – 2012; 75: 28–30.
49. Antonescu F., Adam M., Popa C., Tuță S. A review of cervical spine MRI in ALS patients // *Journal Med. Life*. – 2018; 11 (2): 123–127.
50. Axel F., Thomas W., Benjamin R., Wolfgang R. Haplo insufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia // *Nature Neuroscience*. – 2015.
51. Bä umer D., Talbot K., Turner M.R. Advances in motor neurone disease // *J R Soc Med*. – 2014 Jan; 107(1): 14-21. DOI:10.1177/0141076813511451.
52. Bandres-Ciga S., Noyce A.J., Hemani G., et al. Shared polygenic risk and causal inferences in amyotrophic lateral sclerosis // *Ann Neurol*. – 2019. 85(4): 470–481.
53. Bedlack R.S., Vaughan T., Wicks P., Heywood J., et al. How common are ALS plateaus and reversals? // *Neurology*. – 2016; 86: 808–812.

54. Bello-Haas V.D. Physical therapy for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: current insights // *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* – 2018; 8: 45–54.
55. Benbrika S., Desgranges B., Eustache F., Viader F. Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review // *Front Neurosci.* – 2019; 13: 951.
56. Bhandari R., Kuhad A., Kuhad A. Edaravone: a new hope for deadly amyotrophic lateral sclerosis // *Drugs Today (Barc).* – 2018; 54: 349–60.
57. Bledsoe M.J., Rechtman L., Wagner L., Mehta, et al. Analysis of biospecimen demand and utilization of samples from the National Amyotrophic Lateral Sclerosis Biorepository // *Biopreserv Biobanking.* – 2021; 19(5): 432–437.
58. Boostani R., Olfati N., Shamshiri H., et al. Iranian clinical practice guideline for amyotrophic lateral sclerosis // *Front Neurol.* – 2023 Jun 2; 14: 1154579.
59. Bozzoni V., Pansarasa O., Diamanti L., Nosari G., Cereda C., Ceroni M. Amyotrophic lateral sclerosis and environmental factors // *Funct Neurol.* – 2016; 31: 7–19.
60. Brenner D., Weishaupt J.H. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics // *Curr. Opin. Neurol.* – 2019; 32 (5): 735–739.
61. Brotman R.G., Moreno-Escobar M.C., Joseph J., et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis // *American Journal of Medicine*, 2023.
62. Brown R.H.; Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2017; 377: 162–172. [CrossRef] [PubMed].
63. Brunaud-Danel V., Moreau C., Devos D., Defebvre L. Les nouvelles voies de recherche thérapeutique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) // *Pratique Neurologique – FMC.* – 2016; 7 (1): 9–15.
64. Bryan L., Kaye W., Antao V., et al. Preliminary results of National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) registry risk factor survey data // *PLoS ONE.* – 2016; 11(4): e0153683.
65. Burkhardt C., Neuwirth C., Sommacal A., Andersen P.M., Weber M. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

A post-mortem study of 80 ALS patients // PLoS ONE. – 2017; 12: e0177555 [CrossRef].

66. Campanari M.L., Bourefis A.R., Kabashi E. Diagnostic Challenge and Neuromuscular Junction Contribution to ALS Pathogenesis // Front. Neurol. – 2019; 10: 68.

67. Capozzella A., Sacco C., Chighine A., Loreti B., Scala B., et al. Work related etiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a meta-analysis // Ann Ig. 2014; 26: 456–472.

68. Cedarbaum M.D., Deepak A. Rao, Hiroto Hatabu, Katherine H. Walker. A Bumpy Road to Diagnosis // N Engl J Med. – 2023; 389: 72–77.

69. Chew S., Atassi N. Positron Emission Tomography Molecular Imaging Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis // Front Neurol. – 2019; 10: 135.

70. Chiò A., Logroscino G., Traynor B., Collins J., Simeone J., Goldstein L., White L. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature // Neuroepidemiology. – 2013; 41: 118–130. [CrossRef].

71. Ciura S., Sellier C., Campanari M.L., Charlet-Berguerand N., Kabashi E. The most prevalent genetic cause of ALS-FTD, C9orf72 synergizes the toxicity of ATXN2 intermediate polyglutamine repeats through the autophagy pathway // Autophagy. – 2016.

