

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

Толибов Дилшод Сирожович

**АЛЬЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИ ЭРТА БОСҚИЧЛАРИНИ
ТАШХИСОТИГА ЁНДОШИШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ:
КЛИНИК- НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОН ПАРАЛЕЛЛАР**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2017

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)
диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
медицинским наукам**

**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)
on Medical Sciences**

Толибов Дилшод Сирожович

Альцгеймер касаллиги эрта босқичларини ташхисотига ёндошишни
оптималлаштириш: клиник-нейровизуализацион паралеллар
..... 3

Толибов Дилшод Сирожович

Оптимизация подходов к диагностике ранних формы болезни
Альцгеймера: клинико-нейровизуализационные параллели
..... 23

Tolibov Dilshod Sirojovich

Optimization of approaches to diagnostics of early forms of Alzheimer's
disease: clinic-neurovisualization parallels
..... 42

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 46

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

ТОЛИБОВ ДИЛШОД СИРОЖОВИЧ

**АЛЬЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИ ЭРТА БОСҚИЧЛАРИНИ
ТАШХИСОТИГА ЁНДОШИШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ:
КЛИНИК- НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОН ПАРАЛЕЛЛАР**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2017

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib77 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: Раҳимбаева Гульнора Саттаровна, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: Маджидова Якутхон Набиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алимов Улуғбек Худоярович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: С.Д. Асфендияров номли Қозоғистон миллий тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли илмий кенгашнинг 2017 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44; e-mail: info@tipme.uz.)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси, 51-уй.

Диссертация автореферати 2017 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2017 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси)

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

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

Б.Г. Гафуров

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

4

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жаҳон халқаро Альцгеймер касаллигига (АК) қарши курашиш федерациясининг (Alzheimer's Disease International-ADI) ўтказган изланишлари маълумотларига кўра, АК билан касалланиш кўрсаткичи 2010 йилда 36 миллион аҳолини ташкил этади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг прогностик маълумотларга кўра, бу кўрсаткич ҳар 20 йилда 2 баравар ошади, яъни 2030 йилда 66 миллион аҳоли, 2050 йилда 115 миллион аҳолини касалланишини кўрсатади¹. АК бош миянинг ривожланиб боровчи нейродегенератив жараёни туфайли йиллар давомида когнитив вазифалар бузилишининг чуқурлашиб бориши натижаси ҳисобланади. АКнинг давомийлиги мия ҳужайралари нобуд бўлиши даражасига боғлиқ бўлиб, касаллик бошланган даврдан 3 йилдан 20 йилгача давом этиши мумкин.

Республикамизда мустақилликнинг дастлабки кунларидан бошлаб инсон саломатлигига эътибор бериш, аҳолига сифатли тиббий хизматни ташкил этиш борасида кенг қамровли саъй-ҳаракатлар амалга оширилди. Аҳоли саломатлигини яхшилашда хавф омилларини эрта аниқлаш орқали когнитив бузилишлар билан намоён бўлувчи касалликларини олдини олиш, самарали даволаш бўйича муайян ютуқларга эришилди. Олиб борилган кенг қамровли тадбирларга қарамасдан, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини оширишга қаратилган чора-тадбирларни амалга оширишда муайян муаммолар мавжуд. Бугунги кунда 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича

Ҳаракатлар стратегиясига² мувофиқ аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштиришга қаратилган, жумладан «аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш» муҳим вазифалари белгиланган. Бу борада когнитив бузилишларга олиб келувчи АКни клиник олди босқичларида аниқлаш, аҳолининг тўлақонли ҳаёт фаолиятини таъминлаш учун уларга тиббий ижтимоий ёрдам кўрсатиш тизимини янада ривожлантириш ва такомиллаштириш, аҳоли касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва ҳаётининг давомийлиги узайишини таъминлаш тиббиётнинг долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида охириги ўн йилликда АК ташхисотида нейрохимик биомаркерларга алоҳида эътибор қаратилмоқда³. АКни эрта босқичларида, айниқса клиник олди босқичларида касаллик турли биомаркерларининг диагностик аниқлиги жуда паст ва невролог мутахассислари орасида

¹ Chan K.Y., Wang W., Wu J.J., Liu L., Theodoratou E., Car J. et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis // Lancet. – 2013. – Vol. 381(9882). – P. 2016-2023.

²2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

³Бурбаева Г.Ш., Бошқа И.С., Терешкина Е.Б. и др. Роль глутаматдекарбоксилазы при болезни Альцгеймера //Журнал неврологии и психиатрии. – Москва, 2014. - №4. – С.68-72.

5

мунозарага сабаб бўлмоқда. АК биомаркерларини ўрганиш соҳасидаги изланишлар бу касаллик ташхисотида янги даврга йўл очиб бериш имконини беради. АКни прогнозлаш ва касаллик ривожланиши кўрсаткичларини намоён этишни ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

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

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Илмий тадқиқот маълумотларнинг натижаларига кўра дунё миқёсида учраган 47,5 миллион аҳолида кузатилган деменциянинг 60-70% ҳолатлари АКга тўғри келади. АК эрта ташхисотига касаллик ривожланиши хавф омилларини инобатга олиш, клиник белгиларини аниқлаш, неврологик статусни баҳолаш, лаборатор таҳлиллар ва бошқалар киради (Shaw L.M. et al, 2009). Охириги йилларда бу

касалликни эрта ташхислаш мақсадида АК нинг неврологик, биохимик ва генетик биомаркерларини фаол равишда аниқланмоқда. Хусусан, патологик жараённинг калит механизмига боғлиқ бўлган ликвор биомаркерлари аниқланган (Hampel H. et al, 2008; Jack S. et al, 2008). Ҳозирги даврда энг кўп диагностик потенциал 3 ликвор биомаркерлари: умумий тау-протеин, бета амилоид изоформлари ва фосфорилланган тау-протеиннинг турли эпитопларида тасдиқланган (Hampel H. et al, 2010).

Қонда АК биомаркерларни аниқлаш муаммоси ҳанузгача етарли даражада ўрганилмасдан қолмоқда, чунки қон мия билан бевосита алоқа қилмайди. Биоинформатика ва спектрометрия соҳасидаги изланишлар қон плазмани оқсилли таҳлилини юксалишига олиб келди. Протеинни идентификация қилувчи MALDI-qTOF ва ion-trap MS, 2D электрофорез ва бошқа техник усуллар АК мавжуд беморлар қонида бир қанча специфик протеинлар ошишини кўрсатди. Шулар қаторига CFH каби яллиғланиш медиаторлари, C3, C4 ва A2M комплементлар компонентлари киради (Zhang R. et al, 2004). Трансген сичқонларда ўтказилган тадқиқотлар АКни аниқлашда ёрдам берувчи кластерин, C1R комплемент компоненти, $\alpha 1$ -антитрипсин ва EGF рецептор каби оқсилларни намоён қилди (Thambisetty M. et al, 2010). Протеомикларни қўллаш фибриногеннинг оксидланган шакллари ва $\alpha 1$ -антитрипсин каби яллиғланишнинг оксидланиш маркерларининг олти баравар ошишини кўрсатди (Butterfield D.A. et al, 2009; Choi J. et al, 2002; Sultana R. et al, 2011). Яқин кунлардаги тадқиқотларда эса АК мавжуд беморлар қонида 18 та оқсил аниқланган (Кухарский М.С., 2013).

6

Бундай натижалар АК ташхисотида янги биомаркерлар очилишини тезлаштириши мумкин.

Ўтказилган тадқиқотларга қарамасдан, хорижий адабиётларда, хусусан Ўзбекистонда ҳам, АКни диагностик мезонлари ҳақида ягона фикр мавжуд эмас. Шунга мувофиқ, когнитив бузилишлар мавжуд ва бу бузилишлар ривожланиб АК га конверсия қилиш хавфи бор беморларни деменция олди босқичларида аниқлашга имконият яратувчи нейропсихологик, нейровизуализацион ва нейробиохимик текширувларининг комплекс усулларини такомиллаштириш бу патологияни эрта аниқлашга ёрдам беради ва янги диагностик имкониятларни очилишига имкон яратади. Бу мазкур масалага йўналтирилган тадқиқотларни давом эттиришни талаб этади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий-таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот режасига мувофиқ №01.11.00.158 «Альцгеймер касаллигини эрта диагностикаси ва прогнозлашнинг янги технологиясини ишлаб чиқиш» илмий лойиҳаси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади Альцгеймер касаллиги мавжуд беморларни эрта босқичлари ташхисотига замонавий ёндошувларни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

Альцгеймер касаллигининг эрта ва кечки босқичлари ҳамда қон-томир деменцияли сурункали мия ишемияси (СМИ) мавжуд беморларда клиник неврологик симптоматика ва олий нерв фаолияти ҳолатини аниқлаш;

Альцгеймер касаллигининг эрта ва кечки босқичлари ва қон-томир деменцияли СМИ мавжуд беморларда когнитив функциялар ҳолатини махсус нейropsихологик шкалалар (Хачинский, MMSE, Reisberg, CDR) орқали текшириш;

Альцгеймер касаллиги ва қон-томир деменцияли СМИ мавжуд беморларда бош миянинг структур-морфологик ҳолатини МРТ текширувлари билан исботлаш ва беморнинг субъектив белгилари билан корреляцион боғланишини аниқлаш;

Альцгеймер касаллигини эрта аниқлаш мақсадида беморлар қон зардобиде дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-с) миқдорини аниқлаш ва уни скрининг диагностика сифатида баҳолаш;

Альцгеймер касаллиги эрта босқичлари ташхисотида диагностик мезонларни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 40 ёшдан 90 ёшгача бўлган 52 та пресенил типли АК, 48 та сенил типли АК ҳамда қон томир деменцияли II-III босқичдаги бош мия сурункали ишемияси (СМИ) мавжуд 100 та бемор, ҳамда назорат гуруҳининг 30 та амалий соғлом шахслар кузатилди.

Тадқиқотнинг предмети: махсус нейropsихологик шкалалар, беморлар қон зардобиде, магнит-резонанс томограмма натижалари олинган. **Тадқиқот усуллари.** Диссертация тадқиқотлари клиник маълумотлар, анамнез, нейropsихологик шкалалардан (Хачинский ишемик шкаласи,

7

психик статусни баҳолашнинг қисқача шкаласи - Mini Mental State Examination, MMSE, деменциянинг клиник рейтинг шкаласи - Clinical Dementia Rating scale, CDR, умумий ўзгаришлар шкаласи - Global deterioration scale, GDS) иборат неврологик текширув, нейровизуализацион (бош мия МРТ си) текширув, беморлар қон зардобиде катализатор билан оксидланишдан олдинги ва кейинги дегидроэпиандростерон-сульфат (ДНЕА с, Fe²⁺-катализатор билан) миқдорий кўрсаткичларини аниқловчи иммунофермент таҳлил, статистик усуллари асосида олиб борилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

АК мавжуд беморларда аниқланган гипо- ва амнезик ҳолатлар касаллигининг эрта босқичларидан ривожланиб, жадаллашиб бориши ҳамда уларни олий нерв фаолияти ўзгариши билан узвий боғлиқлиги исботланган;

АКда бош мия МРТ манзарасида ташқи гидроцефалия, пўстлоқдаги диффуз атрофия, чакка соҳаси медиал юзаси ва гиппокамп атрофияси кузатилиб, АКнинг кечки босқичларида нейродегенератив жараён кучайиб борган сари мазкур белгиларнинг чуқурлашиб бориши аниқланган;

ДГЭА-с биомаркерининг қондаги миқдорий кўрсаткичи АКни эрта

босқичларини ташхислашда аҳамиятли бўлиб, клиник белгилар сезиларли бўлмаган ҳолатда ҳам бу кўрсаткичлар АК хавфи мавжудлигидан дарак берган ва СМИда кузатиладиган когнитив бузилишларни таққослама ташхислашда роли исботланган;

АК ҳамда СМИ да когнитив бузилишларнинг нейропсихологик, нейровизуализацион ва лаборатор иммунофермент текширувлари кўрсаткичлари асосида эрта ташхисот мезонлари такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагидан иборат:

клиник, нейровизуализацион ва иммунофермент усулларини комплекс қўлланилиши нейродегенератив жараёнга боғлиқ бўлган патологик жараённи дифференциаллаш имкониятини яратган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқот натижаларининг замонавий услуб ва воситалардан фойдаланган ҳолда ўтказилганлиги, клиник, инструментал, иммунофермент ва статистик текшириш усуллари асосида амалга оширилганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, назарий ва амалий тадқиқотларнинг ўзаро адекватлиги, амалиётга жорий қилинганлиги, тадқиқот натижаларининг Республика ва халқаро илмий конференцияларда қилинган муҳокамалар натижаларининг ишончилигини асослайди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти дунёда АКни эрта ташхисоти илмий изланишлар предмети ҳисобланишига ҳамда нафақат симптоматик даво муолажаларини ўз вақтида бошлаш, балки касаллик ривожланиб борган сари бемор ва уларни қариндошларига ижтимоий-психологик қўллаб қувватлашни таъминлаш зарурлигига асосланади. АК узоқ муддатли ногиронлик кечиши, беморнинг даволаниши ва парвариши учун катта иқтисодий сарф-ҳаражатлар талаб этилиши билан характерланади. АК

8

мавжуд беморлар парвариши учун сарфланадиган умумий ҳаражатлар касалликнинг кечиши босқичига боғлиқ. АК оғир даражаси мавжуд беморлар парвариши сарф-ҳаражатларини кўплиги беморларни махсус муассасаларга ётқизиши билан боғлиқ. АК эрта босқичлари мавжуд беморларнинг асосий иқтисодий сарф-ҳаражати касалликни ўрта оғир ва оғир босқичларига ўтиш вақтига боғлиқ. АК ни эрта ташхисоти ва даволаш нафақат беморлар, балки давлат миқёсида маблағ тежамкорлигига, шунингдек беморлар ҳаёти сифати кўрсаткичларининг яхшиланишига имкон яратади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қон зардобидаги диагностик биомаркерни аниқлаш, намоён этилган кўрсаткичларни нейропсихологик шкалалар (Хачинский, MMSE, Reisberg, CDR) билан текшириш ҳамда нейровизуализацион усуллар билан биргаликда қўлланганда самараси юқорилигини (12%) изоҳлайди. Тадқиқотлар натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган ташхислаш жараёнини тадбиқ этиш билан АКни эрта аниқлаш ва прогнозлашни оптимиллаштириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. АКни эрта аниқлашда

