

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

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХОДЖИЕВА ДИЛБАР ТАДЖИЕВНА

**ИНСУЛЬТДАН КЕЙИНГИ ДЕМЕНЦИЯНИНГ КЛИНИК-
НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА НЕЙРОИММУНОЛОГИК ЎЗИГА
ХОСЛИГИ ВА ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ
МАСАЛАЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавлениеа втореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Ходжиева Дилбар Таджиевна

Инсультдан кейинги деменциянинг клиник-нейрофизиологик
ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш
масалалари..... 3

Ходжиева Дилбар Таджиевна

Клинико-нейрофизиологические и нейроиммунологические
особенности постинсультной деменции и вопросы оптимизации
терапии 27

Khodjjeva Dilbar Tajieвна

Clinical-neurophysiological and neuroimmunological peculiarities of post-
stroke dementia and optimization therapies..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

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

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХОДЖИЕВА ДИЛБАР ТАДЖИЕВНА

**ИНСУЛЬТДАН КЕЙИНГИ ДЕМЕНЦИЯНИНГ КЛИНИК-
НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА НЕЙРОИММУНОЛОГИК ЎЗИГА
ХОСЛИГИ ВА ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ
МАСАЛАЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2019.4.DSc/Tib396 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим тармоғига (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Маджидова Якутхон Набиевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Федин Анатолий Иванович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Мирджураев Элбек Миршавкатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Академик И.П.Павлов номидаги биринчи Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси).**

Диссертация ҳимояси Тошкент Врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат___даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44; e-mail: info@tipme.uz).

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

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ кунни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Х. А. Акилов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси ўринбосари,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н. Н. Убайдуллаева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Б.Г. Гуфуров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик (DSc)диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда узок йиллар давомида соғлиқни сақлаш соҳасида инсулт касаллиги муҳим тиббий-ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. «...2015 йилда дунёда 24,3 миллион деменция ташхиси қўйилган беморлар қайд қилинган бўлса, уларнинг умумий таркибида томирлар деменцияси (ТД) билан оғриган беморлар кўрсаткичи 2-ўринда 8-33 %ни, 65 ёшдан ошганлар орасида ТД 1-4 %ни ташкил этиб, ҳар 5-10 йилда мазкур миқдор икки баробарга ошмоқда...»¹. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти берган маълумотларга кўра, «...инсултдан кейин яшаб қолган шахсларнинг фақат ярми ўзининг функционал мустақиллигини сақлаб қолади...»². Бош мия қон айланишидаги оғир ўзгаришлардан сўнг беморларнинг сезиларли қисмида когнитив бузилишларнинг турли даражалари юзага келади ва функционал тикланиш жараёни секинлашади. Инсулт билан касалланган беморларда касалликнинг такрорланиш хавфи юқори бўлиб, у кўп ҳолларда инсон ўлимига сабаб бўлиши мумкин. Биринчи ишемик инсултдан сўнг тикланиш давридаги когнитив бузилишларнинг сезиларли даражада ўсиши даволаш жараёнининг самарасиз кечишига таъсир қилади. Дунёда когнитив дисфункция ва деменциянинг ривожланишига «...метаболик синдромлар, артериал гипертензия, атеросклероз, қандли диабет, семириш, кичик томирлар касалликлари сабаб бўлиши кўпгина олимлар тадқиқотларида исботланган...»³. Популяцияда бош мия қон томир касалликлари билан боғлиқ когнитив функцияларнинг бузилиши, касбий, жамоат ва маиший соҳаларда юзага келувчи энг долзарб тиббий-ижтимоий муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда инсултдан кейинги деменциянинг клиник нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш юзасидан қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Инсулт билан оғриган беморларни эрта тикланиш даврида инсултдан кейинги деменциянинг клиник-неврологик ўзига хосликларини, инсултнинг эрта тикланиш даврида неврологик, нейропсихологик тестлар натижаларини таҳлил қилиш йўли билан когнитив фаолият ҳолатини асослаш муҳим аҳамиятга эга Бунинг учун беморларда клиник нейроиммунологик, нейропсихологик ва нейрофизиологик тадқиқотларни, когнитив чақирилган патенциаллар (КЧП) - Р-300, магнит-резонанасли томография (МРТ) ва МРТ-трактография маълумотларини таҳлил қилиш усули билан когнитив бузилишларнинг

¹Боголепова А.Н. Когнитивные функции у больных с кардиальной патологией: научное издание / А. Н. Боголепова, Е. Г. Семушкина, М. Ю. Смирнова, И. Ю. Грачева // Лечащий врач. - Москва, 2018. - №5. - С. 7-10.

²Боголепова А.Н. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений: научное издание /А. Н. Боголепова, Е. Г. Семушкина // Неврологический журнал. – Москва 2017. - №4. - С. 27-31.

³Боголепова А.Н. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений: научное издание /А. Н. Боголепова, Е. Г. Семушкина //Неврологический журнал. - Москва, 2019. - №4. - С. 27-31

микдорий тавсифини асослаш зарур. Neurofeedback дастурини қўллаган ҳолда, дори воситали ва дори воситасиз даволаш усулларини коррекциялаш ва клиник, нейроиммунологик ва нейрофизиологик маълумотларни кросс корреляцион таҳлили асосида сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш учун замонавий технологияларни қўллаш неврологик бузилишлари бўлган беморлар организмида юзага келувчи клиник ва профилактик ўзгаришларнинг ўзига хосликларини баҳолашга қаратилган чора-тадбирларни ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари асосида ривожлантириш, аҳолини турли қатламлари орасида бош мия қон айланиш касалликларнинг кескин кўпайиши ва сурункали касалликларни ҳамда унинг оқибатида юзага келадиган турли даражадаги соматик касалликларини самарали ташхислаш ва даволаш ҳал қилиниши зарур бўлган муаммолардан биридир. Бу борада «...аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»⁴ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларда аҳолининг саломатлик ҳолатини мустаҳкамлаш ва сурункали касалликларни олдини олиш, ташхислаш ва даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985 «Шошилич тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 30 августдаги «Аҳолига неврологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–3925 – сон Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–5590–сон Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги 5590-сонли Фармони.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁵.

Инсульддан кейинги деменциянинг клиник-нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш бўйича илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of Colorado, University of Rochester Medical Center, University of California, University of Harvard, (АҚШ), University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford, Institute of Neuroscience, Newcastle University, (Буюк Британия); University of Edinburgh (Англия), University of Pavia (Италия), University of Murcia (Испания), University of East Anglia, Norwich (Буюк Британия); Punjab Agricultural University (Ҳиндистон); University Chang Gung (Тайван); University Peking (Хитой); Laboratory of Digital and Display Holography, ITMO University; Baikal Institute of Nature Management Siberian branch of the Russian Academy of sciences (Россия Федерацияси), Бухоро давлат тиббиёт институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Инсульддан кейинги деменциянинг клиник-нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш натижасида қуйидаги илмий натижалар олинган: инсульт ва инсульддан кейинги деменциянинг ривожланишига боғлиқ омилларни, касалликнинг кенг қамровли тизимли тарқалиши тартиби асосланган (Stroke Prevention Research Unit, University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford (Буюк Британия), DIFRID тартиби асосида деменцияларнинг асоратларини яхшилаш тизимлаштирилган University of East Anglia, Norwich (Буюк Британия); University Monash, Clayton, VIC, (Австралия), Peking University (Хитой); инсульддан кейинги деменциядан Butylcholinesterase зардобининг фаоллигини баҳоловчи биомаркерлар орқали Stroke аклий фаолиятининг пасайиши даражаси исботланган (Chang Gung University (Тайван); Австралияда инсультнинг клиник регистри асосида инсульддан кейин гипертензияга қарши дори воситаларининг фарқли хусусиятлари ўрни асосланган (University Monash, Clayton, VIC, Австралия, Peking University (Хитой); инсульт оқибатида томирли деменциянинг ва когнитив бузилишларнинг издан чиқиши гематоэнцефолик барьернинг зарарланиши оқибатида нейронларнинг атрофияси ва микромиролардаги ўзгаришлар натижасида юзага келадиган асоратларининг олдини олиш асосланган (Institute of Neuroscience, Newcastle University, (Буюк Британия); деменация ва инсультни ташхислашда неврологик хусусиятларни ўз ичига олган кўз гавҳарининг анатомик, эмбриологик ва физиологик кўрсаткичларини

⁵Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи www.uottawa.ca; www.ucalgary.ca; www.univ-nantes.fr; www.ufsc.br; www.uq.edu.au; www.fimmu.com; www.en.csu.edu.cn; www.cu.edu.eg; www.exeter.ac.uk; www.ncl.ac.uk; www.uottawa.ca; www.cgu.edu.tw; www.kcl.ac.uk; www.monash.edu; www.rushu.rush.edu; www.ion.uoregon.edu; www.cuhk.edu.hk; www.clneuro.ox.ac.uk; www.klinikum.uni-muenchen.de; www.iem.cas.cz; www.ucalgary.ca; www.unab.cl; www.ukbb.ch; www.unimelb.edu.au; www.nich.edu.pk; www.med.emory.edu; www.uni-tuebingen.de; www.alexu.edu.eg; www.ru.uj.edu.pl; www.kagawa-u.ac.jp; www.chuvsu.ru; www.sechenov.ru; www.liu.se; www.w3.sdu.edu.tr; www.umich.edu; www.unibo.it, sarah.pendlebury@clneuro.ox.ac.uk ва бошқа сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

баҳолашда мия фаолияти билан боғлиқлигининг ўхшашлик хусусиятлари асосланган (University of Hong Kong (Хитой), National University of Singapore, (Сингапур); Erasmus University Medical Center, Rotterdam (Нидерландия); метаболик синдромларда деменция ва когнитив дисфункциянинг патогенетик йўлларнинг ўрни ва ахамияти исботланган (Laboratory of Digital and Display Holography, ITMO University, Russian Federation); турли пестицидларнинг нейротоксик таъсири ҳамда организмдаги метаболик жараёнларни коррекцияловчи хусусиятлари исботланган (Baikal Institute of Nature Menagement Siberian branch of the Russian Akademy of sciences (Россия Федерацияси); бош мия пўстлоғининг шикастланиши натижасида септик зарарланишга мойиллик даражаси ривожланишини таъминловчи таъсир механизми асосланган (University of Calgary, Канада); инсультдан кейинги деменциянинг клиник нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш тизими асосланган (Бухоро давлат тиббиёт институти).

Инсультдан кейинги деменциянинг клиник-нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда, жумладан, инсультнинг келиб чиқишига эндоген ва экзоген омилларни асослаш; эрта тикланиш даврида инсультдан кейинги деменциянинг клиник-неврологик ўзига хослигини асослаш; нейропсихологик тестлар натижаларини таҳлил қилиш йўли билан когнитив фаолиятини асослаш; инсультнинг эрта тикланиш даврида беморларда клиник-нейроиммунологик тадқиқотларнинг ўрнини баҳолаш; дори воситасисиз даволаш усуллари коррекциясини асослаш ҳамда инсультдан кейинги деменциянинг нейрофизиологик ва нейроиммунологик олдини олиш ҳамда даволаш усуллари такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бош мия қон томирлари шикастланиши кекса ёшли инсонлардаги когнитив бузилишларнинг энг кўп ва тез-тез учровчи сабаби бўлиб, сурункали етишмовчиликда когнитив фаолиятлар ҳолати бош мия шикастланишини намоён бўлиши билан корреляцияланади (Е.А. Антипенко, 2016). Когнитив бузилишлар меҳнат қобилиятин йўқотишга олиб келувчи марказий асаб тизимининг касалликлари орасида иккинчи ўринни эгаллайди (В.В.Захаров, 2016) ва тарқалган психологик бузилишлардан бири бўлиб ҳисобланади (М.Ю.Дробижев, Е.А.Макух, А.И.Дзантиева, 2017). Когнитив бузилишларнинг имкони қадар эрта аниқланишининг мақсадга мувофиқлиги шубҳа уйғотмайди, чунки мос бўлган даволашни ўз вақтида белгиланиши цереброваскуляар касалликлар башоратини сезиларли яхшилашга имкон беради (Н.Н. Яхно, 2013). Когнитив бузилишларга олиб келувчи барча неврологик касалликларни патогенетик даволашгача бўлган эрта клиник давридаги кўринишларини билишга эътибор қаратиш лозим. Шу билан боғлиқ ҳолда когнитив бузилишларнинг мавжудлигини, шунингдек уларнинг тавсифи ва генезини имкон даражасида эрта аниқлаш зарурдир (В.В.Захаров, И.Ю.Савушкин, 2011). Бош мия қон томирлари шикастланиши кекса ёшли шахслардаги когнитив бузилишларнинг энг кўп учровчи сабаби бўлиб ҳисобланади; сурункали

етишмовчиликда когнитив функциялар ҳолати бош мия шикастланишини намоён бўлиши билан корреляцион таҳлил қилинади (Е.А.Антипенко, 2016).

Ўзбекистонда турли касалликларнинг тарқалиши ва олдини олиш, аҳоли ўртасида ўлим ҳолатларини бартараф этиш бўйича тиббий хизматлар кўрсатишга қаратилган бир қатор чора-тадбирлар ишлаб чиқилган (Б.М.Маматқулов, 2017); инсультнинг клиник-эпидемиологик тавсифи баҳоланган (Н.М.Алиханова, 2018), бош мияда қон айланишнинг ўткир бузилиши (БМҚЎБ)ни ўтказган беморларда ўртача когнитив бузилишлар ҳолати асосланган (Д.К.Хайдарова, 2016), аммо инсультдан кейинги ногиронлик, реабилитация, касалликнинг деменция олди ва деменция касаллигини ташхислашни ҳамда даволашни яхшилаш аспекти етарлича ёритиб берилмаган.

Ўзбекистонда инсульт касаллигининг олдини олиш ва уни даволашда кўпгина қўлга киритилган ютуқларга қарамадан, айрим масалалар тадқиқот доирасидан ташқарида қолмоқда. Жумладан, инсультдан кейинги деменцияли беморларни ташхислаш муаммоси етарли даражада ўрганилмаган, когнитив етишмовчилик ривожланишининг олдини олиш мақсадида даволаш усуллари ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқотлар режаси бўйича «Бош мияда қон айланишини ўткир бузилишининг ишемик ва геморрагик инсультларни олдини олиш ва замонавий даволаш усуллари ишлаб чиқиш» (2016-2019 йиллар) мавзусидаги инновацион лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади инсультдан кейинги деменциянинг клиник, нейрофизиологик, нейроиммунологик ўзига хослигини ва даволаш тактикасини тизимга солиш ва даволаш усуллари такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

БМҚАЎБ ишемик инсультдан кейинги эрта ва кечки тикланиш даврида касалликдан кейинги деменциянинг клиник-неврологик ўзига хосликларини баҳолаш;

инсультнинг эрта ва кечки тикланиш даврида неврологик нейropsихологик тестлар натижаларини таҳлил қилиш йўли билан когнитив фаолиятини белгилаш;

ишемик инсультнинг асоратидан кейинги деменциянинг эрта ва кечки тикланиш даврида беморларда МРТ ва МРТ-трактография хулосалари натижасида касалликнинг хусусиятларни аниқлаш;

инсультнинг эрта ва кечки тикланиш даврида беморларда клиник-нейроиммунологик тадқиқотларни ўрганиш;

КЧП-Р300 маълумотларини таҳлил қилиш усули билан когнитив бузилишларнинг миқдорий тавсифини таҳлил этиш;

когнитив бузилишларининг коррекциясида Neurofeedback дастурини

қўллаган ҳолда дори воситали ва дори воситасиз даволаш усулларини такомиллаштириш;

клиник, нейроиммунологик ва нейрофизиологик маълумотларнинг кросс корреляцион таҳлилини ўтказиш ва унинг аҳамиятини баҳолаш;

инсультдан кейинги деменция ва уни олдини олиш бўйича ташхислаш ва даволаш тизимининг алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2016-2019 йилларда инсультдан кейинги эрта ва кечки тикланиш даврида бўлган Бухоро вилояти кўп тармоқли клиник шифохонаси ҳамда «Азизмед-Шифо» неврологик клиник касалхонасида даволанган 307 нафар бемор 4 гуруҳга: биринчи гуруҳ-30 нафар бемор, даволаш комплексида мемонтин (Алчеба томчилари) ва биологик қайтар алоқа – БҚА, (Neurofeedback) компьютер тизимли биологик бошқарув дастури. Иккинчи гуруҳ-30 нафар бемор, даволаш комплексида цитофлавин ва биологик қайтар алоқа – БҚА, (Neurofeedback) компьютер тизимли биологик бошқарув дастури; учинчи гуруҳ-30 нафар бемор, даволаш комплексида мемонтин (Алчеба томчилари) + цитофлавин дори воситаси ва биологик қайтар алоқа – БҚА (Neurofeedback) компьютер тизимли биологик бошқарув дастури; тўртинчи гуруҳни - анъанавий даволаш курси тавсия қилинган 35 нафар беморлар ташкил қилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида инсульт ташхиси белгиланган беморларда деменция ва деменциядан олдинги бузилишларнинг ривожланиш жараёнини тизимли ўрганиш мақсадида нейромедиаторларнинг асосий оқсилларига аутоантителолар: NF-200, GFAP, S100, MAO, вольтажга боғлиқ бўлган Са-канал, глутамат рецепторлари, ГАМК рецепторлари, дофамин рецепторлари, серотонин рецепторлари, Н-холин рецепторлари баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда нейропсихологик, иммунологик, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

деменция олди бузилишлари, уларнинг ривожланиши ва деменцияга ўтишини назорат қилишга имкон берувчи, ҳаракатдаги чекланишлар ва неврологик етишмовчилик мавжудлиги фонида инсультдан кейинги эрта тикланиш даврида 60,6% беморларда когнитив бузилишлар, деменция олди бузилишлари 35,5%, деменция ҳолати 25,1% беморларда кузатилиб, нейропсихологик, нейровизуализацион ва иммунологик кўрсаткичлар орасидаги корреляцион боғлиқлиги асосланган;

иммунологик кўрсаткичлар нерв тўқималари оқсиллари NF200, GFAP, S100 оқсилларига антителоларнинг зардоб даражасини ва глутамат нейромедиатрлари, ГАМК, дофамин, серотонин, холин ва вольтажга боғлиқ бўлган Са-каналли миқдорини инсульт билан хасталанган беморларда ортиши деменция олди бузилишлари ва деменцияни ривожланишида башоратли мезон бўлиб, дори воситаларига жавоб параметрларининг башоратли аҳамияти асосланган;

инсультдан кейинги деменциянинг шаклланишида бевосита таъсир кўрсатадиган МРТ-трактография доирасида фракцион анизотропия ва Р300

акустик когнитив чақирган патенциалларнинг кўрсаткичларини маълум ўзгариш поттернлари мавжуд бўлиши ҳамда мувозанатининг бузилиш тартиби исботланган;

нейропротекция ва компютер тизими таркибидаги биологик қайтар алоқа терапиясида инсультдан кейинги деменциянинг айрим таркибий қисмлари ижобий динамикаси аниқланган;

инсультдан кейинги когнитив бузилишлар кўрсаткичлари бўйича мемонтнинг самарадорлиги ва дори воситаси таъсирнинг когнитив етишмовчиликда ҳамда касаллик ривожланиши ва томир деменциясига ўтишнинг пасайиши механизми исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

инсульт билан хасталанган беморларда оқсиллар ва нейромедиаторларга қарши антителолар иммун тизими фаолиятини кучайтирувчи индексининг тарқалиш шакллари ушбу гуруҳ беморларининг инсультдан кейинги деменцияни ривожланиш патогенезининг молекуляр механизмлари нуқтаи назаридан ушбу гуруҳда бир хилда эмаслиги баҳоланган;

деменция олди бузилишларни ташхислаш ва даволаш ҳамда уларни томирли деменцияга ўтишининг олдини олиш алгоритми ишлаб чиқилган;

когнитив етишмовчиликда клиник-нейровизуализацион паралеллар асосланган;

MPT билан бир қаторда инсультдан кейинги деменцияни шаклланишига таъсир этувчи, бош миянинг муҳим бўлимларидаги тузилмавий-морфологик ўзгаришларнинг мавжудлигини баҳоланган.

