

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТОЛИБОВ ДИЛШОД СИРОЖОВИЧ

**АЛЬЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИНИ ЭРТА ТАШҲИСОТИ ВА
ПРОГНОЗЛАШНИНГ ЯНГИ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ,
МЕНЕЖМЕНТ ТЕРАПИЯ**

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент-2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Толибов Дилшод Сирожович

Альцгеймер касаллигини эрта ташҳисоти ва прогнозлашнинг янги технологиясини ишлаб чиқиш, менежмент терапия 3

Толибов Дилшод Сирожович

Разработка новой технологии ранней диагностики и прогнозирования болезни Альцгеймера, менеджмент терапия 31

Tolibov Dilshod Sirojovich

Development of a new technology for early diagnosis and prediction of Alzheimer's disease, management therapy 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 61

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТОЛИБОВ ДИЛШОД СИРОЖОВИЧ

**АЛЬЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИНИ ЭРТА ТАШҲИСОТИ ВА
ПРОГНОЗЛАШНИНГ ЯНГИ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ,
МЕНЕЖМЕНТ ТЕРАПИЯ**

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент-2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.3.DSc/Tib391 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.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Рахимбаева Гульнора Саттаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Маджидова Якутхон Набиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алимов Улугбек Худоярович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация химояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «06» сентябр соат 14 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz)

Диссертация билан Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (91 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44)

Диссертация автореферати 2021 йил «21» чюкб кун тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).



Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

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

Б.Г. Гафуров

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Альцгеймер касаллиги асосан кекса ёшдаги шахслар ўртасида кенг тарқалган бўлиб, у меҳнатга лаёқатсизлик ва жиддий дезадаптацияга олиб келадиган нейродегенератив жараён. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...ҳозирги кунда дунёда 47 миллионга яқин одам деменция касаллигига чалинган бўлиб, уларнинг сони 2030 йилга келиб 75 миллионга ва 2050 йилга келиб 140 миллионга етиши кутилмоқда»¹. Халқаро The Alzheimer's Association International (AAIS) ташкилоти маълумотиغا кўра деменция ёши улуг аҳоли қатлами орасидаги ногиронликнинг асосий сабабларидан бўлиб, унинг ривожланишида етакчи ўринни Альцгеймер касаллиги (АК) эгаллайди. Касалликни авж олишини эрта ташхислаш, асоратларини олдини олиш ҳамда даво чораларини такомиллаштириш, ногиронлик даражасини камайтириш муҳим муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда Альцгеймер касаллигида деменция олди босқичини эрта ташхислаш, нейродегенератив жараённи авж олишини секинлаштириш ва индивидуал даволашнинг замонавий ёндашувига қаратилган кенг кўламдаги илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада АК ривожланиш маркерларини эрта аниқлаш, турли вариантларда намоён бўлувчи нуклеотидлар полиморфизминини баҳолаш, ВАСЕ1дан генлар экспрессия бўлишинини бошқарувчи сифатида намоён бўладиган микро-РНКни аниқлаш, геном технологиялари ва биоинформатика ёрдамида АК ташхисоти самарадорлигини баҳолаш, замонавий даволаш ва ижтимоий тадбирларни самарадорлигини ошириш ва оптималлаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. АКни эрта ташхислашнинг юқори технологик диагностика усуллари ва даволаш мезонларини оптималлаштириш ҳамда ўрта даражадаги когнитив бузилишлар ривожланиш омилларини ва прогнозининг самарали моделларини яратиш, шунингдек, профилактик фармакологик таъсир имкониятларини баҳолаш кабилар ўзига хос аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини тубдан яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. «...Кексалар, ногиронлиги бўлган шахслар ва аҳолининг ижтимоий ҳимояга муҳтож бошқа тоифаларига кўрсатилаётган тиббий-ижтимоий хизматларни янада такомиллаштириш ва мувофиқлаштириш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда АК билан хасталанган беморларга ногиронлик кўрсаткичларини белгилашнинг кенг қамровли ягона тизимини яратиш, ҳаёт сифатини ошириш муҳим аҳамиятга эга.

¹WHO. The epidemiology and impact of dementia: Current state and future trends. – Geneva: World Health Organization; 2018. – 88 p.

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

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ – 4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сон «Шошилиш тиббий ёрдам тизимини жадал такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. АКнинг эрта ташхисоти ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан АКнинг Alzheimer's Disease Centers, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (АҚШ), AddNeuroMed clinical center (Европа), Scientific centers of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (Япония, Австралия ва Хитой), National Alzheimer's Coordinating Center, National Cell Repository for Alzheimer's Disease (Вашингтон) томонидан олиб борилмоқда. Шулар қаторида илмий тадқиқотлар VTT Technical Research Centre (Финляндия), National Health Service (Буюк Британия), Centre National de la Recherche Scientifique (Франция), University of Kuopio (Финляндия), King's College London (Буюк Британия), Karolinska Institutet (Швеция), Università degli Studi di Milano (Италия) ва Kobenhavns Universitets (Дания), РТФА Неврология илмий маркази (Россия Федерацияси), Беларуссия давлат тиббиёт университети (Белоруссия), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон), Тошкент врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

АКнинг янги патогенетик жабҳаларини аниқлаш ва улар асосида такомиллаштирилган самарали даволаш усулларини ишлаб чиқишга қаратилган кенг кўламли тадқиқотлар амалга оширилган. АК мавжуд беморлар қон зардобидан РНК ёки ДНК биомаркерларни аниқлаш усули ишлаб чиқилган (Alzheimer's Disease Center, UK; Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, South Korea; Москва Давлат Университети, Россия). Ташқи ва ички муҳит омилларининг таъсирида АК турли шаклларида намоён бўлувчи нуклеотидлар полиморфизми асосланган (The University of Pittsburgh Alzheimer Disease Research Center, USA); ВАСЕдан генлар экспрессияси бошқарувчиси ҳисобланган микро-РНКни аниқлаш тадқиқотлар натижаларига биноан уни АК ривожланиш маркери

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: www.uwa.edu.au, www.en.sjtu.edu.cn, www.utoronto.ca, www.case.edu, www.en.uni.lu, www.iso.nbu.edu.cn, www.iums.ac.ir, www.asu.edu ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

сифатида қараш мумкин (National Academy of Sciences, USA). Геном технологиялар ва биоинформатика қўлланилган қонни таҳлил қилишга асосланган тадқиқотлар АК ташҳисотида хулосалар чиқаришга имкон берган (National Institute on Aging, National Institutes of Health, USA). Охирги тадқиқотлар маълумотларига кўра, оқсиллар, транскриптлар ва бошқа компонентлар АК мавжуд беморлар қонида ёки орқа мия суюқлигида бор бўлади ва касалликнинг патологик биомаркерлари ҳисобланиши аниқланган (National Center for Biotechnology Information, USA).

Дунёда Альцгеймер типли деменцияларни эрта ташҳислашда генетик хусусиятлар ва биокимёвий маркерларни илмий асослашга қаратилган бир қатор инновацион илмий йўналишларда тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан АКнинг эрта ва кеч босқичларида когнитив бузилишлар ривожланишининг нейродегенератив жараёнга боғлиқлигини эрта аниқлаш; АК ривожланишида молекуляр генетик ва биокимёвий хусусиятларининг ўрнини асослаш; касалликка олиб келадиган патоген оқсилларни молекуляр механизмларини аниқлашни оптималлаштириш; АКда деменция олди босқичини эрта ташҳислаш, нейродегенератив жараённи авж олишини прогнозлаш ва индивидуал даволашнинг юқори технологик усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Тадқиқотлар маълумотларига кўра, дунё миқёсида 47,5 млн аҳолида кузатилган деменциянинг 60-70% ҳолатлари АКга тўғри келади. АК эрта ташҳисотида касаллик ривожланиши хавф омилларини инобатга олиш, клиник белгиларини аниқлаш, неврологик статусни баҳолаш, лаборатор таҳлиллар ва бошқалар киради (Shaw L.M. et al, 2019; Рахимбаева Г.С., 2020). Охирги йилларда бу касалликни эрта ташҳислаш мақсадида АКнинг неврологик, биокимёвий ва генетик биомаркерлари фаол равишда аниқланмоқда. Хусусан, АКнинг патогенетик тавсилотлари аниқланганда патологик жараённинг муҳим механизми билан боғлиқ орқа мия суюқлиги маркерлари топилган (Hampel N. et al, 2018; Jack S. et al, 2019). Ликвор биомаркерларини аниқлаш соҳасидаги тадқиқотларнинг ривожланиши АК ташҳисини белгилаш борасида янги даврга қадам қўйиш учун сабаб бўлди. Улар қаторига орқа мия суюқлигида бета-амилоид, тау-протеин ва фосфорилланган тау-протеинни аниқланиши, F18-дезоксиглюкоза (ФДГ) ва лигандаларининг (питтсбург омиллари – PIB) позитрон-эмиссион томография (ПЭТ)да аниқланиши киради (Емелин А.Ю., 2016; Blennow K., 2018). Ликвор биомаркерларини аниқлаш текширувнинг диагностик ва прогностик аниқлигини оширади. Бироқ қондаги специфик биомаркерларни аниқлашга қаратилган тадқиқотлар етарлича ўтказилмаган. Шунингдек, АКнинг эрта ташҳисотида нейропсихологик, нейрокимёвий ва нейровизуализацион кўрсаткичлар таққосланмаган ва бу кўрсаткичлар асосида комплекс баҳолаш ҳақида хулосалар келтирилмаган.

Етакчи олимлар тавсиясига кўра, АКни даволаш воситаларига енгил ва ўрта оғир деменция босқичларида холинэстераза ингибиторларидан донепезил, ривастигмин ёки галантамин, ўрта оғир ва оғир деменция

босқичларида мемантин гидрохлорид киради (Farlow M.R., 2017; Мажидова Ё.Н., 2019). Бугунги кунда АКни даволаш ва профилактикасида радикал даво воситалари мавжуд эмас. Касаллик терапиясининг мақсади – деменция босқичлари ривожланишини секинлаштириш, оғир асоратларнинг олдини олишдир. Тадқиқотларда мемантин гидрохлоридни ўрта оғир ва оғир АКда узоқ вақт қўллашнинг иқтисодий самарадорлиги тасдиқланган (Гаврилова С.И., 2018; Plosker G.L., 2019).

Ўтказилган тадқиқотларга қарамадан, хорижий адабиётларда, хусусан Ўзбекистонда ҳам, АКни диагностик ва даволаш мезонлари ҳақида ягона фикр мавжуд эмас. Шунга мувофиқ, когнитив бузилишлар, ва бу бузилишлар ривожланиб бориши ҳамда АКга конверсия қилиниш хавфи бор беморларни деменция олди босқичларида аниқлашга имконият яратувчи нейрпсихологик, нейровизуализацион ва нейробиокимёвий текширувларининг комплекс усулларини такомиллаштириш, ушбу патологияни эрта аниқлашга ёрдам беради ва янги диагностик имкониятларни очилишига имкон яратади. Бу мазкур масалага йўналтирилган тадқиқотларни давом эттириш муҳим амалий аҳамиятга эга.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот режасига мувофиқ 01.11.00.158. рақамли «Альцгеймер касаллигини эрта диагностикаси ва прогнозлашнинг янги технологиясини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Альцгеймер касаллигини эрта босқичларини ташхисоти ва прогнозлаш алгоритмининг оптималлаштириш ҳамда даволаш чораларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Альцгеймер касаллиги ва СМИ мавжуд беморларда клиник-неврологик симптоматикани ва когнитив функциялар ҳолатини махсус нейрпсихологик шкалалар (Хачинский, ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR) ёрдамида текшириш;

ПТАК, СТАК ва қон-томир деменцияли СМИ мавжуд беморларда бош миянинг структур-морфологик ҳолатидаги ўзгаришларни аниқлаш мақсадида нейровизуализацион текширувни амалга ошириш;

нейровизуализацион ўзгаришларни махсус баҳоловчи шкалалар (МТА, Koedam, Fazekas) орқали текшириш ва клиник белгилар билан боғлиқлигини аниқлаш;

когнитив ўзгаришлар мавжуд беморлар қон зардобини иммунофермент таҳлили орқали β -амилоид ($A\beta_{42}$) ва аполипопротеин Е4 (АроЕ4) генотипи миқдорини аниқлаш ва ўзгаришларини таққослаш;

когнитив ўзгаришлар мавжуд беморларни скрининг қилиш мақсадида беморлар қон зардобини иммунофермент таҳлил қилиш ёрдамида Fe^{2+} катализатори билан оксидлашдан олдин ва кейинги дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЕА-с) миқдорини аниқлаш;

аниқланган биомаркерлар миқдорини клиник-нейропсихологик кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлигини текшириш;

Альцгеймер касаллигини ривожланишининг прогностик хавф омилларини аниқлаш ва кўп омилли математик таҳлил орқали ушбу касалликни башорат қилиш;

Альцгеймер касаллигини эрта ташҳисоти алгоритминини ишлаб чиқиш;

Альцгеймер касаллигини даволашда когнитив бузилишлар ривожланишига NMDA рецепторлари антагонисти ва ноотроп воситаларининг таъсир самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2012-2018 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академиясининг клиникаси, Тошкент шаҳар 1-сон шаҳар клиник руҳий шифохонасида Альцгеймер типли деменцияси бўлган 124 та бемор ва қон томир деменцияли II-III босқичдаги дисциркулятор энцефалопатия билан бош миянинг сурункали ишемияси (СМИ) мавжуд 112 та бемор, 30 нафар соғлом қишлоқликлар (назорат гуруҳи) олинган.

Тадқиқотнинг предмети беморларнинг қон зардоби намуналари, клиник, нейропсихологик, нейровизуализацион текширувлар ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни бажаришда клиник-неврологик, нейропсихологик (Хачинский, ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR шкалалари), нейровизуализацион (бош мия МРТси), иммунофермент текшириш усуллари (қонда Аβ42, АроЕ4, ДНЕА-с миқдорлари кўрсаткичлари) ва кўп омилли математик таҳлил усулларида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Альцгеймер касаллигининг эрта ва кеч босқичлари ҳамда қон-томир деменциясидаги когнитив бузилишлар авж олиши олий нерв фаолияти билан узвий боғлиқлиги аниқланган;

Альцгеймер касаллиги мавжуд беморларда когнитив бузилишлар ва касалликнинг оғирлик даражаси билан дегидроэпиандростерон-сульфат миқдори орасидаги манфий корреляция аниқланган;

беморлар қон зардобидида Аβ42 ва АроЕ4 патологик оқсиллари АКнинг эрта диагностикасида ҳамда СМИда кузатиладиган когнитив бузилишларни таққослама ташҳислашда клиник аҳамияти исботланган;

когнитив бузилишларнинг клиник-биокимёвий, нейропсихологик, нейровизуализацион ва лаборатор кўрсаткичлари асосида Альцгеймер касаллигини эрта ташҳисоти диагностик кетма-кетлиги оптималлаштирилган;

Альцгеймер типли деменциянинг енгил ва ўрта оғирликдаги беморларда когнитив бузилишлар базис давоси NMDA-антагонисти ва ноотроп воситалар қўллаш билан такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Альцгеймер касаллигини эрта ташҳислаш ва прогнозловчи предикторлар ҳисобга олинган ҳолда кўп омилли математик модель яратилган;

қон зардобидида АКнинг биомаркерларини аниқлашдан иборат бўлган иммунофермент текширувини АК диагностик алгоритмига қўшилиши АК эрта босқичларини аниқлаш учун тавсия этилган;

когнитив ўзгаришлар мавжуд беморларда клиник, нейровизуализацион ва иммунофермент усуллари комплекс қўллаш орқали АК ривожланиши мумкин бўлган хавф гуруҳлари аниқланган;

АКни прогнозлашда яратилган кўп омилли математик модел, ташҳислаш мезонлари ва алгоритми соғлиқни сақлаш тизимининг бирламчи бўғинида эрта ташҳислашда ҳамда СМИдан дифференциал диагностикада қўлланилган;

когнитив ўзгаришлар мавжуд беморларда МТА, Koedam, Fazekas шкалалари орқали баҳолаш асосида АК эрта ташҳисот мезонлари такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотнинг услубияти ва дизайни амалий жиҳатдан соғлиқни сақлаш даражасида бажарилганлиги; тадқиқотнинг ўзи мазкур ишда қўйилган мақсад ва вазифаларга мос ҳолда бажарилганлиги, замонавий тиббий-статистик усуллардан фойдаланганлиги; ишлаб чиқилган алгоритмни когнитив ўзгаришлар билан оғриган беморларда диагностик ва терапевтик ёндашувларни такомиллаштириш амалиётига самарали жорий этилганлиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти когнитив ўзгаришлар мавжуд беморларни комплекс равишда клиник, нейропсихологик, нейровизуализацион, иммунофермент текширувларини ўтказиш орқали АКнинг прогностик биомаркерларини аниқлаш ва таққослаш бўйича назарий билимлар даражасини кенгайтиришга имкон беради, ишлаб чиқилган математик модел АК хавф гуруҳларини прогнозлашга қулайлик яратади, даволаш чоратадбирларини ўтказиш асосида касалликнинг кечиш оғирлигини камайиши ва замонавий даволаш тамойиллари яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, альцгеймер типли деменцияларнинг эрта диагностикаси ҳамда замонавий даволаш тамойилларини эрта қўллаш деменцияларнинг оғир асоратларини олдини олиш имконини беради, шунингдек, ҳар хил даражадаги когнитив бузилишлар билан оғриган беморларда ногиронликни эрта олдини олиш ва ижтимоий-иқтисодий етишмовчиликлар чорасини ўз вақтида қўллаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. АК мавжуд беморларда когнитив бузилишларни эрта ташҳислаш технологияси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Альцгеймер касаллиги эрта босқичларини ташҳислаш усули»га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№IAP 05494, 27.11.2017 й.). Натижада Альцгеймер касаллигининг эрта босқичларини батафсил аниқлаш, диагностикани соддалаштириш, текширув вақтини 3 баробар камайтириш имконини берган;

Альцгеймер касаллигининг эрта ташҳисоти бўйича олинган илмий натижалар асосида «Альцгеймер касаллигининг эрта ташҳисотининг янги усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 17 декабрдаги 8н-д/244-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома Альцгеймер типли деменцияларнинг эрта диагностика ва прогнозлаш технологиясини оптималлаштириш имконини берган;

Альцгеймер типли деменцияда менежмент терапияси бўйича олинган илмий натижалар асосида «Альцгеймер типли деменцияда менежмент терапияни оптималлаштириш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 17 декабрдаги 8н-д/244-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома Альцгеймер типли деменцияларнинг замонавий даволаш усуллари яхшилаш имконини берган;

Альцгеймер типли деменцияларнинг ривожланишини эрта диагностик мезонларини қўллаш ва замонавий даволаш тамойилларини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотнинг тизимли таҳлили бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Тошкент шаҳар 7-сонли клиник шифохонаси, Наманган шаҳар 1-сонли клиник шифохонаси, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси, шунингдек Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматика шифохонаси амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 январдаги 8н-з/7-сон маълумотномаси). Тадқиқот натижаси АКни эрта босқичларида ташҳислаш, прогнозлаш ва замонавий дифференциаллашган даволаш муддатини қисқартириш ҳамда асоратларни олдини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертацияда баён этилган асосий ҳолатлар 15 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 10 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида маърузалар қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 42 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, шулардан 2 та услубий тавсиянома, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 7 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 200 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати очиб берилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси ҳамда тадқиқотнинг илмий-тадқиқот

ишлари режалари билан боғлиқлиги ёритиб берилган. Шунингдек, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти, предмети ва усуллари тизимли равишда келтирилган. Мазкур қисмда диссертация натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги кўрсатилган, ишнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган ҳамда тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши ифодаланган бўлиб, апробация ҳамда тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши ҳамда ишнинг ҳажми ва тузилишига оид маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Альцгеймер касаллиги муаммоларининг замонавий кўринишлари”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда дунёнинг турли мамлакатларида АК тарқалиши, касаллик ривожланишининг хавф омиллари таҳлил қилинган. АК ривожланишининг патогенетик биомеханизмалари ёритиб ўтилган. АК мавжуд беморларга клиник баҳо берилган. АК эрта ташҳисоти муаммолари, даволашга замонавий ёндашувлар келтириб ўтилган.

Диссертациянинг **“Альцгеймер касаллигининг эрта ташҳисоти ва замонавий даволаш тамойиллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот давомида текширилган беморларнинг умумий тавсифи, текширув материаллари ҳақида маълумотлар берилган. Тадқиқот давомида 236 нафар бемор текширилган бўлиб, улар 3 гуруҳга ажратилган: 1-гуруҳга 65 ёшгача учрайдиган пресенил типли Альцгеймер касаллиги мавжуд (ПТАК) 71 та бемор, 2-гуруҳга 65 ёшдан кейин учрайдиган сенил типли Альцгеймер касаллиги (СТАК) мавжуд 53 та бемор, 3-гуруҳга бош мия сурункали ишемияси (ДЭ II-III босқич қон-томир деменцияси билан) мавжуд 112 та бемор киритилган. Назорат гуруҳига субъектив шикоятлари ва объектив неврологик симптоматикаси йўқ 30 та амалий соғлом, кўнгилли текширилувчилар киритилган.

Барча беморларга клиник-неврологик текширув усули ва когнитив функциялар ҳолатини аниқлаш мақсадида махсус баҳоловчи нейропсихологик тестлар (Хачинский, MMSE, ADAS-cog, CDR, Reisberg) қўлланилди.

Когнитив бузилишлар генези, бош миядаги ўзгаришлар ҳолатининг структурасини аниқлаш мақсадида МРТ текшируви ўтказилди. Бош мия структур ҳолатини баҳолашда махсус шкалалардан (МТА, Fazekas, Koedam) фойдаланилди.