янгича ёндашувлар тамойилларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида: когнитив бузилишлари мавжуд беморларни нейрпсихологик, нейровизуализацион, иммунофермент текширувлардан иборат бўлган комплекс текширувлар асосида «Альцгеймер касаллигининг эрта ташхисоти янги усулларини тадбиқ қилиш (альцгеймер типли пресенил деменция)» номли услубий тавсиянома ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 15 мартдаги №8Н-г/13-сон маълумотномаси), мазкур услубий тавсиянома АКни эрта аниқлаш ва ташхислашни такомиллаштириш имконини беради; АКни эрта аниқлаш ва дифференциал чора тадбирлари бўйича олинган натижалар Наманган вилояти 1-сонли Наманган шаҳар клиник шифохонаси ҳамда Тошкент шаҳри 7-сонли клиник шифохонаси амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 15 мартдаги №8Н-г/13-сон маълумотномаси). Амалиётга жорий қилинган тавсиялар натижасида АКни эрта босқичларида ташхислаш, АК ривожланиши мумкин бўлган хавф гуруҳини аниқлаш, касалликларни кечиши ва оқибатини яхшилаш, беморлар ҳаёт тарзини узайтириш, беморларни шифохонага қайта ётқизирилишини 18 фоизга ва касаллик асоратларини 28 фоизга камайтириш имкониятлари яратилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 26 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

9

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ҳамда объект ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияси тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган маълумотларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган мақолалар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Альцгеймер касаллиги ҳақидаги замонавий**

тасаввурлар ва когнитив жараёнлар бузилишининг молекуляр асослари” деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда АК ривожланишининг асосий хавф омиллари таҳлил қилинган. АК ривожланишининг биохимик механизмлари ёритиб ўтилган. АК мавжуд беморларга клиник баҳо берилган. АК эрта ташхисоти муаммолари келтириб ўтилган.

Диссертациянинг **“Клиник материал ва текшириш услублари”** деб номланган иккинчи бобида ушбу ишда қўлланилган асосий текширув материал ва усуллари келтирилган. Проспектив текширувга когнитив ўзгаришлар мавжуд 200 бемор киритилган бўлиб, улар 3 гуруҳга ажратилди:

1-гуруҳга 65 ёшгача (ўртача ёш $57,3 \pm 0,75$) пресенил типдаги АК мавжуд бўлган 52 бемор киритилган (21 эркак (40,4%) ва 31 аёл (59,6%)) (ХКТ10- G30.0). Пресенил типдаги деменция гуруҳига киритилишда қуйидаги мезонлар ҳисобга олинди:

- АК мезонларига мос 40-65 ёшда учраган когнитив вазифаларнинг бузилиши;

- қуйидаги белгиларнинг ҳеч бўлмаганда биттасини учраши: - нисбий тез бошланиши ва ривожланиши; - хотира бузилиши билан бирга афазия (амнестик ёки сенсор), аграфия, алексия, акалькулия ёки апраксиянинг мавжудлиги.

2-гуруҳга 65 ёшдан катта бўлган (ўртача ёш $70,4 \pm 0,72$) сенил типдаги АК мавжуд бўлган 48 бемор киритилган (22 эркак (45,8%) ва 26 аёл (54,2%)) (ХКТ10- G30.1). Сенил типдаги деменция гуруҳига киритилишда қуйидаги мезонлар ҳисобга олинди:

- АК мезонларига мос 65 дан катта ёшда учраган когнитив вазифаларнинг бузилиши;

- қуйидаги белгиларнинг ҳеч бўлмаганда биттасини учраши: - жуда секин бошланиши ва ривожланиши; - хотира бузилишининг когнитив бузилишлардан устунлиги.

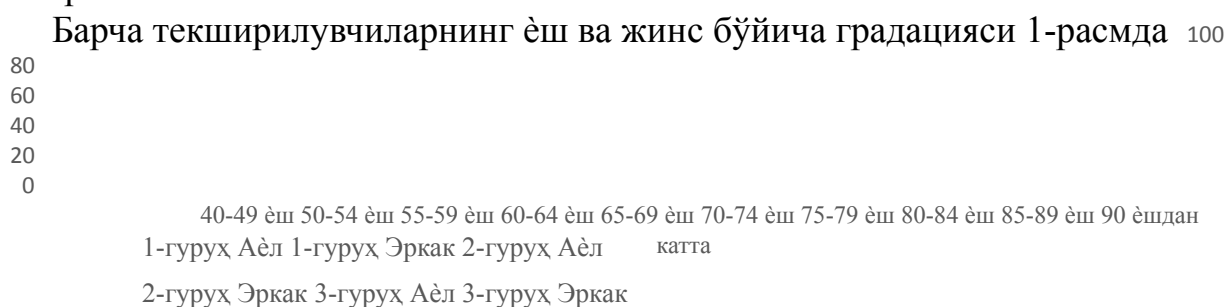
10

3-гуруҳ – шартли назорат гуруҳига 43 ёшдан 92 ёшгача бўлган (ўртача ёш $67,2 \pm 1,06$) қон томир деменцияли сурункали мия ишемияси (СМИ) ДЭ II III босқич мавжуд 100 та бемор (37 эркак (37%) ва 63 аёл (63%)) киритилган (ХКТ10 - F01.3). Қон-томир деменция гуруҳига киритилишда қуйидаги мезонлар ҳисобга олинди: стратегик майдонда жойлашган ягона ёки кўплаб инфракт, артериал гипертензия фонида майда қон томирларнинг зарарланиши, геморрагик инсульт сабабли турли ёшда кузатиладиган когнитив ўзгаришлар.

Тадқиқот натижалари жинси ва ёши бўйича (ўртача ёши $58,5 \pm 1,03$) мос келувчи 30 амалий соғлом шахслар (10 та эркак (33,3%) ва 20 та аёл (66,7%)) кирган назорат гуруҳи билан таққосланди. Назорат гуруҳига субъектив шикоятлари ва объектив неврологик симптоматикаси йўқ бўлган мезонлар

ҳисобга олинди.

келтирилган.



1-расм. Когнитив бузилишларга эга текширилган барча беморлар ва назорат гуруҳининг ёш ва жинсга мувофиқ тақсимланиши (%).

Барча беморларга стандарт методикага мос бўлган клиник-неврологик текширув усули қўлланилди. Когнитив дисфункцияни аниқлаш мақсадида махсус шкалалар (Хачинский, MMSE, CDR, Reisberg) қўлланилган нейропсихологик текширув усули қўлланилди.

Когнитив бузилишлар этиологияси, церебрал структура ҳолати, анатомик субстрат локализациясини аниқлаш мақсадида бош мия МРТ дан иборат бўлган нейровизуализацион текширув ўтказилди. Бунда 1,5 Тесла магнит майдони кучланишли очиқ типдаги «OPART» Toshiba аппаратидан фойдаланилди.

Беморлар қон зардобида АК биомаркерини аниқлаш мақсадида иммунологик текширув ўтказилди. Дегидроэпиандростерон сульфатни (ДГЕА-с) аниқлашда Immuno FA-DGEA-S иммунофермент текшируви тўпламидан фойдаланилди. Қон зардобида ДГЭА миқдори Fe²⁺ катализатори билан оксидланиш орқали оксидланишдан олдин ва кейинги миқдори таҳлил этилди ва таққосланди.

11

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили ўртача арифметик каталлик (M), ўртача арифметик каталлик хатолиги (m), чизикли корреляцион коэффициент (r), ишончлилик коэффициентидан иборат вариацион статистика усули ёрдамида ўтказилди. Ўртача фарқларнинг ишончлилиги ишонч интервали 95% бўлган ҳолда Стьюдент мезони бўйича баҳоланди ($p < 0,05$).

Диссертациянинг «**Альцгеймер типдаги нейродегенератив касалликлар мавжуд беморларнинг клиник характеристикаси**» деб номланган учинчи бобида АК ва СМИ мавжуд беморларнинг клиник неврологик ва нейропсихологик текширув натижалари келтириб ўтилган.

Клиник текширувда беморларда кузатилган шикоятлар натижалари 1-жадвалда келтирилган. Обьектив кўрикда альцгеймер типли беморларда ўзига хос “Альцгеймерча ҳайрон қолиш” (кўзнинг катта очилганлиги - 35%, ҳайрон қолиш мимикаси – 41%, кўзни кам пирпиратиш – 39%) намоён бўлди.

Когнитив бузилишлар мавжуд беморларнинг олий асаб фаолиятини текшириш натижалари 2-расмда келтирилган.

1-жадвал

Барча гуруҳларда беморларни шикоятларини текшириш натижалари

Беморнинг шикоятлари	Гуруҳлар					
	1-гуруҳ*		2-гуруҳ*		3-гуруҳ*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
хотира пасайиши	48	92,3	48	100	75	75
уйку бузилиши	32	61,5	30	62,5	65	65
кайфиятни пасайиши	17	32,7	23	47,9	63	63
эмоционал лабиллик	21	40,3	16	33,3	76	76
иш қобилиятини пасайиши	26	50	46	95,8	61	61
диққат пастлиги	38	73	46	95,8	52	52
носистем бош айланиши	23	44,2	40	83,3	75	75
тез чарчаш	36	69,2	39	81,2	51	51
фикрларнинг номутаносиблиги	42	80,7	47	97,9	48	48
кўнгил айнаши	16	30,7	23	47,9	44	44
бошда шовқин	23	44,2	19	39,5	78	78
бош оғриғи	30	57,7	12	25	73	73
қўзғалувчанлик	24	46,1	11	22,9	46	46
АҚБ ошиб туриши	8	15,3	6	12,5	83	83
сийдикни тута олмаслик	6	11,5	35	72,9	42	42
мажбурий йиғи	5	9,6	9	18,8	51	51
мувозанат ва ҳаракат бузилишлари	9	17,3	38	79,1	46	46
*p<0,05						

1-гурӯх

2-расм. Барча гуруҳларда беморларда олий нерв фаолияти текшириш натижалари

Когнитив вазифаларни аниқроқ билиш учун махсус нейропсихологик шкалалардан (Хачинский, MMSE, CDR, Reisberg) фойдаланилди. Хачинский шкаласи қон-томир этиологияли когнитив бузилишларни дифференциациялаш учун қўлланилди ва беморларни нафақат симптом ва синдромлар орқали, балки ушбу шкала орқали гуруҳларга ажратиш имкониятини яратди. Текширув натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Когнитив вазифаларни Хачинский шкаласи орқали текшириш

Баллар йиғиндиси	Текширилувчиларни гуруҳларга тақсимланиши							
	1-гурӯх		2-гурӯх		3-гурӯх		Жами	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	M±m		M±m		M±m		M±m	
≤ 4	45	22,5	40	20,0	-	-	85	42,5
	3,62±0,07		3,05±0,12		-		3,35±0,08	
4–7	7	3,5	8	4,0	-	-	15	7,5
	5,29±0,20		5,25±0,17		-		5,27±0,12	
≥ 7	-	-	-	-	100	50,0	100	50,0
	-		-		10,9±0,14		10,90±0,14	
Жами	52	26,0	48	24,0	100	50,0	200	100
	3,85±0,10		3,42±0,16		10,9±0,14		7,27±0,27	
Изоҳ: p<0,05								

2-жадвалдан кўриниб турибдики, 1-гурухдан 7 (3,5%) бемор ва 2-гурухдан 8 (4%) бемор 4 баллдан 7 баллгача тўплаб, оралик, яъни “кулранг майдон”да жойлашди, бунда эса Хачинский шкаласига кўра нейродегенератив жараён сабабини аниқлаш мавҳум бўлиб қолди. Бундан ташқари, Хачинский шкаласи бўйича “кулранг майдон”да жойлашган

13

беморларда деменция аралаш, яъни ҳам қон-томирли, ҳам нейродегенератив сабабли бўлиши мумкин. Бундай беморларнинг улуши умумий АК ни ҳисобга олганда 7,5% ни ташкил этди. Бундан кўриниб турибдики, Хачинский шкаласи АК ташҳисини қўйиш учун етарли эмас ва нейродегенератив жараён мавжуд беморларда ташҳисот аниқлигини ошириш учун қўшимча текширув усуллари қўллаш муҳимдир.

Когнитив бузилишлар даражаларини аниқлаш мақсадида беморларда MMSE шкаласи орқали текширув олиб борилди. MMSE шкаласи бўйича беморларда ҳар бир кўрсаткич бўйича текширув натижалари 3-жадвалда келтириб ўтилган.

3-жадвал

Когнитив вазифаларни MMSE шкаласи орқали текшириш

MMSE шкаласи бўйича когнитив вазифалар бузилиши даражалари	Текширилувчиларни гуруҳларга тақсимланиши									
	1-гуруҳ		2-гуруҳ		3-гуруҳ		назорат гуруҳ		Жами	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	M±m		M±m		M±m		M±m		M±m	
когнитив вазифалар бузилиши йўқ	-	-	-	-	-	-	30	13	30	13
	-		-		-		28,83±0,14			
когнитив бузилишлар	-	-	-	-	6	2,6	-	-	6	2,6
	-		-		24,67±0,37		-		24,67±0,37	
енгил даражали деменция	2	0,9	-	-	20	8,7	-	-	22	9,6
	20,50±0,50		-		21,55±0,25		-		21,55±0,25	
ўрта оғир даражали деменция	22	9,6	18	7,9	45	19,5	-	-	85	37,0
	13,18±0,39		12,33±0,3 7		14,16±0,30		-		13,58±0,22	

оғир деменция	28	12,2	30	13	29	12,6	-	-	87	37,8
	7,93±0,34		7,77±0,35		8,59±0,24		-		8,14±0,18	
Жами	52	22,7	48	20,9	100	43,4	30	13	230	100
	10,63±0,51		9,48±0,41				28,83±0,14		14,4±0,48	
Изоҳ: p<0,01										

3-жадвалдан кўришиб турганидек, когнитив бузилишларнинг бошланғич ҳодисалари 1- ва 3-гурuhlарда кузатилди. Назорат гуруҳида когнитив бузилишлар кузатилмади. Ҳамма текширилган беморларни кузатганимизда ўрта оғир ва оғир деменцияли беморлар сони кўп бўлди (мос равишда 37,0% ва 37,8%). Бу кўрсаткичлар когнитив бузилишларнинг эрта босқичлари ташхисланмаганлиги ҳақида далолат беради.