MPT-трактография доирасида фракцион анизотропия кўрсаткичларига тавсиф берилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, нейропсихологик, иммунологик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларига асосланилганлиги, инсультдан кейинги деменциянинг клиник-нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш натижалари халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, инсультдан кейинги деменциянинг шаклланиши кўп омилли жараён бўлиб ҳисобланади. Бунда касалликнинг ўзи кенг қамровли клиник кўринишларга эга бўлиб, уларнинг патогенезида клиник, нейрофизиологик, тузилмавий-морфологик ва иммунологик ўзгаришларнинг турғун ўзаро алоқаси, шуннингдек, когнитив бузилишларнинг ривожланиш режасида энг нохуш башорат ва уларнинг инсультдан кейинги деменцияга ўтиши инсультдан кейинги эрта даврдаги беморларда ташхислаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти S100, GFAP, MAO, NF-200

оксилларига антителоларнинг зардоб даражасини ва глутамат нейро-медиатрлари, ГАМК, дофамин, серотонин, холин ва вольтажга боғлиқ бўлган Са-каналли микдорини инсулт билан оғриган беморларда ортиши деминция олди бузилишлари ва деменциянинг ривожланишида башоратли мезон бўлиши асосланган. Шунингдек, дори воситалари қўлланилганда жавоб параметрларининг башоратли аҳамиятини тизимлаштирилган ҳолда инсултдан кейинги эрта тикланиш даврида когнитив етишмовчиликни даволаш усуллари такомиллаштирилди. Бу билан томирли деменцияга ўтишнинг олдини олишга, шунингдек, даволаш учун бўладиган иқтисодий сарф-харажатларини қисқартиришга эришилгани изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Инсултдан кейинги деменциянинг клиник-нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш бўйича олинган илмий тадқиқотлар асосида қуйидагилар ишлаб чиқилди в амалиётга жорий этилди:

«Бош миянинг сурункали қон-томир касалликларида ўртача когнитив бузилишларни ташхислаш усули» бўйича Ўзбекистон Республикасининг ихтиро патенти олинган (№IAP 20140196). Ушбу усул бош миянинг сурункали қон-томир касалликларида ўртача когнитив бузилишларни ташхислашга имкон берган;

«Neurofeedbackни қўллаш ёрдамида когнитив бузилишларни коррекция қилиш усуллари» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 10 октябрдаги 8н-д/219-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома даволашнинг иқтисодий, тиббий ва ижтимоий самарадорлигини оширишга, беморларни даволашда кам сарф-харажатни талаб этадиган ва инсултдан кейинги деменциянинг ривожланиш хавфини 1,5 мартага қисқартиришга ҳамда беморлари ҳаёт сифатини яхшиланиш имкон берган;

«Инсултнинг эрта тикланиш даврида томирли когнитив бузилишларни даволашнинг оптималлаштирилган усуллари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 10 октябрдаги 8н-д/219-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома инсултдан кейинги деменциянинг ривожланиш хавфини 1,5 мартага пасайтириш ҳамда даволашда сарф-харажатлар микдорини қисқартириб, беморларининг ҳаёт сифатини 1,8 мартага яхшилаш имконини берган.

«Инсултнинг эрта тикланиш даврида деменцияни ташхислаш усуллари» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 10 октябрдаги 8н-д/219-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома инсултдан кейинги даврида деменция олди бузилишлари кузатилган беморларда ушбу ҳолатнинг ривожланиши ва беморларнинг эрта ногиронлигининг олдини олиш тактикаси ва амалиётда қўллашга тавсия этилган.

инсултдан кейинги деменциянинг клиник нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш соҳаси амалиётига, жумладан, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт клиник касалхонаси, Бухоро давлат

тиббиёт бирлашмаси, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали, Тошкент тиббиёт академиясининг 3-клиникаси, Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббёт марказининг клиник амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 13 декабрдаги 8н-з/233-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши орқали беморларнинг инсултдан кейинги даврида жисмоний ва рухий мослаша олмаслигини 1,3 мартага пасайтириш, уларнинг ижтимоий фаоллик даражасини 1,6 мартага ортишига, кейинги деменциянинг ривожланиш хавфини 1,5 мартага пасайтиришга ҳамда беморлари ҳаёти сифатининг 1,8 мартага яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 14 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 5 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 29 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 206 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация структураси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Инсултдан кейинги деменциянинг клиник-нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш»** деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда инсулт касаллигининг этиологияси, патогенези, ташхислаш ва даволаш ва профилактика усулларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган аспекти белгиланган.

Диссертациянинг **«Инсултдан кейинги деменциянинг клиник-нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида мазкур тадқиқотда

қўлланилган материаллар ва усуллар тавсифланган. Беморларни кузатиш ва даволаш курсларини олиб бориш 2016 -2018 йилларда Бухоро вилояти кўп тармоқли клиникасининг неврология бўлимида ва «Азизмед-Шифо» неврологик, клиник касалхонасида ўтказилди. Жами 307 нафар инсультдан кейинги эрта тикланиш давридаги беморлар текширилиб, улардан 109 нафарини (35,5%) когнитив бузилишлар ва 77 нафарини (25,1%) турли оғирлик даражасидаги томирлар деменцияси бўлган беморлар ташкил этди. Эркаклар 59,0 %ни, аёллар эса 41,0 %ни, эркакларнинг ўртача ёши - $65,3 \pm 7,63$ ни, аёллар эса $76,3 \pm 6,17$ ёшни ташкил этди. Томирлар деменцияси ва унинг клиник шакллари ташхислашда умумқабул қилинган мезонлар қўлланилди. «Томирлар деменцияси ташхиси ХКТ-10 (1993) мезонларига мос ҳолда, F01 – томирлар деменцияси рубрикаси остида ўрнатилди. Томирлар деменцияси типлари ости талабларига мос ҳолда клиник шаклларнинг ташхиси ўтказилди. Беморларни клиник текширишда соматик ва неврологик статусни ўз таркибига олган ҳолатнинг оғирлиги, инсультдан кейинги деменцияли беморларда неврологик етишмовчилик ўчоқларини намоён бўлишини объективлаштириш учун Саломатлик миллий институтининг инсульт шкаласи (NIHSS)ни қўлладик. Деменцияли беморларда когнитив бузилишларни объективлаштириш учун психометрик шкалаларни қўллаш билан майда қисмларгача нейрпсихологик текширишлар: пешона дисфункция батареяси, когнитив фаолиятни баҳолашнинг монреал шкаласи (MoCA), неврологик етишмовчилик тести, инсультнинг оғирлик NIH-NINDS (National Institute of Health –National Institute of Neurological Disorders and Stroke), Бартель ва Рэнкеннинг шкаласи кундалик ҳаёт фаолият шкаласи ўтказилди. Тадқиқотнинг нейровизуализацияси кузатишларни бошланишидан олдин, деменцияли барча беморларда бош миянинг магнит-резонанс томографияси, шунингдек кузатишлар бошлангунгача бўлган 12 ой давомида бажарилган МРТ натижалари ҳисобга олинди.

Барча кузатилган беморларнинг қон зардоби намуналарида, шунингдек клиник соғлом шахслар қон намуналарида, нерв тўқималари оқсиллари NF200, GFAP, S100, MAO, В-зав, Са-канал, Хол-Р, Глу-Р, ГАМК-Р, DA-Р, Сер-Р, ДНК, Б2, ГП га қаратилган (назорат гуруҳи– $n=16$) IgG синфи нейротроп аутоантителоларининг зардоб иммунореактивлигини миқдорий аниқлаш ўтказилди. Моддалар миқдорини аниқлаш Полетаева А.Б. (1988; 1995; 2007) усули бўйича ЭЛИ-Н-Тест ва «Иммункулус» МИЦ (Россия) ишлаб чиқарган шу номли тест-жамланма, қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил ўтказишнинг стандарт муолажаси ёрдамида ўтказилди.

Инсульт оқибатларини тикланишида ОО «Компьютер тизимли биологик бошқарув дастури» томонидан ишлаб чиқилган «БОС-ЛАБ» аппарат-дастур комплекси қўлланилди. Қайта тикланиш жараёнини даволовчи шифокор масофадан туриб бошқаради: ҳар бир машғулотдан сўнг чизмалар ва диаграмма кўринишидаги физиологик параметрларнинг қайд этилган барча маълумотлари «МИЦАР-БОС» махсус дастури ёрдамида баҳоланади. Ушбу маълумотлар асосида шифокор юкламани тўғирлаб боради, зарурат бўлганда эса бемор томонидан тузатиш амалга оширилади.

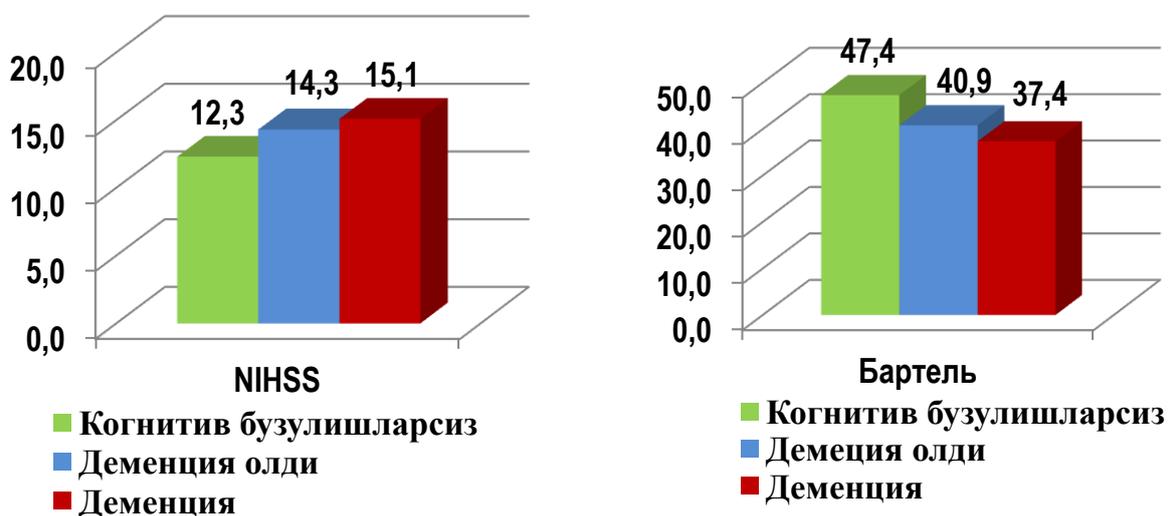
Даволаш динамикаси инсультдан кейинги тикланиш даврида бўлган 125 нафар беморда баҳоланди. Ўтказилган даволаш типига боғлиқ ҳолда беморлар 4 гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ-30 нафар бемор, 40 кун давомида цитопротектор Цитофавин ва Neurofeedback билан икки босқичли даволаш қабул қилган беморлар; бунда 10, 0 мл цитофлавин дори воситасини 5%ли 200,0 мл ли глюкозада суюлтирилди ва 10 кун давомида томчилаб томир ичига юборилди, сўнгра 30 кун давомида кунига 2 марта 2 таблеткадан цитофловин буюрилди. 2 гуруҳ-30 нафар бемор, мемонтин (Алчеба томчилари) ва Neurofeedback дори воситаларини 30 кун давомида икки босқичда қабул қилган гуруҳ. Кунлик энг юқори миқдор 40 мг.ни ташкил этади. Ножўя самара ҳавфини камайтириш мақсадида ушлаб турувчи дозага эришиш учун дастлабки 3 ҳафта давомида титрлашни оширишни 5 мг.гача қуйидаги ҳолатда амалга оширилади: даволашнинг биринчи ҳафтаси давомида (1-7 кунлар), 5 мг/кун миқдорда (10 томчидан) 7 кун давомида; иккинчи ҳафтаси давомида (8-14 кунлар), 10 мг/кун миқдорда (20 томчидан) 7 кун давомида; учинчи ҳафтаси давомида (15-21 кунлар), 15 мг/кун миқдорда (30 томчидан) 7 кун давомида; тўртинчи ҳафтаси давомида, 20 мг/кун миқдорда (40 томчидан) буюрилади. 3 гуруҳни ҳам Алчиба, Цитофловин ва Neurofeedback ни комплекс ҳолда қабул қилган 30 нафар бемор ташкил этди (30 нафар бемор); 4 гуруҳга даволашнинг базис усули қўлланилган 35 нафар беморлар киритилди. Беморлар гуруҳи ўзаро таққосланиб, кузатишлар 36 ой олиб борилди.

Статистик кўрсаткичлар ишончилигини баҳолаш учун тўртта асосий даража қабул қилинди: юқори- $P < 0,001$, ўрта - $P < 0,010$, паст (чегарадаги) - $P < 0,050$, сезиларсиз (ишончли эмас)- $P > 0,050$. Корреляцион алоқани аниқлаш учун Кэнделл усули қўлланилди, баҳолаш эса унинг (белгининг) абсолютга йўналганлигини ҳисобга олиб ўтказилди.

Диссертациянинг «**Инсультдан кейинги деменцияли шахсларда ишемик инсультнинг параклиник ва клиник неврологик ўзига хосликлари**» деб номланган учинчи бобида клиник ва инструментал текшириш усуллари натижаларига тавсиф берилган. Ишемик инсультдан кейинги даврида деменция ва деменция олди бузилишлари бўлган беморларда касалхонага келиб тушган вақтида олиб борилган кузатишлар натижасида бош миядаги умумий бузилишлари 80,8%; мияча етишмовчилиги 81,8%; гемипарез—65,2%; нутқ бузилиши-59,7% ҳолатда намоён бўлади. Когнитив етишмовчиликда ИИли беморларда олиб борилган нейропсихологик тадқиқотлар натижасида аниқландики, маиший мослашишининг энг паст даражаси (Бартель шкаласи бўйича) ва инсульт оғирлигининг юқори даражаси (NIH-NINDS шкаласи бўйича) деменция ва деменция олди бузилишлари кузатиладиган беморларда аниқланади (1-расм).

Рэнкин шкаласи бўйича баҳоланган инсульт якунининг оғирлигида кўрсаткичлар инсультдан кейинги беморлардаги деменция ва когнитив бузилишларнинг мавжудлигига боғлиқ ҳолда ўзига хос фарқ эга бўлди, деменцияли беморларда бу кўрсаткичлар когнитив бузилишли ва бузилишсиз беморларга нисбатан ишончли равишда юқори бўлди

Миянинг пешона пўстлоқ ости бўлимлари функциялари ҳолатини акс эттирувчи FAV шкаласи бўйича кўрув-бўшлиқ жараёнларини, чакка бўлимнинг медиобазал функцияларини тавсифловчи вазифаларни бажаришдаги, шунингдек, деменцияда намоён бўлиши қайд этилган бош мия пўстлоқ ости–пешона боғламларининг қизиқишида мос келмаслик қайд этилган.