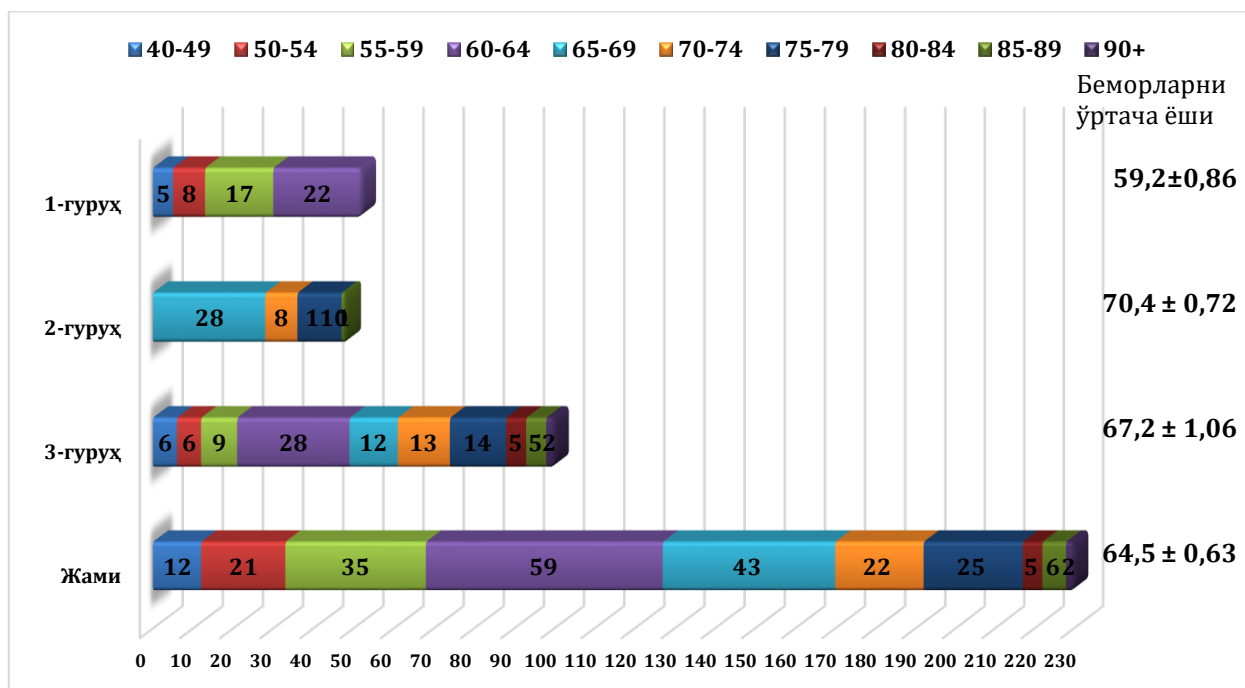
Беморлар қон зардобидида АК биомаркерларини аниқлаш мақсадида иммунологик текширув ўтказилди. Бета-амилоид оқсил 1-42 ($A\beta_{1-42}$) ва аполипопротеин Е4 ни аниқлашда Human amyloid beta 1-42 ($A\beta_{1-42}$) ELISA Kit ва Human Apolipoprotein E4 (Apo-E4) ELISA Kit иммунофермент текшируви тўпламидан, дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с) ни аниқлашда ImmunoFA-DGEA-S иммунофермент текшируви тўпламидан фойдаланилди. Қон зардобидида ДГЭА-с миқдори Fe^{2+} катализатори билан оксидланиш орқали оксидланишдан олдин ва кейинги миқдори таҳлил этилди ва таққосланди.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили ўртача арифметик катталиқ (M), ўртача арифметик катталиқ хатолиги (m), чизикли корреляцион

коэффициент (r), ишончлилик коэффициентида иборат вариацион статистика усули ёрдамида ўтказилди. Ўртача фарқларнинг ишончлиги ишонч интервали 95% бўлган ҳолда Стьюдент мезони бўйича баҳоланди ($p < 0,05$).

Диссертациянинг «Альцгеймер типдаги нейродегенератив касалликлар мавжуд беморларнинг клиник характеристикаси» деб номланган учинчи бобда АК ва СМИ мавжуд беморларнинг клиник-неврологик ва нейропсихологик текширув натижалари баён этилган.

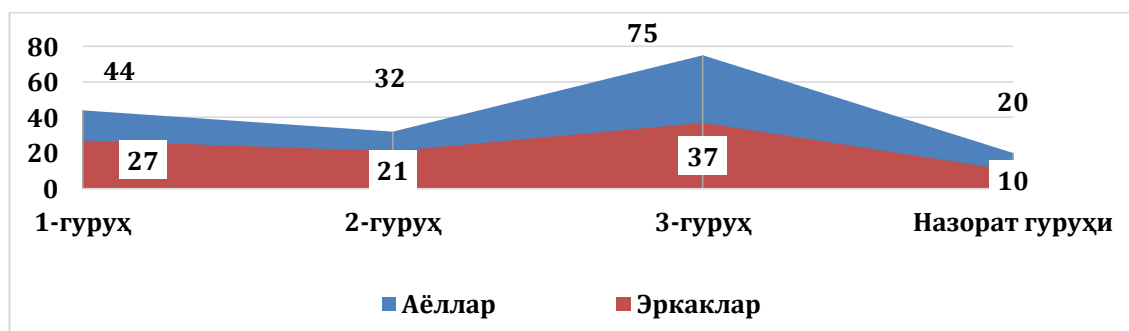
Беморларнинг ёши бўйича тақсимоти 1-расмда келтирилган.



1-расм. Беморларнинг ёшига мувофиқ тақсимланиши (%)

1-расмдан кўриниб туриптики, когнитив ўзгаришлар билан шикоят қилувчи беморлар энг кўп миқдорда 1-гуруҳда 55-59 ёш оралиғида, 2-гуруҳда 65-69 ёш оралиғида, 3-гуруҳда 60-64 ёш оралиғида, жами 60-64 ёш оралиғида учради.

Беморларнинг жинс бўйича тақсимоти 2-расмда келтириб ўтилган.



2-расм. Беморларнинг жинсига мувофиқ тақсимланиши (%)

2-расмдан кўриниб турганидек, барча гуруҳда аёлларнинг фоиз миқдори устунлик қилди.

Когнитив бузилишлари бор беморлар хотира сустлашишига (91% ҳолатда), ақлий меҳнат қобилиятининг пасайишига (76% ҳолатда), сўзларни танлай олишдаги қийинчиликларга (47% ҳолатда), диққатни битта нарсага жамлашнинг камайишига (77% ҳолатда), чарчаш кучайганлигига (65% ҳолатда), бош оғриқларига (15% ҳолатда), тизимсиз бош айланиши ва кўнгил айланишига (45% ҳолатда), бошдаги шовқинларга (37% ҳолатда) энг кўп шикоят қилишди.

Объектив кўрикда эрта босқичларда ўзига хос мимика – кўзнинг катта очилганлиги (35%), ҳайрон қолиш мимикаси (41%), кўзни кам пирпиратиш (39%) кўзга ташланди. Бу ҳолат турли адабиётларда “Альцгеймерча ҳайрон қолиш” деб берилган. Нотаниш жойда ориентир олишнинг ёмонлашганлиги кузатилган. Хулқ-атворида регрессивлик: палпислик (68%), тез-тез кетишга ҳозирлик кўриш (42%), стереотиплик (48%), ригидлик (46%) қайд этилган. Бемор билан суҳбат вақтида диққат бузилиши (81%), нигоҳнинг беқарорлиги (77%), стереотипли юлғич ҳаракатлар (65%) кўзга ташланади.

Когнитив бузилишлар ҳолатини билиш учун махсус нейрпсихологик шкалалардан (Хачинский, MMSE, ADAS-cog, CDR, Reisberg) фойдаланилди. Хачинский шкаласи бўйича текширув натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Хачинский шкаласи орқали беморларни текшириш

Баллар йиғиндиси	Текширилувчиларни гуруҳларга тақсимланиши							
	1-гуруҳ		2-гуруҳ		3-гуруҳ		Жами	
	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%
	M±m		M±m		M±m		M±m	
≤ 4	63	26,7	46	19,5	-	-	109	46,2
	3,52±0,05		3,045±0,22		-		3,81±0,07	
4–7	8	3,4	7	3,0	-	-	15	6,4
	5,32±0,19		5,38±0,15		-		5,15±0,18	
≥ 7	-	-	-	-	112	47,4	112	47,4
	-		-		10,9±0,14		10,9±0,14	
Жами	71	30,1	53	22,5	112	47,4	236	100
	3,25±0,12		3,14±0,19		10,9±0,14		7,87±0,22	

Изоҳ: p<0,05

1-жадвалга кўра, когнитив ўзгаришлари мавжуд 15 та бемор (6,4%) 4 ва 7 балл оралиғидаги натижаларга эга бўлди (1-гуруҳдан 8 та, 2-гуруҳдан 7 та). Бундай натижаларда нейродегенератив жараёнлар генезини аниқлаш мавҳум бўлиб, деменция аралаш, яъни ҳам қон-томирли, ҳам нейродегенератив сабабли бўлиши мумкин (“кулранг майдон”). Бундай ҳолатда ташҳис қўйиш учун кўшимча диагностик текширув усулларида фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

Беморлардаги когнитив ўзгаришлар даражасини аниқлаш мақсадида MMSE шкаласидан фойдаланилди. MMSE шкаласи орқали текширув натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Беморларни MMSE шкаласи орқали текшириш

MMSE шкаласи бўйича когнитив вазифалар бузилиши даражалари	Текширилувчиларни гуруҳларга тақсимланиши									
	1-гуруҳ		2-гуруҳ		3-гуруҳ		назорат гуруҳ		жами	
	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%
	M±m		M±m		M±m		M±m		M±m	
когнитив бузилиши йўқ	-	-	-	-	-	-	30	11,3	30	11,3
	-		-		-		27,15±0,12		26,25±0,16	
когнитив бузилишлар	-	-	-	-	8	3	-	-	8	3
	-		-		22,47±0,27		-		25,52±0,57	
енгил даражали деменция	5	1,9	-	-	29	10,9	-	-	34	12,8
	19,95±0,60		-		22,85±0,19		-		22,62±0,35	
ўрта оғир даражали деменция	33	12,4	21	7,9	48	18	-	-	102	38,3
	14,12±0,29		11,88±0,21		16,2±0,40		-		15,14±0,33	
оғир деменция	33	12,4	32	12	27	10,2	-	-	92	34,6
	8,1±0,21		8,18±0,15		7,89±0,29		-		7,15±0,14	
Жами	71	26,7	53	19,9	112	42,1	30	11,3	266	100
	11,52±0,41		10,24±0,36		12,95±0,85		27,49±0,19		15,4±0,68	

Изох: p<0,01

2-жадвал натижаларига кўра, барча гуруҳларда ўрта оғир ва оғир деменция улуши кўп (мос равишда 38,3% ва 34,6%) учради. Бундан кўриниб турибдики, когнитив бузилишлар эрта босқичларда аниқланмайди.

Аналогик кўрсаткичлар CDR, ADAS-cog, Reisberg шкалалар орқали текширилганда аниқланди (3-, 4-, 5-жадваллар).

3-жадвал

Беморларни CDR шкаласи орқали текшириш

CDR шкаласи бўйича деменцияни ривожланиш даражалари	Текширилувчиларни гуруҳларга тақсимланиши									
	1-гуруҳ		2-гуруҳ		3-гуруҳ		назорат гуруҳ		жами	
	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%
деменция йўқ (CDR-0)	-	-	-	-	-	-	30	11,3	30	11,3
шубҳали деменция (CDR-0,5)	-	-	-	-	3	1,1	-	-	3	1,1
енгил деменция (CDR-1)	21	7,9	1	0,4	27	10,2	-	-	49	18,5
ўрта оғир деменция (CDR-2)	26	9,8	19	7,1	53	19,9	-	-	98	36,8
оғир деменция (CDR-3)	24	9	33	12,4	29	10,9	-	-	86	32,3
Жами	71	26,7	53	19,9	112	42,1	30	11,3	266	100

Изох: p<0,01

CDR шкаласи ёрдамида текшириш орқали гуруҳлар бўйича балларнинг ўртача кўрсаткичлари аниқланди: 1-гуруҳ– $2,9 \pm 0,22$, 2-гуруҳ - $2,2 \pm 0,06$ ва 3-гуруҳ– $2,81 \pm 0,07$ ($p < 0,01$).

4-жадвал

ADAS-cog шкаласи орқали беморларни текшириш

Кўрсаткичлар	Текширилувчиларни гуруҳларга тақсимланиши				
	1-гуруҳ	2-гуруҳ	3-гуруҳ	назорат гуруҳ	жами
абс.	71	53	112	30	266
%	26,7	19,9	42,1	11,3	100
$M \pm m$	$55,7 \pm 3,51$	$60,8 \pm 3,45$	$45,6 \pm 1,78$	$5,6 \pm 0,51$	$50,63 \pm 7,6$

Изоҳ: $p < 0,05$

5-жадвал

Беморларни GDS шкаласи орқали текшириш

GDS шкаласи бўйича даражалар	Текширилувчиларни гуруҳларга тақсимланиши									
	1-гуруҳ		2-гуруҳ		3-гуруҳ		назорат гуруҳ		жами	
	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%	мутлақ сони	%
1 – норма	-	-	-	-	-	-	30	11,3	30	11,3
2 – субъектив когнитив бузилишлар	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 – энгил когнитив бузилишлар	4	1,5	-	-	14	5,2	-	-	18	6,7
4 – ўртача когнитив бузилишлар	19	7,1	9	3,4	24	9	-	-	52	19,5
5 – ўрта оғир когнитив бузилишлар	16	6	27	10,2	42	15,9	-	-	85	32,1
6 – оғир когнитив бузилишлар	20	7,5	11	4,1	13	4,9	-	-	44	16,5
7 – ўта оғир когнитив бузилишлар	12	4,6	6	2,2	19	7,1	-	-	37	13,9
Жами	71	26,7	53	19,9	112	42,1	30	11,3	266	100

Изоҳ: $p < 0,01$

Беморларни GDS шкаласи орқали текширганда гуруҳларда балларнинг ўртача кўрсаткичлари қуйидагилардан иборат бўлди: 1-гуруҳ – $4,96 \pm 0,12$, 2-гуруҳ – $5,65 \pm 0,14$ ва 3-гуруҳ – $5,07 \pm 0,18$ ($p < 0,01$).

Диссертациянинг «Альцгеймер касаллиги ва миянинг сурункали ишемияси мавжуд беморларни лаборатор-инструментал текшириш

натижалари» деб номланган тўртинчи бобида барча гуруҳга тегишли текширилувчиларни лаборатор ва инструментал текширув натижалари келтириб ўтилган.

Тадқиқотни ўтказиш учун қуйидаги ташҳисга эга 134 нафар 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 зардобида биомаркерларни аниқлаш натижалари б-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

Текширилувчиларда биомаркерлар комплексини аниқлаш натижалари (n=154)

Гуруҳ	бета-амилоид оксил (Aβ1-42), пг/мл	аполипо-протеин E4 (ApoE-4), нг/мл	дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с), мкмоль/л	
			оксидланишдан олдин	оксидлангандан кейин
1-гуруҳ (n=32)	486,19±27,07	40,09±2,40	2,13±0,12	2,41±0,15
2-гуруҳ (n=33)	565,73±20,07	49,94±1,70	1,81±0,16	1,97±0,16
3-гуруҳ (n=69)	339,13±7,25	25,62±0,77	2,38±0,19	3,90±0,23
Назорат гуруҳи (n=20)	248,80±1,74	15,60±0,15	3,05±0,08	5,64±0,12

Барча гуруҳ беморлари қонидаги аполипопротеин E4 (ApoE-4) ва бета-амилоид (Aβ1-42) биомаркерлари миқдори кўрсаткичлари назорат гуруҳи билан солиштирганда СМИ гуруҳида паст натижаларни (Aβ1-42 - 339,13±7,25 пг/мл ва ApoE-4 - 25,62±0,77 нг/мл) кўрсатди. Бунда Aβ1-42 миқдори соғлом одамлар қон зардобидаги кўрсаткичларга нисбатан 33,2% га (меъёрдаги миқдори – 260,0 пг/мл гача), ApoE-4 миқдори эса 58,6% га (меъёрдаги миқдори – 17,0 нг/мл гача) ошди.

АК эрта босқичлари мавжуд беморларда Aβ1-42 миқдори соғлом одамлар қон зардобидаги миқдorigа нисбатан 109,9% га (2,1 маротаба), ApoE-4 миқдори эса 180,6% га (2,8 маротаба) ошди. АК кечки босқичлари мавжуд беморларда Aβ1-42 миқдори соғлом одамлар қон зардобидаги миқдorigа нисбатан 2,3 маротаба, ApoE-4 миқдори эса 3,2 маротаба ошди.

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

1-гуруҳдаги (n=32) 5 та (16%) беморда ўртача таҳлил натижалари АК ташҳисини тасдиқламади ва ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин 2,3±0,28

мкмоль/л, оксидланишдан кейин $3,28 \pm 0,51$ мкмоль/л, Аβ1-42 – $292,0 \pm 14,63$ пг/мл ва АроЕ-4 – $20,2 \pm 0,20$ нг/мл ни кўрсатди. Бу кўрсаткичлар когнитив бузилишларнинг 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, Аβ1-42 – $524,54 \pm 27,09$ пг/мл ва АроЕ-4 – $43,96 \pm 2,22$ нг/мл ни кўрсатди. Бу кўрсаткичлар АК ташҳисини тасдиқлайди ва бизнинг натижалар АК эрта ташҳисотида ва даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида ушбу тестни қўллаш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатди. Ривожланиб бўлган АКнинг кечки босқичларида ушбу диагностик усулни қўллаш даволаш самарадорлигини баҳолаш учун қўлланилди.

2-гурухда 33 та беморда қон зардобида биомаркерлар аниқланди ва таҳлил натижалари АКни тасдиқлади: ДГЭА нинг ўртача миқдори оксидланишгача $1,81 \pm 0,16$ мкмоль/л ни, оксидланишдан сўнг $1,97 \pm 0,16$ мкмоль/л ни, Аβ1-42 – $565,79 \pm 20,07$ пг/мл ва АроЕ-4 – $49,94 \pm 1,7$ нг/мл ни ташкил қилди.

3-гурухда (n=69) 53 та (77%) беморда ўртача таҳлил натижалари ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин $2,59 \pm 0,23$ мкмоль/л, оксидланишдан кейин $4,34 \pm 0,24$ мкмоль/л, Аβ1-42 – $332,64 \pm 3,94$ пг/мл ва АроЕ-4 – $24,91 \pm 0,42$ нг/мл; 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, Аβ1-42 – $443,33 \pm 20,88$ пг/мл ва АроЕ-4 – $37,89 \pm 1,45$ нг/мл; 7 та (10%) беморда ўртача таҳлил натижалари ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин $2,11 \pm 0,57$ мкмоль/л, оксидланишдан кейин $3,67 \pm 0,75$ мкмоль/л, Аβ1-42 – $240,0 \pm 11,55$ пг/мл ва АроЕ-4 – $15,0 \pm 0,53$ нг/мл ни кўрсатди. Аниқроқ қилиб айтганда, 3-гурухда таҳлил натижалари 9 та (13%) беморда АКга хос ўзгаришларни, 7 та (10%) беморда эса физиологик нормал қаришга хос ўзгаришларни кўрсатди. Бу кўрсаткичлар беморларга ташҳис қўйиш ва даволаш чора-тадбирларини қўллашда лаборатор усулни комплекс қўллаш самарадорли эканлигини намоён қилади.

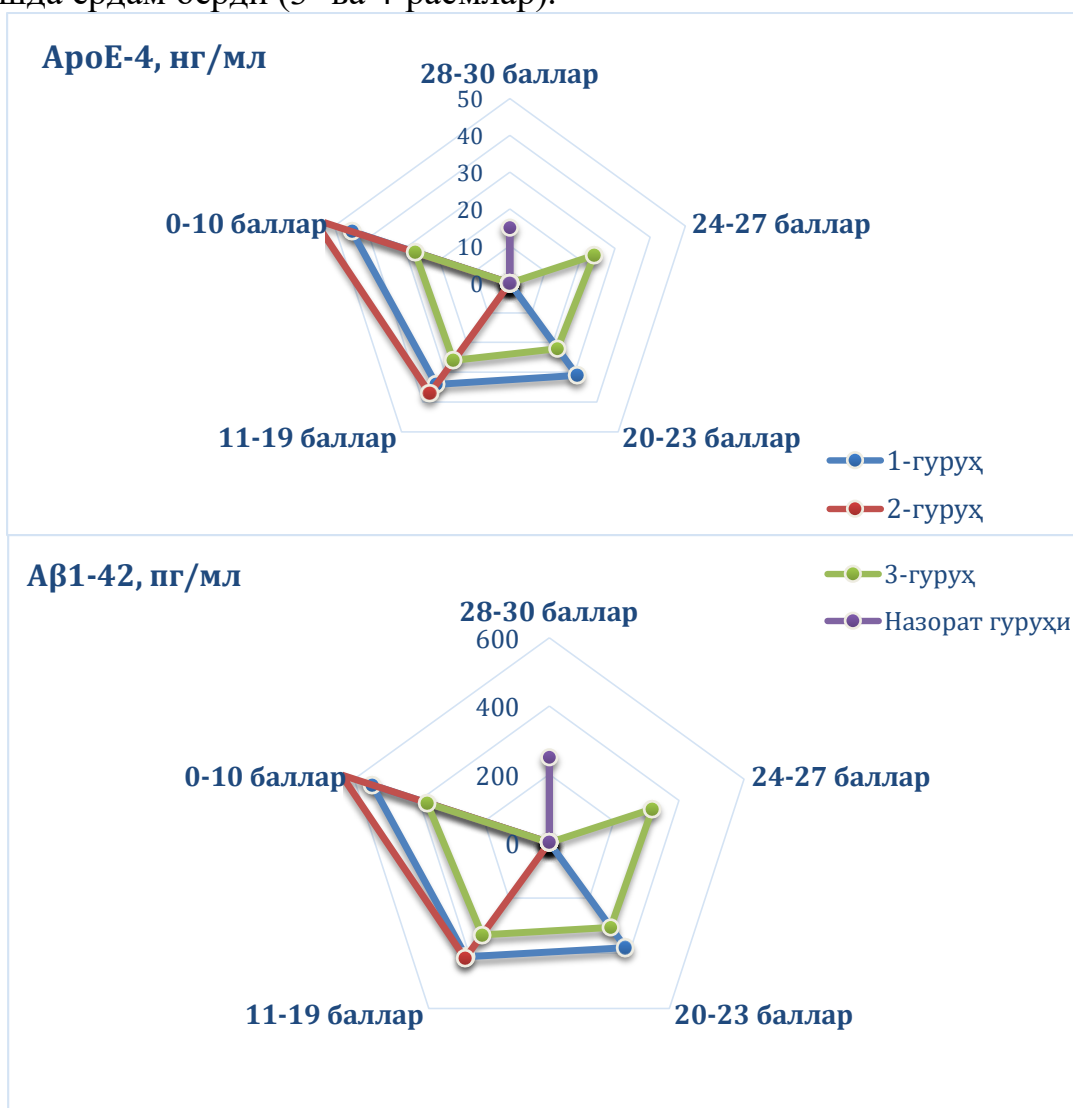
Ушбу тадқиқотимизда биомаркерлар (Аβ1-42, АроЕ-4, ДГЕА-с) кўрсаткичларини нейропсихологик шкалалар (Хачинский, MMSE, CDR, GDS) бўйича турлича балларга эга бўлган гуруҳлар билан солиштирдик.