14

Когнитив вазифаларни текшириш учун қўлланилган кейинги текширув усулимиз деменциянинг клиник рейтинг шкаласи - Clinical Dementia Rating scale (CDR). Текширув натижалари 4-жадвалда келтириб ўтилган. **4-жадвал**

Когнитив вазифаларни CDR шкаласи орқали текшириш

CDR шкаласи бўйича деменцияни ривожланиш даражалари	Текширилувчиларни гуруҳларга тақсимланиши									
	1-гуруҳ		2-гуруҳ		3-гуруҳ		назорат гуруҳ		Жами	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
деменция йўқ (CDR-0)	-	-	-	-	-	-	30	13	30	13
шубҳали деменция (CDR-0,5)	-	-	-	-	2	0,9	-	-	2	0,9
юмшоқ деменция (CDR-1)	16	7,1	1	0,5	24	10,4	-	-	41	18,0
ўрта оғир деменция (CDR-2)	18	7,8	17	7,4	45	19,5	-	-	80	34,7
оғир деменция (CDR-3)	18	7,8	30	13	29	12,6	-	-	77	33,4

Жами	52	22,7	48	20,9	100	43,4	30	13	230	100
Изоҳ: p<0,01										

CDR шкаласи ёрдамида текшириш орқали гуруҳлар бўйича балларнинг ўртача кўрсаткичлари аниқланди: 1-гуруҳ – 2,04±0,11, 2-гуруҳ - 2,60±0,08 ва 3-гуруҳ – 2,02±0,08 (p<0,01).

5-жадвал

Когнитив вазифаларни GDS шкаласи орқали текшириш

GDS шкаласи бўйича даражалар	Текширилувчиларни гуруҳларга тақсимланиши									
	1-гуруҳ		2-гуруҳ		3-гуруҳ		назорат гуруҳ		Жами	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 – норма	-	-	-	-	-	-	30	13	30	13
2 – субъектив когнитив бузилишлар	-	-	-	-	8	3,5	-	-	8	3,5
3 – енгил когнитив бузилишлар	3	1,3	-	-	19	8,3	-	-	22	9,6
4 – ўртача когнитив бузилишлар	10	4,3	-	-	35	15,2	-	-	45	19,5
5 – ўрта оғир когнитив бузилишлар	11	4,8	7	3,3	13	5,4	-	-	31	13,5
6 – оғир когнитив бузилишлар	16	7,1	14	5,8	16	7,1	-	-	46	20
7 – ўта оғир когнитив бузилишлар	12	5,2	27	11,8	9	3,9	-	-	48	20,9
Жами	52	22,7	48	20,9	100	43,4	30	13	230	100
Изоҳ: p<0,01										

Гуруҳлардаги беморларни GDS шкаласи бўйича текшириш орқали 30 (13%) та беморда енгил когнитив бузилишлар ва 125 (54%) та беморда оғир когнитив бузилишлар аниқланди (5-жадвал). GDS шкаласи орқали текширганда гуруҳларда балларнинг ўртача кўрсаткичлари қуйидагилардан

иборат: 1-гурух – $5,46 \pm 0,17$, 2-гурух – $6,42 \pm 0,11$ ва 3-гурух – $4,37 \pm 0,14$ ($p < 0,01$).

Шундай қилиб, когнитив бузилишлар ташхиси клиник, неврологик ва нейропсихологик маълумотлар комплексига асосланиши керак. Шунингдек, қон-томир характерли когнитив бузилишларни аниқлашда касаллик анамнези, цереброваскуляр хавф омиллари мавжудлиги, касаллик кечиши характери, когнитив бузилишлар ва бош миянинг қон-томир патологияси юзага келиш вақтининг ўзаро боғлиқлиги катта роль ўйнайди. Дифференциал диагностиканинг энг йирик мураккаблиги АК нинг эрта босқичларида ташхис қўйишдан иборат, шунинг учун нейродегенератив жараёнларни эрта ташхислаш учун диагностик аҳамиятга эга бўлган биомаркерларни қўллаш орқали янги усулларни ишлаб чиқиш долзарбликни тақозо этади.

Диссертациянинг «**Альцгеймер типдаги ва томирли генезли деменцияда невровизуализацион бузилишларнинг хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобда АК ва қон-томир генезли СМИ да невровизуализацион ўзгаришлар келтирилган.

Когнитив ўзгаришлар мавжуд 86 та беморда этиологик омилни аниқлаш мақсадида МРТ текшируви ўтказилди. АК мавжуд беморларда ликвор бўшлиқларининг кенгайганлиги (95%) аниқланди, яъни ташқи (85%) ва ички гидроцефалия (78%) кузатилиб, бу белги атрофиянинг бевосита белгиси ҳисобланади. Ички гидроцефалия ён (79%) ва учинчи қоринчаларнинг (81%) кенгайиши кўринишида намоён бўлди. 7% ҳолатда тананинг, ён қоринчалар пешона ва энса қисмларининг ассиметрик кенгайиши, 28% ҳолатда тепа қисмининг ассиметрик кенгайиши кузатилди. Ташқи гидроцефалия эгат ва конвекситал субарахноидал майдонни кенгайиши (86%) билан намоён бўлди. Кўп ҳолатда Сильвий эгатини кенгайиши (73%), кам ҳолатда энса эгатларини кенгайиши (60%) кузатилди. Ҳеч қайси беморда тепа қисмини оқ моддаси, таламусда ўзгаришлар аниқланмади.

Пресенил типли АК МРТ си асосан гидроцефалия белгиларидан (92%) иборат бўлди. 16 та (53,3%) беморларда Сильвий ва тепа эгатларини, кам ҳолатда энса эгатларини патологик кенгайиши кузатилди. Ташқи гидроцефалия ички гидроцефалияга нисбатан яққол намоён бўлган. 9 та (30%) беморда пўстлоқ ости структураларда ўчоқли ўзгаришлар аниқланди. Улардан 4 та (13,3%) беморда ягона майда ўчоқлар, 5 тасида (16,7%) кўп ўчоқли ўзгаришлар аниқланди. Кўп ўчоқли ўзгаришлар мавжуд беморларда майда ягона ўчоқлар ҳам учради. Ягона ва кўп ўчоқларни пешона, тепа, чакка, энса ва пўстлоқ ости ядроларда учраш даражаси таҳлил қилинди. Ушбу таҳлил натижалари 6-жадвалда келтирилган.

Пешона соҳасини кўп ўчоқли ўзгаришлар чап ($n=4$, 25%) ва ўнгда ($n=4$, 25%) бир хил даражада, ягона ўчоқлар кўпроқ ўнг томонда ($n=5$, 31,3%) чуқур оқ моддада аниқланган. Тепа соҳасида кўп ўчоқли зарарланишлар кўпроқ перивентрикуляр оқ моддада ($n=4$, 25%) жойлашган бўлиб, чуқур оқ моддадаги ўзгаришлар чап томонда ($n=1$, 6,3%) кўпроқ учради. Энса

соҳасидаги ўзгаришлар кўпроқ перивентрикуляр оқ моддада (n=5, 31,3%)

16

учради. Пўстлоқ ости ядроларда кўпроқ ягона ўчоқлар (n=4, 25%) ва чап томонлама ўзгаришлар (n=4, 25%) аниқланди.

6-жадвал

Пресенил типли АК мавжуд беморларда катта ярим шарлар ва пўстлоқ ости ядроларда ўчоқли ўзгаришларнинг учраш даражаси

Зарарланиш соҳаси		Зарарланиш тури			
		Ягона ўчоқлар		Кўп ўчоқли ўзгаришлар	
		абс.	%	абс.	%
Катта ярим шарлар	Пешона соҳаси	7	43,8	8	50,0
	Теча соҳаси	3	18,8	5	31,3
	Энса соҳаси	1	6,3	5	31,3
Пўстлоқ ости ядролари		4	25,0	1	6,3

Ўчоқли ўзгаришларни беморлар жинси билан таҳлили ўтказилди. Ягона ўчоқлар 2 эркак (пресенил типли АК мавжуд эркак жинсли жами беморларнинг 9,5%) ва 2 аёлда (пресенил типли АК мавжуд аёл жинсли жами беморларнинг 6,5%) кузатилди. Майда ўчоқли ўзгаришлар 2 эркак (пресенил типли АК мавжуд эркак жинсли жами беморларнинг 9,5%) ва 3 аёлда (пресенил типли АК мавжуд аёл жинсли жами беморларнинг 9,7%) кузатилди.

Пўстлоқ ости зарарланиши яққоллиги билан клиник белгилар (беморлар ёши, деменция оғирлик даражаси, артериал гипертензия) билан алоқаси таҳлил этилди. Ушбу корреляцион таҳлил натижаси 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвал

Пресенил типли АК мавжуд беморлар гуруҳида корреляция коэффициенти (r) ва ишончлилик даражаси (p) кўрсаткичлари

Таҳлил этилаётган алоқа		r	p
Пўстлоқ ости структуралари зарарланишининг суммар баҳоси	Бемор ёши	0,21	0,032
	Деменция оғирлик даражаси	0,13	0,19
	АГ мавжудлиги	0,06	0,56

Гидроцефалия	Пўстлоқ ости структураларининг зарарланиши	0,036	0,71
	Когнитив функцияларнинг бузилиши	0,029	0,002
Изоҳ: $p < 0,05$			

7-жадвалдан кўришиб турибдики, пўстлоқ ости структуралари зарарланиши суммар баҳоси ва деменция оғирлик даражалари ҳамда артериал гипертензия билан корреляция аниқланмади. Аммо пўстлоқ ости структуралари зарарланиши ва бемор ёши ўртасида корреляцион боғлиқлик аниқланди. Гидроцефалия ва пўстлоқ ости зарарланиши, гидроцефалия ва деменция оғирлик даражалари таҳлил қилинганда пўстлоқ ости зарарланиши ва гидроцефалия орасида корреляция аниқланмади ($r=0,036$, $p=0,71$). Аммо

17

гидроцефалия яққоллиги ва когнитив функциялар ўзгариши орасида корреляция мавжуд бўлди ($r=0,029$, $p=0,002$).

24 бемордан иборат бўлган сенил типли АК мавжуд беморлар гуруҳида МРТ ўтказилганда, 8 та (33,3%) беморда фақат ташқи ва ички гидроцефалия аниқланди. Гидроцефалия кўрсаткичи 20-50 балл оралиғида бўлиб, ўртача $29,5 \pm 7,3$ кўрсаткични намоён этди. Гидроцефалия кўпроқ чакка, камроқ энса соҳасида кузатилди. Ташқи гидроцефалия ички гидроцефалияга нисбатан яққолроқ намоён бўлди. Қолган 16 та (66,7%) беморларда МРТ гидроцефалия ва пўстлоқ ости структураларини зарарланиши белгилари билан намоён бўлади. Ушбу беморларда гидроцефалия кўпроқ чакка қисмда, камроқ ҳолларда энса қисмида учради. Гидроцефалия кўрсаткичи 16-43 балл оралиғида бўлиб, ўртача $28,6 \pm 7,5$ кўрсаткични намоён этди. 4 та беморда (15%) бир ёки бир неча майдонда ягона майда ўчоқлар кузатилди. 11 та беморда (49%) эса бир ёки бир неча майдонда кўп ўчоқли ўзгаришлар кузатилди. Ягона ва кўп ўчоқларни пешона, тепа, чакка, энса ва пўстлоқ ости ядроларда учраш даражаси таҳлил қилинди. Ушбу таҳлил натижалари 8-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

Сенил типли АК мавжуд беморларда катта ярим шарлар ва пўстлоқ ости ядроларда ўчоқли ўзгаришларнинг учраш даражаси

Зарарланиш соҳаси	Зарарланиш тури			
	Ягона ўчоқлар		Кўп ўчоқли ўзгаришлар	
	абс.	%	абс.	%

Катта ярим шарлар	Пешона соҳаси	5	20,8	9	37,5
	Тепа соҳаси	8	33,4	9	37,5
	Энса соҳаси	5	20,8	7	29,1
Пўстлоқ ости ядролари		5	20,8	4	16,7

Кўп ўчоқли зараланиш тепа қисмининг оқ моддасида кўпроқ учради. Пешона қисмларида чуқур оқ моддасида, пешона, энса соҳаларида перивентрикуляр оқ моддасининг кўп ўчоқли зарарланиши кузатилди. Пўстлоқ ости ядроларида ягона ўчоқли ўзгаришлар кўпроқ ўнг томонлама, кўп ўчоқли ўзгаришлар кўпроқ чап томонлама кузатилди.

Ўчоқли зараланиш учраш даражасининг беморлар жинсига боғлиқлиги таҳлил этилди. Ягона ўчоқлар 3 та эркада (сенил типли АК мавжуд эркак жинсли жами беморларнинг 13,7%) ва 4 та аёлда (сенил типли АК мавжуд аёл жинсли жами беморларнинг 15,4%) кузатилди. Кўп ўчоқли ўзгаришлар 4 та эркада (сенил типли АК мавжуд эркак жинсли жами беморларнинг 18,2%) ва 5 та аёлда (сенил типли АК мавжуд аёл жинсли жами беморларнинг 19,2%) кузатилди.