1-расм. Деменция ва деменция олди бузилишлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда текширилган беморларда NIH-NINDS Бартель шкаласининг кўрсаткичлари

MoCA тестида когнитив бузилишларсиз бўлган инсультдан кейинги беморлар гуруҳида бош мия соҳасини стимуллаш билан тўғридан-тўғри боғлиқ бўлмаган хотира ва диққат субшкаллари бўйича яхши натижаларга эришилди, деменцияда эса бу кўрсаткичлар ёмонлашганлиги аниқланди. Шундай қилиб, кундалик фаолиятдаги чекланишлар ва неврологик етишмовчилик мавжудлиги фонидан инсультдан кейинги эрта тикланиш даврида 60,6% беморларда когнитив бузилишлар ўз ўрнига эга бўлди, деменция олди бузилишлари кўринишида эса 35,5% ва деменция ҳолати 25,1% беморларда кузатилди. Ҳар икки гуруҳдаги 172 нафар беморда ультра товушли доплерография (УТДГ) ўтказилди, улардан когнитив бузилишларсиз ишемик инсультли (ИИ)ли 87 нафар бемор ва 85 нафар бемор ИИли деменция олди ва деменцияли беморлардир. ИИли беморларда интракраниал магистрал қон томирларидан ошмиш белгилари, кичик калибрли артериялар вазоспазмнинг билвосита белгилари билан томир деворлари эластиклигини пасайиши, турли даражада намоён бўлган стеноз жараёнлари аниқланди, бу эса бош мия қон айланиши бузилишини тавсифловчи белги бўлиб ҳисобланади. 10 нафар (33,4%) беморда стенозланиш даражаси критик белгиларга етди. Мазкур гуруҳ беморларида Пурсло индексининг (40%гача ортиши) ва Гослинг индексининг (70%дан кўп) бўлиши статистик жиҳатдан ишончлилиги ортди, бу қон оқими ва периферик қаршиликни ва брахицефалик ўзак регидлигини ошганлигидан гувоҳлик беради. ИИли 77 нафар беморда МРТ текширувида,

ишемик ўчоқлар когнитив бузилишларсиз субкортикал 22 (71,0%), перивентрикуляр - 9 (29,0%), деменция олди ва деменцияли беморлар орасида мос ҳолда - 18 (39,1%) ва 28 (60,9%) ҳолатда учради. Базал ядроларда ўчоқларнинг мавжудлиги: 21 нафар (67,7%) когнитив бузилишларсиз бўлган беморларда базал ядролар проекциясида ўчоқлар мавжудлиги, 10 нафар (32,3%) беморда эса ўчоқлар аниқланмади. 14 нафар (30,4%) деменция ва деменция олди бузилишлари бўлган беморларда базал ядроларда ўчоқлар кузатилди, 32 нафарида (69,6%) аниқланмади. Деменция ва деменция олди бузилишлари бўлган беморларда: якка ўчоқлар -14 нафар (30,4%), ўртача - 21 нафар (45,7%), кўп сонли - 11 нафар (23,9%) ҳолатларда кузатилди. Натижалар ишончли эмас, яъни ўчоқлар сони бўйича фарқлар аниқланмади. Майда ўчоқлар когнитив бузилишларсиз бўлган 13 нафар (41,9%) ва деменция ва деменция олди бузилишлари бўлган 34 нафар (73,9%) беморда кузатилди ($P<0,01$). Йирик ўчоқлар мос равишда - 18 (58,1%) ва 12 (26,1%) аниқланди ($P<0,01$). Нейровизуализация жараёнида биз T2 режимида лейкоариознинг умумий майдонини ҳисоблаб, когнитив бузилишларсиз бўлган беморларда $8,6\pm 1,2$ см², деменция олди ва деменция бузилишли беморларда эса $-3,5\pm 0,5$ см² ($P<0,001$). Когнитив бузилишларсиз ИИли беморларнинг 12 нафарида (38,7%) лейкоариознинг маҳаллийлиги 19 (61,3%) эса бир-бирига кўшилувчи диффуз ҳолатда кузатилди. Деменция ва деменция олди бузилишлари бўлган ва ИИли беморларнинг 8 нафарида (17,4%) лейкоариоз ўчоқлари аниқланмади, 31 нафарида (67,4%) да эса у маҳаллий ($P<0,05$), 7 нафарида (15,2%) бир-бирига кўшилиб кетувчи диффуз ҳолатда кузатилди ($P<0,001$). Деменция ва деменция олди бузилишлари бўлган ИИли 18 нафар (39,1%) беморларда лейкоариознинг ёнбош жойлашуви қайд этилди ($P<0,01$). 11 нафар (23,9%) беморда ўчоқлар олдинги жойлашувда аниқланган ($P<0,01$), 9 нафарида (19,6%) орқа соҳада жойлашган. Юқорида кўрсатилганидек, 8 нафар (17,4%) беморда лейкоариоз учрамади ($P<0,01$). Биз, ИИли 60 нафар асосий ва назорат гуруҳидаги беморларни ўргандик. Когнитив бузилишларсиз ИИли беморларда фракцион анизотропиенни ўзгаришини таҳлили, пасайган анизотропия билан соҳаларни махсус тақсимланишини, ушбу гуруҳ беморларида ички капсуланинг олд соҳасида, пешона бўлмаларининг оқ моддасида, қадоқсимон танада ва базал ядроларида (таламус, қора субстанция) анизотропиянинг пасайиши аниқланди.

Жами 60 нафар текширилганларнинг 51 нафарида (85%) анизотропия фракциясининг экстрапирамидал тизим ўтказувчи йўллари ва ҳаракат тизими ўтказувчи йўллари бўйича пасайиши ва сезги тизимининг ўтказувчи йўлларидаги аналогик ўзгаришлар қайд этилмади.

Биз, пешона бўлагининг оқ моддасида, қадоқсимон тана проекциясида, базал ядролардаги фракцион анизотропия кўрсаткичларида фарқлар аниқланмадик, бунда анизотропия коэффицентининг пасайиши деменция ва деменция олди бузилишлари бўлган беморларда юқори бўлди. Кўрсатилган соҳаларда оқ модда ўзгаришини яққол намоён бўлган даражасини аниқлаш учун фракцион анизотропия коэффиценти ўрганилди. Натижалар 1-жадвалда келтирилган.

Деменциянинг ривожланишига боғлиқ ҳолда когнитив бузилишларсиз ИИли беморларда фракцион анизотропия кўрсаткичларини қиёсий таҳлили

Бош мия бўлимлари	Когнитив бузилишсиз ИИли беморлар (n=34)	Деминация олди ва деминацияси бузилишларсиз ИИли беморлар(n=26)	Назоратгурухи (n=10)
Бош мия пешона қисми олдинги бўлагининг оқ моддаси	0,416±0,012*	0,412±0,011*	0,453±0,012
Қадоқсимон тана	0,738±0,014	0,644±0,051**	0,788±0,021
Ярим овал марказ	0,467±0,072	0,358±0,027*	0,476±0,050
Пастки бўйлама тутам	0,449±0,048	0,447±0,039	0,451±0,038
Таламус	0,309±0,041	0,305±0,064	0,312±0,021

Изоҳ: * - фарқлар когнитив бузилишларсиз гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01)

1-жадвалдан кўришиб турибдики, деменция ва деменция олди бузилишлари бўлган ҳамда ИИли беморлар гуруҳида пешона бўлагининг оқ моддасида, яримовал марказда, қадоқсимон танада ва таламусда фракцион анизотропия кўрсаткичларининг янада яққол пасайиши кузатилди (ўрта пешона эгрилигидан ўтувчи, тола проекцияларига асосий урғу берилиши билан). Бошқа соҳаларга кўра, фоиз бўйича юқори (9,1 %дан то 8,1 %гача мос ҳолда) фоизларда намоён бўлган пешона бўлаги ва қадоқсимон тананинг оқ моддасида аниқланган фракцион анизотропия коэффициентининг бошқа соҳалардагига нисбатан пасайиши мазкур тузилмаларда нейродегенератив жараённинг ривожланиш хавфидан далолат беради. Бу эса аксарият муаллифларнинг маълумотлари бўйича турли генезли деменциянинг патогенезида асосий бўлган ҳисобланади.

Нейропсихологик статус шкаласи ва фракцион анизотропия коэффициент кўрсаткичларини баҳолашни ўзаро таққослашда улар ўртасида статистик аҳамиятли корреляция аниқланди. Боғлиқликнинг кучли тескари алоқаси барча нейропсихологик тестлар бўйича ИИли беморлар орасида ва бош мия пешона бўлагидаги оқ моддасида фракцион анизотропиянинг пасайиши аниқланди, бу айниқса деменция ва деменция олди бузилишлари мавжуд бўлган беморларда кузатилди. Кучсиз корреляцион тескари боғлиқлик когнитив етишмовчилик мавжудлигига боғлиқ бўлмаган ҳолда, бош мия яримовал марказида фракцион анизотропия кўрсаткичларини пасайиши билан ўрганилди. Бош миянинг бошқа бўлимларига нисбатдан, фоиз даражаси бўйича юқори бўлган (5,2%дан то 5,9%гача мос ҳолда) нисбатда намоён бўлган пешона бўлаги ва қадоқсимон танадаги оқ моддада аниқланган анизотропиянинг фракцион коэффициентини пасайиши, ушбу тузилмаларда нейродегенератив жараёнларни ривожланиш хавфи борлигидан

дарак беради.

КЧП кўрсаткичларининг таҳлилида меъёр билан солиштирилганда ЛП КЧПни статистик ишончли узайишни қайд этди, бу нейродинамик бузилишларни нейрпсихологик тадқиқ қилишни аниқлаш билан корреляция қилинади. Когнитив етишмовчиликсиз ИИли беморлари N200 пик параметрлари бўйича меъёридан фарқ қилади (вербал стимуляцияда бошнинг тепа бўлимларидаги N200 пик амплитудаларининг ва новербал стимуляциянинг пешона бўлимларида янада юқори белгилари қайд этилди). когнитив бузилишларсиз ИИли беморлардаги вербал стимуляцияда бошнинг тепа бўлимларидаги N200 пик амплитудасини янада юқори белгиларини меъёр билан солиштириб нейрпсихологик маълумотлар билан комплекс ҳолда баҳолаш керак. Мазкур ҳолатда N200 пик амплитудасини ошиштирилган стимулни тан олиш жараёнларини бузилиш белгиси бўлиб, уни хотирада намуна билан қиёслаш, ушбу гуруҳ беморларида хотирани бирламчи тавсифланувчи бузилиши билан бирга келади. Когнитив бузилишларсиз бўлган беморларда вербал когнитив вазифаларни мураккаблашишида N200 пикининг ЛП таҳлили кўрсатдики, N200 пикининг ЛПси деменция ва деменция олди бузилишларида ўзгаришсиз ҳолда қолди. Балки, когнитив ўзгаришларсиз ИИли беморларда когнитив жараёнларни нейродинамик таркибий қисми ва фикрлаш операцияларининг тезлиги деменция ва деменция олди бузилишлари бўлган беморларга нисбатан солиштирилганда кам даражада азият чекади. Когнитив етишмовчиликсиз беморлар гуруҳидаги деменция бузилишлари ва ИИли беморлардан фарқли равишда P300 амплитудасининг бир текис тақсимланиши қайд этилди.

Мураккаб оғзаки тестда вербал когнитив етишмовчилиги бўлмаган беморларда МП 3, P300 чўққиси кузатилган. Бир томондан, бу ҳақиқат босқичли жараённинг намоиши бўлиши мумкин (аксарият ҳолларда АД фронтал бўлаклари патологик жараёнга миянинг бошқа қисмларига қараганда кечроқ киради ва когнитив бузилишнинг ривожланиш босқичида миянинг фронтал қисмларида МП3 нинг сақланиб қолиши мумкин). Бошқа томондан, P300 чўққиси фронтал соҳаси амплитудасининг ортиши такрорий стимулни таниб олиш билан боғлиқ бўлган бузилишларни ва натижада яшаш жойи ҳодисасининг бузилишини акс эттириши мумкин.

Деменция ва деменция олди бузилишларида КВПнинг яширин даврларида кўпайиш қайд этилди, бу нейрпсихологик тадқиқотлар давомида аниқланган нейродинамик касалликларга тўғри келади. Корреляцион таҳлил олиб бориш шуни кўрсатдики, когнитив номуносиблик билан ИИ бўлган беморларда нейрпсихологик тестларнинг барча кўрсаткичлари ва N200 ва P300 кўрсаткичлари билан корреляциялар кузатилди. Энг аниқ корреляцион алоқалар инсултдан олдинги ва деменция билан оғриган беморларда кузатилган. Гуруҳлар орасидаги аниқланган фарқлар субдоминант ва доминант бош мия ярим шарларини ўз ичига олган ИИ билан оғриган беморларда, эҳтимол, нейродегенератив жараённинг параллел ривожланиши мумкинлигини тасдиқлайди.

Диссертациянинг «Ишемик инсулт билан хасталанган бемор-

ларнинг нейроиммунологик кўрсаткичлари» деб номланган тўртинчи бобида инсультдан кейинги деменция ривожланишининг таъсири тасвирланган. Тадқиқотлар клиник жиҳатдан соғлом одамларда (назорат гуруҳи) белгиланган кўрсаткичлар қўйидагича тақсимланди: ААТ S100 – $77,5 \pm 7,6$ ш.б., ААТ GFAP – $57,9 \pm 5,7$ ш.б., ААТ NF-200 – $72,9 \pm 7,1$ ш.б., ААТ миелиннинг асосий оқсили – (MAO) – $58,8 \pm 5,5$ ш.б. Иммунологик тадқиқот натижаларини баҳолаганда, беморларнинг иккала гуруҳи ҳам назорат гуруҳидан ўрганилган иммунологик параметрларнинг даражаси ва ўзгарувчанлик даражаси бўйича фарқ қилишлари аниқланди. Бундан ташқари, иммунитетнинг бузилиши табиати когнитив етишмовчиликнинг мавжудлигига бевосита боғлиқ эди. 1- ва 2-гуруҳ беморларининг кўрсаткичларини «ички стандарт зардоб» маълумотлари билан таққослаганда, барча аниқланган нейроспецифик оқсилларга нисбатан аутоантитаначаларнинг даражалари сезиларли даражада ошганлиги аниқланди. Ўрганилаётган аутоантитело – (ААТ)энг юқори даражаси S100 дан иккала гуруҳда ҳам энг юқори бўлди, 1-гуруҳ беморларида бу кўрсаткич ўртачада 1,6 баравар ($P < 0,01$), 2-гуруҳ беморларда 1,9 мартага ($P < 0,05$) ошди. Бир вақтнинг ўзида 2-гуруҳда ААТ маълумотларининг 1-гуруҳ билан таққослаганда сезиларли ўсиши кузатилди ($150,3 \pm 11,8$ ш.б.га аналогик тартибда $124,1 \pm 4,6$ ш.б., $P < 0,05$). NF200 оқилининг ААТ даражасини таҳлил қилиш иккала гуруҳдаги беморларда ҳам титрларнинг сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди (1-гуруҳда ўртача 1,7 марта ва 2-гуруҳда мос равишда 1,3 марта ($P < 0,05$)). Шу билан бирга, 1-гуруҳ беморларида NF200да ААТнинг даражаси сезиларли даражада устунлиги кузатилди ($121,8 \pm 8,2$ ш.б.2 гуруҳга нисбатан $97,6 \pm 8,9$ ш.б., $P < 0,05$). Нейроспецифик MAO оқилига ААТ зардобининг даражаси иккала гуруҳдаги «ички стандарт зардоб» кўрсаткичларидан сезиларли даражада ошди (1-гуруҳдаги беморларда ўртача 1,7 марта ($P < 0,01$)) ва 2-гуруҳ беморларида мос равишда 1,3 марта), ($P < 0,05$)), бир вақтнинг ўзида 1-гуруҳ беморларида 2-гуруҳ беморларига нисбатан ўртача кўрсаткичдан 1,3 баравар кўп ($78,8 \pm 7$ ш.б.га нисбатан $102,4 \pm 8,0$ куб, ш.б., ($P < 0,01$)). GFAPдаги ААТ зардобининг даражаси ААТ дан MAO даражасига тенг бўлиб, 1-гуруҳ беморларида $102,5 \pm 8,3$ ш.б., 2-гуруҳ беморларида $80,4 \pm 7,2$ ш.б. ташкил этиб, назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан мос равишда ўртача 1,8 ($P < 0,01$) ва 1,4 марта ($P < 0,05$) мос равишда ошган. Гуруҳлар ўртасидаги таққослама таҳлил, шунингдек, 1-гуруҳ беморларида ААТ 2-гуруҳга нисбатан 1,3 баравар ($P < 0,05$) ошган. Шунини таъкидлаш жоизки, GFAP индивидуал астроцитлар ва умуман марказий асаб тизимининг нормал ишлашини таъминлашда асосий ўрин эгаллайди. Унинг таркибини ўзгартириш асаб тизими касалликларида клиник аҳамиятга эга.

Глутамат, ГАМК, дофамин, серотонин, холин ва кучланиш даражасига боғлиқ бўлган волтажга боғлиқ бўлган Са-каналининг ўзига хос антигенларининг миқдор даражасини ўрганиш натижалари назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар қўйидагича тақсимланганлигини кўрсатди: ААТ GLU – $57,2 \pm 4,9$ ш.б., ААТ GABA – $45,4 \pm 4,9$ ш.б., ААТ DA – $46,9 \pm 4,9$ ш.б., ААТ SER

– 56,2±4,6 ш.б., ААТСНЛ - 33,9±3,3 ш.б., ААТ волтажга боғлиқ бўлган Са-каналнинг ўзига хос антигеномининг боғлиқлиги - 45,9±4,2 ш.б. Иммунологик тадқиқот натижаларини баҳолаганда, беморларнинг иккала гуруҳи ҳам назорат гуруҳидан ўрганилган иммунологик параметрларнинг даражаси ва ўзгарувчанлик даражаси бўйича фарқ қилишлари аниқланди. Бундан ташқари, нейротроп оқсилларга нисбатан ААТ ҳолатида бўлганидек, иммунитет бузилишининг табиати бевосита инсультдан кейинги деменциянинг мавжудлигига боғлиқ (2-жадвал).