1-гурух беморларида биомаркерлар комплексини (Аβ1-42, АроЕ-4 ва ДГЕА-с) аниқлаш натижаси, “кулранг майдон”га кирувчи 3,4% беморларнинг таҳлил натижалари АК мавжуд беморлар таҳлил натижалари билан мос эканлигини кўрсатди. Демак 1-гурухда “кулранг майдон”га кирувчи беморларни АК мавжуд беморлар сафига қўшиш мумкин.

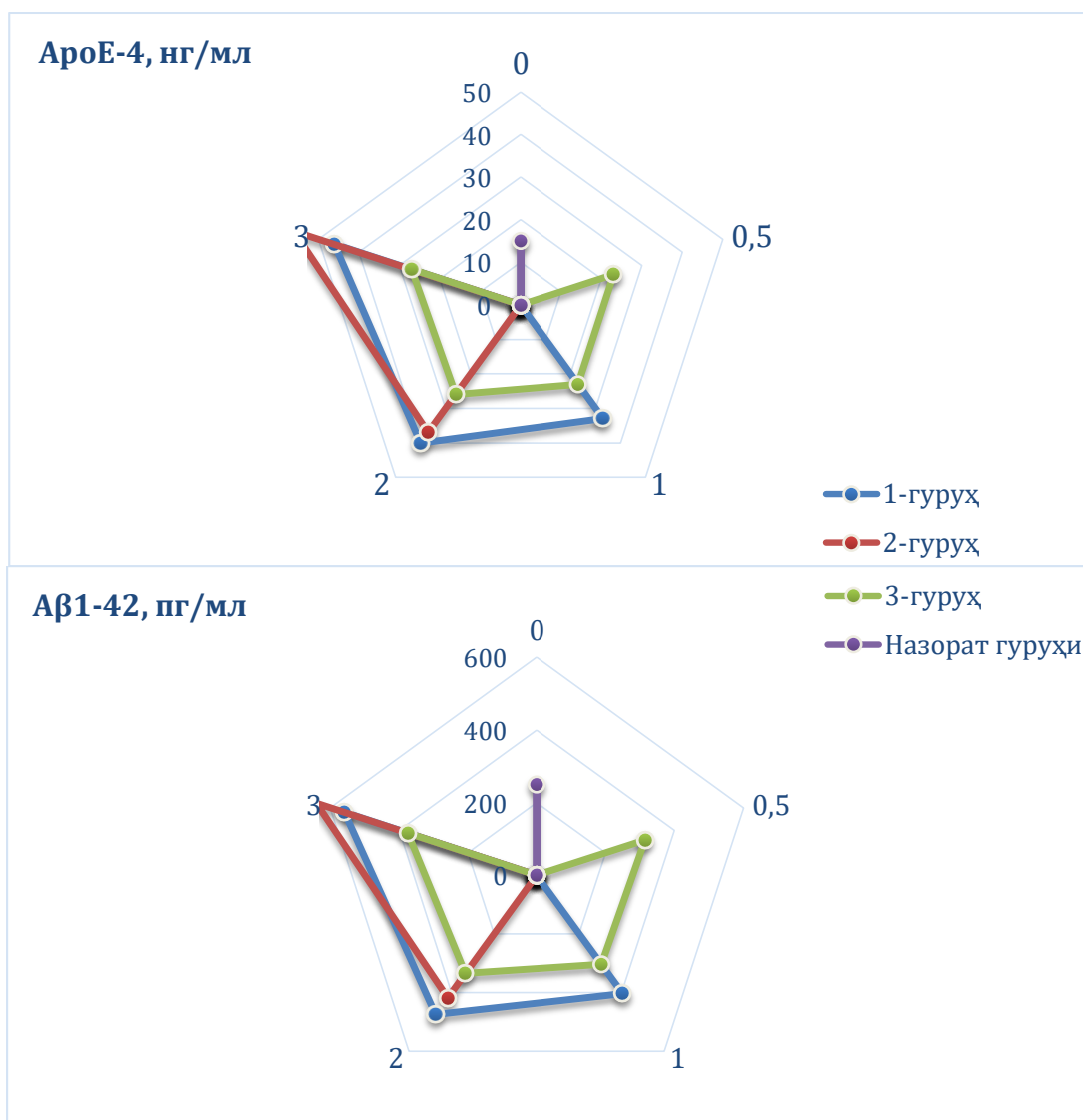
2-гурухда баллар таҳлили бўйича “кулранг майдон”га кирувчи беморларнинг (3%) биомаркерлар кўрсаткичлари ҳам АК мавжуд беморлар таҳлил кўрсаткичларига мос келди. Аниқроқ қилиб айтганда, биомаркерлар комплексини аниқлаш усулини қўллаш Хачинский шкаласи билан нейродегенератив жараённинг сабабини аниқлаш мавҳум бўлиб қолганда беморларни гуруҳларга тақсимлашга, шунингдек биомаркерлар натижаларига кўра аниқ патология ташҳисотига ёрдам беради.

3-гурӯҳда Хачинский шкаласи бўйича кўрсаткич 7 баллдан (ўртача $10,9 \pm 0,14$) юқорини ташкил этди. Лекин 16 та (23%) беморда биомаркерлар натижаси кўрсаткичлари Хачинский шкаласи кўрсаткичларига мос келмади. Шундан 9 та (13%) беморда биомаркерлар (A β 1-42, AроЕ-4 ва ДГЕА-с) кўрсаткичи АК га мос кўрсаткичларига мос келди, 7 та (10%) беморда биомаркерлар (A β 1-42, AроЕ-4 ва ДГЕА-с) кўрсаткичлари нормал қариш кўрсаткичларни кўрсатди. Бундан кўриниб турибдики, 3-гурӯҳнинг 53 та (77%) беморини шубҳасиз қон-томир сабабли нейродегенератив патология мавжуд беморлар сафига қўшиш мумкин. 3-гурӯҳнинг 9 та (13%) беморини АК мавжуд беморлар, 7 та (10%) беморини эса нормал қариш жараёни мавжуд индивидлар сафига қўшиш мумкин.

Когнитив ўзгаришлар мавжуд беморларда MMSE, CDR ва GDS усулларини қўллаганда СМИ ва АК эрта босқичларини дифференциал ташҳис қилишда катта қийинчиликлар юзага келди. Бироқ биомаркерлар комплексини қўллаш СМИ ва АК эрта босқичларини дифференциал ташҳис қилишда ёрдам берди (3- ва 4-расмлар).



3-расм. MMSE шкаласи бўйича турлича ифодаланган балларга эга беморлар гуруҳларида биомаркерлар мажмуини аниқлаш натижалари (n=134)



4-расм. CDR шкаласи бўйича турлича ифодаланган балларга эга беморлар гуруҳларида биомаркерлар мажмуини аниқлаш (n=134)

GDS шкаласи билан биомаркерлар кўрсаткичини солиштирганимизда MMSE ва CDR кўрсаткичлари каби натижани намоён қилди.

Шундай қилиб, MMSE, CDR и GDS усуллари ўтказишда қийинчиликлар юзага келганда, ушбу усуллари биомаркерлар комплекси билан қўллаш АКнинг эрта ва кечки босқичларини СМИдан фарқлашга имконият яратади. Биомаркерларни (ДГЕА-с, АроЕ-4 ва Аβ1-42) комплекс равишда аниқлаш АКни эрта ташхисотида ва хавф гуруҳини аниқлашда, шунингдек тўғри ташхис қўйишда имкон яратди.

Когнитив ўзгаришлар мавжуд 86 та беморда этиологик омилни аниқлаш мақсадида МРТ текшируви ўтказилди ва МТА, Fazekas, Koedam шкалалари орқали баҳоланди.

АКнинг пресенил ва сенил типига эга беморларда МРТ суратларида шикастланиш даражасининг деменция оғирлиги, артериал гипертензия, беморлар ёши билан боғлиқлиги таҳлил қилинди.

Пресенил ва сенил типли АК мавжуд беморларда МРТ маълумотлари билан клиник белгилар ва бемор ёши орасидаги корреляция маълумотлари.

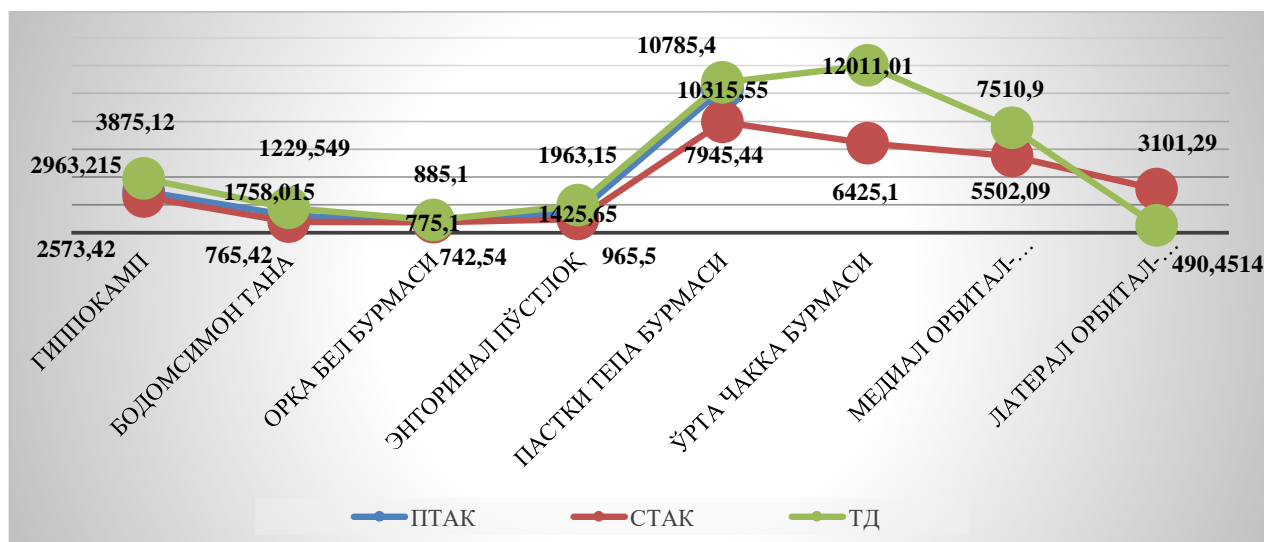
Таҳлил қилинаётган алоқа	Корреляциянинг аҳамияти (p<0,05)	
	ПТАК	СТАК
Беморлар ёши	Йўқ	Бор
Деменция босқичи	Бор	Бор
Артериал гипертензия мавжудлиги	Йўқ	Йўқ

7-жадвалдаги маълумотларига биноан, иккала гуруҳдаги беморларда деменция оғирлик даражаси ва бош мия пўстлоғи, гиппокамп марказининг зарарланишлари орасида аҳамиятли корреляция мавжуд бўлди. Шикастланишнинг беморлар ёш билан боғлиқлиги фақат АКнинг сенил типли мавжуд беморларда кузатилди. Артериал гипертензия ва шикастланишларнинг орасидаги боғлиқлик гуруҳларнинг ҳеч қайсисида аниқланмади.

Қон-томирли деменция билан сурункали мия ишемиясида эгатлар ва субарахноидал ликворли бўшлиқлар кенгайиши беморларнинг 48,7% да аниқланди. Бунда ифодаланган пўстлоқ атрофияси фақат 7,8% беморларда кузатилди. МРТ маълумотлари бўйича қоринчалар атрофидаги лейкоареозлар қон томир деменцияли беморларнинг 84,6% да аниқланди.

Бош миянинг пўстлоқ ва пўстлоқ ости структураларининг микдорий кўрсаткичларини МР-морфометрия услуби билан аниқлаш учун модда ҳажми (мм³), майдони (мм²) ва пўстлоқ қалинлиги (мм) каби асосий кўрсаткичлар қўлланилди.

ПТАК, СТАК ва томирли деменцияли беморларда МР-морфометрия маълумотлари бўйича бош миянинг турли бўлимларида пўстлоқ ҳажми (мм³) кўрсаткичларини солиштириш 5-расмда келтирилган.



5-расм. ПТАК, СТАК ва томирли деменцияга эга беморларда мия пўстлоғи ҳажмлари кўрсаткичларини (мм³) солиштириш.

5-расмдан кўриниб турганидек, гиппокамплар, бодомсимон тана, энториал зона, ўрта чакка бурмаси соҳаларида ТДли беморларга солиштирганда ПТАКли беморларда пўстлоқ ҳажми ишонарли камайиши қайд қилинди. ТДга солиштирганда СТАКли беморларда гиппокамплар, бодомсимон тана, энториал зона, пастки тепа ва ўрта чакка бурмалари, шунингдек медиал ва латерал орбито-фронтал соҳалар проекцияларида пўстлоқ ҳажми кўрсаткичларининг ишонарли камайиши қайд этилди. ПТАКдан фарқли ўлароқ, СТАКда гиппокамплар, бодомсимон тана ва энториал зона соҳаларида пўстлоқ ҳажмининг анча ифодаланган камайиши кузатилди. Бундан ташқари, Альцгеймер туридаги деменцияга эга беморларда пастки тепа бурмаси проекциясида, шунингдек медиал орбито-фронтал пўстлоқ соҳасида атрофик ўзгаришлар пайдо бўлиши қайд этилди.

Гуруҳлардаги беморларда специфик атрофик ва томирли ўзгаришларни ўзгаришларни баҳолаш нейрорадиологик шкалалар қўлланилган ҳолда амалга оширилди (натижалар 8-жадвалда тақдим қилинган).

8-жадвал

Текширилган беморлар гуруҳларида турли нейрорадиологик шкалалар ва кўрсаткичлар натижалари (баллар, $M \pm m$).

Текшириш усули	Беморлар гуруҳлари	
	АК	ТД
МТА шкаласи	2,98±1,09*	3,01±0,69
Koedam шкаласи	1,95±0,88	2,01±0,60
Fazekas шкаласи	1,19±0,72	1,31±1,08
Эслатма: * $p < 0,05$		

МТА шкаласи бўйича ТДли беморлардан фарқли ўлароқ (3,01±0,69), АКли беморлар гиппокамп ҳажми камайиши билан хусусиятланди (2,98±1,09) ($p < 0,05$). Бош миянинг оқ моддаси шикастланиши (Fazekas шкаласи) ва тепа соҳаси атрофиясини баҳолаш (Koedam шкаласи) натижалари бўйича гуруҳлар орасида ишонарли фарқлар аниқланмади ($p > 0,05$). Бундан ташқари, АКда ТДли беморларга солиштирганда, III қоринча ўлчамларининг ишонарли катталашиши аниқланди ($p < 0,05$), бу, чамаси, анча ифодаланган дегенератив жараён, ва оқибат сифатида ўрнини босувчи гидроцефалия шаклланиши бўлиши мумкин.

Нейровизуализация шкалалари ёрдамида бош мия моддасини баҳолаш атрофик ўзгаришлар ва интеллектуал-мнестик бузилишлар ифодаланганлиги орасида ўзаро боғлиқликни баҳолашга имкон берди (9-жадвал).

9-жадвал

Атрофик ва томирли ўзгаришлар ҳамда когнитив бузилишлар ифодаланганлиги орасидаги корреляцияли ўзаро боғлиқлик.

Нейрорадиологик шкалалар	Нейропсихологик шкалалар	r, Спирмен коэффиценти, $p < 0,05$
МТА	CDR	0,41
	MMSE	-0,32
Fazekas	Тоифали ассоциациялар	-0,46

МТА шкаласида аниқланган гиппокамп ҳажмларининг ўзгариши CDR шкаласи бўйича ёмонлашиш билан бирга кечди ($p < 0,05$; $r = 0,32$). Fazekas шкаласи бўйича бош миянинг оқ моддаси шикастланиши ифодаланганлиги тоифали ассоциация танлови ёмонлашиши билан корреляция қилди ($r = -0,36$; $p < 0,05$). Шундай қилиб, қисқа муддатли хотира бузилиши гиппокамп ўлчамларининг камайиши билан катта даражада боғлиқ бўлди. Дикқат ва фикрлаш тезлиги ҳам умумий кортикал атрофияда, ҳам гиппокамп атрофиясида азият чекди.

Диссертациянинг «Альцгеймер касаллиги ривожланиш хавф омилларини интеграл баҳолаш» деб номланган бешинчи бобида АКга таъсир қилувчи омилларни баҳолаш ва прогностик матрица моделини яратиш натижалари келтирилган.

Прогностик матрица моделини яратиш учун АК ривожланиши мумкин бўлган энг муҳим хавф омиллари ҳисобга олинди. Бунда омиллар аҳамияти ва уларнинг градацияси нисбий хавф кўрсаткичи (relative risk — RR) инобатга олинди. АК хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда хавф омилларини прогнозлаш шкаласи ишлаб чиқилди (10-жадвал).

10-жадвал

Альцгеймер касаллиги ривожланиши хавфини комплекс баҳолаш прогностик матрицаси.

АК ривожланиши		%	НИК	RR	ИБ	min.	max.
		19,0					
Ёш	65 ёшгача	14,7	0,774	3,07	2,38	2,38	7,30
	65 ёшдан катта	45,2	2,377		7,30		
Жинс	Эркаklar	16,7	0,877	1,30	1,14	1,14	1,49
	Аёллар	21,7	1,144		1,49		
Маълумоти	олий	23,7	1,25	1,47	1,83	1,25	1,83
	ўрта	16,1	0,85		1,25		
Хачинский шкаласи	2-3 балл	18,4	0,970	1,05	1,02	1,02	1,07
	3-4 балл	19,4	1,019		1,07		
MMSE шкаласи	28-30 балл	0	0	1,23	0	0	1,65
	24-27 балл	0	0		0		
	20-23 балл	0	0		0		
	11-19 балл	20,7	1,089		1,65		
	0-10 балл	25,5	1,342		1,34		
CDR шкаласи	CDR1	17,6	0,929	1,62	1,50	1,50	2,43
	CDR2	22,2	1,170		1,89		
	CDR3	28,6	1,504		2,43		
GDS шкаласи	3-4 балл	18,3	0,963	2,60	2,50	2,11	5,47
	5-6 балл	15,4	0,810		2,11		
	7 балл	40,0	2,105		5,47		
ADAS-Cog шкаласи	<40 балл	22,9	1,203	1,35	1,62	1,20	1,62
	>40 балл	16,9	0,891		1,20		
ДГЭАс	>4,9 мкмоль/л	13,6	0,718	2,16	1,55	1,55	3,34

	<4,9 мкмоль/л	29,4	1,548		3,34		
АроЕ4	15-17 нг/мл	3,1	0,164	8,47	1,39	1,39	11,80
	18-80 нг/мл	26,5	1,393		11,80		
Аβ1-42	>470 пг/мл	30,8	1,619	1,78	2,89	1,62	2,89
	<470 пг/мл	17,2	0,907		1,62		

Прогностик жадвалда омиллар комплекси диапазоли хам ҳисобланди. Бунда прогностик коэффициентнинг минимал (X) кўрсаткичлари йиғиндиси ҳисобга олинди. Бу кўрсаткич ушбу патологиянинг бошланғич хавфи ҳисобланади. Бу ҳолатда хавф диапазоли 19,2–47,7.

Бундан келиб чиқадики, АК хавф юзага келишини норматив интеграцияланган кўрсаткич катталиги қанчалик юқори бўлса, инсонда АК ривожланиш хавфи шунча юқори бўлади ва унда хавфли прогноз гуруҳига кириш имконияти ошади.

Барча омиллар диапазолини учга бўлди: кучсиз (19,2-28,7), ўртача (28,7-36,1) ва юқори (36,1-47,7). Шундай қилиб АК хавф гуруҳи юзага келиш ва прогностик коэффициентлар дастлабки аҳамияти аниқланди (11-жадвал).

11-жадвал

АК юзага келиш хавфининг индивидуал прогнозлаш гуруҳлари ва диапазон ости аҳамияти.

Диапазон ости	Диапазон ости ўлчами	Хавф гуруҳлари
Кучсиз эҳтимол	19,2-28,7	мақбул прогноз
Ўртача эҳтимол	28,7-36,1	этибор
Юқори эҳтимол	36,1-47,7	номақбул прогноз

Шундай қилиб, АКни ривожланишини индивидуал прогнозлаш патологик жараёни кечишини мониторинг қилиш, унинг оқибати, даволаш-профилактик ва реабилитацион чора-тадбирларни ишлаб чиқаришга имконият яратади. Индивидуал прогнозлашни стационарда даволаш давомида қўллаш мумкин, бунда касаллик кечишининг асосли прогнозини ва юзага келиш мумкин бўлган асоратини олдиндан биламиз. Шунингдек, индивидуал прогнозлаш ёрдамида АКни профилактик схемасини яратиш мумкин.

Диссертациянинг «Альцгеймер касаллиги мавжуд беморларда когнитив бузилишларга даволаш муолажаларини баҳолаш» деб номланган олтинчи бобида Альцгеймер типли деменция мавжуд беморларни даволаш натижалари келтириб ўтилган.