Пўстлоқ ости зарарланиши яққоллиги билан клиник белгилар (беморлар ёши, деменция оғирлик даражаси, артериал гипертензия) билан алоқаси таҳлил этилди. Ушбу корреляцион таҳлил натижаси 9-жадвалда келтирилган.

18

9-жадвал

Сенил типли АК мавжуд беморлар гуруҳида корреляция коэффиценти (r) ва ишончлилик даражаси (p) кўрсаткичлари

Таҳлил этилаётган алоқа		r	p
Пўстлоқ ости структуралари зарарланишининг суммар баҳоси	Бемор ёши	0,08	0,39
	Деменция оғирлик даражаси	0,135	0,15
	АГ мавжудлиги	0,08	0,38
Гидроцефалия	Пўстлоқ ости структураларининг зарарланиши	0,37	0,03
	Когнитив функцияларнинг бузилиши	0,19	0,26
Изох: $p < 0,05$			

9-жадвалдан кўриниб турибдики, пўстлоқ ости структуралари зарарланиши суммар баҳоси ва клиник белгилар ўртасида корреляция аниқланмади. 2-гурух беморларида кўп ўчоқли зарарланиш ва гидроцефалия орасида корреляция аниқланди ($r=0,37$, $p=0,03$). Бироқ деменция оғирлик даражаси билан гидроцефалия яққоллиги ўртасида корреляция аниқланмади ($r=0,19$, $p=0,26$).

3-гурухда қон-томир деменция мавжуд беморларнинг 40,7% ида субарахноидал ликвор бўшлиғи ва эгатларини кенгайганлиги кузатилди. Бунда 6,6% беморда яққол пўстлоқ атрофияси кузатилди. Қон-томир деменция мавжуд беморларнинг 84,6% ида ички гидроцефалия аниқланди. Алоҳида эътиборимизни бош миёда сурункали ишемия жараёнини ифода этувчи лейкоареозга қаратдик. Лейкоареозни учраш даражаси 10-жадвалда келтирилган.

10-жадвал

Бош миёда лейкоареоз учраш даражаси (%).

Қон-томир деменция шакли	Ён қоринчалар орқа шохлари лейкоареози			суправентрикул яр лейкоареоз			субкортикал лейкоарайоз		
	Ўртача	Яққол	Жамми	Ўртача	Яққол	Жамми	Ўртача	Яққол	Жамми
Инсультсиз		42,0	90,4	20,0	16,1	45,1		45,2	84,0
Пўстлоқ		16,7	58,4	16,7	4,2	20,9		29,2 25,0 54,2	
Пўстлоқ ости			100,0	12,5	12,5	25,0	50,0	37,5	87,5
Стратегик		25,0	66,7	16,7	25,0	41,7		25,0 50,0 75,0	
Постгеморрагик		16,7	66,7	33,3	16,7	50,0	33,3		66,7
Аралаш	42,9	-	42,9	-	-	-	28,6	-	28,6

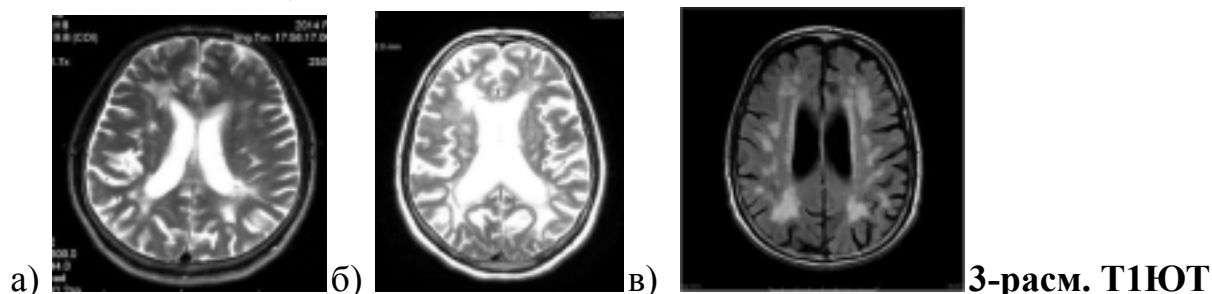
Назорат	-	16,7	16,7	-	-	-	-	16,7	16,7
---------	---	------	------	---	---	---	---	------	------

10-жадвалдан кўриниб турибдики, ён қоринчалар орқа шохларида барча лейкоареоз турларини турли даражада учраши кузатилди. Ўз навбатида деменциянинг инсультсиз кечишида оқ модданинг диффуз сийраклашиши

19

кўп ҳолларда аниқланди (90,4%), ва қатор кузатувларда жиддий ифодаланган бўлди (42,4%).

Шундай қилиб, нейровизуализацион текширув усули ҳисобланган бош мия МРТ сани клиник, неврологик, нейропсихологик, лаборатор усуллар билан қўллаш мақсадга мувофиқдир. Бу усулни комплекс қўллаш натижасида бош миядаги нейродегенератив жараёни қон-томирли деменция фарқлаш имконияти пайдо бўлади.



3-расм. Т1ЮТ режимда олинган бош миядаги структур ўзгаришлар: а – 1-гурух: нейродегенератив атрофик жараён туфайли шаклланган гидроцефалия кўриниши, бемор Н., 56 ёшда; б – 2- гурух: ягона ўчоқли ўзгаришлар ва энса бўлақларидаги перивентрикуляр оқ моддада ўзгаришлар, бемор О., 72 ёшда; в – 3-гурух: суправентрикуляр лейкоареоз ва майда ишемик ўчоқлар, бемор М., 70 ёшда

Диссертациянинг «Альцгеймер касаллиги ва томирли деменцияли миянинг сурункали ишемияси мавжуд беморларни лаборатор текшириш натижаларини баҳолаш» деб номланган бешинчи бобида барча гуруҳга тегишли текширилувчиларни қон зардобининг иммунофермент лаборатор кўрсаткичлари келтириб ўтилган.

Илмий тадқиқот ишида беморларга тўғри ташхис қўйиш ва АК ривожланиши мумкин бўлган хавф гуруҳига беморларни киритиш мақсадида беморлар қонида дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЕА-с) миқдори ўрганилди. Тадқиқотни ўтказиш учун қуйидаги ташхисли 134 та бемор танланди: пресенил типли АК (n=32), сенил типли АК (n=33) и сурункали мия ишемияси (n=69), шунингдек 20 та амалий соғломдан иборат бўлган назорат гуруҳи. Беморлар қон зардобиде биомаркерни аниқлаш натижалари 11-жадвалда келтирилган.

11-жадвал

Текширилувчиларда биомаркерни аниқлаш натижалари (n=154)

Гуруҳ	Дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с), мкмоль/л	
	оксидланишдан олдин	оксидлангандан кейин
1-гуруҳ (n=32)	2,13±0,12	2,41±0,15
2-гуруҳ (n=33)	1,81±0,16	1,97±0,16
3-гуруҳ (n=69)	2,38±0,19	3,90±0,23
Назорат гуруҳи (n=20)	3,05±0,08	5,64±0,12

20

ДГЭА миқдорини аниқлаш учун қон зардобини оксидлаш натижасида учинчи ва назорат гуруҳида ДГЭА миқдорининг бирдан ошиши, АК мавжуд беморлар қон зардобиди эса ДГЭА миқдорининг ўзгармаслиги ёки бироз ўзгариши кузатилди. Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики, қонни оксидлаш натижасида ДГЭА миқдорини аниқлаш тести АК эрта босқичларидаёқ ташхислаш ва уни ривожланиши мониторингида қўлланилиши мумкин.

1-гуруҳда (n=32) 5 та (16%) беморда ўртача таҳлил натижалари АК ташхисини тасдиқламади ва ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин $2,3 \pm 0,28$ мкмоль/л, оксидланишдан кейин $3,28 \pm 0,51$ мкмоль/л ни кўрсатди. Бу кўрсаткичлар когнитив бузилишларни бошқа этиологияли эканлигидан дарак берди. 27 (84%) беморда ўртача таҳлил натижалари ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин $2,13 \pm 0,13$ мкмоль/л, оксидланишдан кейин $2,29 \pm 0,13$ мкмоль/л ни кўрсатди. Бу кўрсаткичлар АК ташхисини тасдиқлайди ва бизнинг натижалар АК эрта ташхисотида ва даволаш эффективлигини ошириш мақсадида ушбу тестни қўллаш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатди.

2-гуруҳда 33 та беморда қон зардобиди биомаркерлар аниқланди ва таҳлил натижалари АК ни тасдиқлади: ДГЭА нинг ўртача миқдори оксидланишгача $1,81 \pm 0,16$ мкмоль/л ни, оксидланишдан сўнг $1,97 \pm 0,16$ мкмоль/л.

3-гуруҳда (n=69) 60 та (87%) беморда ўртача таҳлил натижалари ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин $2,59 \pm 0,23$ мкмоль/л, оксидланишдан кейин $4,34 \pm 0,24$ мкмоль/л; 9 та (13%) беморда ўртача таҳлил натижалари ДГЭА оксидланишдан олдин $1,40 \pm 0,20$ мкмоль/л, оксидланишдан кейин $1,53 \pm 0,19$ мкмоль/л кўрсатди. Аниқроқ қилиб айтганда, 3-гуруҳда таҳлил натижалари 9 та (13%) беморда АК га хос ўзгаришларни кўрсатди. Бу кўрсаткичлар беморларга ташхис қўйиш ва даволаш чора-тадбирларини қўллашда лаборатор усулни комплекс қўллаш самарадорли эканлигини намоён этади.

Шундай қилиб, беморлар қон зардобида оксидланишдан олдин ва кейинги ДГЭА-с миқдорини 2-3 баробарга ошиши (оксидланишдан олдин ва кейинги ДГЭА-с миқдори орасидаги фарқ 1,0 мкмоль/л дан катта) беморларда СМИ мавжудлигидан дарак берди. Беморлар қон зардобида оксидланишдан олдин ва кейинги ДГЭА-с миқдорини ўзгармаслиги ёки бир оз ўзгариши (оксидланишдан олдин ва кейинги ДГЭА-с миқдори орасидаги фарқ 1,0 мкмоль/л дан кичик) беморларда АК мавжудлигидан дарак берди. Альцгеймер касаллиги ташхисотиغا қийинчиликлар юзага келганда, иммунофермент усулини комплекс равишда қўллаш АКни СМИдан фарқлашга имконият яратади.

ХУЛОСА

1. Альцгеймер касаллиги ҳамда қон-томир деменция мавжуд беморлар текширилганда, барча гуруҳларда гипо- ёки амнезия (100%), I ва II гуруҳ беморларида апраксия (83,3%), алексия (75%), агнозия (78%) ва аграфия

21

(80%) устунлиги билан намоён бўлувчи яққол когнитив бузилишлар учради. Бунда ўчоқли неврологик симптомлар III гуруҳ беморларида I ва II гуруҳ беморларига қараганда кўпроқ намоён бўлди ($p < 0,05$).

2. Когнитив функциялар ҳолати махсус нейропсихологик (Hachinsky, MMSE, Reisberg (GDS), CDR) шкалалар қўлланган ҳолда текшириш маълумотлари бўйича I ва II гуруҳ беморлари орасида статистик ишончли фарқ кузатилмади ($p < 0,01$), қон-томир деменцияли СМИ мавжуд беморлар кўрсаткичлари билан солиштирганда статистик аҳамиятли фарқ аниқланди ($p < 0,05$).

3. Бош миянинг МРТ текширувида АК мавжуд барча беморларда мия пўстлоғидаги диффуз атрофия, ташқи ва ички гидроцефалия (бош мия атрофияси борлиги ҳақида маълумот беради) кузатилди, 50% беморларда (АК нинг сенил типичи - 33%, пресенил типичи - 17%) оқ модда ва пўстлоқ ости ўзакларида ўчоқли ёки диффуз характердаги ўзгаришлар аниқланди. Томирли деменцияга эга беморларнинг деярли барчасида оқ модданинг диффуз ўзгаришлари (лейкоареоз) ва ён қоринчалар ва эгатлар кенгайиши аниқланди. Катта ярим шарларнинг оқ моддасида кўп сонли лакунар ишемик ўчоқлар мавжуд.

4. ДГЭА миқдорини катализатор ёрдамида оксидлашгача ва оксидлангандан кейин текшириш давомида 1- ва 2-гуруҳда ДГЭА даражасининг бир оз ошишига ёки ошмаслигини кўрсатди, шу билан бир вақтда 3- ва назорат гуруҳларида ДГЭА миқдори кескин ошган бўлиб чиқди. Биз тавсия этган янги диагностик усул АКни таққослама ташхисотини намойиш этди.

5. УАШ ва невролог шифокорлари учун клиник-неврологик, нейропсихологик, нейровизуализацион ва иммунофермент текширувлардан иборат комплекс диагностик усул билан турли генездаги деменцияларни

сабабини аниқлаб, уларга ўз вақтида ташхис қўйиш ва даволаш чора тадбирларини қўллаш имконини берди.

22

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

ТОЛИБОВ ДИЛШОД СИРОЖОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ РАННЕЙ ФОРМЫ
БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: КЛИНИКО
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ**

14.00.13 - Неврология

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

ТАШКЕНТ-2017

23

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам
зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров
Республики Узбекистан В2017.1.PhD/Tib77.**

Диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской Академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме))
размещен на веб-странице Научного совета (www.tipme.uz) и информационно-образовательном
портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

**Научный
руководитель:**

Рахимбаева Гульнора Саттаровна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Маджидова Якутхон Набиевна
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая
организация:**

Алимов Улуғбек Худоярович
доктор медицинских наук, профессор

Казахский Национальный Медицинский
Университет имени С.Д. Асфендиярова

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

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского
института усовершенствования врачей (зарегистрирована №___). Адрес: 100007, г. Ташкент,

Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51.