2-жадвал

Инсультдан кейинги деменцияда ИИ беморларда нейромедиаторлар зардоб антитаначаларининг даражаси

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ (n=35)	2 гуруҳ (n=39)	назорат (n=16)	1 ва 2 гуруҳ	1 гуруҳ ва НГ	2 гуруҳ ва НГ
СНЛ-холин	46,7±4,9	162,9±5,3	33,9±3,3	<0,001	<0,05	<0,001
GLU-глутамат	73,8±5,3	98,1±8,8	57,2±4,9	<0,05	<0,05	<0,001
GABA- ГАМК	53,7±5,4	71,8±4,7	45,4±4,9	<0,05	>0,05	<0,001
DA-дофамин	62,6±5,0	74,4±4,2	46,9±4,9	>0,05	<0,05	<0,001
SER-серотонин	62,9±5,3	76,9±3,4	56,2±4,6	<0,05	>0,05	<0,01
В - боғлиқлик Са-каналидаги антигеном	98,5±7,0	78,6±6,4	45,9±4,2	<0,05	<0,001	<0,001

1-гуруҳ ва 2-гуруҳ беморларининг кўрсаткичларини «ички стандарт зардоб» маълумотлари билан таққослашда ААТ зардобининг иммунореактивлик даражаси индивидуал таҳлили нейротрансмиттерларнинг рецепторларига нисбатан бир томонлама ортиши аниқланди. 2-гуруҳда ушбу нейротрансмиттер учун ААТ даражаси 162,9 ± 5,3 ш.б.ни, шу билан бирга «ички стандарт зардоб» (P<0,01) қийматидан 4,8 бараварга, 1-гуруҳ беморларининг кўрсаткичлари (46,7±4,9 ш.б., P<0,05) 1 гуруҳ беморларида аналогик тартбида 3,5 мартага ошган. Беморларнинг 1-гуруҳида бу кўрсаткичлар 73,8±5,3 ва 98,5±7,0 ш.б., мос равишда «ички стандарт зардоб» кўрсаткичларидан ўртача 1,3-2 марта (P<0,05) ошиб, 2-гуруҳда 98,1±8,8 ва 78,6±6,4 ш.б. мос равишда меъерий кўрсаткичлардан ўртача 1,7-2 баравар ошганда (P<0.01). Ишончлиси, 2 гуруҳ беморларда глутаматга ААТ нафақат назорат қийматларидан, балки 1-гуруҳ беморларининг мос равишда ҳам ошиб кетди (98,1±8,8 ва 73,8±5,3 ш.б., P<0.05). Текширилган гуруҳлардаги ААТ, ГАБА, дофамин ва серотонин даражаси меъерий кўрсаткичлардан ошган. Бундан ташқари, бу ҳолда «ички стандарт зардоб» дан сезиларли фарқлар фақат инсультдан кейинги деменция билан оғриган беморларда аниқланди (ААТ GABA 71,8±4.7 ш.б., P <0.05; ААТ DA 74,4±4, 2, P <0.01; ААТ SER 76,9±3,4 ш.б., P<0,05). Когнитив етишмовчиликсиз ИИ билан текширилган беморлар-

да фақатгина ААТ дофамин нисбатан сезиларли фарқлар аниқланди ($62,6 \pm 5,0$ куб, $P < 0,05$).

Когнитив бузилиш ва антигенларнинг таркибий қисмларини асосий нейротрансмедиаторлар, хусусан GFAP, MAO билан ўзаро боғлиқлигини таҳлилда Бартель шкаласи ($r = -0,753$ ва $-0,755$) ва FAB шкаласи (P) ўртасидаги мустақкам алоқани ўрнатди. $-0,806$ ва $-0,892$), шунингдек, Ренкен шкаласи ($r = -0,736$, $-0,540$), MoCA шкаласи (мос P = $-0,679$ ва P = $-0,753$) ва NIH-NINDS шкаласи (P = $-0,568$ мос равишда = $-0,695$). ААТ даражаси билан бошқа нейротроп оксилларга нисбатан заиф корреляция ва баъзи ҳолларда у умуман йўқ. ААТ даражасининг нейротрансмиттер ретцепторлари ва 1-гуруҳли беморларда когнитив бузилишлар ўртасидаги боғлиқлиги суст. Тескари кучсиз корреляция боғлиқ бўлган канал параметрлари билан (мос равишда P = $-0,280$ ва P = $-0,285$), Ренкен шкаласи ва MoCA шкаласи билан (P = $0,294$, P = $-0,233$ ва P = $-0,311$ мос равишда) ажратишимиз мумкин. Глютамат ва Бартель синамаси (P = $-0,365$), FAB шкаласи (P = $-0,291$), Ренкен шкаласи (P = $0,264$), MoCA шкаласи (P = $-0,241$) ва NIH-NINDS шкаласи ўртасида заиф корреляция кузатилди. (P = $-0,221$). Шунга ўхшаш маълумотлар ААТнинг ГАМК ва серотонинга бўлган алоқасини таҳлил қилганда олинган. Тескари корреляциянинг энг муҳим кўрсаткичлари Бартель шкаласида қайд этилган (мос равишда P = $-0,361$ ва P = $-0,355$) ва Ренкен шкаласи (мос равишда P = $-0,322$ ва P = $-0,298$). Нейромедиаторлар ва нейропсихологик тестларнинг кўрсаткичлари юқори, ўрта ва заиф корреляцияон мавжудлик аниқланди. Когнитив бузилишнинг ААТ даражаси билан холин ва ГАМК рецепторлари билан ўзаро муносабатида аниқ маълумотлар олинган.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар молекуляр механизмлар нуқтаи назардан ИИ билан оғриган беморларнинг бир хил миллатга мос эмаслиги, инсултдан кейинги деменция сабабларининг ривожланишини кўрсатади. Хусусан, ААТни ИИ билан оғриган беморларнинг қон зардобидаги нейротроп оксиллар ва нейромедиаторларнинг рецепторларига етказиш касаллигининг ривожланишига ва когнитив соҳани даволашнинг қўшимча прогностик «иммуно-биокимёвий» мезонлари сифатида ишлатилиши мумкин.

Диссертациянинг «**Илк тиклаш даврида ишемик инсулт билан хасталанган беморларда инсултдан кейинги деменцияларни ташхис-лаш мезонлари**» деб номланган бешинчи бобида когнитив бузилишнинг босқичма-босқич ишлаб чиқилган таърифи ва когнитив бузилишлар ва деменциянинг дифференциал ташхислари келтирилган. Деменциядан олдинги бузилишлар ва деменциялар учун тавсия этилган дифференциал ташхислаш шкаласига кўра, когнитив бузилишни аниқлаш учун кунлик фаоллик белгиланади (тушкунликдан фарқли ўлароқ, у безовталанмайди, фақат энг мураккаб ҳаракатлар чекланади), нейропсихологик ҳолати баҳоланади, касаллиқнинг кечиши (ўзгарувчан: прогрессив, узок муддатли барқарорлик ва нуқсоннинг ўз-ўзидан регрессияси) ва танқид (сақланиб қолган, бузилишлар беморнинг ўзига кўпроқ тегишли). 55 ёш ва ундан юқори кишиларда деменция билан оғриган беморларнинг ёшини ва когнитив бузилишнинг энг характерли этиологик омилларини ҳисобга олган ҳолда, когнитив бузилишнинг этиологияси, сўнг кўрсаткичларга

кўра миянинг КТ ёки МРТ текшируви ўтказилади. Деменциянинг босқичма-босқич аниқланишидан фойдаланиб, инсультнинг эрта тиклашдан кейинги даврда беморларда когнитив бузилиши ташхиси характерли (ўзига хос ва аниқланадиган) белгилар мавжуд бўлганда, яъни янги ташхислаш мезонлари асосланган. Бундай ҳолда, деменция ва деменциянинг дифференциал ташхисининг ишлаб чиқилган миқёсига кўра, деменциядан олдинги касалликлар ва деменциянинг дифференциал ташхиси ўтказилади.

Шундай қилиб, когнитив бузилишларни босқичма-босқич аниқлаш ва деменция ва деменциянинг ривожланишида дифференциал ташхислаш кўламини қўллаган ҳолда характерли (аниқланган ва аниқланадиган) белгилар мавжуд бўлганда, инсультдан кейинги эрта тикланиш даврида беморларда деменциянинг бузилиши ва деменциянинг ташхиси учун тавсия этилган мезонлардан фойдаланиш, ташхис қўйишнинг аниқлигини оширди, бу инсультдан кейинги эрта тикланиш даврида когнитив бузилиши бўлган беморни бошқариш тактикасини аниқлаш, шунингдек, деменция олдинги бузилишлар ва беморларнинг эрта ногиронлигини олдини олиш ва соғлиқни сақлаш амалиётида фойдаланишга тавсия этилади.

Диссертациянинг «**Инсультдан кейинги даврда беморларда ишлаб чиқилган даволш усулининг самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган олтинчи бобида когнитив бузилишни даволаш учун таклиф қилинган усулларнинг самарадорлик кўрсаткичлари ёритилган. Даволанишдан кейинги инсультдан кейинги эрта ва кечки тикланиш даврида беморларда когнитив фаолият тўғрисидаги маълумотларни ўрганиш пайтида даволаш усулларига боғлиқ бўлган когнитив бузилишларни тикланишнинг ижобий динамикаси ёритилган. Бартель шкаласида даволанишнинг бошидаги ўртача кўрсаткич тегишли равишда гуруҳларда $22,60 \pm 1,5$, $23,1 \pm 1,2$, $22,8 \pm 1,4$ ва $22,7 \pm 1,4$ баллни ташкил этди. Даволанишдан сўнг 3 ой ўтгач, Бартель шкаласи бўйича кўрсаткичлар 1, 2 ва 3 гуруҳларда кескин ўзгарган, аммо даволанишдан кейин 4-гуруҳда кўрсаткичлар ижобий динамикага эга бўлган. Даволаниш бошида ва ундан кейинги ўртача фарқ 32,6, 34,8, 33,4 ва 12,9 баллни ташкил этди.

NIH-NINDS натижаларига кўра, фаол неврологик нуқсоннинг оғирлигини таққослаш шуни кўрсатдики, беморларда кенг ривожланган неврологик етишмовчилик даражаси кузатилди. Асосий ва назорат гуруҳдаги беморларда неврологик бузилишлар ижобий тенденцияси кузатилмоқда. Бироқ, 1, 2 ва 3-гуруҳларда у янада яққол бўлиб, даволанишдан олдин ва кейин баллар ўрта-сидаги фарқ 1-гуруҳда 12,9; 2-гуруҳда 14,6; 3-гуруҳда 15,3; бу 4-гуруҳга нисбатан 3,3 дан юқори (3,0) балл; $P < 0,05$).

Таъкидлаш жоизки, FAB шкаласи бўйича асосий гуруҳда миянинг пешона-пўстлоқ қисмлари фаолиятининг ҳолатини акс эттирувчи статистик жиҳатдан муҳим устунликка эгаллигига қарамай, реабилитацион машғулотларидан сўнг, кўрув-мекансал жараёнларни ва чакка – медиобазал қисмларининг функцияларни тавсифловчи вазифаларни бажаришда янада аниқ динамика кузатилди. Вақтинчалик бўлинишлар, шунингдек, миянинг пешона-пўстлоқ бирикмаларига мос (3-жадвал).

FAV шкаласи ва MoCA синамаси натижаларнинг динамикаси

Гуруҳлар	FAV		MoCA	
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин
1-гуруҳ	14,2±0,2	14,9±0,1**	20,3±0,1	23,2±0,2***
2-гуруҳ	13,8±0,3	15,8±0,2***	19,9±0,2	24,5±0,1***
3-гуруҳ	13,9±0,2	18,0±0,3***	20,2±0,3	27,1±0,3***
4-гуруҳ	14,3±0,2	14,4±0,2	20,1±0,1	21,2±0,1***

Изоҳ: * - фарқлар даволашгача гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*** - P<0,001)

1, 2 ва 3 гуруҳларда MoCA тестини ўтказишда, 4-гуруҳга нисбатан, миянинг фаоллаштирувчи соҳасига боғлиқ бўлмаган тартибда «диққат» ва «хотира» шкаласи бўйича энг яхши натижаларга эришилди.

Шундай қилиб, когнитив бузилишлар даволанишдан олдин асосий гуруҳдаги деменция бузилиши шаклида 64,4%, таққослаш гуруҳида 63,8%, энгил даражадаги деменция 28,9% ва 28,8% ҳолларда кузатилди (4-жадвал).

4-жадвал

Даволаш давомида деменция олди ва деменция бузилишларнинг натижалари

Гуруҳ	Деменция олди кўзғалиши				Деменция кўзғалишлар			
	Даволашдан олдин		Даволашдан кейин		Даволашдан олдин		Даволашдан кейин	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 гуруҳ (n=30)	20	66,7	10	33,3**	8	26,7	4	13,3
2 гуруҳ (n=30)	21	70,0	11	36,7**	9	30,0	5	16,7
3 гуруҳ (n=30)	19	63,3	7	23,3**	10	33,3	4	13,3
4 гуруҳ (n=35)	24	68,6	15	42,9*	10	28,6	7	20,0

Изоҳ: * - фарқлар даволашгача гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01)

1-,2-,3-гуруҳ беморларда терапевтик даво муолажаларидан кейин деменциядан олдинги касалликлар пайдо бўлиш даражаси деярли 2 бараварга камайди, 4-гуруҳда бу кўрсаткичлар 42,9% (15 нафар бемор)га нисбатан 68,6% (24 нафар бемор)ни ташкил этди. 1-, 2- ва 3-гуруҳлардаги деменция олди касалликларнинг даражаси мос равишда 31,4%, 33,3% ва 40% га, 4-гуруҳда эса 26 %га камайди (P<0,05). КЧП P300 амплитудаси барча терапевтик кичик гуруҳларида сезиларли даражада ўзгариб, ижобий нейропротектив таъсирни кўрсатди. Шундай қилиб, кўрсатилган тўлқиннинг амплитуда қийматининг сезиларли даражада ошиши новербал стимуляция даврида ўнг фронтал соҳада 1, 2, 3 гуруҳларида даволаниш курсидан кейин

беморларни текшириш даврида оғзаки стимуляция пайтида ўнг марказий соҳасида аниқланди (5-жадвал).

5-жадвал

Эрта тикланиш даврида инсультни ўтказган беморларда P 300 когнитив потенциалларнинг кўрсаткичларининг динамикаси

Гуруҳлар	Даврлар	Кўрсаткичлар			
		ЛП N2	ЛП P3	МПИ N2	Ампл N2/P3
1 гуруҳ	Даволашдан олдин	231,6±1,2	341,1±5,6	105,2±1,6	14,2±0,8
	Даволанишдан кейин	224,8±2,4*	339,1±2,6	104,1±1,8	18,5±0,9***
2 гуруҳ	Даволанишдан олдин	234±1,9	343±3,4	105,9±1,9	15,1±0,8
	Даволанишдан кейин	251,8±1,8***	389,9±3,2***	124,2±1,5***	19,7±0,7***
3 гуруҳ	Даволанишдан олдинги	233,3±1,4	342±2,9	105,5±1,7	13,7±0,6
	Даволанишдан кейин	222,5±0,9***	333±1,6**	102±2,8	20,4±0,5***
4 гуруҳ	Даволанишдан олдин	232,9±1,5	342,5±2,3	105,4±2,5	14,9±0,4
	Даволанишдан кейин	231,8±1,4	341,3±2,4	104,9±1,9	15,9±0,7

Изоҳ: * - фарқлар даволашгача гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Ушбу гуруҳларга мемантин (томчилари) ва цитофлавин, шунингдек, Neurofeedback компьютер тизимли биологик бошқаруви тавсия қилинган даволаш комплекси тавсия қилинади. Бундан ташқари, P300 тўлқинининг яширин даврнинг қисқариши чақирилган патенциалларга юборишда оғзаки стимуляциясивақтида ва барча кўзғалишлар давомида даволаш охирида бошланғич қийматига нисбатан пасайиши қайд этилди. Даволанишнинг 30-кунида 3-гуруҳда энг катта натижалар, яъни 76,6% сезиларли яхшиланиш, ўртача ва минимал яхшиланиш мос равишда 16,7% ва 6,7% қайд этилди. 1 ва 2-гуруҳларда деярли бир хил натижалар, 4-гуруҳда даволанишнинг аҳамиятсиз натижалари қайд этилди, шунинг учун ушбу гуруҳдаги ижобий ўзгаришларнинг пастлиги ва минимал салбий ўзгаришлар мос равишда 2,9% ва 2,9% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, хулоса қилишимиз жоизки, инсультдан кейинги когнитив бузилишларнинг клиник хусусиятларига қараб, хасталанган беморларнинг ҳаёт тарзинингсифатини яхшилаш ва бош миядаги ўзгаришларнинг олдини олишга қаратилган даволаш тизимини солиштиришни тақоза қилади.

ХУЛОСАЛАР

«Инсультдан кейинги деменциянинг клиник-нейрофизиологик ва нейроиммунологик ўзига хослиги ва даволашни оптималлаштириш» мавзу-

сидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Неврологик етишмовчиликнинг мавжудлиги фонидан инсултдан кейинги эрта ва кечки тикланиш даврида ва кундалик фаолиятдаги силжишларда 60,6 % беморларда когнитив бузилишлар, 35,5 % нафар беморда деменция олди бузилишлари ва 25,1% ҳолатда эса деменция бузилишлари ўз ўрнига эга бўлди.

2. Инсултни бошидан ўтказган беморлардаги когнитив бузилишлар клиник ва нейропсихологик кўринишлар бўйича фарқ қилувчи когнитив вазифаларнинг гетероген бузилиши кўринишида бўлди ва бош мия тузилмасининг органик шикастланиши билан боғлиқ бўлиб, атеротромботик инсултли беморларда янада яққол намоён бўлди.

3. Магнит-резонанс трактография маълумотлари бўйича нейровизуализацион кўрсаткичлар инсулт учун хос бўлган когнитив бузилишларнинг морфологик асосини аниқлади. Бунда магнит-резонанс трактография маълумотлари бўйича фракцион анизотропияни янада кўпол бузилиши деменция олди бузилишларига нисбатан деменция бузилишларида кўпроқ аниқланди.

4. Асаб тўқималарига йўналтирилган оксилларга нейротроп ауто-антителоларнинг иммунреактивлигини аниқлаш бош миядаги ўзгаришларга бевосита таъсир этади ва инсултдан кейинги, эрта ва кечки даврдаги беморларда деменцияни ривожланишида кўпол нейроиммунологик жараёнларга чамбарчас боғлиқдир.