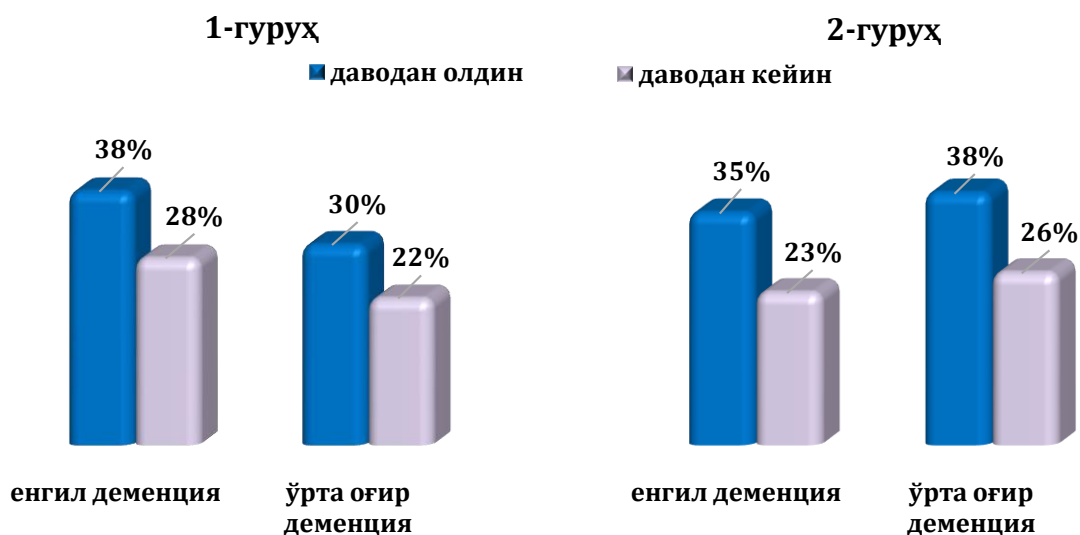
Беморларни дастлаб гуруҳларга ажратгандан кейин беморлар базис давога қўшимча сифатида NMDA антагонисти Мемантин гидрохлорид ва ноотроп препарат Идебенон қабул қилиш бўйича рандомизирланди. Базис терапияни АКнинг 1- ва 2-гуруҳларига эга бўлган 40 нафар (15 таси енгил когнитив ўзгаришлар билан, 25 таси ўртача оғирликдаги когнитив ўзгаришлар билан) беморлар олишди. Курс терапиянинг давомийлиги 3 ойдан 6 ойгача бўлди. Мемантин гидрохлориднинг бошланғич дозаси кунига бир марта 5 мг ни ташкил қилди. Ҳар 7 кунда доза 5 мг га, терапевтик доза 20

мг/кун гача ошириб борилди, қабул қилиш 2 марта 10 мг дан, эрталаб ва кундузи. Идебенонни қўллаш ва дозалаш тартиби ичкарига капсула кўринишида 60 мг дан кунига 2 маҳал овқатдан кейин, охириги қабул қилиш – 17 соатгача. Терапевтик самарани баҳолаш терапия курси давомида 3 марта (терапиянинг 0-куни, 3 ойдан кейин ва 6 ойдан кейин) амалга оширилди. Терапия самарадорлигини баҳолаш учун қуйидаги нейрпсихологик тестлар: ADAS-cog, MMSE, CDR, Reisberg қўлланилди. Стандарт терапия учун вазофаол ва метаболик препаратлар тайинланди (n=22).

Идебенон билан бирга Мемантин гидрохлорид олган беморлар когортаси АКнинг пресенил (14 та одам) ва сенил (26 та одам) шаклларига эга 40 нафар (16 та эркак, 24 та аёл жинсидаги) беморлардан ташкил топди. Беморлар ёши 51 ёшдан 86 ёшгача бўлди.

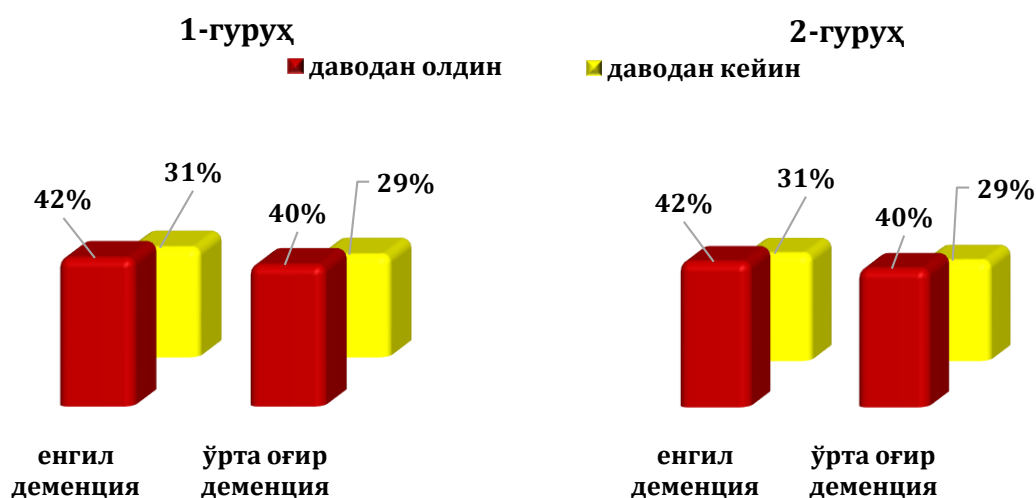
Терапевтик гуруҳда терапия бошланишига келиб 65 ёшга тўлган беморлар устун келди: фақат 6 та бемор 65 ёшдан кичик бўлди. Текширилган гуруҳларда беморларнинг ўртача ёши $71,6 \pm 8,2$ йилни ташкил қилди. АКнинг энг эрта симптомлари пайдо бўлиш вақтига келиб беморларнинг ўртача ёши $67,3 \pm 7,7$ йилни (47 дан 80 ёшгача), энгил деменция бошланишига келиб эса ўртача ёш – $69,3 \pm 7,8$ йилни (50 ёшдан 81 ёшгача) ташкил қилди.

MMSE шкаласи бўйича ўртача гуруҳли йиғинди кўрсаткич динамикаси терапия курсининг бутун давомийлигида когнитив функциялар яхшиланганлиги ҳақида далолат берди (6-расм). MMSE шкаласи бўйича ўртача гуруҳ баҳоси терапия бошланишига келиб $21,1 \pm 2,0$ баллни ташкил қилди. Даволашгача амалга оширилган баҳолашга солиштирганда ҳам терапиянинг 3-ойига келиб, ҳам терапиянинг якунига келиб ўртача йиғинди кўрсаткич яхшиланиши статистик ишонарли бўлиб чиқди, бунда ушбу шкала бўйича кўрсаткичларнинг энг жадал ўсиши даволашнинг биринчи 3 ойлигида қайд қилинди. Даволаш курси охирига келиб кўрсатиб ўтилган кўрсаткичларнинг кўпчилиги терапевтик курснинг биринчи яримга солиштирганда унча жиддий бўлмаса ҳам яхшиланиш даражаси ортиши давом этди.



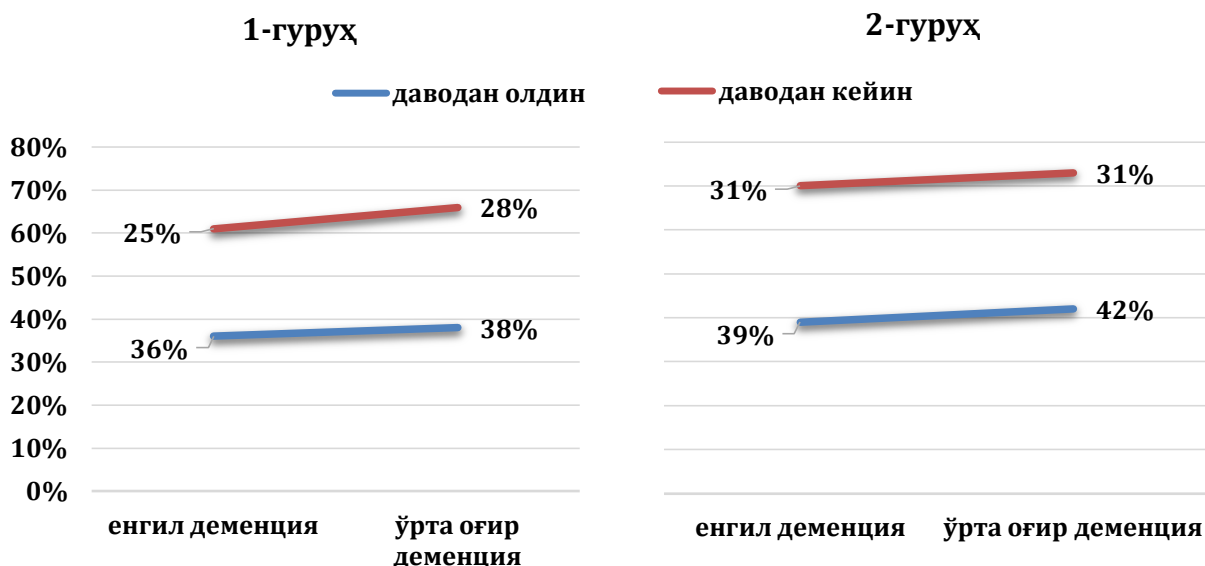
6-расм. Беморларни даволаш натижаларини MMSE шкаласи орқали баҳолаш.

ADAS-cog шкаласи бўйича терапия самарадорлиги таҳлили MMSE шкаласи бўйича когнитив функцияни баҳолашда олинган натижаларни тасдиқлади (7-расм). ADAS-cog шкаласи бўйича когнитив функциялар бузилишларнинг ифодаланганлигини кўрсатувчи гуруҳнинг йиғма кўрсаткичи тадқиқотнинг бутун давомийлигида яхшиланиб борди. Дастлабки баҳолашга солиштирганда фарқ терапиянинг 3 ойига келиб статистик ишонарли даражага етиб келди ва даволашнинг 6 ойига келиб статистик ишонарли даражада қолди. Даволашнинг 3-ойига келиб тест бўйича масалаларни, кўп босқичли ҳаракатларни эслаб қолиш ва бажариш, жойда, вақтда, ўзининг шахсида мўлжал олиш бўйича қобилият яхшиланди, ихтиёрий гапиришда сўзларни танлашдаги қийинчиликлар камайди. Даволашнинг 6-ойи якунига келиб юқоридаги кўрсаткичларнинг барчаси статистик ишонарли даражада қолди. Бундан ташқари, предметларни ва қўл бармоқларини айтиб бериш қобилияти, шунингдек геометрик шаклларни нусхалаш қобилияти ҳам статистик жиддий қийматларга етиб келди. Терапевтик самаранинг энг жадал ошиши ҳам даволаш курсининг биринчи ярмида қайд қилинди.



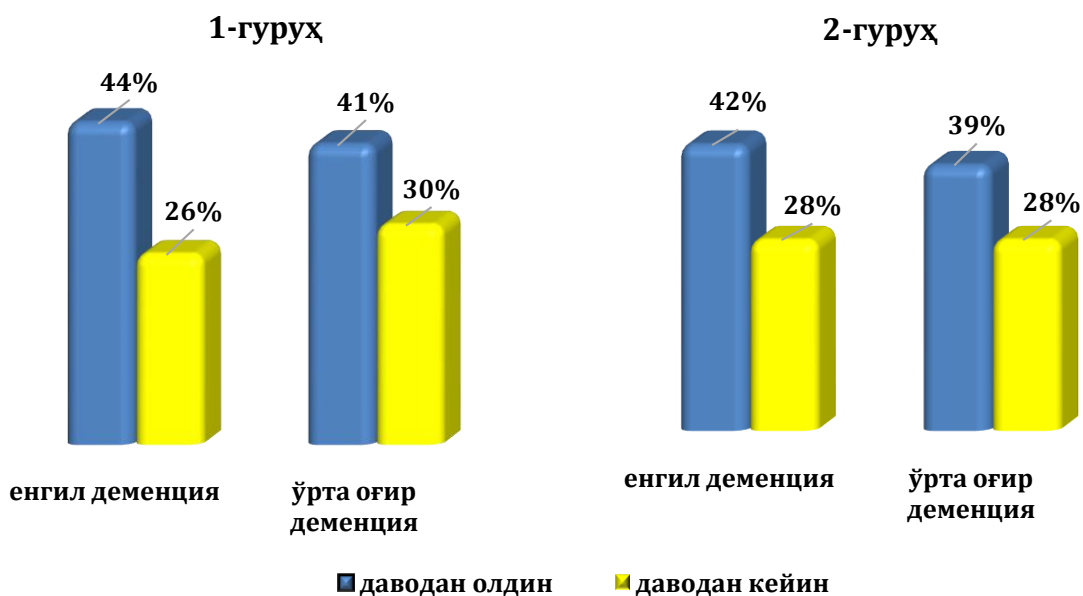
7-расм. Беморларни даволаш натижаларини ADAS-cog шкаласи орқали баҳолаш.

CDR шкаласи бўйича терапия самарадорлиги баҳоланганда умумий клиник ҳолатнинг яхшиланишининг турли даражалари терапиянинг 3-ойи охирига келиб 73% ҳолатларда қайд қилинди (8-расм). Яхшиланиш 34,2% ҳолатда ўртамиёна, 42,1% ҳолатда минимал сифатда хусусиятланди. Даволашнинг 6-ойи якунига келиб ҳар хил даражада ифодаланган яхшиланиш учраш тезлиги терапиянинг 3-ойи охирида қўлга киритилган даражада сақланиб қолди – 76,3%. Лекин ўртамиёна яхшиланиш учраш тезлиги ошди (36,8% гача), 10,5% ҳолатларда эса ифодаланган яхшиланишга эришилди. Даволашнинг 3-ойи якунига келиб беморларда минимал яхшиланиш 1 ҳолатда (2,6%), ва даволашнинг 6-ойига келиб беморларда яхшиланиш минимал 1 ҳолатда (2,6%) ва ўртамиёна даражада 2 ҳолатда (5,3%) қайд қилинди.



8-расм. Беморларни даволаш натижаларини CDR шкаласи орқали баҳолаш.

Reisberg шкаласи бўйича когнитив функциялар бузилишининг йиғма кўрсаткичи даволашнинг 3-ойига келиб статистик ишонарли даражагача яхшиланди ва терапиянинг 6-ойига келиб қўлга киритилган даражада сақланиб қолди (9-расм). Терапиянинг 3-ойига келиб телефондан фойдаланиш, сотувларни амалга ошириш, овқат тайёрлаш, уй ишларини юргизишда қатнашиш, кўрсатилган вақтда дори воситаларини қабул қилишни эплай олишнинг даражаси статистик яхшиланди. Курс охирига келиб кўрсатиб ўтилган функциялар яхшиланишидан ташқари кийимларни ювиш ва жамоавий транспортдан фойдаланиш каби қобилиятларда ҳам кўрсаткичлар ишонарли даражага етди.



9-расм. Беморларни даволаш натижаларини Reisberg шкаласи орқали баҳолаш.

Шундай қилиб, енгил ва ўртамиёна деменция ҳолатидаги АКли беморларда Идебенон билан бирга Мемантин гидрохлоридли (20 мг/кун дозада) 6 ойлик комплекс терапия натижалари АКда ушбу препарат билан терапия ўтказишнинг шубҳасиз самарадорлигини ва хавфсизлигини кўрсатди.

Терапия жараёнида беморларда ҳам умумклиник ҳолат, ҳам когнитив ва ҳулқий функция таркибий қимлари яхшиланди.

Беморларнинг умумий ҳолати яхшиланиши тезлиги терапия давомийлиги ортиши билан ошиб борди – 3 ойлик терапиядан сўнг 78,3% дан, 6 ойлик терапия якунига келиб 80,6% гача. Ушбу препаратлар билан даволаш жой ва вақтда мўлжал олиш, эътибор ва ҳисобаш, интерференциядан кейин қайта тиклаш ва қайта нутқ (MMSE шкаласи бўйича), тестлар бўйича масалаларни эслаб қолиш, кўп компонентли ҳаракатларни эслаб қолиш ва қайтариш, мўлжал олиш, ихтиёрий нутқ, предметлар ва қўл бармоқларни айтиб бериш, шунингдек геометрик фигураларни ўхшатиш қобилияти статистик яхшиланишга олиб келди.

ХУЛОСАЛАР

1. Беморларни клиник-неврологик ва махсус нейрпсихологик шкалалар (ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR) орқали текширганда 2-гуруҳ беморларда 1-гуруҳ билан таққосланганда яққол ифодаланган когнитив етишмовчилик аниқланди ($p < 0,02$), қон томир деменцияли СМИ билан таққосланганда статистик катта фарқ аниқланди ($p < 0,05$). Хачинский шкаласи бўйича оралиқ балларни тўплаган беморлар “кулранг майдон”га киритилиб, бундай беморларда деменция аралаш, яъни ҳам қон-томирли, ҳам нейродегенератив сабабли бўлиши мумкин.

2. 1-гуруҳдаги МРТ текширувда барча беморларда ташқи ва ички гидроцефалия, 50% беморларда мия пўстлоқ структураларида ва гиппокамп соҳасида ўчоқли ва диффуз характердаги ўзгаришлар аниқланди ($p < 0,01$). 2-гуруҳнинг 70-75% беморларида мия пўстлоқ структураларида ва гиппокамп соҳасида ўчоқли морфо-функционал ва диффуз характердаги ўзгаришлар чуқурроқ кузатилганлиги аниқланди ($p < 0,03$). Қон томир деменцияда деярли барча беморларда мия оқ моддасида диффуз (лейкоареоз) ва ён қоринчаларида кенгайишли ўзгаришлар аниқланди.

3. МРТ қўлланилганда АК ташҳиси верификацияси учун МТА, Коедам шкалалари диагностик аҳамиятли бўлиб, тўғри корреляцион боғланишга эга бўлди ($r=0,35$, $r=0,28$, $p=0,001$). Fazekas шкаласи орқали баҳолаш муҳим прогностик аҳамиятга эга бўлиб, 3 баллдан юқори кўрсаткичли беморлар 1 йил давомида мустақил фаолият юритиш хусусиятини йўқотади. Ушбу баҳоловчи шкалалар бўйича кортикал атрофия яққоллиги когнитив дефицит оғирлик даражаси билан (MMSE, ADAS-cog, CDR шкалалари билан баҳоланганда) корреляцион боғлиқликни намоён этди (MMSE шкаласи: $r=-0,36$, $p=0,001$; ADAS-cog шкаласи: $r=0,32$, $p=0,003$; CDR шкаласи: $r=0,41$, $p=0,001$).

4. Қон зардобида иммунофермент текшируви орқали Аβ1-42 и АроЕ-4 маркерлари миқдори аниқланганда АК эрта босқичларида 50,0-100,0% га ошиши, АК кечки босқичларида бир неча маротабага, қон томир деменцияли СМИ да 25,0-50,0% га ошиши кузатилди ($p < 0,001$).

5. Беморларни қон зардобида иммунофермент текшируви орқали ДГЭА-с миқдори Fe^{2+} катализатори орқали оксидлашдан олдин ва кейин аниқланганда 1- ва 2-гуруҳларда ўзгармаслиги ёки бир оз миқдорда ошиши (3% гача), 3-гуруҳда бирдан (100% дан кўп) ошиши кузатилди ($p < 0,05$). Демак ДГЭА-с миқдорини Fe^{2+} катализатори орқали текшириш усули Альцгеймер типли деменцияларни скрининг диагностикаси мақсадида куллаш мумкин ($p < 0,003$). «Альцгеймер касаллиги эрта босқичларини ташхислаш усуллари» мавзусида ихтиро патенти ишлаб чиқилди (Патент № IAP 05494).

6. Беморлар қон зардобида биомаркерлар кўрсаткичларидан АроЕ-4 миқдорининг намоён бўлиши ADAS-cog (1-гуруҳда $r=0,36$, 2-гуруҳда $r=0,42$, 3-гуруҳда $r=0,39$, $p=0,001$), Reisberg (1-гуруҳда $r=0,33$, 2-гуруҳда $r=0,64$, 3-гуруҳда $r=0,23$, $p=0,001$), CDR (1-гуруҳда $r=0,38$, 2-гуруҳда $r=0,83$, 3-гуруҳда $r=0,24$, $p=0,01$) шкаллари кўрсаткичлари билан тўғри корреляцион боғланишни, MMSE шкаласи (1-гуруҳда $r=-0,56$, 2-гуруҳда $r=-0,71$, 3-гуруҳда $r=-0,13$, $p=0,001$) билан тескари корреляцион боғланишни намоён этди ($p < 0,01$). Аβ1-42 миқдори ҳам ADAS-cog (1-гуруҳда $r=0,42$, 2-гуруҳда $r=0,40$, 3-гуруҳда $r=0,36$, $p=0,001$), Reisberg (1-гуруҳда $r=0,35$, 2-гуруҳда $r=0,70$, 3-гуруҳда $r=0,47$, $p=0,01$), CDR (1-гуруҳда $r=0,40$, 2-гуруҳда $r=0,81$, 3-гуруҳда $r=0,47$, $p=0,01$) шкаллари кўрсаткичлари билан тўғри корреляцион боғланиш, MMSE шкаласи (1-гуруҳда $r=-0,56$, 2-гуруҳда $r=-0,63$, 3-гуруҳда $r=-0,33$, $p=0,01$), билан тескари корреляцион боғланишни намоён этди ($p < 0,05$). Хачинский шкаласи бўйича “кулранг майдон”даги (4-7 балл оралиғи) беморлар қон зардобида биомаркерлар кўрсаткичлари орқали касалликка ташхис қўйиш имконияти кенгайди ($p < 0,05$).

7. АК мавжуд беморлар анамнези (ёши, жинси, маълумоти), клиник (шикоятлари, невростатус), нейропсихологик (Хачинский, ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR шкалалар орқали баҳолаш натижаси) ва иммунофермент текшируви кўрсаткичларини (ДГЭА-с, Аβ1-42, АроЕ-4 миқдорларини) кўп факторли математик таҳлили орқали касаллик ривожланиши мумкин бўлган хавф диапазонлари аниқланди. Бунда 36,1-47,7 кўрсаткичларини намоён этганларда прогноз ёмон оқибатли бўлиб, касаллик ривожланиш хавфи юқори деб баҳоланди.