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

Х.А. Акилов

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Убайдуллаева

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, кандидат медицинских наук, доцент

Б.Г. Гафуров

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

24

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии)

Актуальность проблемы и востребованность темы диссертации. По данным проведенных исследований Всемирной Международной федерации по борьбе с (Alzheimer's Disease International - ADI) болезнью Альцгеймера (БА), отмечен рост заболеваемости БА составивший 36 миллионов человек в 2010 году. По прогностическим данным этот показатель удваивается каждые 20 лет и к 2030 году заболеваемость достигнет 66 миллион, а к 2050 году 115 миллион человек⁴. БА является результатом длительного, многолетнего углубления нарушений когнитивных функций при прогрессирующего нейродегенеративного процесса головного мозга. В зависимости от начала проявлений болезни Альцгеймера, продолжительность болезни может варьироваться от 3 до 20 лет.

С первых же дней независимости Узбекистан предпринял широкие меры для того, чтобы обратить внимание на здоровье человека и обеспечить качественную медицинскую помощь населению. Достигаются определенные научные и практические достижения в области профилактики заболеваний, наблюдаемые с когнитивными расстройствами, индивидуальный подход к их лечению для улучшения здоровья населения. Несмотря на проведенные масштабные меры, наблюдается определенные проблемы в реализации мер по улучшению качества услуг здравоохранения, предоставляемых населению. В настоящее время в соответствии со Стратегией Действий⁵ в

пяти приоритетных направлениях для развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы вставлены задачи социальной защиты населения и совершенствование системы здравоохранения, в том числе «повышение качества и удобства оказания медицинских и медико-социальной услуги для населения, формирование здорового образа жизни между населением». В связи с этим, определение доклинических стадий БА, приводящих к когнитивным нарушениям, дальнейшее развитие и совершенствование системы медико-социальной помощи населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни населения является актуальным направлением медицины.

В последнее десятилетие особое внимание были выделены на нейрохимические биомаркеры при диагностики БА⁶. На ранних стадиях заболевания, а особенно на доклинической стадии, диагностическая точность различных биомаркеров заболевания очень низка и являются предметом острых дискуссий среди специалистов неврологов. Развитие исследований в области изучения биомаркеров БА откроют новую эру в диагностическом

⁴Chan K.Y., Wang W., Wu J.J., Liu L., Theodoratou E., Car J. et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis // Lancet. – 2013. – Vol. 381(9882). – P. 2016-2023.

⁵Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах.

⁶Бурбаева Г.Ш., Бошка И.С., Терешкина Е.Б. и др. Роль глутаматдекарбоксылазы при болезни Альцгеймера //Журнал неврологии и психиатрии. – Москва, 2014. - №4. – С.68-72.

подходе к этому заболеванию. Следовательно, большую актуальную значимость имеет прогнозирование и разработка показателей прогрессирования БА.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Постановлением Президента Республики Узбекистан от 28 ноября 2011 г. №ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и Постановлением от 20 июня 2017 г. №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых актах, связанные с этой деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. По результатам научных исследований во всем мире из 47,5 миллионов человек с деменцией 60-70% случаев наблюдалось БА. К подходу ранней диагностики БА входят учитывание факторов риска развития болезни, оценка неврологического

статуса, лабораторные анализы и другие данные (Shaw L.M. et al, 2009). В последние годы ведётся активный поиск неврологических, биохимических и генетических биомаркеров БА с целью ранней диагностики этого заболевания. В частности, были обнаружены ликворные биомаркеры, связанные с ключевыми механизмами патологических процессов при БА (Hampel H. et al, 2008; Jack S. et al, 2008). В настоящее время наибольший диагностический потенциал доказан для трёх ликворных биомаркеров: общего тау-протеина, изоформ бета-амилоида, в частности его 42-аминокислотного варианта и для различных эпитопов фосфорилированного тау-протеина (Hampel H. et al, 2010).

Проблема выявления биомаркеров в крови все еще недостаточно изучена, так как кровь не находится в непосредственном контакте с мозгом. Исследования в области биоинформатики и массовой спектрометрии привели к улучшению белкового анализа крови/плазмы. MALDI-qTOF и ion-trap MS, 2D электрофорез и другие техники идентифицирующие протеины, показали повышение некоторых специфичных протеинов в крови у больных с БА. К ним относятся воспалительные медиаторы, такие как CFH, компоненты комплементов C3, C4 и A2M (Zhang R. et al, 2004). Проведенные исследования у трансгенных мышей позволили выявить белки, таких как кластерин, компонент комплемента C1R, α 1-антитрипсин и рецептор EGF, которые помогают при дифференцировке БА (Thambisetty M. et al, 2010). Использование протеомиков позволило выявить шестикратное увеличение окислительных маркеров повреждения, таких как окисленные формы фибриногена и α 1-антитрипсина (Butterfield D.A. et al, 2009; Choi J. et al, 2002; Sultana R. et al, 2011). Недавние исследования выявили 18 белков в крови у

26

больных с БА (Кухарский М.С., 2013). Эти результаты могут ускорить разработку новых биомаркеров при диагностике БА.

Несмотря на проведенные исследования, в зарубежной литературе, в частности в Узбекистане, нет единого мнения о диагностических критериях БА. Соответственно, усовершенствования комплексных методов нейropsихологического, нейровизуализационного и нейробиохимического исследования, которые дают возможность определить предементивных стадий БА у пациентов с когнитивными нарушениями и при прогрессировании риск на конверсию БА помогут обнаружить эту патологию на ранних стадиях и предоставить открытиям новым диагностическим возможностям. Это требует продолжения исследований по направлению к этому вопросу.

Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнялась в рамках прикладного Государственного научно-технического проекта Ташкентской медицинской академии № 01.11.00.158 «Разработка новой технологии ранней диагностики и прогнозирования болезни Альцгеймера».

Целью исследования является оптимизация современных подходов к диагностике у пациентов с болезнью Альцгеймера в ранних стадиях. **Задачи исследования:**

определить клинико-неврологической симптоматики и высшей корковой деятельности у пациентов с ранней и поздней стадиями болезни Альцгеймера и хронической ишемией мозга;

изучить состояние когнитивных функций у пациентов с ранней и поздней стадиями болезни Альцгеймера и хронической ишемией мозга с помощью специальных нейропсихологических шкал (Хачинский, MMSE, Reisberg, CDR);

подтверждать структурно-морфологическое состояние головного мозга с помощью МРТ исследование у пациентов с болезнью Альцгеймера и хронической ишемией мозга и определение корреляционную взаимосвязь с субъективными симптомами пациентов;

определить количества дегидроэпиандростерона сульфата (DGEA-s) в сыворотке крови у пациентов с целью раннего выявления болезни Альцгеймера и оценить её в качестве скрининговой диагностики;

усовершенствовать диагностических критериев ранней диагностики болезни Альцгеймера.

Объектом исследования являются 52 пациентов с пресенильным типом БА и 48 пациентов с сенильным типом БА, а также 100 пациентов хронической ишемией мозга II-III ст. с сосудистой деменцией в возрасте от 40 до 90 лет и 30 практически здоровых добровольцев контрольной группы.

Предмет исследования: специальные нейропсихологические шкалы, сыворотки крови пациентов, результаты магнитно-резонансной томографии.

Методы исследования. В диссертационной работе исследования проведены с использованием общеклинических и анамнестических данных, неврологические исследования с использованием нейропсихологических

27

шкал (ишемическая шкала Хачинского, шкала краткой оценки психического статуса - Mini Mental State Examination (MMSE), шкала клинического рейтинга деменции - Clinical Dementia Rating scale (CDR), шкала общего ухудшения - Global deterioration scale, GDS), нейровизуализационное (МРТ головного мозга) исследование, иммуноферментный анализ определяющий количественные показатели дегидроэпиандростерона сульфата (ДНЕА-с, с катализатором Fe^{2+}) в сыворотке крови у пациентов до и после окисления с катализатором, статистических методов исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем: доказана разитие и прогрессирование гипо- и амнестические состояния в ранних стадиях заболевания у пациентов с БА и их связь с изменениями высшей корковой функцией;

выявлена взаимосвязь между нарастанием углубления показателей наружной гидроцефалии, диффузной атрофии коры, атрофия медиальной поверхности височной области и гиппокампа при МРТ головного мозга и

прогрессированием нейродегенеративным процессом при поздних стадиях БА;

количественный показатель уровня биомаркера ДГЭА-с в крови имеет большое значение при ранней диагностике БА, доказана оповещение этих признаков о наличии риска БА при незначительных клинических признаках и роль при дифференциальной диагностике когнитивных нарушений при ХИМ;

усовершенствованы ранние диагностические критерии на основе показателей нейропсихологического, нейровизуализационного и лабораторно иммуноферментного исследования когнитивных нарушений при БА и ХИМ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: комплексное применение клинического, нейровизуализационного и иммуноферментного методов исследования позволила дифференцировать патологический процесс в зависимости от нейродегенеративного процесса. **Достоверность полученных результатов исследования** обосновывается использованием современных методов и средств, проведением на основе клинических, инструментальных, иммуноферментных и статистических методов исследования; обработкой всех цифровых данных исследования с использованием современных компьютерных технологий, адекватностью полученных результатов теоретических и практических исследований; внедрением в практическую деятельность; обсуждением результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования основывается на раннюю диагностику БА в мире, которая является предметом научных исследований, а также не только своевременным началом симптоматического лечения, а необходимости обеспечения социальной и психологической поддержки больным и их родственникам по мере прогрессирования болезни. БА характеризуется долговременной инвалидностью, высокими затратами на

28

лечение и уход за пациентом. Общая стоимость ухода за текущими пациентами зависит от стадии прогрессирования заболевания. Высокая стоимость ухода за пациентами с тяжелыми стадиями связана с тем, что пациентов помещают в специализированные учреждения. Основные экономические затраты пациентов с ранними и средними степенями тяжести БА зависят от времени прогрессирования заболевания до средней и тяжелой стадии. Ранняя диагностика и своевременное лечение БА могут способствовать экономии денежных средств не только пациентам, но и в государственном уровне, а также улучшению качества жизни пациентов.

Практическая значимость результатов исследования объясняется высокой эффективностью (12%) при определении диагностического биомаркера в сыворотки крови с использованием нейропсихологических шкал (Хачинский, MMSE, Reisberg, CDR) и методов нейровизуализации. Практическая значимость результатов исследования позволит оптимизацию

раннего выявления и прогнозирования БА с внедрением разработанных диагностических процедур.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по разработки тенденций новых подходов ранней диагностики БА: разработана методические рекомендации «Внедрение новых способов ранней диагностики болезни Альцгеймера (пресенильная деменция альцгеймеровского типа)» на основе комплексного исследования состоящие из нейропсихологического, нейровизуализационного, иммуноферментного методов пациентов с когнитивными нарушениями и внедрены в практическую деятельность здравоохранения (справка №8Н-g/13 Министерства здравоохранения от 15 марта 2016г.), данная методическая рекомендация предоставляет возможность усовершенствовать раннюю диагностику и диагностику БА; по результатам ранее определение и дифференцированному подходу БА были внедрены в практическую деятельность 1-Наманганскую городскую клиническую больницу Наманганской области и 7-городскую клиническую больницу города Ташкента (справка №8Н-g/13 Министерства здравоохранения от 15 марта 2016г.). В результате внедренных рекомендации дали возможность раннюю диагностику БА, определение группы риска развития БА, улучшение течение и прогноз заболевания, улучшение качества жизни пациентов, уменьшение госпитализации пациентов на 18 процентов и осложнений болезни на 28 процентов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 26 научных работ, из них 7 научных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

29

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пять глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по

опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **“Современные представления о болезни Альцгеймера и молекулярные основы нарушений когнитивных процессов”** приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы основные факторы риска развития БА. Раскрыты вопросы биохимических механизмов развития БА. Дается клиническая оценка больных с БА. Отражены проблемы ранней диагностики БА.

Во второй главе диссертации **“Общая характеристика клинического материала и методов обследования”** описаны материалы и методы исследования применяемые в данной работе. В проспективное исследование вошли 200 больных с когнитивными нарушениями, разделенные на 3 группы:

В 1-группу включены 52 больных с пресенильным типом БА (21 мужчин (40,4%) и 31 женщин (59,6%)) в возрасте до 65 лет (средний возраст $57,3 \pm 0,75$ лет) (МКБ10- G30.0). Критериями включения в подгруппу пресенильной деменции были:

- нарушения когнитивных функций с соответствием критериям болезни Альцгеймера, начинающиеся в возрасте 40-65 лет;

- присутствие, по меньшей мере, 1 из следующих признаков: - относительно быстрое начало и прогрессирование; - помимо нарушений памяти наличие афазии (амнестической или сенсорной), аграфия, алексия, акалькулия или апраксия.

2-группу включены 48 больных с сенильным типом БА (22 мужчин (45,8%) и 26 женщин (54,2%)) в возрасте старше 65 лет (средний возраст $70,4 \pm 0,72$ лет) (МКБ10- G30.1). Критериями включения были:

- нарушения когнитивных функций с соответствием критериям болезни Альцгеймера, начинающиеся в возрасте после 65 лет;

- присутствие, по меньшей мере, 1 из следующих признаков: - очень медленное, постепенное начало и прогрессирование; - превалирование нарушений памяти над когнитивными нарушениями.

3-группа - в условно-контрольную группу включены 100 больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) ДЭ II-III ст. с сосудистой деменцией (37 мужчин (37%) и 63 женщины (63%)) в возрасте от 43 до 92 лет (средний

30

возраст $67,2 \pm 1,06$ лет) (МКБ10- F01.3). Критериями включения в подгруппу сосудистой деменции были: когнитивные нарушения у лиц любого возраста, которое причиной развития могут быть множественные инфаркты, единичный инфаркт, локализованный в стратегической зоне, поражение мелких сосудов на фоне артериальной гипертензии, геморрагический инсульт.

Сравнение результатов исследований проводили с контрольной группой, в которую вошли 30 здоровых добровольцев (10 мужчин (33,3%) и 20 женщин (66,7%), сопоставимых по возрасту (средний возраст $58,5 \pm 1,03$ лет) и полу. Критериями включения являлось отсутствие субъективных жалоб и Градация

по возрасту и полу всех обследуемых приведены на рисунке 1. объективной неврологической симптоматики.