72. Chipika R.H., Siah W.F., Shing S.L.H., Finegan E., McKenna M.C., Christidi F., Chang K.M., Karavasilis E., Vajda A., Hengeveld J.C., et al. MRI data confirm the selective involvement of thalamic and amygdalar nuclei in amyotrophic lateral sclerosis and primary lateral sclerosis // Data Brief. – 2020; 32: 106246. [CrossRef].

73. Couratier P., Corcia P., Lautrette G., et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature // Rev Neurol (Paris). – 2016. – Vol. 172. – № 1. – pp. 37–45.

74. De Carvalho M., Kiernan M.C., Swash M. Fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: origin and path-ophysiological relevance // Journal Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2017; 88 (9): 773–779.

75. De Marchi F., Munitic I., Amedei A., et al. Interplay between immunity and amyotrophic lateral sclerosis: clinical impact // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021; 127: 958–978.831
76. Dharmadasa T., Kiernan M.C. Riluzole, disease stage and survival in ALS // *Lancet Neurol.* – 2018; 17: 385–386.
77. Dickerson A.S., Hansen J., Gredal O., Weisskopf M.G. Study of occupational chromium, iron, and nickel exposure and amyotrophic lateral sclerosis in Denmark // *Int Journal Environ Res Public Health*, 2020.
78. Doi Y., Atsuta N., Sobue G., Morita M., Nakano I. Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan // *J. Epidemiol.* – 2014; 24: 494–499. [CrossRef].
79. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis / Subcommittee on Motor Neuron Diseases of World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, El Escorial «Clinical Limits of ALS» Workshop Contributors // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2003. – Vol.124. – pp. 96–107.
80. Eisen A., Braak H., Del Tredici K., Lemon R., Ludolph A.C., Kiernan M.C. Cortical influences drive amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2017; 88: 917–924. [CrossRef].
81. Fang T., Jozsa F., Al-Chalabi A. Nonmotor symptoms in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review // *In International Review of Neurobiology*; Elsevier BV: Amsterdam, The Netherlands. – 2017. – Vol. 134. – pp. 1409–1441.
82. Feneberg E., Gray E., Ansorge O., Talbot K., Turner M.R. Towards a TDP-43-Based Biomarker for ALS and FTLD // *Mol. Neurobiol.* – 2018; 55: 7789–7801.
83. Figueroa-Romero C., Monteagudo A., Murdock B.J., et al. Tofacitinib suppresses natural killer cells in vitro and in vivo: implications for amyotrophic lateral sclerosis // *Front Immunol.* – 2022; 13: 1–15.
84. Fujimori K., Ishikawa M., Otomo A., et al. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent // *Nat Med.* – 2018.

85. Gagliardi D., Meneri M., Saccomanno D. Diagnostic and Prognostic Role of Blood and Cerebrospinal Fluid and Blood Neurofilaments in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of the Literature // *Int. Journal Mol. Sci.* – 2019; 20 (17): 4152.

86. Gebere-Michael S., Johnston J., Metaferia G., et al. Bilaterally symmetric cervical spondylotic amyotrophy: A novel presentation and review of the literature // *Journal Neurol Sci.* – 2010. – Vol. 290. – № 1–2. – pp. 142–145.

87. Geloso M.C., Corvino V., Marchese E., Serrano A., et al. The dual role of microglia in ALS: Mechanisms and therapeutic approaches // *Front Aging Neurosci.* – 2017.

88. /Gentile F., Scarlino S., Falzone Y.M., Lunetta C., Tremolizzo L., Quattrini A., Riva N. The peripheral nervous system in amyotrophic lateral sclerosis: Opportunities for translational research // *Front. Neurosci.* – 2019; 13: 601. [CrossRef].

89. Goedee H.S., Jongbloed B.A., van Asseldonk J.T., et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy // *European Journal of Neurology.* – 2017. – Vol. 24. – №10. – pp. 1307–1313.

90. Gomeni R., Fava M. Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Consortium. Pooled Resource Open-Access ALSCTC. Amyotrophic lateral sclerosis disease progression model // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2014; 15: 119–129.