5. Ишемик инсултдан кейинги эрта ва кечки тикланиш давридаги беморларда деменция ва когнитив бузилишлар фонидан юзага келадиган ва бош мияни ўз фаолиятини бажаришига сурункали томир бузилишларининг таъсири билан боғлиқ бўлган, P300 акустик когнитив чақирган потенциалларнинг кўрсаткичларини маълум ўзгариш поттернлари мавжуд бўлади.

6. Когнитив бузилишлар билан дифференциал ташхислашда ишлаб чиқилган шкалани қўллаш билан хос бўлган белгилар мавжудлигида (аниқланувчи ва идентификацияланувчи), деменция ривожланишининг ташхислашини қадамма-қадам алгоритми эрта ташхислаш имконини беради ва бундан уларни янада эрта терапевтик коррекцияси келиб чиқади, бу эса деменция олди бузилишларини ўз вақтида коррекция қилишда муҳим аҳамиятга эга бўлади ва уларни томир деменциясига ўтишини олдини олади.

7. Биологик қайта алоқа принципини қўллаш билан деменцияни коррекция қилиш усули (Neurofeedback) анъанавий қайта тикланиш усуллари билан солиштирилганда ишемик инсултнинг эрта ва кечки тикланиш даврида беморларда когнитив вазифаларни тикланишининг янада юқори самарадорлигига эга бўлади.

8. Клиник, нейропсихологик, нейровизуализацион (фракцион анизотропия кўрсаткичлари бўйича) нейроиммунологик, шунингдек когнитив чақирилган потенциаллар (P300) маълумотлари натижалари асосида мемантин, цитофлавин ва БҚА-даволаш (Neurofeedback) дастурини бирга қўллаш патогенетик асосланди.

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

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ХОДЖИЕВА ДИЛБАР ТАДЖИЕВНА

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОИММУНОЛО-
ГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕМЕНЦИИ И
ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.4.DSc/Tib 396

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице www.tashpmi.uz и в информационно-образовательном портале www.ziynet.uz.

Научный консультант:

Маджидова Якутхон Набиевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Федин Анатолий Иванович
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Мирджураев Элбек Миршавкатович
доктор медицинских наук, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
(Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирован за № ____). Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2019 года).

Х.А. Акилов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

Н.Н. Убайдуллаева

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., доцент

Б.Г. Гафуров

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире инсульт на протяжении многих лет остается важнейшей медико-социальной проблемой. «... на 2015 год в мире зарегистрировано 24,3 миллиона больных с диагнозом деменция, из них на втором месте находится сосудистая деменция (СД) – 8-33%, у лиц старше 65 лет СД составляет 1-4%, и удваивается каждые 5-10 лет...»¹. По данным ВОЗ «...из числа лиц, выживших после инсульта, лишь половина сохраняет функциональную состоятельность...»² Когнитивные нарушения различной степени тяжести возникают у значительного числа пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и замедляют процесс функционального восстановления, повышают риск повторного инсульта и летального исхода. В восстановительном периоде инсульта возможен как регресс, так и существенное нарастание когнитивного дефицита. В мире в развитии когнитивной дисфункции и деменции «...метаболические синдромы являются причиной артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, ожирения, заболеваний мелких сосудов, инсультов, отмечена в работах ряда ученых...»³. Распространенность нарушений когнитивных функций в популяции, связанных с сосудистыми заболеваниями головного мозга, оказывает существенное влияние на состояние общества в целом и является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, вызывающих нарушение адаптации в профессиональной, общественной и бытовой сферах.

В мире проводится ряд научных исследований, посвященных клинико-нейрофизиологическим и нейроиммунологическим особенностям постинсультной деменции и оптимальному ее лечению. Обоснована распространенность инсульта у больных по состоянию когнитивной активности путем анализа клинико-неврологических особенностей постинсультной деменции, результатов неврологических, нейропсихологических тестов в раннем восстановительном периоде.

В раннем восстановительном периоде больных после инсульта руководствуются клинико-нейроиммунологическими, нейропсихологическими и нейрофизиологическими исследованиями, количественным описанием когнитивных нарушений методом анализа когнитивных потенциалов (КП) - Р-300, данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МРТ-трактографии. С помощью программы Neurofeedback проведен корреляцион-

¹ Боголепова А.Н. Когнитивные функции у больных с кардиальной патологией: научное издание / А. Н. Боголепова, Е. Г. Семушкина, М. Ю. Смирнова, И. Ю. Грачева // Лечащий врач. - Москва, 2018. - №5. - С. 7-10.

² Боголепова А.Н. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений: научное издание /А. Н. Боголепова, Е. Г. Семушкина // Неврологический журнал. – Москва 2017. - №4. - С. 27-31.

³ Боголепова А.Н. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений: научное издание /А. Н. Боголепова, Е. Г. Семушкина //Неврологический журнал. - Москва, 2019. - №4. - С. 27-31 Боголепова А.Н. Когнитивные функции у больных с кардиальной патологией: научное издание / А. Н. Боголепова, Е. Г. Семушкина, М. Ю. Смирнова, И. Ю. Грачева // Лечащий врач. - Москва, 2018. - №5. - С. 7-10.

ный анализ клинических, нейроиммунологических и нейрофизиологических данных по коррекции когнитивных расстройств и использованию современных технологий для продвижения современной медицинской помощи на новый уровень и оказания качественной медицинской помощи пациентам с неврологическими расстройствами, создание гигиенических нормативов, направленных на оценку особенностей клинико-профильных нарушений и изменений, возникающих в процессе лечения.

В нашей стране в целях коренного совершенствования системы здравоохранения республики для соответствия требованиям мировых стандартов обозначены ряд задач, направленных на повышение эффективной диагностики и лечения нарушений циркуляции мозгового кровообращения среди различных слоев населения и вызванных ею хронических и соматических заболеваний различного уровня. В этом отношении поставлены задачи на "...реализацию комплексных мер, направленных на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержке здорового образа жизни и профилактике заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения посредством создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации..."⁴.

Эти задачи особенно важны для населения с целью проведения передовых научных исследований в области диагностики и лечения постинсультной деменции, для поднятия уровня современной медицинской помощи на новый уровень и использования современных технологий для качественной медицинской помощи.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №УП -4985 "О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания неотложной медицинской помощи" от 16 марта 2017 года, № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в соответствии приоритетным направлениям развития науки и технологии республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП – 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

ции⁵. В ряде ведущих мировых научных центров и высших учебных заведениях мира проводятся научные исследования по клинико-нейрофизиологической и нейроиммунологической специфичности постинсультной деменции и оптимизации лечения, в том числе: University of Colorado, University of Rochester Medical Center, University of California, University of Harvard, (США), University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford, Institute of Neuroscience, Newcastle University, (Великобритания); University of Edinburgh (Англия), University of Pavia (Италия), University of Murcia (Испания), University of East Anglia, Norwich (Великобритания); Punjab Agricultural University (Индия); University Chang Gung (Тайвань); University Peking (Хитой); Laboratory of Digital and Display Holography, ITMO University; Baikal Institute of Nature Management Siberian branch of the Russian Academy of sciences (Российская Федерация), Бухарский государственный медицинский институт (Узбекистан).

Изучена клинико-нейрофизиологическая и нейроиммунологическая специфичность постинсультной деменции и оптимизация лечения, в ходе которой были получены следующие научные результаты: развитие постинсультной деменции с инсультом и постинсультной деменцией, основанные на анализе широкого охвата системной оценки заболевания (Stroke Prevention Research Unit, University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford (Великобритания); систематизировано улучшение осложнений деменции с помощью смешанных методов DIFRID University of East Anglia, Norwich (Великобритания); University Monash, Clayton, VIC, (Австралия), Peking University (Китай); была доказана скорость снижения мозговой активности при инсульте с помощью биомаркеров, которые оценивают активность Butylcholinesterase сыворотки при постинсультной деменции, (Chang Gung University (Тайвань); обоснована роль клинического регистра инсульта различных свойств антигипертензивных препаратов после инсульта (University Monash, Clayton, VIC, Австралия, Peking University (Китай); нарушение сосудистой деменции и когнитивных нарушений, вызванных инсультом, основано на профилактике осложнений, возникающих в результате изменений атрофии нейронов и микроотомий, вызванных повреждением гематоэнцефалического барьера Institute of Neuroscience, Newcastle University, (Великобритания); в диагностике деменции и инсульта неврологические особенности основаны на особенностях сходства мозговой деятельности при изучении анатомии,

⁵Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.uottawa.ca; www.ucalgary.ca; www.univ-nantes.fr; www.ufsc.br; www.uq.edu.au; www.fimmu.com; www.en.csu.edu.cn; www.cu.edu.eg; www.exeter.ac.uk; www.ncl.ac.uk; www.uottawa.ca; www.cgu.edu.tw; www.kcl.ac.uk; www.monash.edu; www.rushu.rush.edu; www.ion.uoregon.edu; www.cuhk.edu.hk; www.clnuro.ox.ac.uk; www.klinikum.uni-muenchen.de; www.iem.cas.cz; www.ucalgary.ca; www.unab.cl; www.ukbb.ch; www.unimelb.edu.au; www.nich.edu.pk; www.med.emory.edu; www.uni-tuebingen.de; www.alexu.edu.eg; www.ru.uj.edu.pl; www.kagawa-u.ac.jp; www.chuvsu.ru; www.sechenov.ru; www.liu.se; www.w3.sdu.edu.tr; www.umich.edu; [www.unibo.it, sarah.pendlebury@clneuro.ox.ac.uk](mailto:sarah.pendlebury@clneuro.ox.ac.uk) и других источников.

эмбриологии и физиологии глазной полости (University of Hong Kong (Китай, National University of Singapore, (Сингапур); Erasmus University Medical Center, Rotterdam (Нидерланды); доказана роль и значение патогенетических путей развития деменции и когнитивной дисфункции при метаболических синдромах (Laboratory of Digital and Display Holography, ITMO University, Российская Федерация); доказано нейротоксическое действие различных пестицидов, а также корректирующие свойства метаболических процессов в организме (Baikal Institute of Nature Management Siberian branch of the Russian Academy of sciences, Российская Федерация); обоснован механизм действия, обеспечивающий развитие степени склонности к септическим поражениям в результате повреждения коры головного мозга (University of Calgary, Канада); проанализирован клинический материал острых клинических проявлений нервно-психического характера и поражений желудочно-кишечного тракта и печени (573 случая) (Pukong National University, Punjab Agricultural University (Индия); обоснована система оптимизации лечения постинсультной деменции и клиничко-нейрофизиологические и нейроиммунологические их особенности (Бухарский государственный медицинский институт).

Исследование аспектов совершенствования диагностики и лечения постинсультной деменции во всем мире ведется по следующим приоритетным направлениям: обоснование эндогенных и экзогенных факторов инсульта, изучение клиничко-неврологических особенностей постинсультной деменции в раннем восстановительном периоде; оценка состояния когнитивных функций путем анализа результатов неврологических экспериментально-психологических тестов в раннем восстановительном периоде инсульта; проведение клиничко-нейроиммунологических исследований у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта; проведение коррекции когнитивных нарушений методом немедикаментозной терапии и разработка диагностических методов и терапевтических принципов постинсультной деменции.

Степень изученности проблемы. Сосудистые поражения головного мозга являются одной из наиболее частых причин когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста; при хронической недостаточности состояние когнитивных функций коррелирует с выраженностью поражения головного мозга (Антипенко Е.А., 2016). Когнитивные нарушения занимают второе место среди заболеваний центральной нервной системы, приводящих к потере трудоспособности (Захаров В.В., 2016) и являются одним из распространенных психических расстройств (Дробижев М.Ю., Макух Е.А., Дзантиева А.И., 2017). Целесообразность как можно более раннего выявления когнитивных нарушений не вызывает сомнений, поскольку своевременное проведение адекватной терапии позволяет существенно улучшить прогноз цереброваскулярных заболеваний (Яхно Н.Н., 2013). Успешная реализация патогенетической терапии заболеваний, приводящих к когнитивным нарушениям, должна опираться на знание наиболее ранних доманифестных или доклинических проявлений заболеваний. В связи с этим необходимо, как можно раньше установить наличие когнитивных нарушений, а также уточнить их характер и

генез (Захаров В.В., Савушкин И.Ю., 2011). Сосудистые поражения головного мозга являются одной из наиболее частых причин когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста; при хронической недостаточности состояние когнитивных функций коррелирует с выраженностью поражения головного мозга (Антипенко Е.А., 2016).

В Узбекистане был проведен ряд мероприятий по оказанию медицинских услуг по распространению и профилактике различных заболеваний, организации профилактики летальности среди населения (Маматкулов Б.М., 2017); клинико-эпидемиологические характеристики инсульта были улучшены (Алиханова Н.М., 2018), изучены умеренные когнитивные нарушения у больных с ОНМК (Хайдарова Д.К., 2016), но аспекты улучшения диагностики и лечения постинсультной деменции изучены не в полном объеме.

Несмотря на прогресс, достигнутый в диагностике и лечении постинсультной деменции в Узбекистане, многие вопросы остаются за рамками исследования, что не дает исчерпывающей картины этого процесса. В частности, проблема диагностики больных с постинсультной деменцией недостаточно изучена, а разработка методов лечебных мероприятий с целью предотвращения развития когнитивного дефицита является одной из актуальных проблем современности.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ «Разработка современных методов лечения и профилактики ишемического и геморрагического инсульта при остром нарушении мозгового кровообращения» (2016-2019 гг.) Бухарского государственного медицинского института

Целью исследования: изучить клинические, нейрофизиологические, нейро-иммунологические особенности постинсультной деменцией с последующей разработкой вопросов оптимизации терапевтической тактики.

Задачи исследования:

изучить клинико-неврологические особенности постинсультной деменции в раннем и позднем восстановительном периоде после ОНМК;

изучить состояние когнитивных функций путем анализа результатов неврологических экспериментально-психологических тестов в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта;

изучить особенности МРТ-трактографии у больных с ИИ в раннем и позднем восстановительном периоде в зависимости от наличия деменции;

проведение клинико-нейроиммунологических исследований у пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта;

изучение количественных характеристик когнитивных нарушений методом анализа данных Р-300;

проведение коррекции когнитивных нарушений методом медикаментозной и немедикаментозной терапии с применением программы Neurofeedback;

проведение кросскорреляционного анализа клинических, нейроиммун-

нологических и нейрофизиологических данных;

разработать алгоритма диагностических и терапевтических методов постинсультной деменции и вопросы профилактики.

Объектом исследования явились 307 больных, находившихся на лечении в 2016-2019 годах в многопрофильной клинической больнице Бухарской области, а также в неврологической клинической больницы "Azizmed-исцеление", после перенесенного инсульта в раннем и позднем восстановительном периоде, пациенты были разделены на 4 группы: первая группа-30 пациентов, в лечении группы – мемонтин (капли Алчеба) и биологическая обратимая связь-БОС, (Neurofeedback) компьютерных системных биологических управлений программой; (neurofeedback) компьютерное систематическое биологическое программное обеспечение для управления; третья группа-30 пациентов, в группе лечения - мемонтин (капли Алчеба) + препарат Цитофлавин и биологическая обратимая связь-БОС, (Нейрофидбэк) компьютерная программа системного биологического управления; четвертая группа - 35 пациентам рекомендован курс традиционной терапии.

Предметом исследования: является изучение процесса развития преддементных расстройств и деменции при инсультах. Получены аутоантитела к основным белкам нервной ткани и нейромедиаторам: NF-200, GFAP, S100, ОБМ, вольтажа-зависимый Са-канал, глутаматные рецепторы, ГАМК-рецепторы, дофаминовые рецепторы, серотониновые рецепторы, Н-холиновые рецепторы

Методы исследования: В исследовании использовались нейропсихологические, иммунологические, инструментальные и статистические методы

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определена взаимосвязь между нейропсихологическими, нейровизуализационными и иммунологическими комплексными исследованиями, позволяющими выявить преддементные расстройства на ранних стадиях, прогнозировать их развитие и переход в деменцию;

обоснована взаимозависимость иммунологических показателей белков нервной ткани NF200, GFAP, S100 в формировании деменционно-приобретенных расстройств у постинсультных больных с деменционно-приобретенными расстройствами;

доказана взаимосвязь дисбаланса нарушений показателей P300 и фракционной анизотропии в рамках МРТ-трактографии, оказывающая непосредственное влияние на формирование постинсультной деменции;

выявлена взаимосвязь положительной динамики определенных структурных составляющих постинсультной деменции в виде дифференцированного результата в ответ на применение нейропротекции и БОС-терапии;

по показателям постинсультных когнитивных нарушений доказана эффективность мемонтинина и механизм снижения когнитивной недостаточности при действии препарата, а также развитие заболевания и переход в сосудистую деменцию

Практические результаты исследования:

доказаны сдвиги иммунореактивности антител к данным белкам и

нейромедиаторам у больных инсультом в виде увеличения разброса их показателей, что свидетельствует о неоднородности данной группы с точки зрения молекулярных механизмов патогенеза развития постинсультной деменции;

разработан алгоритм ранней диагностики и лечения преддементных расстройств и предотвращения их перехода в сосудистую деменцию;

впервые обоснованы клиничко-нейровизуализационные параллели при когнитивном дефиците, дана характеристика показателей фракционной анизотропии в рамках МРТ-трактографии, которые наряду с МРТ, позволяют оценивать наличие структурно-морфологических изменений в важных отделах головного мозга, влияющих на формирование постинсультной деменции;

Достоверность полученных результатов в работе использованы современные методы и подходы, сопоставлены соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая корректность проведенных обследований, адекватность количества больных, основы нейропсихологических, иммунологических и биохимических, инструментальных и статистических методов исследования, клиничко-нейрофизиологические и нейроиммунологические особенности постинсультной деменции и результаты оптимизации лечения, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что формирование постинсультной деменции является многофакторным процессом, при этом само заболевание имеет широкий спектр клинических проявлений, в патогенезе которых лежит устойчивая взаимосвязь клинических, нейрофизиологических, структурно-морфологических и иммунологических изменений. Наиболее неблагоприятный прогноз в плане прогрессирования когнитивных нарушений и перехода их в постинсультную деменцию определен у больных в раннем периоде после инсульта.