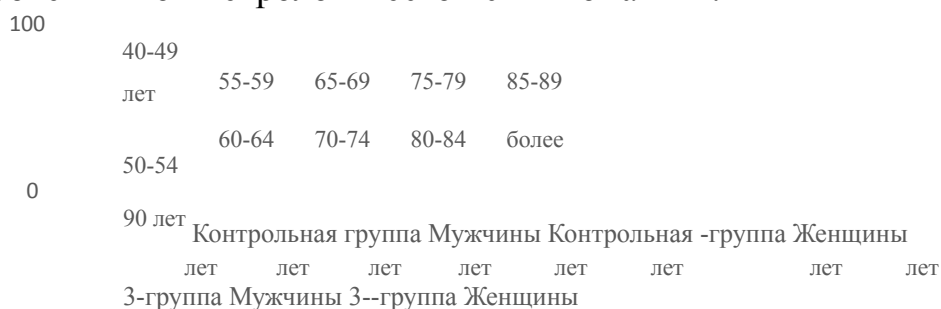


Рисунок 1. Распределение всех пациентов, страдающие когнитивными нарушениями и контрольной группы по возрасту и полу (%). Всем больным проводилось клиничко-неврологическое обследование по стандартной методике. С целью выявления когнитивной дисфункции всем больным были проведены нейропсихологические исследования с использованием специальных шкал (Хачинский, MMSE, CDR, Reisberg). Для определения этиологии когнитивных нарушений, состояние церебральной структуры, локализацию анатомического субстрата больным проводилось нейровизуализационное исследование при помощи МРТ головного мозга. При этом использован аппарат «OPART» Toshiba открытого типа с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла.

Проведено иммунологическое исследования сыворотки крови больных для определения биомаркера БА. Определение дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-с) осуществляли с помощью коммерческих наборов ImmunoFA-DGEA-S. Уровень ДГЭА в сыворотке крови определено с помощью окисления катализатором Fe²⁺ и сопоставлена результаты концентрации ДГЭА до и после окисления.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средней арифметической величины (M), ошибки средней арифметической величины

31

(m), выражающей надежность полученной средней величины изучаемого признака, коэффициента линейной корреляции (r), t-доверительного коэффициента (критерий достоверности различия Стьюдента-Фишера). Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале (p<0,05).

В третьей главе диссертации «**Клиническая характеристика больных нейродегенеративными заболеваниями альцгеймеровского типа**» приведены результаты клиничко-неврологического и нейропсихологического исследований больных с БА и ХИМ.

В 1-таблице приведены результаты наблюдаемых жалоб больных при клиничском исследовании. При объективном исследовании пациентов

альцгеймеровского типа проявлено специфичное «удивление по Альцгеймеру» (большое открытия глаз - 35%, мимика удивления – 41%, малое мигание глазами – 39%).

Результаты исследования высшей корковой функции у пациентов с когнитивными нарушениями приведены на рисунке 2.

Таблица 1

Результаты исследований жалоб пациентов всех групп

Жалобы пациентов	Группы					
	1-группа*		2-группа *		3- группа*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
снижение пациентов	48	92,3	48	100	75	75
нарушение сна	32	61,5	30	62,5	65	65
снижение настроения	17	32,7	23	47,9	63	63
эмоциональное лабилность	21	40,3	16	33,3	76	76
снижение работоспособности	26	50	46	95,8	61	61
снижение внимания	38	73	46	95,8	52	52
несистемное головокружение	23	44,2	40	83,3	75	75
повышенная утомляемость	36	69,2	39	81,2	51	51
непропорциональность идей	42	80,7	47	97,9	48	48
тошнота	16	30,7	23	47,9	44	44
шум в голове	23	44,2	19	39,5	78	78
головная боль	30	57,7	12	25	73	73
возбудимость	24	46,1	11	22,9	46	46
повышение АД	8	15,3	6	12,5	83	83
недержание мочи	6	11,5	35	72,9	42	42
вынужденный плач	5	9,6	9	18,8	51	51
нарушения равновесия и движения	9	17,3	38	79,1	46	46
*p<0,05						

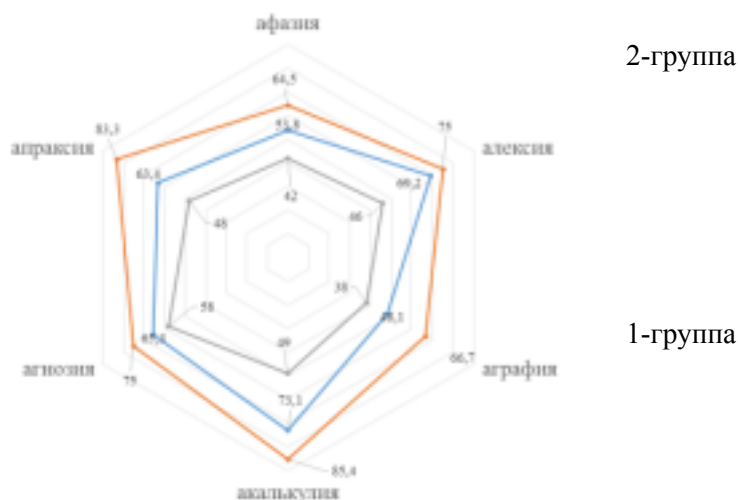


Рисунок 2. Результаты исследований высших корковых функций у пациентов всех групп

Для более точного определения когнитивных функций использовались специальные нейропсихологические шкалы (Хачинский, MMSE, CDR, Reisberg). Использование шкалы Хачинского позволило дифференцировать сосудистую причину когнитивных нарушений и позволило рандомизировать больных по группам не только по клиническим симптомам и синдромам, но и по результатам тестирования по шкале Хачинского. Результаты исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Обследование когнитивных функций по шкале Хачинского

Сумма баллов	Распределение обследуемых по группам							
	1-группа		2-группа		3-группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	M±m		M±m		M±m		M±m	
≤ 4	45	22,5	40	20,0	-	-	85	42,5
	3,62±0,07		3,05±0,12		-		3,35±0,08	
4–7	7	3,5	8	4,0	-	-	15	7,5
	5,29±0,20		5,25±0,17		-		5,27±0,12	
≥ 7	-	-	-	-	100	50,0	100	50,0
	-		-		10,9±0,14		10,90±0,14	
Всего	52	26,0	48	24,0	100	50,0	200	100

	3,85±0,10	3,42±0,16	10,9±0,14	7,27±0,27
Примечание: p<0,01				

Как видно из таблицы 2 у 7 (3,5%) пациентов в 1-группе и у 8 (4%) пациентов в 2-группе с БА наблюдались распределение баллов в «серой зоне», т.е. в промежутке от 4 до 7, что не позволяет с уверенностью, согласно шкале Хачинского, диагностировать у данных пациентов причину нейродегенеративных расстройств. Кроме того, распределение баллов по

33

шкале Хачинского может подразумевать наличие деменции смешанного генеза, обусловленной как сосудистым, так и нейродегенеративным фактором. Доля таких пациентов в наших исследованиях составила 7,5% в группах с диагностированной БА. Это позволяет сделать вывод о недостаточности шкалы Хачинского для диагностирования БА и требует применения дополнительных методов у больных с нейродегенеративной патологией для повышения эффективности и диагностической значимости использования шкалы Хачинского.

Для определения стадий когнитивных нарушений проведено обследование с шкалой MMSE у пациентов. Результаты обследования пациентов по каждому показателю шкалы MMSE указаны в таблице 3. **Таблица 3.**

Обследование когнитивных функций по шкале MMSE

Стадии нарушений когнитивных функций по шкале MMSE	Распределение обследуемых по группам									
	1-группа		2-группа		3-группа		контр. группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	M±m		M±m		M±m		M±m		M±m	
нарушения когнитивных функций отсутствует	-	-	-	-	-	-	30	13	30	13
	-		-		-		-		28,83±0,14	
когнитивные нарушения	-	-	-	-	6	2,6	-	-	6	2,6
	-		-		24,67±0,37		-		24,67±0,37	
деменция легкой	2	0,9	-	-	20	8,7	-	-	22	9,6

степени выраженности	20,50±0,50		-		21,55±0,25		-		21,55±0,25	
деменция умеренной степени выраженности	22	9,6	18	7,9	45	19,5	-	-	85	37,0
	13,18±0,39		12,33±0,37		14,16±0,30		-		13,58±0,22	
тяжелая деменция	28	12,2	30	13	29	12,6	-	-	87	37,8
	7,93±0,34		7,77±0,35		8,59±0,24		-		8,14±0,18	
Всего	52	22,7	48	20,9	100	43,4	30	13	230	100
	10,63±0,51		9,48±0,41				28,83±0,14		14,4±0,48	
Примечание: p<0,01										

Как видно из таблицы 3, начальные проявления когнитивных расстройств наблюдались в группах 1 и 3. В контрольной группе не наблюдалось когнитивных нарушений. При обследовании всех пациентов количество пациентов с умеренными и тяжелыми деменциями составляло намного больше (соответственно 37,0% и 37,8%). Эти показатели

34

свидетельствуют о недиагностировании ранних стадий когнитивных нарушений.

Следующей из использованных нами шкал является клиническая рейтинговая шкала деменции - Clinical Dementia Rating scale (CDR). Результаты исследований указаны в таблице 4.

Таблица 4.

Обследование когнитивных функций по шкале CDR

Стадии развития деменции по шкале CDR	Распределение обследуемых по группам									
	1-группа		2-группа		3-группа		контрольн. группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
нет слабоумия (CDR-0)	-	-	-	-	-	-	30	13	30	13

сомнительная деменция (CDR-0,5)	-	-	-	-	2	0,9	-	-	2	0,9
мягкая деменция (CDR-1)	16	7,1	1	0,5	24	10,4	-	-	41	18,0
умеренная деменция (CDR-2)	18	7,8	17	7,4	45	19,5	-	-	80	34,7
тяжелая деменция (CDR-3)	18	7,8	30	13	29	12,6	-	-	77	33,4
Всего	52	22,7	48	20,9	100	43,4	30	13	230	100
Примечание: $p < 0,01$										

При исследовании с помощью шкалы CDR определены средние показатели баллов по группам: 1-группа – $2,04 \pm 0,11$, 2-группа - $2,60 \pm 0,08$ и 3-группа – $2,02 \pm 0,08$ ($p < 0,01$).

Таблица 5.

Обследование когнитивных функций по шкале GDS

Стадии по шкале GDS	Распределение обследуемых по группам									
	1-группа		2-группа		3-группа		контроль бн. группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 – норма	-	-	-	-	-	-	30	13	30	13
2 – субъективные когнитивные нарушения	-	-	-	-	8	3,5	-	-	8	3,5
3 – легкие когнитивные нарушения	3	1,3	-	-	19	8,3	-	-	22	9,6
4 – умеренные когнитивные нарушения	10	4,3	-	-	35	15,2	-	-	45	19,5
5 – умеренно тяжелые когнитивные нарушения	11	4,8	7	3,3	13	5,4	-	-	31	13,5
6 - тяжелые когнитивные нарушения	16	7,1	14	5,8	16	7,1	-	-	46	20

7 – крайне тяжелые когнитивные нарушения	12	5,2	27	11,8	9	3,9	-	-	48	20,9
Всего	52	22,7	48	20,9	100	43,4	30	13	230	100
p<0,01										

35

При обследовании пациентов в группах по шкале GDS выявили у 30 (13%) пациентов легкие когнитивные нарушения и у 125 (54%) пациентов тяжелые когнитивные нарушения (таблица 5). Средние показатели баллов по группам при исследовании с помощью шкалы GDS были следующие: 1-группа – $5,46 \pm 0,17$, 2-группа – $6,42 \pm 0,11$ и 3-группа – $4,37 \pm 0,14$ ($p < 0,01$).

Таким образом, диагноз когнитивных нарушений должен основываться на комплексно полученных клинических, неврологических и нейропсихологических данных. А также в установлении сосудистого характера когнитивных нарушений большую роль играет анамнез заболевания, наличие факторов риска цереброваскулярной патологии, характер течения заболевания, временная связь когнитивных расстройств и сосудистой патологии головного мозга. Наибольшую сложность при дифференциальной диагностике представляет установление диагнозов при ранних стадиях БА, в связи с этим поэтому разработка новых методов с использованием биомаркеров диагностическими значениями для ранней диагностики нейродегенеративных процессов требует актуальности.

В четвертой главе «**Особенности нейровизуализационных нарушений при деменций альцгеймеровского типа и сосудистого генеза**» диссертации приводятся нейровизуализационные нарушения при БА и ХИМ с сосудистой деменцией.

Для подтверждения этиологического фактора когнитивных нарушений 86 больным проводили МРТ. У всех пациентов с БА на изображениях выявлялось расширение ликворных пространств (95%), то есть имелась наружная (85%) и внутренняя (78%) гидроцефалия, которая у дементных больных является косвенным признаком атрофии. Внутренняя гидроцефалия проявлялась расширением всех отделов боковых (79%) и третьего желудочков (81%). В 7 % случаев наблюдалось асимметричное расширение тел, лобных или затылочных отделов боковых желудочков, в 28 % случаев была выявлена асимметрия их височных отделов. Наружная гидроцефалия проявлялась расширением борозд и конвекситального субарахноидального пространства (86%). В наибольшей степени были расширены Сильвиевы борозды (73%), в меньшей степени – борозды затылочных долей (60%). Ни у одного из пациентов не было признаков поражения белого вещества височных долей, таламуса.

МРТ картина при пресильном типе БА (92%) складывалась в основном из МРТ признаков гидроцефалии. У 16 (53,3%) пациентов наблюдалось

патологическое расширение Сильвиевы борозды и борозды теменных долей, наименьшей степени борозды затылочных долей. Наружная гидроцефалия была более выражена, чем внутренняя. Очаговые изменения в подкорковых структурах были выявлены у 9 пациентов (30%). Из них 4 человек (13,3%) имели единичные мелкие очаги, 5 (16,7%) многоочаговое поражения. У пациентов с многоочаговым поражением в одной зоне в других зонах выявлялись мелкие единичные очаги. Была проанализирована частота изменений в перивентрикулярном и глубоком белом веществе лобных, теменных, височных, затылочных долей и подкорковых ядрах по количеству

36

случаев единичного и многоочагового поражения. Эти данные представлены в таблице 6.