8. Турли генезли деменцияларнинг таққослама ташхисоти мавжуд диагностик алгоритм яратилди. Ушбу алгоритмда беморлар анамнези (ёши, жинси, маълумоти), клиник (шикоятлари, невростатус), нейропсихологик (Хачинский, ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR шкалалар орқали баҳолаш натижаси) ва иммунофермент текшируви кўрсаткичларини (ДГЭА-с, Аβ1-42, АроЕ-4 миқдорларини) комплекс равишда ҳисобга олган ҳолда УАШ, неврологлар когнитив бузилишлар билан шикоят қилган беморларни АКни

бошқа генезли деменциялардан, шунингдек, АКни эрта босқичларида аниқлашга имкон яратди.

9. Альцгеймар типли сенил деменцияда, пресенил шаклига қараганда, тавсия қилинган махсус терапия миқдори бир неча баробарга кўпроқ тайинланди, чунки уларда когнитив етишмовчилик чуқур даражада шакланган, когнитив хусусиятларнинг яхшиланиши эса нейробиологик текширув усуллари ёрдамида тасдиқланди ($p < 0,05$). Демак АТПД беморларда коэнзим Q10-идебенон 30 мг (300 мг гача терапевтик самарали миқдори) 60 мг гача куннинг биринчи ярмида 3 ойгача, мемантин гидрохлорид 10мг (80 мг гача терапевтик самарали миқдори) схема бўйича 30 мг гача 6 ой тавсия қилинди. АТСД беморларда коэнзим Q10-идебенон 30 мг, 120 мг гача 6 ой, мемантин гидрохлорид 10мг 60 мг гача 1 йилгача тавсия қилинди, донепезил гидрохлорид 10 мг, 20 мг гача куннинг иккинчи ярмида 1 йилгача схемаларда тайинланди. Қон томир деменциясида стандарт симптоматик даво тамойиллари тавсия этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ПРИ ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ
РАБОТНИКОВ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТОЛИБОВ ДИЛШОД СИРОЖОВИЧ

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, МЕНЕДЖМЕНТ
ТЕРАПИЯ**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент– 2021

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.4.DSc/Tib350.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tipme.uz) и Информационно-образовательном портале "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:

Рахимбаева Гульнора Саттаровна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Маджидова Якутхон Набиевна
доктор медицинских наук, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
доктор медицинских наук, профессор

Алимов Улугбек Худоярович
доктор медицинских наук, профессор

Етакчи ташкилот:

**Ташкентский государственный
стоматологический институт**

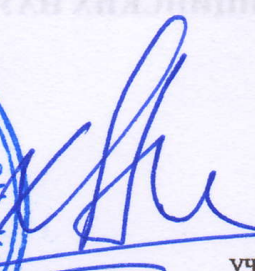
Защита диссертации состоится «06» Июля 2021г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 при Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

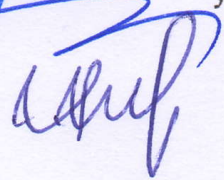
С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (зарегистрирована за №91). Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул.Паркентская, 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44.

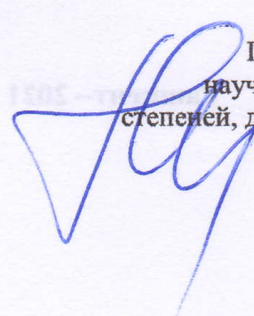
Автореферат диссертации разослан «21» Июля 2021 года.

(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2021 года).




Х.А. Акилов
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор


Н.Н. Убайдуллаева
Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент


Б.Г. Гафуров
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Болезнь Альцгеймера нейродегенеративный процесс, приводящий к нетрудоспособности и тяжелой дезадаптации и распространена в основном среди пожилых людей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... в настоящее время в мире насчитывается около 47 миллионов человек с деменцией, и ожидается, что их число достигнет 75 миллионов к 2030 году и 140 миллионов к 2050 году»¹. По данным Международной ассоциации The Alzheimer's Association International (AAIS), деменция является одной из ведущих причин инвалидности среди пожилого населения, причем болезнь Альцгеймера (БА) лидирует в ее развитии. Ранняя диагностика заболевания, профилактика осложнений и улучшение лечения, снижение уровня инвалидности - одна из важных задач.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на достижение высокой эффективности подхода к принципам диагностики, раннего выявления и лечения болезни Альцгеймера. В связи с этим проводится ряд научных исследований по определению влияния факторов внешней и внутренней среды; оценке полиморфизма нуклеотидов, проявляющихся в разных вариантах; идентификация микроРНК действующий как регулятор экспрессии генов от *BACE1*; раннее определения маркеров развития БА; оценка эффективности диагностики БА с использованием геномных технологий и биоинформатики; повышения и оптимизации эффективности современных лечебных и социальных мероприятий. Разработка новых диагностических способов и критериев ранней диагностики БА, факторов прогрессирования и прогноза умеренных когнитивных расстройств, а также оценка возможности профилактического фармакологического воздействия при данном синдроме представляет собой значительную важность.

В нашей стране проводится большая работа по кардинальному повышению качества медицинских услуг, оказываемых населению, и развитию системы здравоохранения. Определены такие задачи, как «...дальнейшее совершенствование и координация медицинских и социальных услуг, предоставляемых пожилым людям, инвалидам и другим категориям населения, нуждающимся в социальной защите...»². При выполнении этих задач важно создать комплексную систему определения показателей инвалидности у пациентов с БА, чтобы улучшить качество жизни.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, поставленных Указом Президента Республики Узбекистан от 25 января 2018 г. № ПП-3494 «О мерах по ускорению совершенствования системы экстренной медицинской помощи»,

¹WHO. The epidemiology and impact of dementia: Current state and future trends. – Geneva: World Health Organization; 2018. – 88 p.

²Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

УП-4947 Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и другими нормативными актами в этой сфере

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование проводилось в рамках VI приоритетного направления развития науки и технологий республики «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научно-исследовательские работы, направленные на изучение ранней диагностики болезни Альцгеймера осуществляются в ведущих научных центрах и в высших образовательных учреждениях мира, в том числе в проектах Alzheimer's Disease Centers, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (США), AddNeuroMed clinical center (Европа), Scientific centers of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (Япония, Австралия и Китай), National Alzheimer's Coordinating Center, National Cell Repository for Alzheimer's Disease (Вашингтон). А также исследования выполняются в VTT Technical Research Centre (Финляндия), National Health Service (Великобритания), Centre National de la Recherche Scientifique (Франция), University of Kuopio (Финляндия), King's College London (Великобритания), Karolinska Institutet (Швеция), Università degli Studi di Milano (Италия) и Kobenhavns Universitets (Дания), Научный центр неврологии РТФА (Российская Федерация), Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан), Ташкентский институт последипломного медицинского образования (Узбекистан).

Были проведены многочисленные исследования для выявления новых патогенетических аспектов БА и на их основе предложены эффективные методы лечения. Был разработан метод обнаружения биомаркеров РНК или ДНК в сыворотке крови пациентов с БА (Alzheimer's Disease Center, UK; Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, South Korea); Московский государственный университет, Россия). Обоснован полиморфизм нуклеотидов, проявляющихся в различных формах БА под воздействием внешних и внутренних факторов окружающей среды (The University of Pittsburgh Alzheimer Disease Research Center, USA). Результаты научных исследований по идентификации микроРНК, которая, является регулятором экспрессии генов из BACE1, можно рассматривать как маркер развития БА (National Academy of Sciences, USA). Используя геномные технологии и биоинформатику, можно увидеть, что исследования, основанные на анализе крови, позволили сделать выводы по диагностике БА (National Institute on Aging, National Institutes of Health, USA). По данным

³Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации было проведено на основе www.uwa.edu.au, www.en.sjtu.edu.cn, www.utoronto.ca, www.case.edu, www.en.uni.lu, www.iso.nbu.edu.cn, www.iums.ac.ir, www.asu.edu и других источников.

последних исследований, белки, транскрипты и другие компоненты присутствуют в крови или спинномозговой жидкости у пациентов с БА и считаются биомаркером заболевания (National Center for Biotechnology Information, USA).

В мире существует ряд инновационных направлений исследований, направленных на научное обоснование генетических особенностей и биохимических маркеров в ранней диагностике деменции Альцгеймеровского типа, включая раннее выявление нейродегенеративных процессов при развитии когнитивных нарушений на ранних и поздних стадиях; обоснование роли молекулярно-генетических и биохимических особенностей в развитии БА; оптимизация выявления молекулярных механизмов патогенных белков, приводящих к заболеванию; ранняя диагностика преддеменции при БА, прогноз нейродегенеративного процесса и совершенствование высокотехнологичных методов индивидуального лечения.

Степень изученности проблемы. Согласно исследованию, 60-70% случаев деменции, наблюдаемых у 47,5 миллионов человек во всем мире, происходят от БА. Ранняя диагностика БА включает рассмотрение факторов риска развития заболевания, выявление клинических признаков, оценку неврологического статуса, лабораторные исследования и др. (Shaw L.M. et al, 2019; Рахимбаева Г.С., 2020). В последние годы для ранней диагностики этого заболевания активно выявляются неврологические, биохимические и генетические биомаркеры БА. В частности, при определении патогенетических характеристик БА были выявлены маркеры спинномозговой жидкости, связанные с ключевым механизмом патологического процесса (Hampel H. et al, 2018; Jack C. et al, 2019). Развитие исследований в области обнаружения маркеров спинномозговой жидкости привело к новой эре в диагностике БА. К ним относятся обнаружение бета-амилоида, тау-белка и фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости, обнаружение F18-дезоксиглюкозы (ФДГ) и лигандов (факторы Питтсбурга - PIB) на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (Емелин А.Ю., 2016; Бленнов К., 2018). Обнаружение биомаркеров спинномозговой жидкости повышает диагностическую и прогностическую точность теста. Однако исследования по выявлению конкретных биомаркеров в крови не проводились должным образом. Также при ранней диагностике БА не сравнивались нейропсихологические и нейрхимические данные, показатели нейровизуализации и не делалось никаких выводов на основе комплексной оценки на основе этих показателей.

Ведущие ученые рекомендуют для лечения БА использовать донепезил, ривастигмин или галантамин из ингибиторов холинэстеразы при деменции легкой и средней степени тяжести и гидрохлорид мемантина при деменции средней и тяжелой степени (Farlow M.R., 2017; Majidova Yo.N., 2019). На сегодняшний день не существует радикальных методов лечения и профилактики БА, цель которых - замедлить развитие стадий деменции, предотвратить серьезные осложнения. Исследования подтвердили экономическую эффективность длительного применения гидрохлорида

мемантина при средней и тяжелой степени деменции при БА (Гаврилова С.И., 2018; Плоскер Г.Л., 2019).

Несмотря на исследования, в зарубежной литературе, особенно в Узбекистане, нет единого мнения о критериях диагностики и лечения БА. Соответственно, существуют когнитивные нарушения, и разработка комплексных методов нейропсихологического, нейровизуализационного и нейробиохимического обследования, позволяющих выявлять пациентов с риском развития этих нарушений, а изучение БА на преддементных стадиях поможет выявить эту патологию на ранней стадии и открыть новые диагностические возможности. Это требует дальнейших исследований по данному вопросу.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Исследование диссертации выполнено в соответствии с планом исследований Ташкентской медицинской академии 01.11.00.158 в рамках научно-исследовательского проекта «Разработка новых технологий ранней диагностики и прогнозирования болезни Альцгеймера» (пресенильная деменция Альцгеймера).

Целью исследования: оптимизация алгоритма диагностики и прогноза ранних стадий болезни Альцгеймера и усовершенствование лечебных мероприятий.

Задачи исследования:

исследовать клинико-неврологическую симптоматику и состояние когнитивных функций у пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера и ХИМ с использованием специальных нейропсихологических шкал (Хачинского, ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR);

провести нейровизуализационное исследование для определения структурно-морфологического статуса головного мозга у пациентов с ПТБА, СТБА и ХИМ с сосудистой деменцией;

обследовать нейровизуализационные изменения с использованием специальных оценочных шкал (MTA, Koedam, Fazekas) и определение их взаимосвязи с клиническими признаками;

определить уровень генотипа b-амилоида (A β 42) и аполипопротеина E4 (ApoE4) и сравнить изменений в иммуноферментном анализе сыворотки крови пациентов с когнитивными изменениями;

определить уровень дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЕА-с) до и после окисления катализатором Fe²⁺ с помощью иммуноферментного анализа сыворотки крови пациентов с целью скрининга пациентов с когнитивными изменениями;

провести корреляционный анализ показателей уровни биомаркеров с клинико-нейропсихологическими показателями;

выделить прогностические факторы риска развития и прогнозировать болезнь Альцгеймера с помощью многофакторного математического анализа;

разработать алгоритм ранней диагностики болезни Альцгеймера;
оценить влияние лечения болезни Альцгеймера антагонистами NMDA рецепторов и ноотропными препаратами на прогрессирование когнитивных нарушений при БА.

Объектом исследования явились 124 пациента с деменцией альцгеймеровского типа и 112 пациентов с сосудистой деменцией при хронической ишемии головного мозга (ДЭ - II-III стадии), а также 30 здоровых добровольцев из контрольной группы.

Предмет исследования составили образцы сыворотки крови пациентов, результаты клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных исследований.

Методы исследования. В работе использованы клиничко-неврологические, нейропсихологические (с шкалами Хачинского, ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR), нейровизуализационные (МРТ головного мозга), иммуноферментные методы исследования (показатели уровней Аβ42, ApoE4, ДНЕА-с в крови), а также проведен многофакторный математический анализ.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

определена последовательная связь когнитивных нарушений с деятельностью высшей нервной системы на ранних и поздних этапах болезни Альцгеймера и сосудистой деменции;

определена отрицательная корреляция между содержанием дегидроэпиандростерон-сульфата с когнитивными нарушениями и тяжестью болезни у больных с БА;

доказана клиническая важность патологических белков Аβ42 и ApoE4 в сыворотке крови в сравнительной диагностике когнитивных нарушений при ХИМ и в ранней диагностике БА;

на основе клинических биохимических, нейропсихологических, нейровизуализационных и лабораторных показателей когнитивных нарушений оптимизирована диагностическая последовательность ранней диагностики БА;

у больных с легкой и средней тяжести деменцией Альцгеймеровского типа базисное лечение когнитивных нарушений оптимизированы с помощью добавления NMDA-антагонистов и ноотропных средств.

Практические результаты исследования:

с учетом ранней диагностики болезни Альцгеймера и предикторов прогнозирования создана многофакторная математическая модель;

рекомендовано добавление иммуноферментного анализа с определением биомаркеров БА в сыворотке крови к диагностическому алгоритму БА для определения ранних этапов БА;

определены группы риска развития БА с помощью комплексного применения клинических, нейровизуализационных и иммуноферментных методов у пациентов с когнитивными изменениями;

созданная для прогнозирования БА многофакторная математическая модель, диагностические критерии и алгоритм использованы для ранней диагностики и дифференциальной диагностики с ХИМ;

усовершенствованы ранние диагностические критерии БА на основе оценок шкал МТА, Koedam, Fazekas у пациентов с когнитивными нарушениями.

Достоверность полученных результатов исследования заключается в том, что методология и дизайн исследования выполняются на уровне практического здравоохранения; исследование проводилось в соответствии с целями и задачами работы с использованием современных медико-статистических методов; разработанный алгоритм эффективно внедряется в практику совершенствования диагностических и терапевтических подходов у пациентов с когнитивными изменениями, по сравнению с международным и местным опытом, полученные результаты подтверждены компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования позволяет расширить уровень теоретических знаний по выявлению и сравнению прогностических биомаркеров БА за счет проведения комплексных клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных, иммуноферментных методов исследования у пациентов с когнитивными расстройствами, разработанная математическая модель облегчает прогнозирование групп риска развития БА, приводит к снижению степени тяжести заболевания на основе создания и проведения современных принципов лечения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что ранняя диагностика БА и раннее применение современных принципов лечения позволяют предотвратить тяжелые осложнения деменции, а также раннее предупреждение степени инвалидности у пациентов с когнитивными нарушениями и обеспечивает раннее применение мер социально-экономической поддержки больных.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по технологии ранней диагностики когнитивных расстройств при БА:

получен патент от Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан “Способ диагностики ранних этапов болезни Альцгеймера (№IAP 05494, 27.11.2017г.). Это позволило упростить диагностику, всесторонне определить ранние этапы болезни Альцгеймера, сократить время обследования в 3 раза;

на основе научных результатов, полученных по поводу ранней диагностики болезни Альцгеймера утверждена методическая рекомендация «Новый метод ранней диагностики болезни Альцгеймера» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/244 от 17 декабря 2020 года). Данная методическая рекомендация дала возможность оптимизировать технологию ранней диагностики и прогнозирования деменции Альцгеймеровского типа;

на основе результатов, полученных по менеджменту терапии деменции Альцгеймеровского типа утверждена методическая рекомендация «Оптимизация менеджментной терапии деменции альцгеймеровского типа» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/244 от 17 декабря 2020 года). Данная методическая рекомендация дала возможность улучшить результаты современных методов лечения деменции альцгеймеровского типа;

результаты научного исследования систематического анализа применения критериев ранней диагностики развития деменции Альцгеймера и совершенствования современных принципов лечения внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в отделении неврологии Ташкентской клинической больницы №7, Наманганской клинической больницы №1, Ташкентской медицинской академии, а также в отделение неврологии Ташкентской областной специализированной соматической больницы (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/7 от 7 января 2021 года). Результаты исследования позволили усовершенствовать раннюю диагностику, прогнозирование БА, сократить сроки современной дифференциальной терапии и меры предотвращения осложнений заболевания.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на 15 научных конференциях, в том числе на 10 международных и 5 республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 42 научных работ. Из них 2 методические рекомендации, 10 научных статей, в том числе 7 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций. Получен 1 патент на изобретение (№IAP 05494).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введении описывается актуальность и востребованность темы диссертации, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, дается обзор международных научных исследований по теме диссертации, освещена степень изученности проблемы, показана связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ. Так же системно изложены цели и задачи исследования, объект, предмет и методы исследования. В этой части раскрыта научная новизна и научно-практическая значимость, достоверность полученных результатов, представлены данные о внедрении результатов исследования, об опубликованности результатов исследования, а также о структуре и объеме диссертации.

В первой главе диссертации **“Современные взгляды на проблемы болезни Альцгеймера”** приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы современные данные о распространенности БА в разных странах мира, указаны основные факторы риска развития БА. Раскрыты вопросы биохимических механизмов развития БА. Дается клиническая оценка больных с БА. Отражены проблемы ранней диагностики БА и современные подходы к лечению.

Во второй главе диссертации **“Общая характеристика пациентов и методы исследования”** описаны материалы и методы исследования применяемые в данной работе.

В ходе исследования было обследовано 236 пациентов, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включили 71 пациент с болезнью Альцгеймера пресенильного типа (ПТБА) в возрасте до 65 лет, во 2-ю группу - 53 пациента с болезнью Альцгеймера сенильного типа (СТБА) в возрасте после 65 лет, в 3-ю группу - 112 пациентов с хронической ишемией головного мозга (ДЭ II-III стадии с сосудистой деменцией). В контрольную группу вошли 30 практически здоровых добровольцев без субъективных жалоб и объективных неврологических симптомов.

С целью определения когнитивной функции всем пациентам применены специальные оценочные нейропсихологические шкалы (Хачинского, MMSE, ADAS-cog, CDR, Reisberg).

Для определения генеза когнитивных нарушений и состояния структурных изменений в головном мозге проводилось МРТ-исследование. Для оценки структурного состояния мозга использовались специальные шкалы (МТА, Fazekas, Koedam).

Проведен иммунологический анализ сыворотки крови пациентов. Для определения бета-амилоид белка 1-42 ($A\beta_{1-42}$) и аполипопротеин E4 использовались наборы для иммуноферментного анализа Human amyloid beta 1-42 ($A\beta_{1-42}$) ELISA Kit и Human Apolipoprotein E4 (Apo-E4) ELISA Kit, для определения дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЕА-с) использован набор для иммуноферментного анализа ImmunoFA-DGEA-S. Проанализировано и проведено сравнение уровня DGEA-с в сыворотке крови до и после окисление катализатором Fe^{2+} .

Статистический анализ полученных результатов проводился методом дисперсионной статистики, состоящей из среднего арифметического (M), средней арифметической ошибки (m), коэффициента линейной корреляции (r), коэффициента достоверности. Достоверность средних различий оценивали по критерию Стьюдента с доверительным интервалом 95% ($p < 0,05$).

В третьей главе диссертации **«Клинические характеристики пациентов с нейродегенеративными заболеваниями альцгеймеровского типа»** анализируются особенности клинико-неврологических и нейропсихологических оценок больных с БА и ХИМ.

Возрастное распределение пациентов показано на рисунке 1.

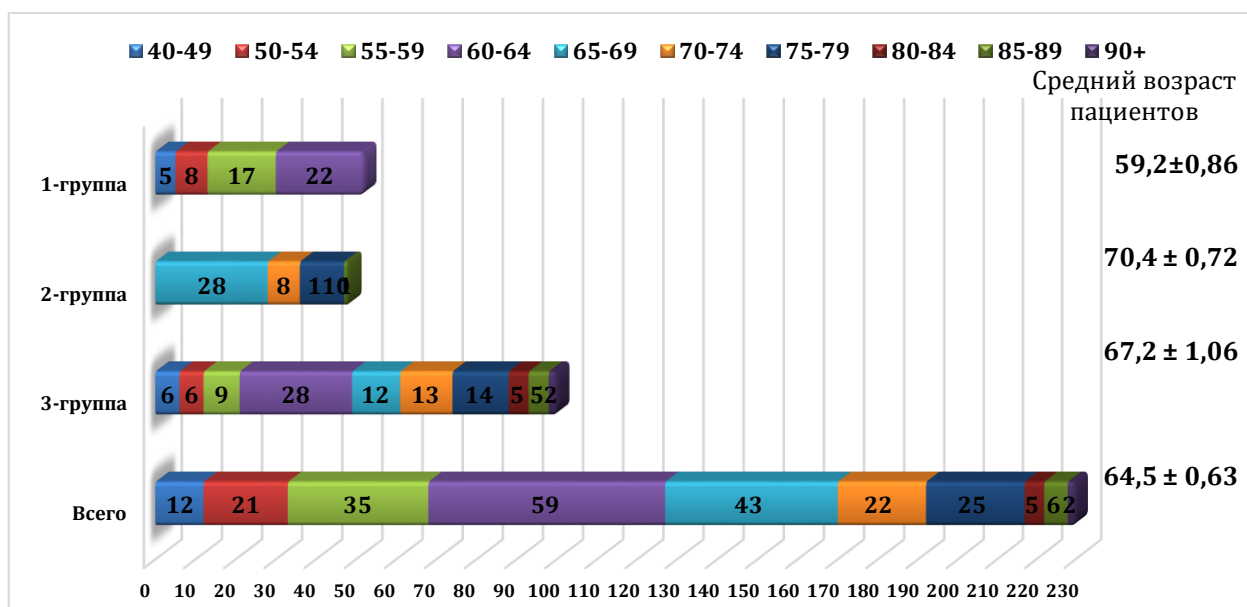


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту (%)

Как видно из рисунка 1, наибольшее количество пациентов с жалобами на когнитивные изменения было в возрастной группе 55-59 лет в 1-й группе, 65-69 лет во 2-й группе, 60-64 года в 3-й группе и из всего пациентов 60-64 года.