Практическая значимость работы заключается в том, что повышение сывороточных уровней антител к белкам S100, GFAP, ОБМ, NF200 и нейромедиаторам глутамату, ГАМК, дофамину, серотонину, холину и вольтаж-зависимому Са-каналу у больных инсультом может служить прогностическим критерием развития преддементных расстройств и деменции, обоснование выбора медикаментозного воздействия в соответствии с установленными прогностически значимыми параметрами лекарственного ответа способствует совершенствованию методов терапии когнитивного дефицита в раннем восстановительном периоде после инсульта и предотвращению перехода в сосудистую деменцию, а также сокращению экономических затрат на лечение.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию диагностики и лечению постинсультной деменции разработаны и внедрены:

Патент на изобретение № IAP 20140196 «Способ диагностики умеренных когнитивных нарушений при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга от 16.05.2014 года.

методические рекомендации «Способ коррекции когнитивных нарушений с помощью применения Neurofeedback» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/219 от 10.10.2019). Внедрение предложенных методов позволили повысить экономическую, медицинскую и социальную эффективность лечения, что в свою очередь позволило увеличить количество пациентов с наименьшими затратами и риском развития постинсультной деменции в 1,5 раза, улучшить качество жизни данной категории больных;

методические рекомендации «Способ оптимизации терапии сосудистых когнитивных нарушений в раннем восстановительном периоде инсульта» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/219 от 10.10.2019). В результате внедрения данных рекомендаций получены следующие положительные результаты: увеличилось количество пациентов с наименьшими затратами и риском развития постинсультной деменции в 1,5 раз, улучшилось качество жизни данной категории больных в 1,8 раз;

методические рекомендации «Способ диагностики деменции в раннем восстановительном периоде инсульта» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/219 от 10.10.2019). В результате внедрения данных методических рекомендаций определена тактика ведения больного с предметными расстройствами в раннем восстановительном периоде после инсульта, а также для профилактики прогрессирования предметных расстройств и ранней инвалидизации больных, что позволяет рекомендовать его использование в практическом здравоохранении.

Научные результаты оптимизированных методов диагностики и лечения пациентов, перенесших инсульт внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в Бухарский многопрофильный медицинский центр, Бухарского Городского медицинского объединения, Бухарский филиал Республиканского научно-практического центра экстренной медицинской помощи, 3-ю клинику ТМА и в Самаркандский многопрофильный медицинский центр (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/233 от 13.12.2019). В результате внедрения предложенных методов достигнуты положительные результаты: снижение физической и психологической дезадаптации постинсультных пациентов в 1,3 раза, повышение уровня их социальной активности в 1,6 раза; увеличение количества пациентов с наименьшими затратами и риском развития постинсультной деменции в 1,5 раз, улучшение качества жизни данной категории больных в 1,8 раз.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 14 научно-практических конференциях, в том числе 5 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации

опубликовано 29 научных работ, из них: 13 журнальных статей, в том числе 10 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 206 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Сосудистая деменция: клиническое течение, факторы риска, дифференцированная терапия»** приведен аналитический обзор литературы, где проанализировано современное представление об этиологии, патогенезе, диагностике и клиннки развития деменции у больных в постинсультном периоде. Особое внимание уделяется изучению эффективности применяемое лечения, а в частности восстановлению когнитивных нарушений после инсульта с использованием принципа биологической обратной связи в данной главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе диссертации **«Характеристика исследованной популяции пациентов и методов исследования»** характеризуется материал и методы, применяемые в данном исследовании. Наблюдение пациентов и проведение терапевтических курсов проводилось в период с 2016 г. по 2018 г. в неврологическом отделении Бухарской областной многопрофильной клиники и Республиканской экстренной помощи научного центра Бухарского филиала. Всего было обследовано 307 пациентов в раннем восстановительном постинсультном периоде, из них 109 пациентов с когнитивными нарушениями (35,5%) и 77 пациентов (25,1%) с сосудистой деменцией различной степени тяжести. Мужчины составили 59,0%, а женщины – 41,0%. Средний возраст мужчин – $65,3 \pm 7,63$ года, женщин – $76,3 \pm 6,17$ года.

При диагностике сосудистой деменции и ее клинических форм использовались общепринятые критерии. Диагноз «сосудистая деменция» был установлен согласно критериям МКБ-10 (1995), рубрика F01 - сосудистая деменция. В соответствии с подтипами сосудистой деменции была проведена диагностика клинических форм.

Клиническое обследование пациентов включало исследование соматического и неврологического статусов. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита у пациентов с

постинсультной деменцией применяли Шкалу Инсульта Национального Института Здоровья (NIHSS). Для объективизации когнитивных нарушений у пациентов с деменцией проводилось детальное нейропсихологическое обследование с использованием психометрических шкал: батарея лобной дисфункции, монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест неврологического дефицита, тяжесть инсульта NIH-NINDS (National Institute of Health — National Institute of Neurological Disorders and Stroke), шкалы повседневной жизнедеятельности Бартельи Рэнкина.

Нейровизуализационное исследование проводилось с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга и было выполнено всем пациентам с деменцией перед началом наблюдения, также учитывались результаты МРТ, выполненные в течение 12 месяцев до начала наблюдения.

В образцах сыворотки крови всех наблюдавшихся пациентов, а также в образцах крови клинически здоровых лиц (группа контроля - n=16) проводилось количественное определение сывороточной иммунореактивности нейротропных аутоантител класса IgG, направленных к белкам нервной ткани NF200, GFAP, S100, ОБМ, В-зав.Са-канал, Хол-Р, Глу-Р, ГАМК-Р, DA-Р, Сер-Р, ДНК, Б2 ГП. Определение содержания проводилось с помощью стандартных процедур твердофазного иммуноферментного анализа ЭЛИ-Н-Тест и одноименных тест-наборов производства МИЦ «Иммункулус» (Россия) по методике Полетаева А.Б. (1988; 1995; 2007).

При восстановлении последствий инсульта был использован программно-аппаратный комплекс «БОС-ЛАБ», производимых ООО «Компьютерные системы биоуправления». Процесс реабилитации дистанционно контролирует лечащий врач-реабилитолог: после каждого занятия все данные о регистрируемых физиологических параметрах в виде графиков и диаграмм с помощью специальной программы «МИЦАР-БОС». На основе этой информации врач корректирует нагрузки; в случае необходимости пациент.

Динамика лечения оценивалась у 125 больных в восстановительном постинсультном периоде. В зависимости и от типа проведенной терапии пациенты были подразделены на 4 подгруппы:

1 группа – 30 больных, получавших 2-х этапную терапию препаратом Мемонтин (капли Алчеба) и Neurofeedback (30 дней). Максимальная суточная доза составляет 40 мг в день. Чтобы снизить риск нежелательных эффектов, поддерживающая доза достигается повышением титрования до 5 мг в неделю в течение первых 3 недель следующим образом: в течение 1-й недели терапии (дни 1-7) в дозе 5 мг/сут (10 капли) в течение 7 дней; в течение 2-й недели (дни 8-14) - в дозе 10 мг/сут (20 капли) в течение 7 дней; в течение 3-й недели (дни 15-21) - по 15 мг/сут (30 капли) - в течение 7 дней; начиная с 4-й недели - по 20 мг/сут (40 капли).

2 группа - 30 больных, получавших двухэтапную терапию цитопротектором Цитофлавин в течение 40 дней и Neurofeedback; Препарат цитофлавин 10,0 мл, разводили на 200,0 мл 5% глюкозы и вводили в\в капельно в течение 10 дней, затем назначали цитофлавин в таблетках по 2 таб. 2 раза в день в течение 30 дней.

3 группу составили, так же 30 пациентов, получавших в комплексном лечении мемонтин (капли Алчеба), цитофлавин и Neurofeedback (30 дней).

В 4 группу вошли 35 пациента с базисным методом лечения.

Группы пациентов были сопоставимы. Исследование продолжалось в течение всего периода наблюдения длительностью 36 месяцев.

Для оценки достоверности статистических показателей были приняты четыре основных уровня: высокий – $p < 0.001$, средний – $p < 0.010$, низкий (предельный) – $p < 0.050$, незначимый (недостоверный) – $p > 0.050$. Для определения корреляционной связи применялся метод Кэнделла, а оценка проводилась с учетом ее направленности (знака), абсолютного

В третьей главе диссертации «**Клинико-неврологические и параклинические особенности ишемического инсульта у лиц с постинсультной деменцией**» дается характеристика результатов клинических и инструментальных методов исследования. Согласно наблюдениям, у пациентов с преддементными и дементными нарушениями в острой стадии ишемического инсульта преобладали: общемозговые нарушения – 80,8%; мозжечковая недостаточность – 81,8%; гемипарез – 65,2%; речевые нарушения – 59,7%. В результате проведенных нейропсихологических исследований у пациентов с ИИ в зависимости от когнитивного дефицита было установлено, что наиболее низкая степень бытовой адаптации (по шкале Бартель) и высокая степень тяжести инсульта (по шкале NIH-NINDS) наблюдались у пациентов с преддементными и дементными нарушениями (рис. 1).

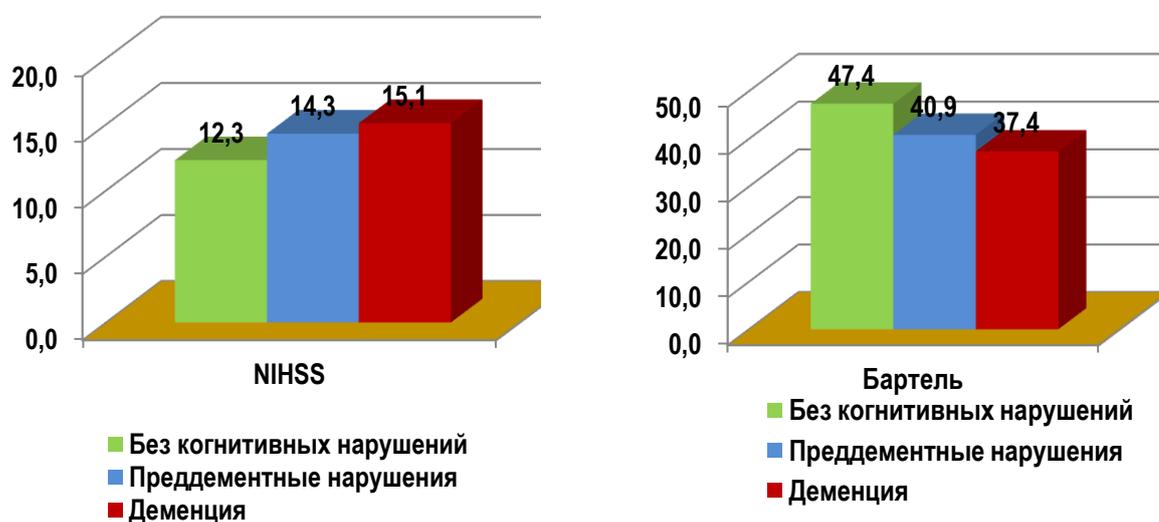


Рис. 1. Показатели шкал Бартелья и NIH-NINDS у обследованных больных в зависимости от наличия преддементных нарушений и деменции

При оценке исходной тяжести инсульта по шкале Рэнкина, показатели которой имели свои отличительные особенности в зависимости от наличия когнитивных нарушений и деменции у постинсультных больных, у больных с деменцией эти показатели были достоверно выше по отношению к пациентам с когнитивными нарушениями и без них. По шкале FAB, отражающей состояние функций лобно-подкорковых отделов мозга отмечалось несоответ-

ствие в выполнении заданий, характеризующих как зрительно-пространственные процессы, так и функции медиобазальных височных отделов, а также заинтересованность подкорково-лобных связей головного мозга, выраженность которых отмечалась при деменции. При проведении теста МоСА были достигнуты лучшие результаты по субшкалам «внимание» и «память», напрямую не связанным со стимулировавшейся областью мозга в группе постинсультных пациентов без когнитивных нарушений, тогда как при деменции эти показатели имели наихудшие значения.

Таким образом, в раннем восстановительном периоде после инсульта на фоне наличия неврологического дефицита и отклонений в повседневной деятельности, имеют место когнитивные нарушения у 60,6 % больных в виде преддементных расстройств (35,5 % случаев) и деменции (25,1 % случаев).

УЗДГ была проведена у 172 пациентах обеих групп, из них — 87 пациенты с ИИ без когнитивных нарушений и 85 с ИИ с преддементными и дементными нарушениями. У больных с ИИ в интракраниальных магистральных сосудах выявлены признаки повышения тонуса, снижение эластичности сосудистой стенки с косвенными признаками вазоспазма артерий малого калибра, стенозирующий процесс различной степени выраженности, что является характерными признаками нарушений мозгового кровообращения. Степень стенозирования у 10 (33,4%) больных достигала критических значений. У пациентов этой группы наблюдалось статистически значимое повышение индексов Пурсело (более чем на 40%) и Гослинга (более чем на 70%), что свидетельствует о повышении сопротивления кровотоку, периферического сопротивления и ригидности брахицефалического ствола.

МРТ - исследование проведено у 77 больных с ИИ. Ишемические очаги субкортикально встречались у 22 (71,0%), перивентрикулярно – у 9 (29,0%) пациентов без когнитивных нарушений, соответственно - 18 (39,1%) и 28 (60,9%) $P < 0,01$ пациентов с преддементными и дементными нарушениями. В зависимости от наличия очагов на базальных ядрах: у 21 (67,7%) пациента без когнитивных нарушений очаги обнаруживались в проекции базальных ядер, у 10 (32,3%) пациентов очагов не обнаружено. У 14 (30,4%) пациентов с преддементными и дементными нарушениями наблюдались очаги на базальных ядрах, у 32 (69,6%) – не выявлены $P < 0,01$. У пациентов с преддементными и дементными нарушениями: единичные – у 14 (30,4%), средние – у 21 (45,7%), множественные – у 11 (23,9%). Результаты не достоверны, т.е. различий по количеству очагов не выявлено. Мелкие очаги диагностировались у 13 (41,9%) пациентов без когнитивных нарушений и у 34 (73,9%) пациентов с преддементными и дементными нарушениями ($P < 0,01$). Крупные очаги соответственно - 18 (58,1%) и 12 (26,1%) $P < 0,01$.

В ходе нейровизуализации нами была подсчитана общая площадь лейкоареоза в режиме T2, которая в у пациентов без когнитивных нарушений равнялась $8,6 \pm 1,2 \text{ см}^2$, а у пациентов с преддементными и дементными нарушениями - $3,5 \pm 0,5 \text{ см}^2$ ($P < 0,001$). Лейкоареоз у 12 (38,7%) пациентов с ИИ без когнитивных нарушений был локальным, у 19 (61,3%) – диффузно сливающимся. У 8 (17,4%) пациентов с ИИ и преддементными и дементными нару-

шениями очагов лейкоареоза не было выявлено, у 31 (67,4%) - он был локальным ($P<0,05$), у 7 (15,2%) - диффузно сливающимся ($P<0,001$).

У 18 (39,1%) пациентов с ИИ преддементными и дементными нарушениями констатировали боковую локализацию лейкоареоза ($P<0,01$) (рис. 3.9). У 11 (23,9%) пациентов он имел переднюю локализацию ($P<0,01$), у 9 (19,6%) – заднюю. Как было выше указано, у 8 (17,4%) пациентов лейкоареоз не встречался ($P<0,01$).

Нами были изучены 60 больных с ИИ и 10 человек в контрольной группе. Анализ изменений фракционной анизотропии у пациентов с ИИ без когнитивных нарушений показал специфичность распределения зон с пониженной анизотропией. Так в данной группе больных нами выявлено снижение анизотропии в переднем бедре внутренней капсулы, белом веществе лобных долей, мозолистом теле и базальных ядрах (таламус, черная субстанция). Снижение фракционной анизотропии у 51 больного (85%) из всех 60 обследованных наблюдалось по двигательным путям и проводникам экстрапирамидной системы, тогда как аналогичных изменений в чувствительных путях не отмечалось. Нами выявлены различия в показателях фракционной анизотропии в белом веществе лобных долей, проекции мозолистого тела, базальных ядрах, причем, снижение коэффициента анизотропии было больше у больных с преддементными и дементными расстройствами. Для определения степени выраженности изменений белого вещества в указанных зонах был измерен коэффициент фракционной анизотропии. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей фракционной анизотропии у больных с ИИ без когнитивных нарушений в зависимости от развития деменции

Доли головного мозга	Пациенты с ИИ без когнитивных нарушений (n=34)	Пациенты с ИИ с преддементными и дементными нарушениями(n=26)	Контроль (n=10)
Белое вещество лобных долей	0,416±0,012*	0,412±0,011*	0,453±0,012
Мозолистое тело	0,738±0,014	0,644±0,051	0,788±0,021
Полуовальный центр	0,467±0,072	0,358±0,027	0,476±0,050
Нижний продольный пучок	0,449±0,048	0,447±0,039	0,451±0,038
Таламус	0,309±0,041	0,305±0,064	0,312±0,021

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P<0,05$).

Как видно из таблицы, в группе пациентов с ИИ с преддементными и дементными нарушениями наблюдалось более выраженное снижение показателей фракционной анизотропии в белом веществе лобных долей (с основным акцентом в проекции волокон, подходящих к средней лобной извилине), полуовального центра, мозолистого тела и таламуса. Снижение коэффициента фракционной анизотропии, выявленное в белом веществе лобных долей и мозолистого тела, выраженное в процентном соотношении больше (до 9,1% и 8,2% соответственно), чем в других зонах интереса, свидетельствует о риске развития нейродегенеративного процесса в этих структурах, которые по данным многих авторов являются основным звеном в патогенезе деменций различного генеза.