Многоочаговое поражение лобных долей выявлялось одинаково часто как слева (n=4, 25%), так и справа (n=4, 25%), единичные очаги чаще определялись справа (n=5, 31,3%) в глубоком белом веществе. В теменных долях значительно чаще встречалось многоочаговое поражение перивентрикулярного белого вещества (n=4, 25%), поражение глубокого белого вещества преобладало слева (n=1, 6,3%). В затылочных долях изменения выявлялись преимущественно в перивентрикулярном белом веществе (n=5, 31,3%). В подкорковых ядрах преобладали единичные очаги (n=4, 25%) и левостороннее поражение (n=4, 25%).

Таблица 6.

Частота очаговых изменений в больших полушариях и подкорковых ядрах у пациентов с пресильным типом БА

Область поражения		Вид поражения			
		Единичные очаги		Многоочаговое поражение	
		абс.	%	абс.	%
Большие полушария	Лобные доли	7	43,8	8	50,0
	Теменные доли	3	18,8	5	31,3
	Затылочные доли	1	6,3	5	31,3
Подкорковые ядра		3	4	25,0	1

Проведен анализ частоты очагового поражения в зависимости от пола пациентов. Очаговое поражение было выявлено у 2 мужчин (9,5% всех мужчин с пресильным типом БА) и 2 женщин (6,5% всех женщин с пресильным типом БА). Многоочаговые изменения выявлены у 2 мужчин (9,5% всех мужчин с пресильным типом БА) и 3 женщин (9,7% всех женщин с пресильным типом БА).

Была проанализирована связь между выраженностью подкоркового поражения с клиническими характеристиками (возрастом пациентов, тяжестью деменции, артериальной гипертензии). Результаты проведенного корреляционного анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Значения коэффициента корреляции (r) и уровня значимости (p) в группе больных с пресенильным типом БА

Анализируемая связь		r	p
Суммарная оценка поражения подкорковых структур	Возраст	0,21	0,032
	Стадии деменции	0,13	0,19
	Наличие АГ	0,06	0,56
Гидроцефалия	Поражение подкорковых структур	0,036	0,71
	Нарушение когнитивных функций	0,029	0,002
Примечание: выделены значения $p < 0,05$			

37

Из таблицы 7 следует, что значимой корреляции между суммарной оценкой поражения подкорковых структур, с одной стороны, тяжестью деменции и наличием артериальной гипертензии – с другой, не было. В то же время выявлена корреляция между выраженностью поражения подкорковых структур и возрастом. Анализ связи между выраженностью гидроцефалии и подкорковым поражением, выраженностью гидроцефалии и тяжестью деменции показал, что значимой корреляции между поражением подкорковых структур и гидроцефалией не было ($r=0,036$, $p=0,71$). В тоже самое время имелась значимая корреляция между выраженностью гидроцефалии и нарушением когнитивных функций ($r=0,029$, $p=0,002$).

В группе больных проводивших МРТ с сенильным типом БА, состоящий из 24 человек, у 8 пациентов (33,3%) при МРТ выявлялись только наружная и внутренняя гидроцефалия. Значения показателя гидроцефалии находилась в диапазоне 20-50 баллов, при среднем показателе $29,5 \pm 7,3$. Гидроцефалия была в большей степени выражена в височной области, в меньшей – в затылочной. Наружная гидроцефалия была более выражена, чем внутренняя. У остальных 16 пациентов (66,7%) МРТ картина складывалась из признаков гидроцефалии и поражения подкорковых структур. У этих пациентов также гидроцефалия в большей степени была выражена в височной области, наименьшей – в затылочной. Значения показателя гидроцефалия находились в диапазоне 16-43 баллов при среднем значении

28,6±7,5. 4 пациентов (15%) имели единичные мелкие очаги в одной или нескольких зонах изучения. Многоочаговое поражение одной или нескольких зон изучения выявлено у 11 пациентов (49%). Было проанализировано распределение очагов в белом веществе лобных, теменных, височных, затылочных долей, подкорковых ядрах по количеству случаев единичного и многоочагового поражения. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Частота очаговых изменений в больших полушариях и подкорковых ядрах у пациентов с сенильным типом БА

Область поражения		Вид поражения			
		Единичные очаги		Многоочаговое поражение	
		абс.	%	абс.	%
Большие полушария	Лобные доли	5	20,8	9	37,5
	Теменные доли	8	33,4	9	37,5
	Затылочные доли	5	20,8	7	29,1
Подкорковые ядра		2	5	20,8	4

Многоочаговое поражение чаще выявлялось у белого вещества теменных долей. В лобных долях преобладало поражение глубокого белого вещества, в теменных, затылочных долях значительно чаще определялось многоочаговое поражение перивентрикулярного белого вещества. Частота

38

единичных очаговых изменений в подкорковых ядрах была больше справа, множественные очаги чаще встречались слева.

Была проанализирована частота очагового поражения в зависимости от пола пациентов. Единичные очаги были выявлены у 3 мужчин (13,7% всех мужчин с сенильным типом БА) и 4 женщин (15,4% всех женщин с сенильным типом БА). Многоочаговые изменения в одной или более зон измерения – у 4 мужчин (18,2% всех мужчин с сенильным типом БА) и 5 женщин (19,2% всех женщин с сенильным типом БА).

Проведен корреляционный анализ между поражением подкорковых структур с клиническими данными (возрастом больных, тяжесть деменции, наличие артериальной гипертензии). Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 9.

Таблица 9

Значения коэффициента корреляции (r) и уровня значимости (p) в

группе больных с сенильным типом БА

Анализируемая связь		г	р
Суммарная оценка поражения подкорковых структур	Возраст	0,08	0,39
	Стадии деменции	0,135	0,15
	Наличие АГ	0,08	0,38
Гидроцефалия	Поражение подкорковых структур	0,37	0,03
	Нарушение когнитивных функций	0,19	0,26
Примечание: выделены значения $p < 0,05$			

Из таблицы 9 следует, что значимой корреляции между суммарной оценкой поражения подкорковых структур и рассматриваемыми клиническими характеристиками, а также возрастом, не было. В 2-группе пациентов с многоочаговыми поражением была выявлена значимая корреляция между гидроцефалией и степенью поражения подкорковых структур ($r=0,37$, $p=0,03$). Зависимость между тяжестью деменции и выраженностью гидроцефалии не прослеживалась ($r=0,19$, $p=0,26$).

В 3 группе расширение борозд и субарахноидальных ликворных пространств выявлялось у 40,7% больных с СД. При этом выраженная корковая атрофия наблюдались только у 6,6% пациентов. Внутренняя гидроцефалия была обнаружена у больных СД в 84,6%. Отдельно рассматривали лейкоареоза, который выражает процесс хронической ишемии в головном мозге. Частота встречаемости лейкоареоза приведены в таблице 10.

Как видно из таблицы 10, при всех формах СД у задних рогов боковых желудочков с различной частотой встречался лейкоареоз. В то же время при безинсультном течении деменции, диффузное разрежение белого вещества определялось в подавляющем большинстве случаев (90,4%), и в ряде наблюдений достигало значительной выраженности (42,4%).

Таблица 10.

Частота встречаемости лейкоареоза в головном мозге.

Форма течения СД	лейкоареоз задних рогов боковых желудочков	суправентрикулярный лейкоареоз	субкортикального лейкоареоз

	У ме ре нн ы й	В ы ра же нн ы й	Все го	Уме ренн ый	Выр ажен ный	Всег о	Ум ере нн ый	Вы ра же нн ый	Вс его
Безинсультная	48,4	42,0	90,4	20,0	16,1	45,1	38,8	45,2	84,0
Корковая	41,7	16,7	58,4	16,7	4,2	20,9	29,2	25,0	54,2
Подкорковая	75,0	25,0	100,0	12,5	12,5	25,0	50,0	37,5	87,5
Стратегическая	41,7	25,0	66,7	16,7	25,0	41,7	25,0	50,0	75,0
Постгеморрагическая	50,0	16,7	66,7	33,3	16,7	50,0	33,3	33,4	66,7
Смешанная	42,9	-	42,9	-	-	-	28,6	-	28,6
Контроль	-	16,7	16,7	-	-	-	-	16,7	16,7

Таким образом, наиболее целесообразно использование метода МРТ, которая является методом нейровизуализации, с клиническими, неврологическими, нейрофизиологическими, лабораторными методами. В результате комплексного применения этих методов можно определить различие между нейродегенеративными процессами в головном мозге и сосудистой деменцией.

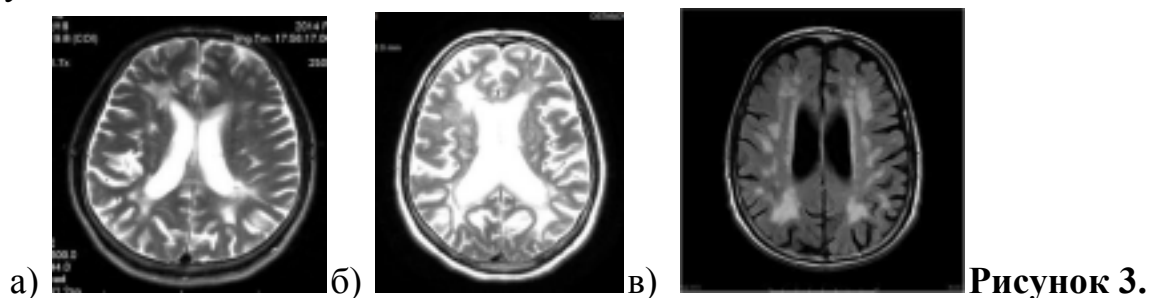


Рисунок 3.
Структурные изменения головного мозга при режиме Т1ЮТ: а – 1-группа: проявление гидроцефалии сформированный в результате нейродегенеративного процесса, пациент Н., 56 лет; б – 2- группа: единичные очаговые изменения и изменения перивентрикулярного белого вещества затылочной области, пациент О., 72 года; в – 3- группа: суправентрикулярный лейкоареоз и мелкие ишемические очаги, пациент М., 70 лет.

В пятой главе «Оценка лабораторных данных пациентов с хронической ишемией мозга с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера» диссертации приводятся лабораторные иммуноферментные показатели сыворотки крови у обследуемых всех групп.

Нами было определено уровень дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с) в крови пациентов для выработки соответствующего диагноза или

40

отнесение пациента к группе риска развития БА. Для проведения наших исследований было отобрано 134 больных с верифицированными диагнозами пресенильный тип БА (n=32), сенильный тип БА (n=33) и хроническая ишемия мозга (n=69), а также 20 добровольцев из контрольной группы. Результаты исследований биомаркера в крови приведены в таблице 11.

Таблица 11.

Результаты определения биомаркера у исследуемых (n=154)

Группы	Дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с), мкмоль/л	
	до окисления	после окисления
1- группа (n=32)	2,13±0,12	2,41±0,15
2- группа (n=33)	1,81±0,16	1,97±0,16
3- группа (n=69)	2,38±0,19	3,90±0,23
Контрольная группа (n=20)	3,05±0,08	5,64±0,12

Окисление сыворотки крови для определения уровня ДГЭА привело к резкому повышению уровней ДГЭА в третьей и контрольной группах, в то время как в сыворотке пациентов с болезнью Альцгеймера повышение уровня либо не наблюдалось, либо было незначительным. Наши результаты показывают, что тест на образование дегидроэпиандростерона методом окисления крови может быть использован для диагностики болезни Альцгеймера на самой ранней ее стадии и для мониторинга эффективности терапии и прогрессии заболевания.

В первой группе (n=32) у 5 (16%) пациентов анализ результатов не подтверждает диагнозы БА и составила в среднем ДГЭА до окисления 2,3±0,28 мкмоль/л, после окисления 3,28±0,51 мкмоль/л. Эти показатели утверждают о других этиологиях когнитивных расстройств. У 27 (84%) пациентов результаты анализов показали в среднем ДГЭА до окисления 2,1±0,14 мкмоль/л, после окисления 2,3±0,14 мкмоль/л. Эти показатели подтверждают диагнозы БА и наши результаты позволяют применение данного метода тестирования для проведения раннюю диагностику и

повышать эффективность терапии.

В 2-группе исследовано биомаркер сыворотки крови у 33 пациентов и результаты подтверждали диагноз БА: уровень ДГЭА в среднем до окисления $1,81 \pm 0,16$ мкмоль/л, после окисления $1,97 \pm 0,16$ мкмоль/л

В 3-группе (n=69) у 60 (87%) пациентов результаты анализов показали в среднем ДГЭА до окисления $2,59 \pm 0,23$ мкмоль/л, после окисления $4,34 \pm 0,24$ мкмоль/л; у 9 (13%) пациентов результаты анализов показали в среднем ДГЭА до окисления $1,40 \pm 0,20$ мкмоль/л, после окисления $1,53 \pm 0,19$ мкмоль/л. Точнее, в 3-группе у 9 (13%) пациентов выявлены изменения результатов, соответствующие БА. Эти показатели демонстрируют эффективность комплексного применения лабораторной диагностики при вставлении диагноза и проведения лечебной мероприятия.

Таким образом, резкое повышение ДГЕА-с на 2-3 раза (разница между уровнями ДГЕА-с до и после окисления более 1,0 мкмоль/л)

41

свидетельствовало о развитии у пациента хронической ишемии мозга. А также незначительные изменения уровня ДГЭА-с до и после окисления (разница между уровнями ДГЕА-с до и после окисления менее 1,0 мкмоль/л) или без изменения его уровня свидетельствовало о развитие БА. Эти данные позволяют нам дифференцировать БА от ХИМ в комплексном применении иммуноферментного метода при затруднении вставления диагноза болезни Альцгеймера.