91. Gorges M., Vercruyssen P., Müller H.-P., Huppertz H.-J., Rosenbohm A., Nagel G., Weydt P., Petersén Å., Ludolph A.C., Kassubek J., et al. Hypothalamic atrophy is related to body mass index and age at onset in amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2017; 88: 1033–1041. [CrossRef].

92. Goutman S.A., Boss J., Godwin C., Mukherjee B., et al. Associations of self-reported occupational exposures and settings to ALS: a case-control study // *Int Arch Occup Environ Health.* – 2022; 95: 1567–1586.

93. Govaarts R., Beeldman E., Kampelmacher M.J., Van Tol M.-J., Berg L.H.V.D., Van Der Kooij A.J., Wijkstra P.J., Zijnen-Suyker M., Cobben N.A.M.,

Schmand B.A., et al. The frontotemporal syndrome of ALS is associated with poor survival // *J. Neurol.* – 2016; 263: 2476–2483. [CrossRef] [PubMed].

94. Governor Mills. Signs Legislation Strengthening ALS // *Research in Maine.* – 2023.

95. Grad L.I., Rouleau G.A., Ravits J., Cashman N.R. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2017; 7: a024117.

96. Hardiman O., Al-Chalabi A., Chio A., Corr E.M., et al. Amyotrophic lateral sclerosis // *Nat Rev Dis Primers.* – 2017; 3: 17071.

97. Harrison D., Mehta P., van Es M.A., Stommel E., Drory V.E., Nefussy B., et al. “ALS reversals”: demographics, disease characteristics, treatments, and comorbidities // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2018; 19: 495–499.

98. Haulman A., Geronimo A., Chahwala A., Simmons Z. The Use of Telehealth to Enhance Care in ALS and other Neuromuscular Disorders // *Muscle Nerve.* – 2020; 61 (6): 682–691.

99. Helleman J., Kruitwagen E.T., van den Berg L.H., Visser-Meily J.M.A., Beelen A. The current use of telehealth in ALS care and the barriers to and facilitators of implementation: a systematic review // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2020; 21 (3-4): 167–182.

100. Hobson E.V., McDermott C.J. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis // *Nat. Rev. Neurol.* – 2016; 12: 526–538. [CrossRef].

101. Hobson-Webb L.D., Simmons Z. Ultrasound in the diagnosis and monitoring of amyotrophic lateral sclerosis: a review // *Muscle Nerve.* – 2019; 60 (2): 114–123.

102. Hogden A., Foley G., Henderson R.D., James N., Aoun S.M. Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach // *Journal Multidiscip Healthc.* – 2017; 10: 205–215.

103. Horton D.K., Graham S., Punjani R., Wilt G., Kaye W., Maginnis K., et al. A spatial analysis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) cases in the United States and their proximity to multidisciplinary ALS clinics, 2013 // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2018; 19: 126–133.
104. Huang F., Zhu Y., Hsiao-Nakamoto J., Tang X., et al. Longitudinal biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2020; 7: 1103-1116.
105. Ince P.G., Evans J., Knopp M. et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60. – pp. 1252–1258.
106. Ishigaki S., Sobue G. Importance of Functional Loss of FUS in FTL/ALS // *Front. Mol. Biosci.* – 2018; 5: 44.
107. Jalilian H., Najafi K., Khosravi Y., Rössli M. Amyotrophic lateral sclerosis, occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and electric shocks: a systematic review and meta-analysis // *Rev Environ Health.* – 2021; 36(1): 129–142.
108. Jawdat O., Statland J.M., Barohn R.J., et al. Amyotrophic lateral sclerosis regional variants (brachial amyotrophic diplegia, leg amyotrophic diplegia, and isolated bulbar amyotrophic lateral sclerosis) // *Neurol Clin.* – 2015. – Vol. 33. – № 4. – pp. 775–785.
109. Jiang M., Yan X., Yan L.R. Value of split hand in the differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis and cervical spondylotic amyotrophy // *Chinese Journal of Medicine.* – 2017. – Vol.97. – № 47. – pp. 3729–3732.
110. Jin X., Jiang J.Y., Lu F. Z., Xia X.L. Electrophysiological differences between Hirayama disease, amyotrophic lateral sclerosis and cervical spondylotic amyotrophy // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2014. – Vol. 16. – № 15. – p. 349.
111. Joshi A.U., Saw N.L., Vogel H., et al. Inhibition of Drp1/Fis1 interaction slows progression of amyotrophic lateral sclerosis // *EMBO Mol Med.* – 2018.
112. Kalra S. Magnetic Resonance Spectroscopy in ALS // *Front. Neurol.* – 2019; 10: 482.