При сопоставлении оценок по шкалам оценки нейропсихического статуса и показателей коэффициента фракционной анизотропии между ними обнаружена статистически значимая корреляция. Сильная обратная корреляционная зависимость была определена среди пациентов с ИИ по всем нейропсихическим тестам и снижением фракционной анизотропии в белом веществе лобных долей головного мозга, особенно выраженная при наличии дементных и преддементных расстройств. Слабая корреляционная обратная зависимость была установлена со снижением показателей фракционной анизотропии в полуовальном центре головного мозга, не зависимо от наличия когнитивного дефицита. Снижение коэффициента фракционной анизотропии, выявленное в белом веществе лобных долей и полуовального центра (до 5,2% и 5,9% соответственно), выраженное в процентном соотношении больше чем в других зонах интереса, свидетельствует о риске раннего развития нейродегенеративного процесса в этих структурах.

При анализе показателей КВП отмечалось статистически достоверное удлинение ЛП КВП по сравнению с нормой, что коррелирует с выявленными при нейропсихологическом исследовании нейродинамическими расстройствами. Пациенты с ИИ без когнитивного дефицита отличались от нормы по параметрам пика N200 (отмечались более высокие значения амплитуды пика N200 в теменных отведениях при вербальной стимуляции и в лобных отведениях при невербальной стимуляции). Более высокие значения амплитуды пика N200 в теменных отведениях при вербальной стимуляции у пациентов с ИИ без когнитивных нарушений нужно оценивать по сравнению с нормой в комплексе с нейропсихологическими данными. В данном случае повышение амплитуды пика N200 – признак нарушения процессов опознавания стимула, сравнения его с образцом в памяти, что сочетается с нарушениями памяти первичного характера в этой группе больных. Анализ ЛП пика N200 при усложнении вербальной когнитивной задачи у пациентов без когнитивных нарушений показал, что ЛП пика N200 оставался без изменений, тогда как при преддементных и дементных нарушениях удлинялся. Возможно, что у пациентов с ИИ без когнитивных нарушений нейродинамическая составляющая когнитивных процессов и скорость мыслительных операций страдает в меньшей степени по сравнению с пациентами с преддементными и дементными нарушениями. В отличие от пациентов с ИИ и дементными нарушениями

ями в группе больных без когнитивного дефицита отмечалось равномерное распределение амплитуды P300.

МПЗ пика P300 у больных с ИИ без когнитивного дефицита отмечалась в лобных отведениях в сложной вербальной пробе. С одной стороны, этот факт может быть проявлением стадийности процесса (в большинстве случаев БА лобные доли включаются в патологический процесс позже других отделов головного мозга, и на этапе развития когнитивных нарушений сохранение МПЗ в лобных отделах головного мозга возможно). С другой стороны, повышение амплитуды пика P300 в лобных отведениях может отражать нарушения, связанные с опознанием повторного стимула, и как следствие – деградацию феномена габитуации.

При преддементных и дементных нарушениях отмечалось удлинение латентных периодов КВП, что соответствует выявленным при нейропсихологическом исследовании нейродинамическим расстройствам. Проведение корреляционного анализа установило, что у больных с ИИ с когнитивным дисбалансом наблюдались взаимосвязи со всеми показателями нейропсихологических тестов, а также показателями N200 и P300. Наиболее выраженные корреляционные взаимосвязи были отмечены у постинсультных больных с преддементными и дементными расстройствами. Выявленные качественные различия между группами подтверждают возможность параллельного развития вероятно нейродегенеративного процесса у пациентов с ИИ, который вовлекает наряду с субдоминантным и доминантное полушарие.

В четвертой главе диссертации характеризуются нейроиммунологические показатели больных с ишемическим инсультом и их влияние на развитие постинсультной деменции. Результаты проведенных исследований показали, что у клинически здоровых лиц (контрольная группа) определяемые показатели распределились следующим образом: ААТ S100 – $77,5 \pm 7,6$ у.е., ААТ GFAP – $57,9 \pm 5,7$ у.е., ААТ NF-200 – $72,9 \pm 7,1$ у.е., ААТ ОБМ – $58,8 \pm 5,5$ у.е. При оценке результатов иммунологического исследования установлено, что обе группы больных отличались от контрольной группы как по уровню, так и по степени разброса изученных иммунологических показателей. Причем характер иммунных нарушений непосредственно зависел от наличия когнитивного дефицита. При сопоставлении показателей пациентов как 1 группы, так и 2 группы с данными «сыворотки внутреннего стандарта», выявлено достоверное однонаправленное увеличение уровней аутоантител ко всем определяемым нейроспецифическим белкам.

Наиболее высоким среди изучаемых ААТ в обеих группах оказался уровень ААТ к S100, при этом у пациентов 1 группы этот показатель превышал нормативные значения в среднем в 1,6 раза ($P < 0,01$), а у пациентов 2 группы – в 1,9 раз ($P < 0,05$). Одновременно с этим отмечалось достоверное повышение данных ААТ во 2 группе по сравнению с 1 группой ($150,3 \pm 11,8$ у.е. против $124,1 \pm 4,6$ у.е., $P < 0,05$). Анализ уровня ААТ к белку NF200 также показал достоверное увеличение их титров у пациентов обеих групп (в среднем в 1,7 раз в 1 группе и в 1,3 раза во 2 группе соответственно, $P < 0,05$). При

этом также отмечалось достоверное преобладание уровня ААТ к NF200 у пациентов 1 группы ($121,8 \pm 8,2$ у.е. против $97,6 \pm 8,9$ у.е., $P < 0,05$).

Уровень сывороточных ААТ к нейроспецифическому белку ОБМ также достоверно превышал значения «сыворотки внутреннего стандарта» в обеих группах (в среднем в 1,7 раз у больных 1 группы, ($P < 0,01$) и в 1,3 раза у больных 2 группы соответственно, ($P < 0,05$) при одновременном превышении в среднем в 1,3 раза данных показателей у больных 1 группы по отношению к пациентам 2 группы ($102,4 \pm 8,0$ у.е. против $78,8 \pm 7,7$ у.е., $P < 0,05$).

Уровень сывороточных ААТ к GFAP находился примерно на одном уровне с ААТ к ОБМ и составил у пациентов 1 группы $102,5 \pm 8,3$ у.е., а у пациентов 2 группы $80,4 \pm 7,2$ у.е., достоверно превышая при этом показатели контрольной группы в среднем в 1,8 ($P < 0,01$) и 1,4 раза ($P < 0,05$) соответственно. Сравнительный анализ между группами также выявил статистически значимое увеличение ААТ к ОБМ у пациентов 1 группы по сравнению со 2 группой в 1,3 раза ($P < 0,05$). Необходимо отметить, что GFAP играет фундаментальную роль в поддержании нормального функционирования как отдельных астроцитов, так и ЦНС в целом. Изменение его содержания имеет важное клиническое значение при заболеваниях нервной системы.

Результаты исследования уровня аутоантител к глутамату, ГАМК, дофамину, серотонину, холину и вольтаж-зависимым Са-каналам показали, что в контрольной группе данные показатели распределились следующим образом: ААТ GLU – $57,2 \pm 4,9$ у.е., ААТ GABA – $45,4 \pm 4,9$ у.е., ААТ DA – $46,9 \pm 4,9$ у.е., ААТ SER – $56,2 \pm 4,6$ у.е., ААТ CHL – $33,9 \pm 3,3$ у.е., ААТ В-зав.Са-канал – $45,9 \pm 4,2$ у.е. При оценке результатов иммунологического исследования установлено, что обе группы больных также отличались от контрольной, как по уровню, так и по степени разброса изученных иммунологических показателей. Причем характер иммунных нарушений, как и в случае с ААТ к нейротропным белкам, непосредственно зависел от наличия постинсультной деменции (таблица 2).

При сопоставлении показателей пациентов как 1 группы, так и 2 группы с данными «сыворотки внутреннего стандарта» выявлено достоверное однонаправленное увеличение повышение индивидуального уровня сывороточной иммунореактивности ААТ к рецепторам всех изучаемых нейромедиаторов. Во 2 группе уровень ААТ к данному нейромедиатору оказался $162,9 \pm 5,3$ у.е., превышая при этом в 4,8 раз значения «сыворотки внутреннего стандарта» ($P < 0,01$), и в 3,5 раза аналогичные показатели пациентов 1 группы ($46,7 \pm 4,9$ у.е., $P < 0,05$).

В 1 группе пациентов эти показатели составили $73,8 \pm 5,3$ и $98,5 \pm 7,0$ у.е. соответственно, превышая показатели «сыворотки внутреннего стандарта» в среднем в 1,3-2 раза ($P < 0,05$), а во 2 группе – $98,1 \pm 8,8$ и $78,6 \pm 6,4$ у.е. соответственно, превышая при этом нормативные показатели в среднем в 1,7-2, раза ($P < 0,01$). Интересным оказался тот факт, что у больных 2 группы ААТ к глутамату достоверно превышали не только контрольные значения, но и аналогичные показатели больных 1 группы ($98,1 \pm 8,8$ и $73,8 \pm 5,3$ у.е. соответственно, $P < 0,05$).

Уровень сывороточных аутоантител к нейромедиаторам у больных с ИИ в зависимости от наличия постинсультной деменции

Показатели	1 группа (n=35)	2 группа (n=39)	Контроль (n=16)	1 и 2 группы	1-группа и КГ	2-группа и КГ
CHL-холин	46,7±4,9	162,9±5,3	33,9±3,3	<0,001	<0,05	<0,001
GLU-глутамат	73,8±5,3	98,1±8,8	57,2±4,9	<0,05	<0,05	<0,001
GABA- ГАМК	53,7±5,4	71,8±4,7	45,4±4,9	<0,05	>0,05	<0,001
DA-дофамин	62,6±5,0	74,4±4,2	46,9±4,9	>0,05	<0,05	<0,001
SER-серотонин	62,9±5,3	76,9±3,4	56,2±4,6	<0,05	>0,05	<0,01
В-зав.Са-канал	98,5±7,0	78,6±6,4	45,9±4,2	<0,05	<0,001	<0,001

Уровни ААТ к ГАМК, дофамину и серотонину в обследованных группах также превышали нормативные показатели и были примерно на одном уровне. При этом достоверные отличия от «сыворотки внутреннего стандарта» в данном случае были обнаружены только у пациентов с постинсультной деменцией (ААТ GABA 71,8±4,7 у.е., P<0,05; ААТ DA 74,4±4,2, P<0,01; ААТ SER 76,9±3,4 у.е., P<0,05). У обследованных с ИИ без когнитивного дефицита достоверные различия были выявлены только в отношении ААТ к дофамину (62,6±5,0 у.е., P<0,05). Корреляционный анализ взаимосвязи когнитивных нарушений и содержание антигенов к основным нейромедиаторам, в частности GFAP, ОБМ у больных 1 группы, который представлен в таблице 2 установил сильную связь между показателями тестов шкалы Бартелья (r=-0,753 и -0,755) и шкалы FAB (r=-0,806 и -0,892), а также с тестами шкалы Ренкена (r=-0,736, -0,540), шкалы МоСА (r=-0,679 и r=-0,753 соответственно) и шкалы NIH-NINDS (r=-0,568 и r=-0,695 соответственно). С уровнем ААТ к остальным нейротропным белкам прослеживалась слабая взаимосвязь, а в некоторых случаях она вовсе отсутствовала. Взаимосвязи уровня ААТ к рецепторам нейромедиаторов и когнитивных нарушений у больных в 1 группе были слабые. Можно выделить обратную слабую взаимосвязь с показателями вольтаж-зависимого кальцевого канала (r=-0,280 и r=-0,285 соответственно), а также показателями шкалы Ренкена и шкалы МоСА (r=0,294, r=-0,233 и r=-0,311 соответственно). Слабая корреляционная взаимосвязь отмечалась среди показателей ААТ к глутамату и тестом Бартель (r=-0,365), шкалы FAB (r=-0,291), показателями шкалы Ренкена (r=0,264), шкалы МоСА (r=-0,241) и шкалы NIH-NINDS (r=-0,221). Аналогичные данные были получены при анализе взаимосвязи ААТ к ГАМК и к серотонину. Наиболее значимые показатели обратной корреляционной связи регистрировались при показателях шкалы Бартель (r=-0,361 и r=-0,355 соответственно) и показателей шкалы

Ренкена ($r=-0,322$ и $r=-0,298$ соответственно). Наблюдалась высокая, средняя и слабая взаимосвязь показателей нейромедиаторов и нейропсихологических тестов. Особенно выраженные данные были получены при взаимосвязи когнитивных нарушений с уровнем ААТ к холиновым и ГАМК-рецепторам.

Таким образом, полученные в результате проведенных исследований данные свидетельствуют о неоднородности пациентов с ИИ с точки зрения молекулярных механизмов, развития причин возникновения постинсультной деменции. В частности, циркулирующие ААТ к нейротропным белкам и рецепторам нейромедиаторов в сыворотке крови больных с ИИ могут использоваться в качестве дополнительных прогностических «иммуно-биохимических» критериев течения заболевания и эффективности лечения когнитивной сферы.

В пятой главе диссертации **«Диагностические критерии постинсультных деменций у больных с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде инсульта»** представлено разработанное пошаговое определение когнитивных нарушений и шкалы дифференциальной диагностики когнитивных расстройств и деменции. Согласно предлагаемой шкале дифференциальной диагностики преддементных расстройств и деменции, для определения когнитивных нарушений оценивают повседневную активность (в отличие от депрессии она не нарушена, ограничены лишь наиболее сложные действия), нейропсихический статус, течение заболевания (вариабельно: наряду с прогрессированием возможна длительная стабилизация и спонтанный регресс дефекта) и критику (сохранна, нарушения больше беспокоят самого больного). Затем, учитывая возраст больных при деменции (55 лет и старше), и наиболее характерные этиологические факторы когнитивных расстройств, устанавливают этиологию когнитивных нарушений, далее по показаниям проводят КТ и/или МРТ исследование головного мозга (при раннем начале когнитивных нарушений (пресенильная деменция); быстром прогрессировании; параллельном развитии когнитивных и неврологических нарушений). Используя пошаговое определение деменции, проводят диагностирование когнитивных расстройств у больных в раннем восстановительном постинсультном периоде при наличии характерных (определенных и идентифицируемых) признаков, т.е. новых критериев диагностики. При этом проводится дифференциальная диагностика преддементных расстройств и деменции, согласно разработанной шкале дифференциальной диагностики преддементных и деменции.

Таким образом, использование предлагаемых критериев диагностики преддементных расстройств и деменции у больных в раннем восстановительном периоде после инсульта при наличии характерных (определенных и идентифицируемых) признаков с использованием пошагового определения когнитивных расстройств и разработанной шкалы дифференциальной диагностики преддементных расстройств и деменции повышает доступность и точность диагностики, имеет четкие количественные критерии, отражает участие определенных этиологических факторов, что имеет преимущество для определения тактики ведения больного с когнитивными расстройствами

в раннем восстановительном периоде после инсульта, а также для профилактики прогрессирования предметных расстройств и ранней инвалидизации больных, что позволяет рекомендовать его использование в практической медицине.

В шестой главе «Оценка эффективности применения разработанного метода терапии у больных в постинсультном периоде» даны результаты эффективности предложенных методов коррекции когнитивных нарушений. При изучении данных когнитивной функции у больных в раннем восстановительном постинсультном периоде после лечения была установлена положительная динамика нивелирования нарушений когнитивной функции, зависящая от методов терапии. Среднее значение (в баллах) оценки пациентов по шкале Бартель в начале лечения составило $22,60 \pm 1,5$, $23,1 \pm 1,2$, $22,8 \pm 1,4$ и $22,7 \pm 1,4$ балла соответственно по группам. Через 3 месяца после проведенных лечебных мероприятий показатели по шкале Бартель резко изменились в 1, 2 и 3 группах, однако в 4 группе они не имели тенденции к положительной динамике. Разница в баллах в начале лечения и после в среднем составила 32,6, 34,8, 33,4 и 12,9 балла соответственно. Сопоставление тяжести очагового неврологического дефицита по NIH-NINDS показало, что у больных отмечается большая выраженность очагового неврологического дефицита. Как видно из диаграммы, у пациентов основной и контрольной групп наблюдается тенденция к нивелированию неврологического дефицита. Однако в 1, 2 и 3 группах она более выражена. Разница в баллах до и после лечения составила в 1 группе – 12,9, во 2- группе – 14,6, в 3 группе – 15,3 балла, что на 4,3 балла выше чем в 4 группе (3,0 балла; $P < 0,05$). Следует отметить, что несмотря на отсутствие статистически значимого преимущества в основной группе по шкале FAB, отражающей состояние функций лобно-подкорковых отделов мозга, после курса восстановительного обучения отмечалась более выраженная динамика в выполнении заданий, характеризующих как зрительно-пространственные процессы, так и функции медиобазальных височных отделов, а также заинтересованность подкорково-лобных связей головного мозга (табл. 3).

Таблица 3

Динамика данных по шкале FAB и теста MoCA

Группы	FAB		MoCA	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1-группа	$14,2 \pm 0,2$	$14,9 \pm 0,1^{**}$	$20,3 \pm 0,1$	$23,2 \pm 0,2^{***}$
2-группа	$13,8 \pm 0,3$	$15,8 \pm 0,2^{***}$	$19,9 \pm 0,2$	$24,5 \pm 0,1^{***}$
3-группа	$13,9 \pm 0,2$	$18,0 \pm 0,3^{***}$	$20,2 \pm 0,3$	$27,1 \pm 0,3^{***}$
4-группа	$14,3 \pm 0,2$	$14,4 \pm 0,2$	$20,1 \pm 0,1$	$21,2 \pm 0,1^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных группы до лечения значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

При проведении теста МоСА в 1, 2, 3 группах по сравнению с 4 группой были достигнуты лучшие результаты по субшкалам «внимание» и «память», напрямую не связанным со стимулировавшейся областью мозга.

Таким образом, нарушения в когнитивной сфере наблюдались до лечения в виде преддементных расстройств в основной группе у 64,4%, в группе сравнения у 63,8%, деменция легкой степени — в 28,9% и в 28,8% случаев соответственно (таблица 4).