Распределение пациентов по полу показано на рисунке 2.

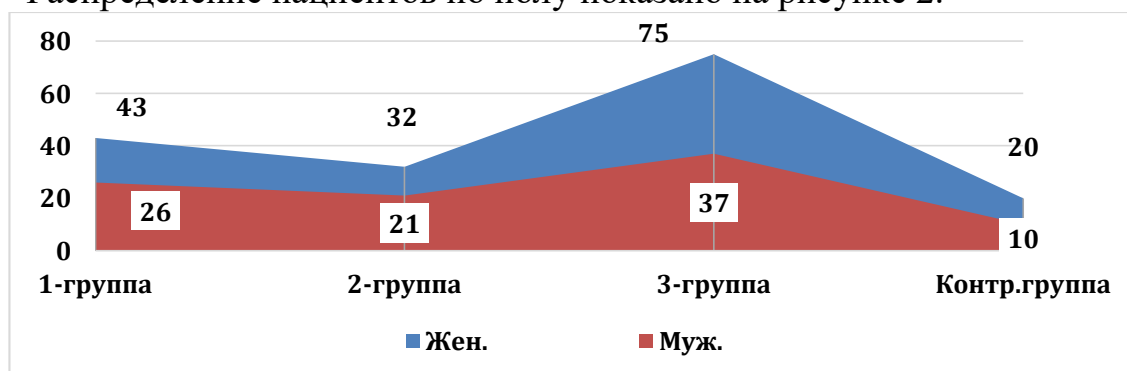


Рисунок 2. Распределение пациентов по полу (%)

Как видно из рисунка 2, количество женщин во всех группах было преобладающим.

У пациентов с когнитивными нарушениями наблюдалась потеря памяти (91% случаев), снижение умственных способностей (76% случаев), трудности с подбором слов (47% случаев), снижение концентрации внимания на одном деле (77% случаев) и повышенная утомляемость (65% случаев).), головные боли (15% случаев), не системное головокружение и тошнота (45% случаев) и шум в голове (37% случаев).

На ранних этапах объективного обследования наблюдались характерные выражения лица - большое открытие глаз (35%), удивленное выражение лица (41%), низкое моргание (39%). Это состояние описано в различных литературных источниках как «изумление Альцгеймера». Отмечен регресс поведения: сердцебиение (68%), готовность часто уходить (42%), стереотипность (48%), ригидность (46%). Во время разговора с пациентом наблюдается дефицит внимания (81%), зрительная нестабильность (77%), стереотипные невнятные движения (65%).

Для определения статуса когнитивных нарушений использовались специальные нейропсихологические шкалы (Хачинского, MMSE, ADAS-cog, CDR, Reisberg). Результаты обследования по шкале Хачинского приведены в таблице 1.

Таблица 1

Обследование пациентов 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	63	26,7	46	19,5	-	-	109	46,2
	3,52±0,05		3,045±0,22		-		3,81±0,07	
4-7	8	3,4	7	3,0	-	-	15	6,4
	5,32±0,19		5,38±0,15		-		5,15±0,18	
≥ 7	-	-	-	-	112	47,4	112	47,4
	-		-		10,9±0,14		10,9±0,14	
Всего	71	30,1	53	22,5	112	47,4	236	100
	3,25±0,12		3,14±0,19		10,9±0,14		7,87±0,22	

Примечание: p<0,01

По 1-таблице, 15 пациентов с когнитивными изменениями (6,4%) набрали от 4 до 7 баллов (8 из группы 1, 7 из группы 2). При таких результатах идентификация генеза нейродегенеративных процессов является абстрактной, и деменция может быть вызвана комбинацией, то есть носить характер как сосудистой, так и нейродегенеративной («серая зона»). В этом случае для постановки диагноза желательно использовать дополнительные методы диагностического тестирования.

Шкала MMSE использовалась для определения степени когнитивных изменений у пациентов. Результаты тестирования по шкале MMSE представлены в таблице 2.

Таблица 2

Обследование пациентов 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 когнитив. функций отсутствует	-	-	-	-	-	-	30	11,3	30	11,3
	-		-		-		27,15±0,12		26,25±0,16	
когнитивные нарушения	-	-	-	-	8	3	-	-	8	3
	-		-		22,47±0,27		-		25,52±0,57	
деменция легкой степени выраженности	5	1,9	-	-	29	10,9	-	-	34	12,8
	19,95±0,60		-		22,85±0,19		-		22,62±0,35	
деменция умеренной степени выраженности	33	12,4	21	7,9	48	18	-	-	102	38,3
	14,12±0,29		11,88±0,21		16,2±0,40		-		15,14±0,33	
тяжелая деменция	33	12,4	32	12	27	10,2	-	-	92	34,6
	8,1±0,21		8,18±0,15		7,89±0,29		-		7,15±0,14	
Всего	71	26,7	53	19,9	112	42,1	30	11,3	266	100
	11,52±0,41		10,24±0,36		12,95±0,85		27,49±0,19		15,4±0,68	

Примечание: p<0,01

Согласно результатам таблицы 2, доля умеренной и тяжелой деменции была высокой во всех группах (38,3% и 34,6% соответственно). Видно, что когнитивные нарушения не выявляются на ранних стадиях.

Аналогичные параметры были обнаружены при исследовании с использованием шкал CDR, ADAS-cog, Reisberg (таблицы 3,4,5).

Таблица 3

Обследование пациентов по шкале CDR

Стадии развития деменции по шкале CDR	Распределение обследуемых по группам									
	1-группа		2-группа		3-группа		контр. гр.		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
нет слабоумия (CDR-0)	-	-	-	-	-	-	30	11,3	30	11,3
сомнительная деменция (CDR-0,5)	-	-	-	-	3	1,1	-	-	3	1,1
мягкая деменция (CDR-1)	21	7,9	1	0,4	27	10,2	-	-	49	18,5
умеренная деменция (CDR-2)	26	9,8	19	7,1	53	19,9	-	-	98	36,8
тяжелая деменция (CDR-3)	24	9	33	12,4	29	10,9	-	-	86	32,3
Всего	71	26,7	53	19,9	112	42,1	30	11,3	266	100

Примечание: p<0,01

При обследовании по шкале CDR выявлены средние баллы по группам: 1 группа - 2,9±0,22, 2 группа - 2,2±0,06 и 3 группа - 2,81 ± 0,07 (p<0,01).

Таблица 4

Обследование пациентов по шкале ADAS-cog (p<0,05)

Показания	Распределение обследуемых по группам				
	1-группа	2-группа	3-группа	контр. гр.	Всего
абс.	71	53	112	30	266
%	26,7	19,9	42,1	11,3	100
M±m	55,7±3,51	60,8±3,45	45,6±1,78	5,6±0,51	50,63±7,6

Таблица 5

Обследование пациентов по шкале GDS (p<0,01)

Стадии по шкале GDS	Распределение обследуемых по группам									
	1-группа		2-группа		3-группа		контр. гр.		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 – норма	-	-	-	-	-	-	30	11,3	30	11,3
2 – субъективные когнитивные нарушения	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 – легкие когнитивные нарушения	4	1,5	-	-	14	5,2	-	-	18	6,7
4 – умеренные когнитивные нарушения	19	7,1	9	3,4	24	9	-	-	52	19,5
5 – умеренно тяжелые когнитивные нарушения	16	6	27	10,2	42	15,9	-	-	85	32,1
6 - тяжелые когнитивные нарушения	20	7,5	11	4,1	13	4,9	-	-	44	16,5
7 – крайне тяжелые когнитивные нарушения	12	4,6	6	2,2	19	7,1	-	-	37	13,9
Всего	71	26,7	53	19,9	112	42,1	30	11,3	266	100

При обследовании пациентов по шкале GDS средние баллы в группах составили: 1 группа - $4,96 \pm 0,12$, 2 группа - $5,65 \pm 0,14$ и 3 группа - $5,07 \pm 0,18$ ($p < 0,01$).

В четвертой главе диссертации «**Результаты лабораторно-инструментального обследования больных с болезнью Альцгеймера и хронической ишемией головного мозга**» представлены результаты лабораторного и инструментального обследования всех групп.

Для исследования были отобраны 134 пациента со следующими диагнозами: БА пресенильного типа ($n=32$), БА сенильного типа ($n=33$) и хроническая ишемия головного мозга ($n=69$), а также в качестве контрольной группы 20 практически здоровых. Результаты определения биомаркеров в сыворотке крови пациентов представлены в таблице 6.

Наименьшие показатели среди исследованных групп больных при определении белков аполипопротеина E4 (ApoE-4) и бета-амилоид ($A\beta 1-42$) наблюдались в группе с хронической ишемией мозга ($A\beta 1-42 - 337,68 \pm 7,28$ пг/мл и ApoE-4 - $25,59 \pm 0,77$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой. При этом уровень $A\beta 1-42$ был повышен на 33,2% по сравнению с содержанием данного маркера в сыворотке крови здоровых людей (концентрация в норме – до 260,0 пг/мл); уровень ApoE-4 – на 58,6% (концентрация в норме – до 17,0 нг/мл).

Таблица 6

Результаты определения комплекса биомаркеров у исследуемых ($n=154$)

Группы	бета-амилоид белок ($A\beta 1-42$), пг/мл	аполипопротеин E4 (ApoE-4), нг/мл	дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с), мкмоль/л	
			до окисления	после окисления
1-группа ($n=32$)	$486,19 \pm 27,07$	$40,09 \pm 2,40$	$2,13 \pm 0,12$	$2,41 \pm 0,15$
2-группа ($n=34$)	$565,73 \pm 20,07$	$49,94 \pm 1,70$	$1,81 \pm 0,16$	$1,97 \pm 0,16$
3-группа ($n=69$)	$339,13 \pm 7,25$	$25,62 \pm 0,77$	$2,38 \pm 0,19$	$3,90 \pm 0,23$
Контрольная группа ($n=20$)	$248,80 \pm 1,74$	$15,60 \pm 0,15$	$3,05 \pm 0,08$	$5,64 \pm 0,12$

У пациентов с ранней БА уровень $A\beta 1-42$ был повышена 109,9% (в 2,1 раз) по сравнению с содержанием данного маркера в сыворотке крови здоровых людей, уровень ApoE-4 – на 180,6% (в 2,8 раз). У пациентов БА с поздним стадией уровень $A\beta 1-42$ был повышен в 2,3 раз по сравнению с содержанием данного маркера в сыворотке крови здоровых людей, уровень ApoE-4 – в 3,2 раз.

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. Мы считаем, что 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 диагноз БА и составил в среднем ДГЭА до окисления $2,3 \pm 0,28$

мкмоль/л, после окисления $3,28 \pm 0,51$ мкмоль/л, Аβ1-42 – $292,0 \pm 14,63$ пг/мл и АроЕ-4 – $20,2 \pm 0,20$ нг/мл. Эти показатели указывают на другую этиологию когнитивных расстройств. У 27 (84%) пациентов результаты анализов показали в среднем ДГЭА до окисления $2,13 \pm 0,13$ мкмоль/л, после окисления $2,29 \pm 0,13$ мкмоль/л, Аβ1-42 – $524,54 \pm 27,09$ пг/мл и АроЕ-4 – $43,96 \pm 2,22$ нг/мл. Эти показатели подтверждают диагноз БА и наши результаты позволяют предположить развитие БА, что, например, с учетом низких возрастных показателей (40-50 лет), позволяет проводить раннюю диагностику и, соответственно, повышать эффективность терапии. При уже развившейся БА использованный нами комплекс биомаркеров позволяет повысить эффективность лечения в связи с индивидуализацией терапевтического подхода при мониторинге лечения.

Во 2-й группе биомаркеры сыворотки были идентифицированы у 33 пациентов, и результаты анализа подтвердили БА: среднее количество ДГЭА составляло $1,81 \pm 0,16$ мкмоль/л до окисления, $1,97 \pm 0,16$ мкмоль/л после окисления и Аβ1-42 – $565,79 \pm 20,07$ пг/мл и АроЕ-4 – $49,94 \pm 1,7$ нг/мл.

В 3-группе (n=69) у 53 (77%) 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, Аβ1-42 – $332,64 \pm 3,94$ пг/мл и АроЕ-4 – $24,91 \pm 0,42$ нг/мл; 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, Аβ1-42 – $443,33 \pm 20,88$ пг/мл и АроЕ-4 – $37,89 \pm 1,45$ нг/мл; у 7 (10%) пациентов результаты анализов показали в среднем ДГЭА до окисления $2,11 \pm 0,57$ мкмоль/л, после окисления $3,67 \pm 0,75$ мкмоль/л, Аβ1-42 – $240,0 \pm 11,55$ пг/мл и АроЕ-4 – $15,0 \pm 0,53$ нг/мл. Результаты анализа данной группы показали изменения БА у 9 (13%) пациентов и изменения физиологического нормального старения у 7 (10%) пациентов. Эти показатели демонстрируют эффективность комплексного применения лабораторного метода в диагностике и лечении пациентов.

Нами было проведено сопоставление показателей экспрессии биомаркеров (Аβ1-42, АроЕ-4, ДГЕА-с) и определение коэффициентов корреляции в группах больных с различной выраженностью баллов по нейропсихологическими шкалами (Хачинский, MMSE, CDR, GDS).

Определение комплекса биомаркеров (Аβ1-42, АроЕ-4 и ДГЕА-с) у пациентов 1-группы (3,5%), относящихся к «серой зоне» показало, что уровни данных диагностически значимых белков сопоставимы с аналогичными значениями у больных с БА. Таким образом, различия показателей между этими группами значительны, что позволяет с уверенностью отнести пациентов 1-группы к группе больных с проявлениями БА.

В 2-группе показатели маркеров больных с распределением баллов в «серой зоне» (3%) также коррелировали с аналогичными значениями, характерными для БА. Т.е., использование комплекса биомаркеров позволяет помочь распределению больных, у которых баллы по шкале Хачинского не позволяют с уверенностью диагностировать причину нейродегенеративного состояния, в ту или иную группу, и диагностировать конкретную патологию согласно дискриминационным уровням экспрессии использованных маркеров.

У больных хронической ишемией мозга количество баллов по шкале Хачинского было больше 7 балла ($10,9 \pm 0,14$). Но исследования уровней биомаркеров у 16 (23,2%) пациентов не коррелировали с шкалой Хачинского. У 9 (13,1%) пациентов уровень биомаркеров (A β 1-42, ApoE-4 и ДГЕА-с) продемонстрировали БА, у 7 (10,1%) пациентов уровень биомаркеров (A β 1-42, ApoE-4 и ДГЕА-с) показали нормальные значения. Это позволяет с уверенностью отнести 53 (76,8%) пациентов 3-группы к группе с сосудистой причиной нейродегенеративной патологии. Можно предположить у 9 (13,1%) пациентов 3-группы наблюдаются проявления БА, а у 7 (10,1%) пациентов нормальное старение индивидов.

Наибольшие затруднения при апробировании методик MMSE, CDR и GDS у больных с когнитивными нарушениями вызывало дифференциальное диагностирование хронической ишемии мозга с ранними стадиями БА и БА. Однако, использование нами комплекса биомаркеров позволило дифференциально диагностировать ранние стадии БА от хронической ишемии мозга (3 и 4 рисунки).

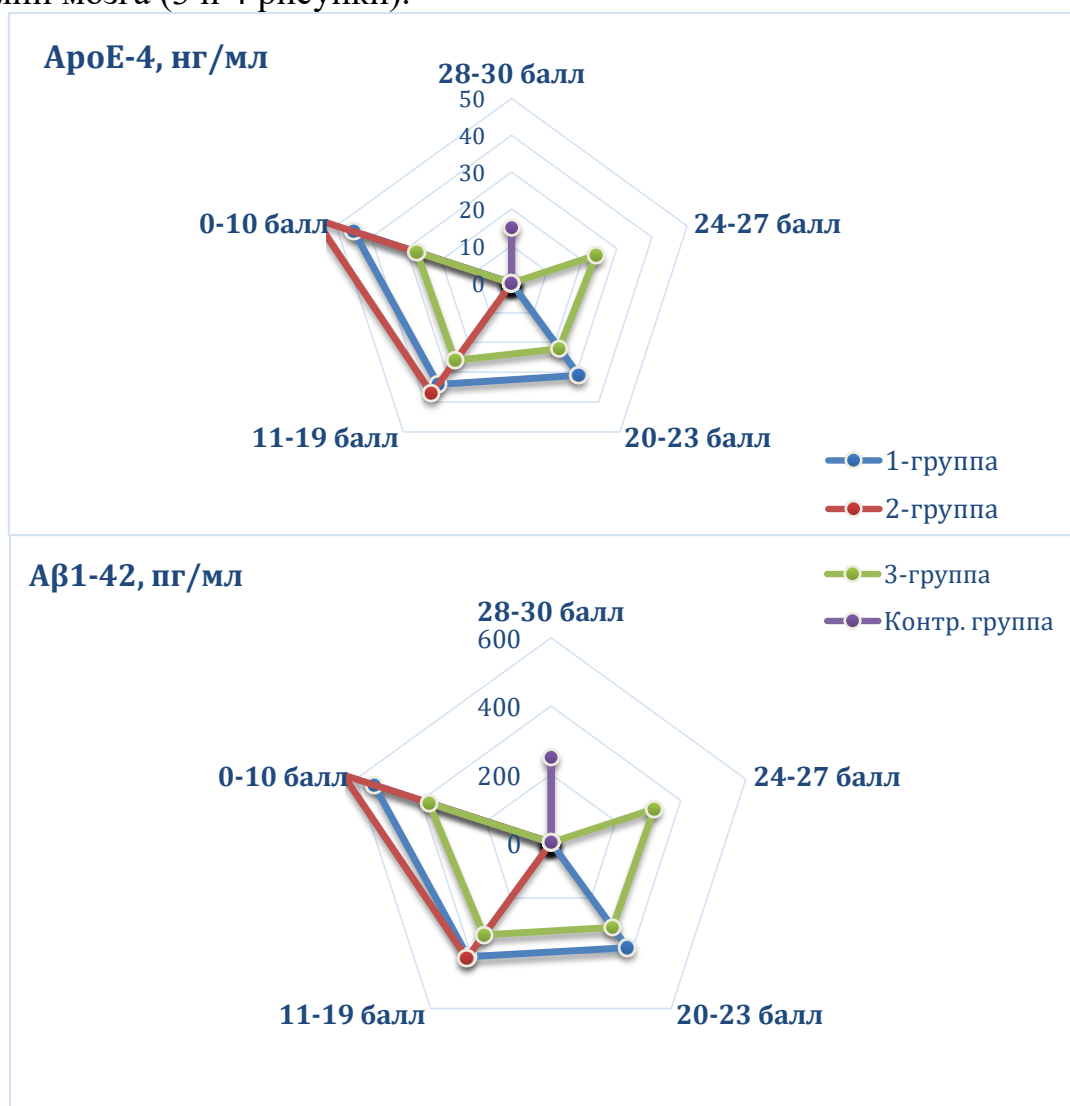


Рисунок 3. Результаты определения набора биомаркеров в группах пациентов с разными баллами по шкале MMSE (n = 134)

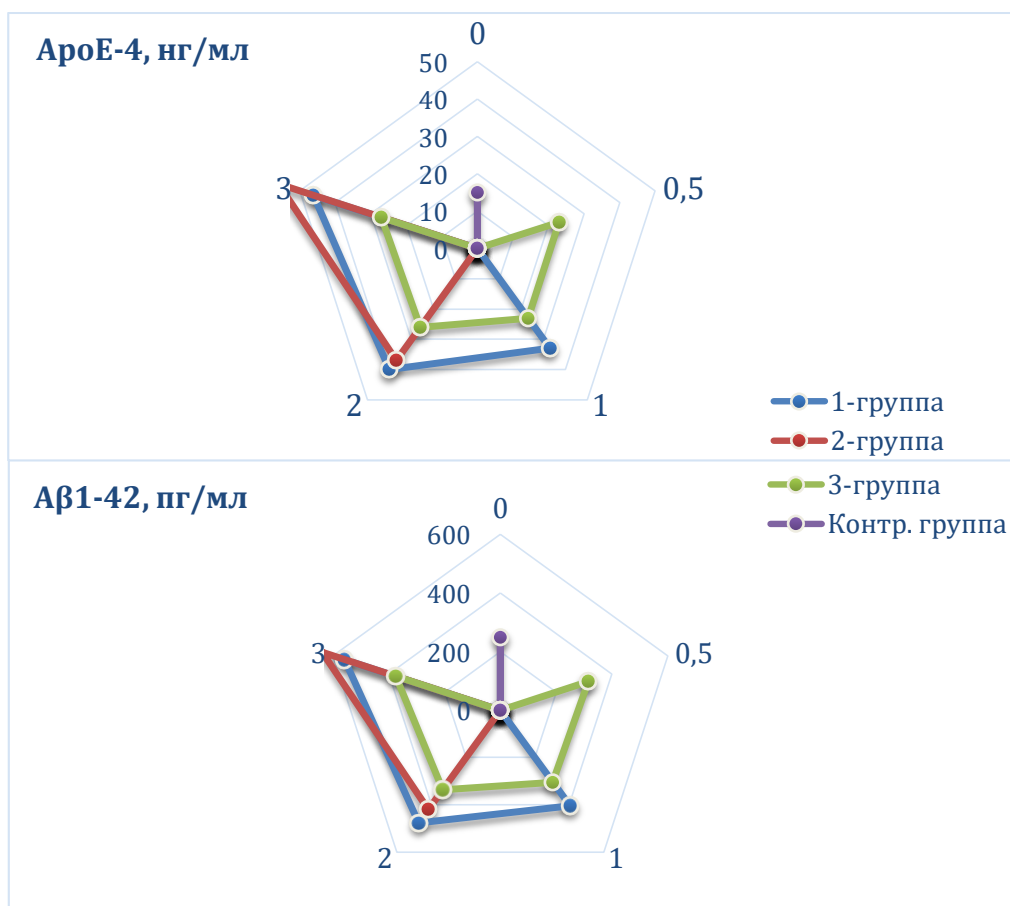


Рисунок 4. Определение набора биомаркеров в группах пациентов с разными баллами по шкале CDR (n = 134)

Когда мы сравнивали производительность биомаркера со шкалой GDS, она показала те же результаты, что и показатели MMSE и CDR.