113. Kasai T., Kojima Y., Ohmichi T., Tatebe H., et al. Combined use of CSF NfL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance in ALS // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2019; 6 (12): 2489–2502.
114. Kaye W.E., Wagner L., Wu R., Mehta P. Evaluating the completeness of the national ALS registry, United States // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2018; 19: 112–117.
115. Keifer O.P., O'Connor D.M., Boulis N.M. Gene and protein therapies utilizing VEGF for ALS // *Pharmacol Ther.* – 2014.
116. Kjældgaard A.L., Pilely K., Olsen K.S., et al. Prediction of survival in amyotrophic lateral sclerosis: a nationwide, Danish cohort study // *BMC Neurol.* – 2021; 21(1): 164.
117. Klavžar P., Koritnik B., Leonardis L., et al. Improvements in the multidisciplinary care are beneficial for survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): experience from a tertiary ALS center // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2020; 21 (3-4): 203–208.
118. Klickovic U., Zampedri L., Sinclair C.D.J., et al. Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity // *Neurology.* – 2019; 93 (9): e895–e907.
119. Koeman T., Slottje P., Schouten L.J., et al Occupational exposure and amyotrophic lateral sclerosis in a prospective cohort // *Occup Environ Med.* – 2017; 74(8): 578–585.
120. Kuczmarski T., Stommel E.W., Riley K., et al. Medical history of chemotherapy or immunosuppressive drug treatment and risk of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) // *Journal Neurol.* – 2017; 264(8): 1763–1767.
121. Kumar S., Mehta V.K., Shukla R. Owl's eye sign: A rare neuroimaging finding in flail arm syndrome // *Neurology.* – 2015 Apr 7; 84(14): 1500. DOI:10.1212/WNL.0000000000001449
122. Ludolph A., Drory V., Hardiman O., Nakano I., Ravits J., Robberecht W., et al. A revision of the El Escorial criteria – 2015 // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2015; 16: 291–292.

123. Maria A. Barceló, Mònica, Povedano, Juan F., Vázquez-Costa, Álvaro, Franquet, Marta Solans, & Marc Saez. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia. – 2021; 11: 6207 | <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85395-z>
124. Marin B., et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis // *Int Journal Epidemiol.* – 2017; 46: 57–74.
125. McCampbell A., Cole T., Wegener A.J., et al. Antisense oligonucleotides extend survival and reverse decrement in muscle response in ALS models // *Journal Clin Invest.* – 2018.
126. McCluskey L., Vandriel S., Elman L., et al. ALS-Plus syndrome: non-pyramidal features in a large ALS cohort // *Journal Neurol Sci.* – 2014; 345(1-2):118–124.
127. Mehta P., Raymond J., Han M., Punjani R., Larson T., Berry J.D., et al. A revision to the United States national ALS registry’s algorithm to improve Case-Ascertainment // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2023; 24: 230–236.
128. Meyer T. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) – diagnosis, course of disease and treatment options // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2021; 146: 1613–1618.
129. Mirzaeva D., Prohorova A., Daminova H. Epidemiological and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Uzbekistan // *Motor Neuron Disease.* – 2015 Oct 15. – Vol. 357. – Suppl. 1, E49–E50.
130. Mirzaeva D., Prokhorova A., Muinjanov B., Deleyn P. Association of amyotrophic lateral sclerosis with basal ganglia impairment // *Mov Disord.* –2016; 31 (suppl 2).
131. Misawa S., Noto Y., Shibuya K., et al. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS // *Neurology.* – 2011; 77: 1532–1537.
132. Mitchell J.D., Borasio G.D. Amyotrophic lateral sclerosis // *Lancet.* – 2007. – № 369. – pp. 2031–2041.