ВЫВОДЫ

1. При исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией наблюдается заметные когнитивные нарушения пациентов с преобладанием гипо-эки амнезия (100%) во всех группах, апраксия (83,3%), алексия (75%), агнозия (78%) и аграфия (80%) в I и II группах. При этом очаговые неврологические симптомы чаще наблюдались у пациентов III группы, чем в группах I и II ($p < 0,05$).

2. При исследовании когнитивных функций с применением специальными нейропсихологическими (Hachinsky, MMSE, Reisberg (GDS), CDR) шкалами не показали статистические достоверные различия у пациентов I и II группы ($p < 0,01$), так как наблюдается статистические достоверные различия при сравнении пациентов с ХИМ сосудистой деменцией ($p < 0,05$).

3. При МРТ обследовании головного мозга у всех пациентов с БА наблюдались диффузная атрофия коры головного мозга, наружная и внутренняя гидроцефалия (свидетельствует о наличии атрофии головного мозга), у 50% пациентов (33% наблюдений сенильным типом БА, 17% - пресенильным типом БА) выявлены изменения в белом веществе и подкорковых ядрах, очагового или диффузного характера. Практически у всех больных с сосудистой деменцией выявлены диффузные изменения

белого вещества (лейкоареоз) и расширение боковых желудочков и борозд. Наличие множественных лакунарных ишемических очагов в белом веществе полушарий.

4. При исследовании уровня ДГЭА в сыворотке крови до и после окислением при помощи катализатора привело к незначительному либо отсутствию повышению уровня ДГЭА в 1 и 2 группе, в то время как резко повысилась уровень ДГЭА в 3 группе. Предлагаемый нами новый диагностический метод показал дифференциальную диагностику БА.

5. Комплексный диагностический метод (клинико-неврологический, нейровизуализационный и иммуноферентный) исследования для врачей ВОП и неврологов позволил определить причины деменций различного генеза, своевременно вставить диагноз и применить лечебные мероприятия.

42

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 AT THE TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TOLIBOV DILSHOD SIROJOVICH

**OPTIMIZATION OF APPROACHES TO DIAGNOSTICS OF EARLY
FORMS OF ALZHEIMER'S DISEASE:
CLINIC-NEUROVISUALIZATION PARALLELS**

14.00.13 - Neurology

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

TASHKENT – 2017

43

The theme of doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2017.1.PhD/Tib77.

The doctoral (PhD) dissertation has been prepared at the Tashkent institute of postgraduate medical education.

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council www.tipme.uz and on the website of “Ziyonet” informational and educational portal www.ziyonet.uz.

Scientific consultants: Rakhimbaeva Gulnora Sattarovna

Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: Madjidova Yakutkhon Nabievna

Doctor of medical sciences, professor

Alimov Ulugbek Xudoyarovich

Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: Kazakh National Medical University named by S.D.

Asfendiyarov

The defense will take place «___» _____ 2017 ___ at _____ at the meeting of Scientific Council at the Scientific Council No DSc.27.06.2017.Tib.31.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 100007, Uzbekistan, Tashkent, street Parkent, 51. Phone/fax: (+99871) 2681744, e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (PhD) dissertation is reviewed at the Information Resource Centre of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered under №____) (Tashkent, street Parkent, 51. Phone/fax: (+99871-2681744).

Abstract of dissertation sent out on « _____ » _____ 2017 year.
(mailing report № _____ on « _____ » _____ 2017 year)

X.A. Akilov

Chairman of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, MD, professor

N. N. Ubaydullaeva

Secretary of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, PhD, associate-professor

B.G. Gafurov

Chairperson of the Scientific Seminar at the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, MD, professor

44

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

Aim of the study. To optimize modern approaches to diagnosis in patients with Alzheimer's disease in the early stages.

Object of the research are 52 patients with presenile dementia of AD type, 48 senile dementia of AD type and 48 patients with vascular dementia (II-III stage) combined with cerebral chronic ischemia (CCI) while control group involves 30 healthy people aged from 40 to 90.

The subject of the study is the special neuropsychologic scales, blood serum of the patients and MRI results.

Methods of research work. Studies of the dissertation were conducted and implemented based on statistics, immunoferment analysis that measures the quantitative indicators of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-s) before and after catalyzing oxidation in blood serum of patients. Neuroimaging and neurologic investigations were taken by clinical data and anamnesis, Hachinski ischaemic scale, Mini Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating scale (CDR), Global deterioration scale (GDS), clinical data and anamnesis.

Scientific novelty of the research is as follows:

it is proven that progressive development of hypo and amnesic conditions in patients with AD at an early stages are linked to the changes of higher nervous activity;

(DHEA-s) is essential biomarker in the diagnosis of early stage of AD, it informed about the presence of risk of AD even if at the absence of considerable clinical signs and plays important role in differential diagnosis of the cognitive disfunctions at CCI;

external hydrocephaly, cortical diffuse atrophy, hippocamp atrophy and medial surface atrophy of temporal bone were determined in MRI of the brain, medial surface of temporal bone and these clinical signs were progressed as long as neurodegenerative process aggravates in the later stage of AD;

differential criterions of the neuroimaging and neuropsychologic parameters are detected in both early and late stages of AD and CCI.

Implementation of the research results. On the basis of obtained scientific results on the development of trends in the new approaches for early diagnosis of asthma:

a methodical recommendation was developed as "Introduction of new methods for early diagnosis of Alzheimer's disease (presenile dementia of the Alzheimer's type)" based on a comprehensive study consisting of the neuropsychological, neurovisual, immunoenzymatic methods of patients with cognitive impairment and embedded in practical public health activities (certificate №8H-g/13 of the Ministry of Health, 15th of March, 2016). This methodological recommendation provides an opportunity to improve early diagnosis and diagnosis of asthma; Based on the results of the earlier definition and a differentiated approach to asthma, 1st Namangan city clinical hospital in Namangan Region and 7th city clinical hospital in Tashkent were introduced into practice (certificate №8H-g/13 of the Ministry of Health of 15 March 2016). As a result of the

45

implemented recommendations, it was possible to diagnose asthma early, identify a risk group for asthma, improve the course and prognosis of the disease, improve the quality of life of patients, reduce admitting to the hospital of patients by 18 percent and complications of the disease by 28 percent.

The outline of the thesis

In the introduction, there are provided urgency and relevance, purpose and objectives of the study, the object and subject are characterized; correspondence of the research to the priority trends in the development of science and technology of the Republic is substantiated; scientific novelty and practical results of the research are presented, scientific and practical significance of results obtained, information published works and structure of the dissertation.

The first chapter of the dissertation provides information with «**Molecular basics of cognitive impairment and modern outlook of Alzheimer's disease**». This part involves distribution of AD in different countries of the world, evaluation of main risk factors and biochemical mechanisms of the development of AD, clinical assessment and the problems of early diagnosis of the patients with AD.

In the second chapter of the dissertation provides «**General characteristics of**

the research material and methods», including the general characteristics of the clinical material.

In the third chapter of the thesis, devoted to "Clinical characteristics of patients with neurodegenerative diseases of the Alzheimer's type", the results of clinical-neurological and neuropsychological studies of patients with asthma and chemotherapy are presented.

Clinical-neurologic and neuropsychologic data were included on the fourth chapter called “ **Clinical characteristics of the patients with neurodegenerative disease of AD type** of dissertation. Diagnosis of cognitive impairment should be based on the clinical, neurologic and neuropsychologic data. Anamnesis of the disease, presence of cerebrovascular risk factors, and clinical course of the disease, cognitive impairment and mutual correspondence of appearance of cerebrovascular pathology play essential role in determining of cognitive impairment with vascular type. Major problem of differential diagnostics is putting diagnosis at an early stage of the disease, therefore putting diagnosis of the early stage of neurodegenerative processes demands urgency of creation of new methods by using diagnostic significant biomarkers.

Fifth chapter called “**Features of laboratory and neuroimaging changes of dementia of AD and vascular type**” of dissertation dedicated to the laboratory and neuroimaging changes in dementia of AD and vascular type. It is appropriate that MRI of the brain, which is considered neuroimaging method is used with clinical, neuropsychologic and laboratory methods. Complex usage of this method creates opportunity to differentiate vascular dementia from neurodegenerative process.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Толибов Д.С., Нейропсихологические особенности болезни Альцгеймера // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Ташкент, 2013.-№2.- С.72-75 (14.00.00)
2. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С., Распространённость и факторы риска развития деменций альцгеймеровского типа // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Ташкент, 2014.-№2.- С.95-98 (14.00.00)
3. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С., Фармакологические и экономические аспекты старческих деменций // Неврология. – Ташкент, 2014.- №3.-С.7-9 (14.00.00)
4. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С., Особенности сравнительной диагностики и терапии смешанной (альцгеймеро-сосудистой) деменции // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистан. – Ташкент, 2014.- №4.- С.11-14 (14.00.00)

5. G.S.Rakhimbaeva, D.S. Tolibov., Application of the new diagnostic complex of biomarkers in patients with Alzheimer's disease's and vascular dementia. // European science review.- Austria, 2015. - №11-12 С.167-171 (14.00.00)
6. Г.С.Рахимбаева, Толибов Д.С., Апробация нового диагностического комплекса биомаркеров для дифференциальной диагностики у больных болезнью Альцгеймера // Медицинские новости.- Белоруссия, 2016.-№4 С.63-65 (14.00.00)
7. Толибов Д.С., Махмудов А.Т., Альцгеймер касаллигини (АК) эрта ташхисотида дегидроэпиандростерон-сульфат ролини аниқлаш // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – Ташкент, 2016.-№4.- С.107-108 (14.00.00)

II Бўлим (II часть; II part)

1. Д.С. Толибов, Г.С. Рахимбаева, Альцгеймер касаллигининг эрта ташхисоти янги усуллари тадбиқ қилиш (альцгеймер типли пресенил деменция): услубий тавсиянома.- Тошкент, 2016.- 20 б.
 2. G.S.Rakhimbaeva, D.S. Tolibov., New approaches to the diagnosis of dementia of Alzheimer type. // The Seventh Evropen Conference on Biology and Medical Sciences.- Austria, 2015.- 5 сентябр, С.31-34.
 3. Рахимбаева Г.С., Мусаева Ю.А., Толибов Д.С. Состояние церебральной гемодинамики и когнитивных функций при сосудистой деменции // Неврология. – Ташкент, 2011. – №4. - С. 105-106 (14.00.00)
 4. Толибов Д.С., Хаджаева М.Ф. Предупреждение прогрессирования когнитивных нарушений у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Ёш тиббиёт олимлари куни, Илмий-амалий анжумани. – Ташкент, 2012. 11-12 апрель.- С....
 5. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Оценка факторов риска развития деменций альгеймеровского типа // Неврология. – Ташкент, 2013. – №2. - С.99.
- 47
6. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Значение определение дегидроэпиандростерон- сульфат в диагностике ранней формы болезни Альцгеймера // Неврология. – Ташкент, 2013.- №2. С.98.
 7. Толибов Д.С. Хаджаева М.Ф., Analysis of clinical and neuroimaging parallels in Alzhemers disease // Тиббиётнинг назарий ва амалий долзарб масалалари, Илмий амалий анжуман. – Тошкент 2013. Том-2.- С.145-147.
 8. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С., Ахматов А.М., Монреальская шкала когнитивных функции в ранней диагностике стенозирующего поражения магистральных артерий головы // Актуальные вопросы хирургии хронической сосудисто-мозговой недостаточности. – Республиканская научная конференция.- Ташкент, 2014. С.86-89.
 9. G.Rakhimbaeva, Толибов Д.С., Value ofdehydroepiandrosterone sulfate determination in the diagnosis of early forms of Alzheimer's disease // Journal of the Neurological Sciences.- Austria, 2013. С. 333.
 10. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С., Оценка когнитивных нарушений при

- сенильной деменции альцгеймеровского типа // Неврология. – Ташкент, 2014. №2. С.7-11.
11. D.S. Tolibov, L.A. Bekbulatov., Clinical-psychopatological features of Alzheimer`s disease dementia // Ёш тиббиёт олимлари куни, Илмий-амалий анжумани. – Ташкент, 2014. Том-3 С.303-304.
 12. D.S. Tolibov, Optimization methods of treatment of cognitive impairment in dementia of alzheimer`s type // Вестник РГМУ.- Россия, 2015. № 2, С.422. 13.
D.S. Tolibov., Modern methods of treatment of cognitive impairment in dementia of alzheimer's type // Ёш олимлар кунлари, Илмий-амалий анжумани. – Ташкент, 2015. 9 апрель.- С.237.
 14. D.S. Tolibov., Therapeutic efficacy and tolerability Alzheimer in of Alzheimer's type. // Ёш олимлар кунлари, Илмий-амалий анжумани. – Ташкент, 2015. 9 апрель.- С.238.
 15. Г.С.Рахимбаева, Толибов Д.С., Нейропсихологические и клинические характеристики начальных проявлений первичных деменций // Неврология. – Ташкент, 2015. №2 С.54.
 - 16.G.S.Rakhimbaeva, D.S. Tolibov., Pharmaco-Economic Aspects of Senile Dementia // Alzheimer's Association International Conference, Илмий-амалий анжумани.- АҚШ, 2015. 18-23 июль С.Р4-278.
 17. G.S.Rakhimbaeva, D.S. Tolibov., Features of neuroimaging and neurological disorders in Alzheimer`s disease with Parkinson. // XXI World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders, Илмий-амалий анжумани.- Италия, 2015.- 6-9 декабр.- С.595.
 18. G.S.Rakhimbaeva, D.S. Tolibov., Description of cognitive disorders of alzheimer's disease and parkinson's disease // XXI World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders, Илмий-амалий анжумани.- Италия, 2015.- 6-9 декабр.- С.29.
 19. Толибов Д.С., Олмосов Р.С, Ибрагимов У.А. Evaluatoin of higher cortical functions of Alzheimer`s disease // Ёш тиббиёт олимлари куни, Илмий амалий анжумани.- 2016.- 9 апрел.- С.215.