Таким образом, при затруднениях в проведении методов MMSE, CDR и GDS применение этих методов с комплексом биомаркеров позволяет отличить раннюю и позднюю стадии БА от ТПЗ. Комплексное обнаружение биомаркеров (DGEA-s, АПОЕ-4 и Ab1-42) сделало возможным раннюю диагностику БА и определение групп риска, а также постановку соответствующего диагноза.

У 86 пациентов с когнитивными изменениями МРТ была проведена для определения этиологического фактора и оценена с использованием шкал МТА, Fazekas, Koedam.

На МРТ-изображениях пациентов с пресенильным и сенильным типом БА степень повреждения анализировалась в зависимости от тяжести деменции, артериальной гипертензии и возраста пациентов.

Таблица 7

Данные о корреляции данных МРТ с клиническими признаками и возрастом пациентов с пресенильной и сенильной БА

Анализируемая связь	Достоверность корреляции (p<0,05)	
	ПТБА	СТБА
Возраст пациентов	Нет	Есть
Стадия деменции	Есть	Есть
Наличие артериальной гипертензии	Нет	Нет

Согласно данным таблицы 7, между степенью тяжести деменции в обеих группах пациентов и поражением коры головного мозга, центра гиппокампа наблюдалась достоверная корреляция. Возрастной характер поражения отмечен только у пациентов со старческим типом БА. Связи между артериальной гипертензией и травмой не выявлено ни в одной из групп.

При хронической ишемии головного мозга с сосудистой деменцией увеличение субарахноидального пространства, расширение желудочковой системы мозга и объема спинномозговой жидкости выявлено у 48,7% пациентов. В то же время выраженная корковая атрофия наблюдалась только у 7,8% пациентов. По данным МРТ перивентрикулярный лейкоареоз выявлен у 84,6% пациентов с сосудистой деменцией.

Основные параметры, такие как объем вещества (мм^3), площадь (мм^2) и толщина коры (мм), использовали для определения количественных показателей корковых и подкорковых структур головного мозга методом МР-морфометрии.

Сравнение объема коры (мм^3) в разных отделах головного мозга по данным МР-морфометрии у пациентов с ПТБА, СТБА и сосудистой деменцией показано на рисунке 5.

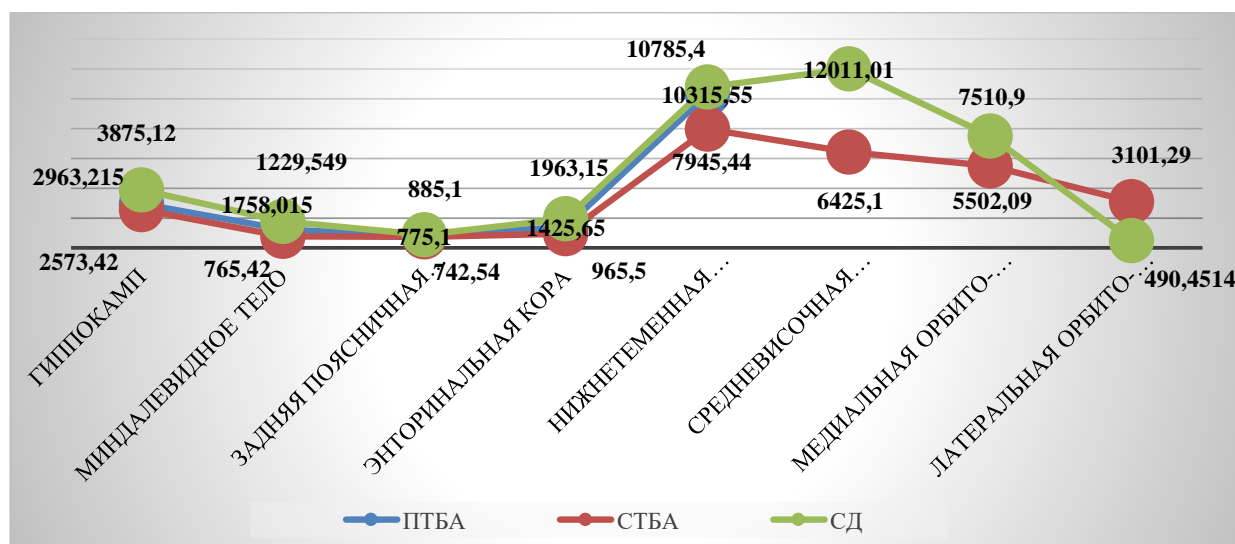


Рисунок 5. Сравнение объема коры головного мозга (мм^3) у пациентов с ПТБА, СТБА и сосудистой деменцией

Как видно из рисунка 5, у пациентов с ПТБА было отмечено значительное уменьшение объема коры по сравнению с пациентами с ДП в областях гиппокампа, миндалевидного тела, энториальной зоны, средней височной доли. У пациентов с СТБА по сравнению с СД наблюдалось достоверное уменьшение объема коры в проекциях гиппокампа, миндалевидного тела, энториальной зоны, нижней и средней височных складок, а также в медиальной и латеральной орбитофронтальной областях. В отличие от ПТБА, при СТБА отмечалось значительное уменьшение объема коры в областях гиппокампа, миндалевого тела и энториальной зоны. Кроме того, у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа отмечались атрофические изменения в проекции нижних конечностей, а также в области медиальной орбитофронтальной коры.

Оценка специфических атрофических и сосудистых изменений у пациентов в группах проводилась с использованием нейрорадиологических шкал (результаты представлены в таблице 8).

Таблица 8

Результаты различных нейрорадиологических шкал и показателей в обследованных группах пациентов (баллы, М±m).

Метод обследования	Группы пациентов	
	БА	СД
Шкала МТА	2,98±1,09*	3,01±0,69
Шкала Коэдам	1,95±0,88	2,01±0,60
Шкала Fazekas	1,19±0,72	1,31±1,08
Примечание: * p<0,05		

В отличие от пациентов с СД по шкале МТА (3,01±0,69), пациенты с БА характеризовались уменьшением объема гиппокампа (2,98±1,09) (p<0,05). Убедительных различий между группами по результатам оценки поражения белого вещества головного мозга (шкала Фазекаса) и атрофии поверхностной зоны (шкала Коэдам) не выявлено (p>0,05). Кроме того, при БА было обнаружено значительное увеличение размера третьего желудочка (p<0,05) по сравнению с пациентами с СД, что, вероятно, является более выраженным дегенеративным процессом и, как следствие, может привести к формированию компенсаторной гидроцефалии.

Оценка вещества головного мозга с использованием шкал нейровизуализации позволила оценить корреляцию между выраженностью атрофических изменений и интеллектуально-мнестических нарушений (таблица 9).

Таблица 9

Корреляция между атрофическими и сосудистыми изменениями и выраженностью когнитивных нарушений

Нейрорадиологические шкалы	Нейropsychологические шкалы	r, коэффициент Спирмена, p<0,05
МТА	CDR	0,41
	MMSE	-0,32
Fazekas	Ассоциации категорий	-0,46

Изменения объемов гиппокампа, обнаруженные по шкале МТА, сопровождались ухудшением по шкале CDR (p<0,05; r=0,32). Выраженность повреждения белого вещества головного мозга по шкале Фазекаса коррелировала с ухудшением выбора ассоциации категорий (r=-0,36; p<0,05). Таким образом, ухудшение кратковременной памяти в значительной степени было связано с уменьшением размера гиппокампа. Внимание и скорость мышления страдают как при общей атрофии коры головного мозга, так и при атрофии гиппокампа.

В пятой главе диссертации «Интегральная оценка факторов риска развития болезни Альцгеймера» приведены результаты оценки факторов, влияющих на БА, и разработки модели прогностической матрицы.

Для составления прогностической матрицы были получены сопоставимые показатели прогнозируемого явления по градациям наиболее важных факторов. Значимость факторов и их градаций определялась с применением показателя относительного риска (relative risk — RR), который представляет собой произведение НИП и веса фактора.

Проведена оценка весомости изученных нами факторов, влияющих на БА. С этой целью разработана шкала прогнозирования факторов риска развития БА с учетом выявленных факторов риска (табл. 10).

Таблица 10.

Прогностическая матрица для комплексной оценки риска возникновения болезни Альцгеймера

Развитие БА		%	НИП	RR	ИО	Мин.	Max.
		19,0					
Возраст	До 70 лет	14,7	0,774	3,07	2,38	2,38	7,30
	Старше 70 лет	45,2	2,377		7,30		
Пол	Мужчины	16,7	0,877	1,30	1,14	1,14	1,49
	Женщины	21,7	1,144		1,49		
Образование	высшее	23,7	1,25	1,47	1,83	1,25	1,83
	среднее	16,1	0,85		1,25		
Шкала Хачинского	2-3 балла	18,4	0,970	1,05	1,02	1,02	1,07
	3-4 балла	19,4	1,019		1,07		
Шкала MMSE	28-30 баллов	0	0	1,23	0	0	1,65
	24-27 баллов	0	0		0		
	20-23 баллов	0	0		0		
	11-19 баллов	20,7	1,089		1,65		
	0-10 баллов	25,5	1,342		1,34		
Шкала CDR	CDR1	17,6	0,929	1,62	1,50	1,50	2,43
	CDR2	22,2	1,170		1,89		
	CDR3	28,6	1,504		2,43		
Шкала GDS	3-4 балла	18,3	0,963	2,60	2,50	2,11	5,47
	5-6 баллов	15,4	0,810		2,11		
	7 баллов	40,0	2,105		5,47		
Шкала ADAS-Cog	<40 баллов	22,9	1,203	1,35	1,62	1,20	1,62
	>40 баллов	16,9	0,891		1,20		
ДГЭАс	> 4,9 мкмоль/л	13,6	0,718	2,16	1,55	1,55	3,34
	< 4,9 мкмоль/л	29,4	1,548		3,34		
АpoE4	15-17 нг/мл	3,1	0,164	8,47	1,39	1,39	11,80
	18-80 нг/мл	26,5	1,393		11,80		
Aβ1-42	>470 пг/мл	30,8	1,619	1,78	2,89	1,62	2,89
	<470 пг/мл	17,2	0,907		1,62		

Кроме прогностической таблицы мы определили возможный диапазон значений риска по комплексу взятых факторов. В прогностической таблице находим минимальные значения прогностического коэффициента (X) по каждому фактору и суммируем их. Эта величина является начальным значением риска данной патологии. В данном случае диапазон риска находится в пределах 19,2–47,7.

Отсюда следует, что чем выше величина нормативного интегрированного показателя риска возникновения БА в результате воздействия комплекса исследуемых факторов, тем выше вероятность риска развития БА у данного человека и больше оснований для выделения его в группу неблагоприятного прогноза.

Практически, лучше весь диапазон риска разделить на три интервала: слабая (19,2-28,7), средняя (28,7-36,1) и высокая (36,1-47,7) вероятность риска развития БА. Таким образом, определились пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и группы риска возникновения БА (табл. 11).

Таблица 11

Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска возникновения БА

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Группа риска
Слабая вероятность	19,2-28,7	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	28,7-36,1	Внимание
Высокая вероятность	36,1-47,7	Неблагоприятный прогноз

Таким образом, индивидуальное прогнозирование развития БА позволяет вести мониторинг течения патологии, ее исход, разрабатывать лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия. Индивидуальное прогнозирование можно использовать в стационарах при лечении, получая при этом обоснованный прогноз течения заболевания, и предвидеть возможные осложнения. Также при помощи индивидуального прогнозирования можно разработать прицельную схему профилактики больных с БА.

В шестой главе диссертации **«Оценка лечения когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера»**, представлены результаты лечения пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

После первоначального группирования пациентов пациенты были рандомизированы для получения антагониста NMDA гидрохлорида мемантина и ноотропного препарата идебенон в качестве дополнения к базовому лечению. Базисную терапию получили 40 пациентов 1-й и 2-й групп БА (15 - с умеренными когнитивными изменениями, 25 - с умеренными когнитивными изменениями). Продолжительность курса терапии составляла от 3 до 6 месяцев. Начальная доза мемантина гидрохлорида составляла 5 мг один раз в сутки. Дозу увеличивали до 5 мг каждые 7 дней, терапевтическую дозу увеличивали до 20 мг / сут, принимая 2 раза с 10 мг утром и днем. Порядок приема и дозировка идебенона - 60 мг внутрь в форме капсул 2 раза в день после еды, последний прием - до 17 часов. Оценка терапевтической эффективности проводилась 3 раза в течение курса терапии (0 день, 3 месяца терапии и 6 месяцев после терапии). Для оценки эффективности терапии использовали следующие нейропсихологические тесты: ADAS-cog, MMSE, CDR, Reisberg. В качестве стандартной терапии назначены вазоактивные и метаболические препараты (n=22).

Когорта пациентов, получавших мемантина гидрохлорид вместе с идебеноном, составила 40 пациентов (16 мужчин, 24 женщины) с пресенильной (14 мужчин) и сенильной (26 мужчин) формами БА. Возраст пациентов от 51 до 86 лет.

В терапевтической группе на момент начала терапии преобладали пациенты старше 65 лет: только 6 пациентов были моложе 65 лет. Средний возраст пациентов обследованных групп составил $71,6 \pm 8,2$ года. На момент появления самых ранних симптомов БА средний возраст пациентов составлял $67,3 \pm 7,7$ года (от 47 до 80 лет), а средний возраст начала легкой деменции - $69,3 \pm 7,8$ года (от 50 до 81 года). сделал.

Динамика среднего группового агрегированного показателя по шкале MMSE показала улучшение когнитивных функций на протяжении всего курса терапии (рис. 6). Средний групповой балл по шкале MMSE на момент начала терапии составил $21,1 \pm 2,0$ балла. По сравнению с предоперационной оценкой, среднее общее улучшение как на 3-м месяце терапии, так и в конце терапии было статистически значимым, с наиболее быстрым увеличением по этой шкале в первые 3 месяца лечения. К концу курса лечения большинство показаний продолжало нарастать, хотя и не так значительно, как в первой половине терапевтического курса.

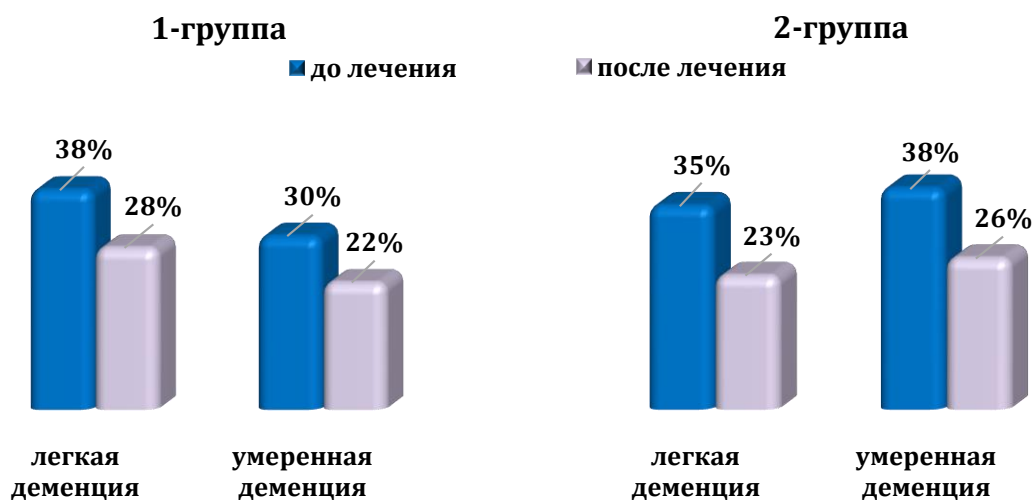


Рисунок 6. Оценка результатов лечения пациентов по шкале MMSE.

Анализ эффективности терапии по шкале ADAS-cog подтвердил результаты, полученные при оценке когнитивной функции по шкале MMSE (рисунок 7). Кумулятивный индекс группы, указывающий на проявление когнитивной дисфункции по шкале ADAS-cog, улучшился на протяжении всего исследования. По сравнению с первоначальной оценкой разница достигла статистической достоверности через 3 месяца терапии и оставалась статистически достоверной через 6 месяцев лечения. К 3-му месяцу лечения улучшилась способность запоминать и выполнять контрольные вопросы, многоэтапные движения, ориентацию во времени, месте, в себе, а сложность подбора слов в произвольной речи снизилась. К концу 6 месяцев лечения все вышеперечисленные показатели оставались статистически значимыми. Кроме того, способность различать предметы и пальцы, а также способность

копировать геометрические фигуры также достигли статистически значимых значений. Также наиболее быстрое усиление терапевтического эффекта отмечалось в первой половине курса лечения.

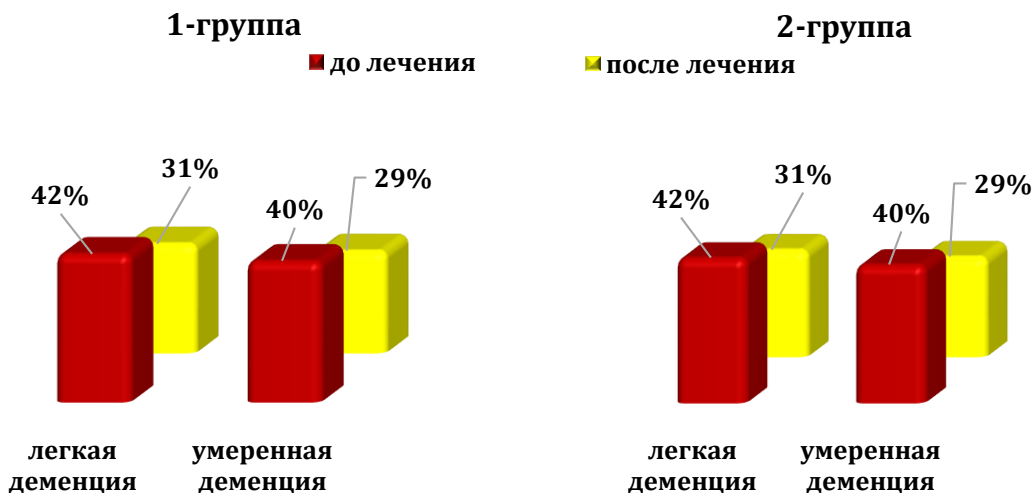


Рисунок 7. Оценка исходов пациентов с использованием шкалы ADAS-cog.

При оценке эффективности терапии по шкале CDR различный уровень улучшения общего клинического состояния был отмечен в 73% случаев к концу 3-го месяца терапии (рис. 8). Улучшение было хорошим в 34,2% случаев и незначительным в 42,1% случаев. К концу 6 месяца лечения динамика улучшения, выраженная на разных уровнях, по отношению к 3 месяцу терапии имела тенденцию к улучшению у 76,3% пациента, однако, уже не носила статистически достоверного характера. При этом среднее улучшение увеличилось до 36,8%, и в 10,5% случаев было достигнуто заметное улучшение. По окончании 3 месяцев лечения минимальное улучшение наблюдалось в 1 случай (2,6%), а через 6 месяцев лечения наблюдались минимальные изменения в 1 случай (2,6%) и умеренные - в 2 случаях (5,3%).

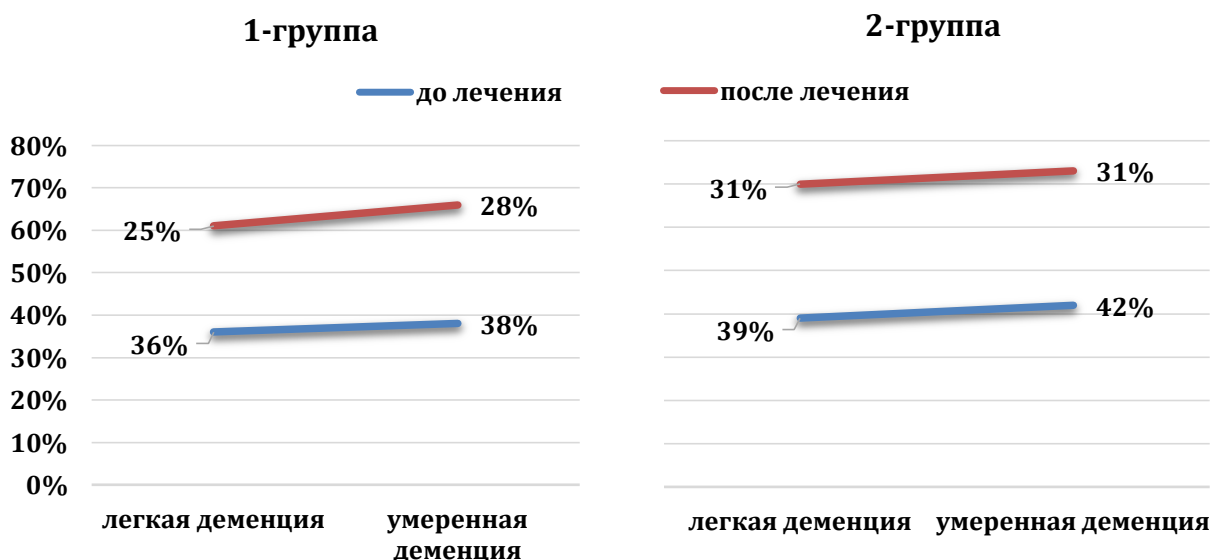


Рисунок 8. Оценка результатов лечения пациентов по шкале CDR.