133. Mitsumoto H., Garofalo D.C., Gilmore M., et al. Case-control study in ALS using the national ALS registry: lead and agricultural chemicals are potential risk factors // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2022; 23(3–4): 190–202.
134. Montuschi A., Iazzolino B., Calvo A., Moglia C., et al. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy // *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2015; 86(2): 168–173.
135. Murdock B.J., Famie J.P., Piecuch C.E., et al. NK cells associate with ALS in a sex- and age-dependent manner // *JCI Insight.* – 2021; 6(11): 1–15.
136. Nelson L.M., Topol B., Kaye W., Raymond J. et al. Evaluation of the completeness of ALS Case Ascertainment in the US National ALS Registry: application of the capture-recapture method // *Neuroepidemiology.* – 2022; 56: 104–114.
137. Oberstadt M., Claßen J., Arendt T., Holzer M. TDP-43 and Cytoskeletal Proteins in ALS // *Mol. Neurobiol.* – 2018; 55 (4): 3143–3151.
138. Okumiya K., Wada T., Fujisawa M., Ishine M., et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism in Papua, Indonesia: 2001–2012 survey results. // *BMJ Open.* – 2014; 4(4): 004353.
139. Oskarsson B., Horton D.K., Mitsumoto H. Potential environmental factors in amyotrophic lateral sclerosis // *Neurol Clin.* – 2015; 33: 877–888.
140. Paré B., Lehmann M., Beaudin M., et al. Misfolded SOD1 pathology in sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis // *Sci Rep.* – 2018.
141. Pathak S., Caress J.B., Wosiski-Kuhn M., Milligan C., et al. A pilot study of neuromuscular ultrasound as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis // *Muscle Nerve.* – 2019; 59 (2): 181–186.
142. Peters T.L., Kamel F., Lundholm C., et al. Occupational exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis // *Occup Environ Med.* – 2017; 74(2): 87–92.
143. Poesen K., Van Damme P. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS // *Front. Neurol.* – 2019; 9: 1167.

144. Raymond J., Mehta P., Larson T., et al. History of vigorous leisure-time physical activity and early onset amyotrophic lateral sclerosis (ALS), data from the national ALS registry: 2010–2018 // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2021; 22: 535–544.
145. Rechtman L., Brenner S., Wright M., et al. Impact of the national amyotrophic lateral sclerosis registry: analysis of registry-funded research // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2022; 9: 1692–1701.
146. Richards D., Morren J.A., Piro E.P. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis // *Journal Neurol Sci.* – 2020; 417: 117054.
147. Rosenbohm A., Peter R.S., Erhardt S., Lulé D., Rothenbacher D., Ludolph A.C. ALS Registry Study Group, et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany // *Journal Neurol.* – 2017; 264: 749–757.
148. Ryan M., Vaillant T.Z., et al. Comparison of the clinical and genetic features of amyotrophic lateral sclerosis across Cuban, Uruguayan and Irish clinic-based populations // *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2019; 90(6): 659.
149. Service U.P.H. ALS Registry Act. 110th Congress // Washington, DC: Public Law. – 2008: 110–373.
150. Sien Hilde Van Daele, Matthieu Moisse, Joke J.F., A van Vugt, et al. Genetic variability in sporadic amyotrophic lateral sclerosis // *Brain.* – 2023 Sep. – Vol. 146. – Iss. 9. – pp. 3760–3769.
151. Silverman J.M., Christy D., Shyu C.C., et al. CNS-derived extracellular vesicles from superoxide dismutase 1 (SOD1)G93A ALS mice originate from astrocytes and neurons and carry misfolded SOD1 // *Journal Biol Chem.* – 2019.
152. Smith A.L., Teener J.W., Callaghan B.C., Harrington J., Uhlmann W.R. Amyotrophic lateral sclerosis in a patient with a family history of Huntington disease: genetic counseling challenges // *Journal Genet Couns.* – 2014; 23(5): 725–733.
153. Soriani M.H., Desnuelle C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis // *Rev Neurol (Paris).* – 2017; 173: 288–299.