Таблица 4

Динамика выявления преддементных и дементных расстройств в процессе лечения

Группы	Преддементные расстройства				Дементные расстройства			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-группа (n=30)	20	66,7	10	33,3**	8	26,7	4	13,3
2-группа (n=30)	21	70,0	11	36,7**	9	30,0	5	16,7
3-группа (n=30)	19	63,3	7	23,3**	10	33,3	4	13,3
4-группа (n=35)	24	68,6	15	42,9*	10	28,6	7	20,0

Примечание: * - различия относительно данных группы до лечения значимы (* / $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$)

После проведенных лечебных мероприятий у пациентов 1,2,3 групп частота проявления преддементных расстройств сократились почти в 2 раза, а в 4 группе эти показатели составили – 68,6% (24 пациента) против 42,9% (15 пациентов). Частота преддементных расстройств в 1, 2, и 3 группах сократилась на 31,4%, 33,3% и 40% соответственно, а в 4 группе на 26% ($P < 0,05$).

Амплитуда КВП Р300 достоверно изменялась во всех терапевтических подгруппах, что очевидно свидетельствует о положительном нейропротективном эффекте проводимых терапевтических схем. Так, было обнаружено достоверное увеличение значения амплитуды указанной волны в правом лобном отведении при невербальной стимуляции и правом центральном отведении при вербальной стимуляции при обследовании пациентов после проведенного курса лечения в группах 1, 2, 3 (таблица 5). В этих группах, в комплекс лечения которых назначались «Мемонтин» (капли Алчеба) и «Цитофлавин», а так же Neurofeedback и их сочетание. Кроме того, было отмечено укорочение латентного периода волны Р300 в теменных отведениях при вербальной стимуляции и во всех отведениях при невербальной стимуляции по сравнению с исходными значениями по окончании лечения.

К 30-му дню лечения наиболее значительные результаты получены в группе 3, выраженное улучшение наблюдалось в 76,6% случаях, умеренное и минимальное улучшение зарегистрировано у 16,7% и 6,7% пациентов соответственно. Отсутствие улучшения не наблюдалось. В группе 1 и 2 получены практически одинаковые результаты. В группе 4 отмечены незначительные улучшения, так отсутствие улучшения и минимальное ухудшение в этой группе составило 2,9% и 2,9% соответственно.

Таблица 5

**Динамики показателей когнитивных потенциалов Р300
у постинсультных пациентов в раннем восстановительном периоде**

Группы	Периоды	Показатели			
		ЛП N2	ЛП P3	МПИ N2	Ампл N2/P3
1-группа	до лечения	231,6±1,2	341,1±5,6	105,2±1,6	14,2±0,8
	после лечения	224,8±2,4*	339,1±2,6	104,1±1,8	18,5±0,9***
2-группа	до лечения	234±1,9	343±3,4	105,9±1,9	15,1±0,8
	после лечения	251,8±1,8***	389,9±3,2***	124,2±1,5***	19,7±0,7***
3-группа	до лечения	233,3±1,4	342±2,9	105,5±1,7	13,7±0,6
	после лечения	222,5±0,9***	333±1,6**	102±2,8	20,4±0,5***
4-группа	до лечения	232,9±1,5	342,5±2,3	105,4±2,5	14,9±0,4
	после лечения	231,8±1,4	341,3±2,4	104,9±1,9	15,9±0,7

Примечание: * - различия относительно данных до лечения значимы (* - P<0,05; ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Таким образом, можно заключить, что полученные данные о дифференциации терапевтического ответа в зависимости от клинических особенностей когнитивного дефицита способствуют оптимизации терапии с целью приостановления или замедления его прогрессирования и поддержания качества жизни как самих постинсультных больных, так и их семей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему: «Клинико-нейрофизиологические и нейроиммунологические особенности постинсультной деменции и вопросы оптимизации терапии» можно заключить следующее:

1. В раннем восстановительном периоде после инсульта на фоне наличия неврологического дефицита и отклонений в повседневной деятельности, имеют место когнитивные нарушения у 60,6% больных в виде преддементных расстройств в 35,5% и деменции в 25,1% случаев.

2. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших инсульт выражаются в гетерогенных расстройствах когнитивных функций, различных по клиническим и нейропсихологическим проявлениям, и обусловленных органическим поражением структур головного мозга и более выраженными у больных с атеротромботическим инсультом;

3. Нейровизуализационные показатели по данным магнито-резонансной трактографии выявили морфологическую основу когнитивных расстройств, характерную для инсульта. При этом, более грубые нарушения фракционной анизотропии по данным магнито-резонансной трактографии выявлены при деменции, нежели чем при преддементных нарушениях.

4. Выявленная иммунореактивность нейротропных аутоантител, направленных к белкам нервной ткани оказывает непосредственное влияние на изменение головного мозга и тесно взаимосвязана с грубыми нейроиммунологическими процессами развития деменции у больных в раннем постинсультном периоде.

5. У больных в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта имеется определенный паттерн изменений показателей акустических когнитивных вызванных потенциалов Р300, обусловленный влиянием хронических сосудистых расстройств на функционирование головного мозга и возникших на их фоне когнитивных нарушений, и деменции.

6. Алгоритм пошаговой диагностики развития деменции, при наличии характерных (определенных и идентифицируемых) признаков с использованием разработанной шкалы их дифференциальной диагностики с когнитивными нарушениями, позволит проводить раннюю диагностику, и, следовательно, более раннюю их терапевтическую коррекцию, что имеет важное значение для своевременной коррекции преддементных расстройств и предотвращения их перехода в сосудистую деменцию.

7. Метод коррекции деменции с использованием принципа биологической обратной связи («*Neurofeedback*») имеет более высокую эффективность в восстановлении когнитивной функции у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта по сравнению с традиционными методами реабилитации.

8. На основании результатов клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных (с применением оценки фракционной анизотропии), нейроиммунологических, а также данных когнитивных вызванных потенциалов (Р300) патогенетически обосновано сочетанное применение «Мемантина», «Цитофлавина» и БОС-терапии (*Neurofeedback*).

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

KHODJIEVA DILBAR TADJIEVNA

**CLINICO-NEUROPHYSIOLOGICAL AND NEURO-IMMUNOLOGICAL
SPECIFICITY OF POST-STROKE DEMENTIA AND PROBLEMS OF
OPTIMIZATION OF TREATMENT**

14.00.13 – Neurology

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

TASHKENT – 2019

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2019.4.DSc/Tib396.

The doctoral dissertation was carried out at Bukhara State Medical Institute.

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

Scientific consultant:	Madjidova Yakutkhon Nabievna Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	Fedin Anatoliy Ivanovich Doctor of Medicine, Professor (Russian Federation) Mirdjuraev Elbek Mirshavkatovich Doctor of Medicine, Professor Jurabekova Aziza Takhirovna Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	The First State Medical University of St. Petersburg named after Academician I.P.Pavlov (Russian Federation)

The defense of the dissertation will be held on “_____” _____ 2019, at _____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+998) 71-268-17-44); e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered under No.____). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+998) 71-268-17-44.

The abstract of the dissertation was distributed on “_____” _____ 2019.
(Registry record No. _____ dated “_____” _____ 2019).

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, Professor

B.G. Gafurov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research is to systematize the clinical, neurophysiological, neuroimmunological specificity and treatment tactics of post-stroke dementia, and improve treatment methods.

The tasks of the research are:

assessing clinico-neurological specificity of post-traumatic dementia in early and late ischemic stroke recovery in acute cerebral circulatory disorders;

determining the cognitive activity by analyzing the results of neurological and neuropsychological tests in early and late stroke recovery;

determining disease characteristics from MRI and MRI-tractography findings in early and late recovery of dementia following complications of ischemic stroke;

studying clinico-neuroimmunological researches on patients with early and late stroke recovery;

analyzing quantitative characterization of cognitive impairment by analyzing the data of Cognitive Evoked Potentials (CEPs)-P300;

improving medication and non-medication therapy using the Neurofeedback program in correction of cognitive impairments;

conducting cross-correlation analysis of clinical, neuroimmunological and neurophysiological data and assessing its significance;

developing the algorithm of diagnostic and treatment system for prevention of post-stroke dementia.

The object of the research were 307 patients treated in Bukhara Regional Multidisciplinary Clinical Hospital and Neurological Clinic “Azizmed-Shifo” in early and late post-stroke recovery period in 2016-2019.

Scientific novelty of the research consists of the following:

The relationship between neuropsychological, neurovisualization and immunological studies has been determined, which allows identifying pre-dementia disorders in the early stages and predicting their development and transition to dementia;

We have substantiated the interdependence of immunological parameters of proteins of the nervous tissue NF200, GFAP, S100 in the formation of dementia-acquired disorders in post-stroke patients with dementia-acquired disorders;

We have proved the relationship between the imbalance of P300 indices and fractional anisotropy within the framework of MRI-tractography, which has a direct impact on the formation of post-stroke dementia;

We have identified the relationship of positive dynamics of certain structural components of post-stroke dementia in the form of a differentiated result in response to the use of neuroprotection and biofeedback therapy;

According to the indicators of post-stroke cognitive impairment, we have proved the effectiveness of memontin and mechanism of reducing cognitive deficiency under the action of the drug, as well as development of the disease and transition to vascular dementia.

Implementation of the research results. Based on the obtained research results on clinico-neurophysiological and neuro-immunological specificity of post stroke dementia and optimization of its treatment:

an invention patent of the Republic of Uzbekistan (No.IAP 20140196) was obtained for the “Method of diagnosis of moderate cognitive disorders in chronic cerebrovascular diseases”. This method has made it possible to diagnose moderate cognitive disorders in chronic cerebrovascular diseases;

the methodological recommendation “Methods for correction of cognitive disorders with the use of Neurofeedback” was approved (Certificate No.8n-d/219 of the Ministry of Health as of 10.10.2019). This recommendation has made it possible to increase the economic, medical and social effectiveness of treatment, have low cost of patient care, reduce the risk of development of post-stroke dementia by 1.5 times, and improve the quality of life of patients;

the methodological recommendation “Optimized methods of treatment of vascular cognitive disorders in early stroke recovery” was developed (Certificate No. 8n-d/219 of the Ministry of Health as of 10.10.2019). This recommendation has made it possible to reduce the risk of development of post-stroke dementia by 1.5 times, reduce the cost of treatment and improve the quality of life of patients by 1.8 times;

the methodological recommendation “Methods of diagnostics of dementia in early stroke recovery” (Certificate No. 8n-d/219 of the Ministry of Health as of 10.10.2019). This methodological recommendation has been recommended for use in practice for the prevention of pre-dementia disorders and early disability in patients with pre-dementia disorders in post-stroke period.

The obtained scientific results on clinico-neurophysiological and neuro-immunological specificity of post-stroke dementia and optimization of its treatment were implemented in health care practice, including into the clinical practice of Bukhara Region Multidisciplinary Medical Clinical Hospital, Bukhara State Medical Association, Bukhara Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, Clinic No.3 of Tashkent Medical Academy and Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center (Certificate No.8n-z/233 of the Ministry of Health as of 13.12.2019). The introduction of the obtained results into practice has made it possible to reduce the physical and mental disadaptation of post-stroke patients by 1.3 times, increase the level of their social activity by 1.6 times, reduce the risk of further dementia by 1.5 times, and improve the quality of life of patients by 1.8 times.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 29 scientific works were published. Of these, 13 articles were published in the journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 10 articles in the republican and 3 articles in foreign journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 206 pages consisting of an introduction, 6 chapters, conclusions and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Ходжиева Д.Т., Маджидова Ё.Н., Хайдарова Д.К. Вызванные потенциалы мозга у больных с умеренными когнитивными сосудистыми расстройствами дисциркуляторной энцефалопатией при лечении цитофлавином // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – С.Петербург, 2013.– Том 113, №8.- С.42-45. (14.00.00; №50).

2. Ходжиева Д.Т., Хайдаров Н.К. Хайдарова Д.К. Клиническая характеристика умеренных когнитивных нарушений развившихся на фоне хронической ишемии мозга // Журнал проблемы Биологии и медицины. - 2013. №4.1; - С. 141-144. (14.00.00; №19).

3. Ходжиева Д.Т., Хайдаров Н.К. Хайдарова Д.К. Коррекция астено-невротического синдрома энергокорректором цитофлавином // Неврология. – 2013. - №3. С.16-19. (14.00.00; №4)

4. Ходжиева Д.Т., Маджидова Ё.Н., Хидоятлова Д.Н., Жаббарова С.Б., Ким О.В. Нарушение мозгового кровообращения при окклюзирующих поражениях сонных артерий // Неврология– 2019. – №2(78).- С.82-85(14.00.00.; №4).

5. Ходжиева Д.Т., Пулатов С.С. Уринов М.Б. Кекса ва кари ёшдаги беморларда геморрагик инсульт // Тиббиётда янги кун. – 2015. - №1 (9). - С. 27-33 (14.00.00; №22).

6. Ходжиева Д.Т. Влияние нейроиммунологических показателей больных с ишемическим инсультом на развитие постинсультной деменции // Тиббиётда янги кун. – 2019. - № (28). - С.40-47.(14.00.00; № 22).

7. Ходжиева Д.Т., Маджидова Ё.Н., Хайдарова Д.К. Клинико-нейрофизиологическая характеристика постинсультных когнитивных расстройств и вопросы оптимизации терапии // Неврология– 2019. - № 3. - С.18-20(14.00.00; №4).

8. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К. Хайдаров Н.К. Совершенствование диагностической тактики постинсультных когнитивных расстройств // Биомедицина. – 2019. - №5. - С.80-86. (14.00.00.; №24).

9. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К. Хайдаров Н.К. Совершенствование информативно-коммуникативных технологий в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. // Биомедицина. – 2019. - №5. - С. 87-92. (14.00.00.; №24).

10. Ходжиева Д.Т. Клинико-неврологическая и параклиническая характеристика больных с ишемическим инсультом в зависимости от наличия когнитивного дефицита // Неврология– 2019. - № 4. - С. 29-33. (14.00.00.; №4).

11. Khodzhieva D.T. Low-dose neuroprotection in case of cognitive disorders in patients with ischemic stroke // International Journal of Pharmaceutical Research. July – 2019. 11. Issue 3. С.1167-1170.

12. Khodzhieva D.T. Clinical - Neurophysiological Characterization Of Postinsular Cognitive Disorders And Issues Of Therapy Optimization // International Journal of Bio-Science and Bio-Technology (IJBSBT) ISSN. - 2233-7849.- Vol.11- 2019. - С.27-35.

13. Khodzhieva D.T. Ways To Optimize Therapy For Post-Stroke Cognitive Disorders // International Journal of Bio-Science and Bio-Technology (IJBSBT) ISSN: 2233-7849 Vol.-2019 - С.36-45.

II Бўлим (II часть; II part)

14. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К., Хайдаров Н.К., Самадов А.У. Дифференцированная терапия в остром периоде ишемического инсульта // Неврология– 2011. - № 4. - С. 34.

15. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К., Хайдаров Н.К., Ведение пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта. // Неврология– 2012. - № 1. - С. 73-74.

16. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К., Хайдаров Н.К., Вторичная профилактика повторных инсультов.// Неврология– 2012. - № 2. - С. 67-68.

17. Ходжиева Д.Т., Хайдаров Н.К. Оптимизация методов лечения когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией мозга // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарканд, 2014. - №4 (80). - С. 252-253 (14.00.00. №19).

18. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К. Состояние мозгового кровообращения у больных с умеренными когнитивными нарушениями на фоне хронической ишемии мозга.// «Некоторые вопросы диагностики и лечения хронической сосудисто-мозговой недостаточности» (14-15 октября 2014 г.). – Ташкент, 2014.- С. 92-93

19. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К. Клинико-патогенетические особенности умеренных когнитивных расстройств на фоне хронической ишемии мозга и их медикаментозная коррекция // «VII Международная конференция. Сборник статей. VII Международной конференции приоритетные направления в области науки и технологии в XXI веке». – Ташкент, 2014. – С. 74-76.

20. Маджидова Ё.Н., Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К. Состояние мозгового кровообращения у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами на фоне хронической ишемии мозга // журнал «Неврология и нейрохирургия». – Украина, 2015. - С. 75-80.

21. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К., Рахматова С.Н. Структура когнитивных нарушений у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией без инсульта и транзиторных ишемических атак в анамнезе // Медицинская наука: Достижения и перспективы. Сборник материалов конференции. Душанбе, 2016. С.96-97.

22. Ходжиева Д.Т., Рахматова С.Н. Хайдарова Д.К. Хайдаров Н.К. Особенности клиники и течения неврологических синдромов у мужчин и женщин, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией // Материалы межре-

гиональный научно-практической конференции. Новосибирск - 2015. - С. 239-242.

23. Ходжиева Д.Т., Федин А.И., Маджидова Ё.Н., Хидоятова Д.Н., Хайдарова Д.К. Пути оптимизации терапии постинсультных когнитивных расстройств // Евразийский вестник педиатрии. - 2019. - С.49-54

24. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К. Способ диагностики деменции в раннем восстановительном периоде инсульта: методическая рекомендация. Ташкент. 2019. С.19

25. Ходжиева Д.Т., Маджидова Ё.Н. Способ коррекции когнитивных нарушений с помощью применения neurofeedback: методическая рекомендация. Ташкент- 2019.-С.19.

26. Ходжиева Д.Т., Маджидова Ё.Н. Хайдарова Д.К. Способ оптимизации коррекции сосудистой деменции в раннем восстановительном периоде инсульта: методическая рекомендация. - 2019.С.20.

27. Программа для ЭВМ DGU 06746. Клинико-нейрофизиологическая характеристика и способ оптимизации терапии постинсультных когнитивных расстройств. 2019..

28. Программа для ЭВМ DGU 07030 “Выбор метода коррекции когнитивных расстройств с помощью Neurofeedback”. 2019.

29. «Бош миянинг сурункали қон-томир касалликларида ўртача когнитив бузилишлари ташхишлаш усули» бўйича Ўзбекистон Республикасининг ихтиро патенти олинган (№IAP 20140196).

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди 14.12.2019 й. Бичими 60x84¹/₁₆.
Рақамли босма усули. Times гарнитураси. Шартли босма табоғи 4,0.
Адади 100 нусха. Буюртма № 87.

Гувоҳнома реестр №10-3719.
“Тошкент кимё-технология институти” босмаҳонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.