Кумулятивный уровень когнитивных нарушений по шкале Reisberg улучшился до статистически значимого уровня к 3 месяцам лечения и остался на уровне, достигнутом к 6 месяцам терапии (рис. 9). К 3-му месяцу терапии уровень использования телефона, покупки продуктов, приготовления пищи, работы в домашнем хозяйстве и приема лекарств в указанное время статистически улучшился. К концу курса, помимо улучшения показанных функций, эффективность таких навыков, как стирка одежды и пользование общественным транспортом, также достигла убедительного уровня.

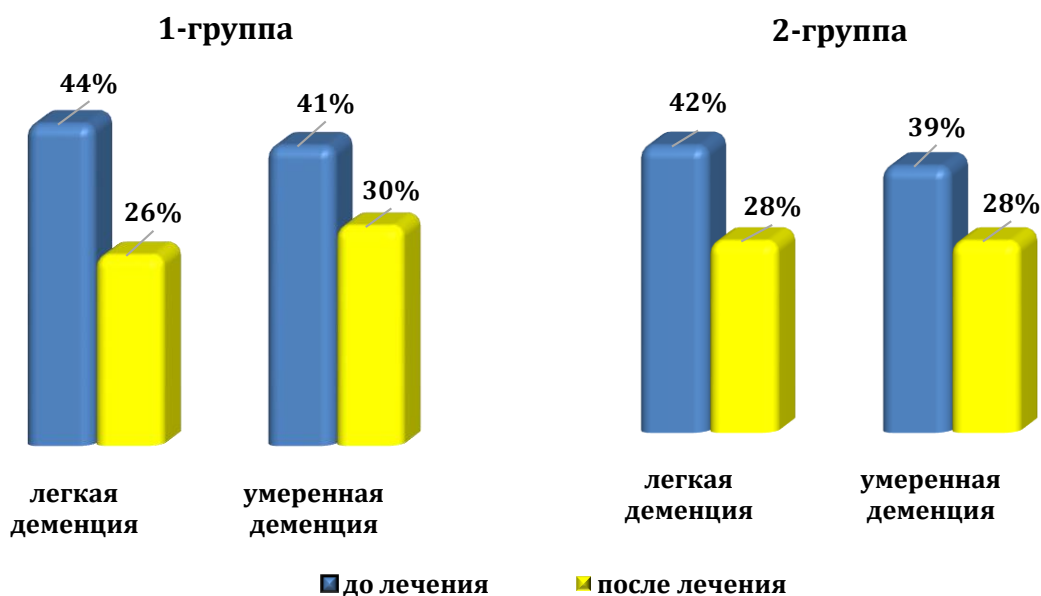


Рисунок 9. Оценка результатов лечения пациентов по шкале Reisberg.

Таким образом, результаты 6-месячной комплексной терапии мемантина гидрохлоридом (в дозе 20 мг / сут) в сочетании с идебеноном у пациентов с слабоумием легкой и средней степени тяжести показали несомненную эффективность и безопасность терапии этим препаратом при болезни Альцгеймера.

В ходе терапии у пациентов улучшилось как общее клиническое состояние, так и компоненты когнитивных и поведенческих функций.

Скорость улучшения общего состояния пациентов увеличивалась с увеличением продолжительности терапии - с 78,3% после 3 месяцев терапии до 80,6% по окончании 6 месяцев терапии. Лечение этими препаратами сосредоточено на ориентации больным во времени, месте, в себе, внимании и счете, восстановлении и повторении после вмешательства (по шкале MMSE), проблемах с тестовым воспроизведением, многокомпонентном воспроизведении и восстановлении движений, нацеливании, произвольной речи, объектах, способность различать пальцы, а также имитировать геометрические фигуры привели к статистическому улучшению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При обследовании пациентов клинико-неврологическими методами и специальными нейропсихологическими шкалами (ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR) выявлен выраженный когнитивный дефицит ($p < 0,02$) у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой, а также была обнаружена статистически значимая разница ($p < 0,05$) по сравнению с сосудистой деменцией при ХИМ. Пациенты со средними баллами по шкале Хачинского включены в «серую зону», деменция у таких пациентов может быть вызвана сочетанием сосудистых и нейродегенеративных причин.

2. На МРТ у всех пациентов 1-й группы выявлена наружная и внутренняя гидроцефалия, у 50% пациентов - очаговые и диффузные изменения в структурах коры головного мозга и области гиппокампа ($p < 0,01$). У 70-75% пациентов 2-й группы наблюдались более глубокие морфофункциональные и диффузные изменения в коре головного мозга и в области гиппокампа ($p < 0,03$). Практически у всех пациентов с сосудистой деменцией выявлялись диффузные изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз) и увеличенные размеры боковых желудочков.

3. Для диагностической верификации болезни Альцгеймера при МРТ шкалы МТА, Коедам имели диагностическое значение и прямую корреляционную связь ($r = 0,35$, $r = 0,28$, $p = 0,001$). Оценка по шкале Fazekas имела важное прогностическое значение, пациенты с оценкой выше 3 теряли способность к самостоятельному функционированию в течение 1 года. Выраженность корковой атрофии по этим оценочным шкалам коррелировала с тяжестью когнитивного дефицита (при оценке по шкалам MMSE, ADAS-cog, CDR) (по шкале MMSE: $r = -0,36$, $p = 0,001$; по шкале ADAS-cog: $r = 0,32$, $p = 0,003$; по шкале CDR: $r = 0,41$, $p = 0,001$).

4. При исследовании уровней маркеров A β 1-42 и ApoE-4 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа обнаружено увеличение на 50,0-100,0% в ранних стадиях БА, увеличение в несколько раз в поздних стадиях БА, увеличение на 25,0-50,0% при сосудистой деменцией с ХИМ ($p < 0,001$).

5. При определении в сыворотке крови пациентов количества ДГЭА-с до и после окисления катализатором Fe²⁺ с помощью иммуноферментного анализа наблюдались небольшое увеличение (до 3%) в группах 1 и 2 или оставалось без изменений, однако уровень ДГЭА-с был резко увеличен (более 100%) в 3 группе ($p < 0,05$). Следовательно, метод исследования уровня ДГЭА-с помощью катализатора Fe²⁺ можно использовать для скринингового анализа деменции альцгеймеровского типа ($p < 0,003$). Разработан патент на изобретение «Методы диагностики ранних стадий болезни Альцгеймера» (Патент № IAP 05494).

6. Из показателей биомаркеров в сыворотке крови пациентов уровень ApoE-4 имел прямую корреляционную связь с шкалами ADAS-cog (в 1-группе $r = 0,36$, во 2-группе $r = 0,42$, в 3-группе $r = 0,39$, $p = 0,001$), Reisberg (в 1-группе $r = 0,33$, во 2-группе $r = 0,64$, в 3-группе $r = 0,23$, $p = 0,001$), CDR (в 1-

группе $r=0,38$, во 2-группе $r=0,83$, в 3-группе $r=0,24$, $p=0,01$), непрямую корреляционную связь с шкалой MMSE (в 1-группе $r=-0,56$, во 2-группе $r=-0,71$, в 3-группе $r=-0,13$, $p=0,001$) ($p<0,01$). Уровень Аβ1-42 тоже имел прямую корреляционную связь с шкалами ADAS-cog (в 1-группе $r=0,42$, во 2-группе $r=0,40$, в 3-группе $r=0,36$, $p=0,001$), Reisberg (в 1-группе $r=0,35$, во 2-группе $r=0,70$, в 3-группе $r=0,47$, $p=0,01$), CDR (в 1-группе $r=0,40$, во 2-группе $r=0,81$, в 3-группе $r=0,47$, $p=0,01$) и непрямую корреляционную связь с шкалой MMSE (в 1-группе $r=-0,56$, во 2-группе $r=-0,63$, в 3-группе $r=-0,33$, $p=0,01$) ($p<0,05$). Увеличены шансы диагностировать БА с учетом показателей биомаркеров в сыворотке крови у пациентов из «серой зоны» (4-7 баллов) по шкале Хачинского ($p<0,05$).

7. Определены диапазоны риска возможного прогрессирования БА с помощью многофакторного математического анализа учитывая следующие показатели: анамнез (возраст, пол, образование), клинические данные (жалобы, невротатус), нейропсихологические показатели (результаты тестирования по шкалам Хачинского, ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR) и показатели иммуноферментного анализа (уровни ДГЭА-с, Аβ1-42, ApoE-4). Прогноз был неблагоприятным для тех, у кого была оценка 36,1-47,7, а риск развития заболевания оценивался как высокий.

8. Разработан диагностический алгоритм дифференциальной диагностики деменции различного генеза. При помощи данного алгоритма, учитывая комплекс показателей анамнеза (возраст, пол, образование), клинических данных (жалобы, невротатус), нейропсихологических показателей (результаты тестирования по шкалами Хачинского, ADAS-cog, MMSE, Reisberg, CDR) и показателями иммуноферментного анализа (уровни ДГЭА-с, Аβ1-42, ApoE-4) врачи ВОП, неврологи могут выявить БА и дифференцировать ее деменций другого генеза, даже на ранних стадиях БА.

9. При применении рекомендованных лечебных процедур улучшилось клиническое состояние пациентов. Учитывая выраженность когнитивных расстройств у пациентов с сенильной деменцией Альцгеймеровского типа рекомендована специальная терапия с повышенной дозировкой по сравнению с пациентам с пресенильной деменции Альцгеймеровского типа, улучшение когнитивных функций подтверждено методами нейропсихологического обследования ($p<0,05$). Таким образом, пациентам с ПТБА - коэнзим Q10 -идебенон 30 мг (терапевтическая эффективность до 300 мг) до 60 мг в первой половине дня в течение 3 месяцев, мемантин гидрохлорид 10 мг (терапевтическая эффективность до 80 мг) рекомендован до 30 мг по схеме в течение 6 месяцев. Пациентам с СТБА - коэнзим Q10 -идебенон 30 мг, до 120 мг в течение 6 месяцев, мемантин гидрохлорид 10 мг 60 мг до 1 года, донепезил гидрохлорид 10 мг, принимать до 20 мг во второй половине дня до года. При сосудистой деменции рекомендована стандартная симптоматическая терапия.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT CENTER FOR DEVELOPMENT OF
PROFESSIONAL QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TOLIBOV DILSHOD SIROJOVICH

**DEVELOPMENT OF NEW TECHNOLOGIES FOR EARLY
DIAGNOSTICS AND PROGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE,
MANAGEMENT OF THERAPY**

14.00.13 - Neurology

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

Tashkent – 2021

The theme of the dissertation of the doctor of science (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2019.4.DSc/Tib350.

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at Tashkent Medical Academy.

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

Scientific consultant: **Rakhimbaeva Gulnora Sattarovna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Madjidova Yakutkhon Nabieвна**
Doctor of Medicine, Professor

Djurabekova Aziza Taxiurovna
Doctor of Medicine, Professor

Alimov Ulugbek Khudoyarovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Tashkent State Dental Institute**

The defense of the dissertation will be held on "06" July 2021, at 18⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers (registered under No. 91) Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax (+99871) 268-17-44.

The abstract of dissertation was distributed on "21" June 2021.
(Registry record No. _____ dated "_____" _____ 2021.)



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

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

B.G. Gafurov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (annotation of DSc dissertation)

The aim of the research is to optimize modern approaches to diagnostics in patients with Alzheimer's disease in the early stages.

The object of the research were 52 patients with presenile type of AD, 48 senile type of AD, as well as 100 patients with cerebral chronic ischemia of II-III degree, vascular dementia at the age of 40 to 90 years, and 30 practically healthy volunteers of the control group.

The scientific novelty of the research consists of the following:

The development and progression of hypo- and amnestic states in the early stages of the disease in patients with AD and their association with changes in the higher cortical function were proved;

A correlation was identified between the increase in the induration of indices of external hydrocephalus, diffuse atrophy of the cortex, atrophy of the medial surface of the temporal region and the hippocampus in MRI of the brain and the progression of the neurodegenerative process in the late stages of AD;

The quantitative indicator of the level of the biomarker DHEA-s in the blood is of great importance in the early diagnosis of AD; it was proven that these signs are indicative of AD risk with minor clinical signs and role in differential diagnosis of cognitive impairment in CCI;

The early diagnostic criteria were improved on the basis of neuropsychological, neurovisual and laboratory immunoenzymatic studies of cognitive impairment in 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 AD:

received a patent from the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan "Method for diagnosing early stages of Alzheimer's disease (No. IAP 05494, 27.11.2017). This made it possible to simplify the diagnosis, comprehensively determine the early stages of Alzheimer's disease, and reduce the examination time by 3 times;

on the basis of scientific results obtained on the early diagnosis of Alzheimer's disease, the methodological recommendation "New method for early diagnosis of Alzheimer's disease" was approved (conclusion of the Ministry of Health 8n-d / 244 of December 17, 2020). This methodological recommendation made it possible to optimize the technology for early diagnosis and prognosis of Alzheimer's type dementia;

Based on the results obtained on the management of therapy for Alzheimer's type dementia, the methodological recommendation "Optimization of management therapy for Alzheimer's type dementia" was approved (conclusion of the Ministry of Health 8n-d / 244 of December 17, 2020). This methodological recommendation made it possible to improve the results of modern methods of treatment of Alzheimer's type dementia;

the results of a scientific study of a systematic analysis of the application of criteria for early diagnosis of the development of Alzheimer's dementia and the

improvement of modern principles of treatment have been introduced into practical health care, including in the neurology department of Tashkent clinical hospital No. 7, Namangan clinical hospital No. 1, Tashkent Medical Academy, as well as in the neurology department of Tashkent regional specialized somatic hospital (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z / 7 dated January 7, 2021). The results of the study made it possible to improve early diagnosis, prognosis of asthma, shorten the time of modern differential therapy and measures to prevent complications of the disease.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the thesis consists of an introduction, six chapters, conclusion and list of used literature. The volume of the thesis is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Фармакологические и экономические аспекты старческих деменций // Неврология. – Ташкент, 2014. - №3. - С.7-10. (14.00.00; №4)
2. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Клинические и лабораторные аспекты деменций альцгеймеровского типа // Медицинский Журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. - №4. - С.14-17 (14.00.00; №8)
3. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С., Применение нового диагностического комплекса биомаркеров при совместном использовании с ишемической шкалой хачинского у больных болезнью альцгеймера и сосудистой деменцией // Вестник экстренной медицины. – Научно-практический медицинский журнал.- 2016г. - №3.- 54 бб. (14.00.00; №11)
4. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С., Особенности нейровизуализации при диагностика болезни Альцгеймера // Биология ва тибийёт муаммолари. – Самарканд, 2017.-№1.- С.115-118. (14.00.00; №19).
5. Толибов Д.С., Меметова Э.У. Определение роли биомаркеров при ранней диагностики болезни Альцгеймера // Журнал Неврология 2017й. - №1. – С.14-15. (14.00.00; №4).
6. G.S. Rakhimbaeva, D.S. Tolibov., Criteria for Early Diagnosis of Alzheimer’s disease (AD) // Current Opinions in Neurological Science ISSN: 2575-5447, Published: December 19, 2018 (SJIF Impact Factor 4.3)
7. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Особенности диагностики и терапии болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. №3, 2019г. - С.65-70. (14.00.00; №17).
8. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Интегральная оценка факторов риска развития болезни Альцгеймера // Медицинские новости Беларус – Минск, 2019.-№7.- С.65-68. (14.00.00; №82).
9. G.S. Rakhimbaeva, D.S. Tolibov., Cognitive Criterion For Early Diagnosis Of Alzheimer`S Disease. // International Journal of Advanced Science and Technology. (Scopus) Vol. 29, No. 7, (2020), - pp. 2082-2086.
10. Д.С Толибов, Г.С.Рахимбаева. Альцгеймер типидаги ва томирли генезли деменцияда нейровизуализацион бузилишларнинг хусусиятлари // Журнал Неврология 2020й. №3. 13-15б. (14.00.00; №4).
11. «Альцгеймер касаллиги эрта босқичларини ташхислаш усуллари» мавзусида ихтиро патенти ишлаб чиқилган (Патент № IAP 05494) 27.11.2017.

II Бўлим (II часть; II part)

12. Толибов Д.С., Рахимбаева Г.С. Новый метод ранней диагностики болезни Альцгеймера: услубий тавсиянома.- Тошкент, 2019.- 20 б.

13. Толибов Д.С., Рахимбаева Г.С. Альцгеймер типли деменцияда менежмент терапияни оптималлаштириш: услубий тавсиянома.- Тошкент, 2020.- 20 б.
14. G.S.Rakhimbaeva, D.S. Tolibov, New approaches to the diagnosis of dementia of Alzheimer type. // The Seventh European Conference on Biology and Medical Sciences.- Austria, 2015.- 5 сентябр, С.31-34.
15. Г.С.Рахимбаева, Толибов Д.С., Особенности нейровизуализации при диагностики болезни Альцгеймера // Медицинский журнал Вестник Казахстана.- Казахстан, 2015.- №3 С.86-88(14.00.00)
16. Толибов Д.С., Собиров А.А. Биохимические механизмы развития болезни Альцгеймера // Тиббиётда Янги кун. -Ташкент, 2015.- №1 С.3-7.
17. 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...
18. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Оценка факторов риска развития деменций альгеймеровского типа // Неврология. – Ташкент, 2013. – №2. - С.99.
19. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Значение определение дегидроэпиандростерон- сульфат в диагностике ранней формы болезни Альцгеймера // Неврология. – Ташкент, 2013.- №2. С.98.
20. Толибов Д.С. Хаджаева М.Ф., Analysis of clinical and neuroimaging parallels in Alzheimers disease // Тиббиётнинг назарий ва амалий долзарб масалалари, Илмий амалий анжуман. – Тошкент 2013. Том-2.- С.145-147.
21. 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.
22. G.S.Rakhimbaeva, D.S. Tolibov. Value of dehydroepiandrosterone sulfate determination in the diagnosis of early forms of Alzheimer's disease // Journal of the Neurological Sciences.- Austria, 2013. P. 333.
23. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С., Оценка когнитивных нарушений при сенильной деменции альгеймеровского типа // Неврология. – Ташкент, 2014. №2. С.7-11.
24. Tolibov D.S., Bekbulatov L.A. Clinical-psychopathological features of Alzheimer`s disease dementia // Ёш тиббиёт олимлари куни, Илмий-амалий анжумани. – Ташкент, 2014. Том-3 С.303-304.
25. Tolibov D.S. Optimization methods of treatment of cognitive impairment in dementia of alzheimer`s type // Вестник РГМУ.- Россия, 2015. № 2, С.422.
26. Tolibov D.S. 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.
27. Tolibov D.S. Therapeutic efficacy and tolerability Alzheimer in of Alzheimer's type. // Ёш олимлар кунлари, Илмий-амалий анжумани. – Ташкент, 2015. 9 апрель.- С.238.

28. Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Нейропсихологические и клинические характеристики начальных проявлений первичных деменций // Неврология. – Ташкент, 2015. – №2 – С.54.
29. Толибов Д.С., Меметова Э.У. Двигательные расстройства при болезни Альцгеймера // Неврология. – Ташкент, 2015. №2 С.45-46.
30. Rakhimbaeva G.S., Tolibov D.S. Pharmaco-Economic Aspects of Senile Dementia // Alzheimer's Association International Conference, Илмий-амалий анжумани.- АҚШ, 2015. 18-23 июль С.Р4-278.
31. Rakhimbaeva G.S., Tolibov D.S. The Role of ELISA in Early Diagnosis of Alzheimer`s Disease // Alzheimer's Association International Conference, Илмий-амалий анжумани.- АҚШ, 2015. 18-23 июль С.Р4-239.
32. Rakhimbaeva G.S., Tolibov D.S. The Study of Risk Factors for Dementia of Alzheimer's type // Alzheimer's Association International Conference, Илмий-амалий анжумани.- АҚШ, 2015. 18-23 июль С.Р4-279.
33. Rakhimbaeva G.S., Tolibov D.S. 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.
34. Rakhimbaeva G.S., Tolibov D.S. 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.
35. 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.
36. Tolibov D., Rakhimbaeva G. Comparative analysis of clinical and neuroimaging features of Parkinsonism and dementia of Alzheimer's type. // 20th International Congress on Parkinson's disease and Movement Disorders, Илмий-амалий анжумани.- Германия, 2016.- 19-23 июнь.- С.1208.
37. D. Tolibov, G.Rakhimbaeva., Depressive disorders in Parkinson's disease and Alzheimer's disease // 20th International Congress on Parkinson's disease and Movement Disorders, Илмий-амалий анжумани.- Германия, 2016.- 19-23 июнь.- С.1334.
38. S. Lukmonov, D. Tolibov, A. Sobirov, F. Yunusov., Assessment of tne quality of life of patients with Parkinson's disease // 20th International Congress on Parkinson's disease and Movement Disorders, Илмий-амалий анжумани.- Германия, 2016.- 19-23 июнь.- С.514.
39. D.S. Tolibov., Cognitive impairment of senile dementia of the Alzheimer`s type // 3th Vaku International Medical Congress, Илмий-амалий анжумани.- Озарбайжон, 2016.- 1-2 ноябр.- С.140.
40. D.S. Tolibov, R. Olmosov, The use of a new diagnostic method in patients for the differential diagnosis of Alzheimer's disease (AD) type // 3th Vaku International Medical Congress, Илмий-амалий анжумани.- Озарбайжон, 2016.- 1-2 ноябр.- С.141.

- 41.Д.С. Толибов., Использование нового диагностического метода у больных с болезнью Альцгеймера // Соғлиқни сақлаш тизимида катта илмий ходим изланувчилар республика илмий-амалий анжуман материаллари. ТошВМОИ. 12 дек 2016 йил, Тошкент С.265-266.
- 42.Д.С. Толибов., Апробация нового диагностического комплекса биомаркеров для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера //Соғлиқни сақлаш тизимида катта илмий ходим изланувчилар республика илмий-амалий анжуман материаллари. ТошВМОИ. 12 дек 2016 йил, Тошкент. С.266-267.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 21.06.2021 года
Объем – 3,15 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1033-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru