

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АХМЕДЖАНОВА ЗУМРАД БАХРАМОВНА

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИГА УЧРАГАН, СУРУНКАЛИ МИЯ
ИШЕМИЯСИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЎРТАЧА
КОГНИТИВ БУЗИЛИШИНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ВА
БИОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.13-Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ахмеджанова Зумрад Бахрамовна

Коронавирус инфекциясига учраган, сурункали
мия ишемияси билан оғриган беморларда ўртача
когнитив бузилишининг клиник-неврологик
ва биокимёвий хусусиятлари..... 3

Ахмеджанова Зумрад Бахрамовна

Клинико-неврологические и биохимические
особенности умеренных когнитивных нарушений
у больных, страдающих хронической ишемией головного
мозга, перенесших коронавирусную инфекцию..... 25

Ахмеджанова Зумрад Бахрамовна

Clinical-neurological and biochemical features
of moderate cognitive impairment in patients
suffering chronic brain ischemia who have undergone
coronavirus infection..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 54

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АХМЕДЖАНОВА ЗУМРАД БАХРАМОВНА

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИГА УЧРАГАН, СУРУНКАЛИ МИЯ
ИШЕМИЯСИ БИЛАН ОЌРИГАН БЕМОРЛАРДА ЎРТАЧА
КОГНИТИВ БУЗИЛИШИНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ВА
БИОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.13-Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясида В2020.4.PhD/Tib1540 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Маджидова Яқутхон Набиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Мирджураев Элбек Миршавкатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Махкамова Наргиза Уткуровна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт Академияси

Диссертация ҳимояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44; e-mail: info@timpe.uz).

Диссертация билан Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел./Факс: (+998) 71-268-17-44.

Диссертация автореферати 2023 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

(2023 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

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

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

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Коронавирус инфекцияси дунёда нафақат янги вируснинг юқори тажовузкорлигини, балки унинг жиддий неврологик ва юрак-қон томир асоратларини келтириб чиқариш қобилиятини ҳам намоён қилди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...коронавирус билан касалланган беморларнинг кўпчилиги енгил ва ўртача даражадаги респиратор касаллик аломатларини сезадилар ва махсус даволанишни талаб қилмасдан тузалиб кетадилар. Шу билан бирга, касаллик баъзи беморларда тиббий аралашувни талаб қиладиган оғир шаклда кечади. Коронавируснинг оғир шакли кўпинча кекса ва ёндош касалликлари мавжуд бўлган, хусусан, юрак-қон томир, нафас олиш тизимининг сурункали касалликларида, қандли диабет беморларда ривожланади»¹. Қон томир хавф омиллари бўлган ва ҳамроҳ касалликларга чалинган беморларда COVID-19 билан боғлиқ когнитив фаолиятининг бузилишларини аниқлаш ва коррекция қилиш долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда COVID-19 ҳамда сурункали мия ишемияси (СМИ) бўлган беморларда неврологик ўзгаришларни эрта коррекция қилиш ва асоратларини олдини олиш бўйича тадбирларнинг самарадорлигини оширишга йўналтирилган кенг қамровли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, сурункали СМИ қўйилган COVID-19 инфекциясини ўтказган беморларда когнитив ўзгаришларни баҳолаш, неврологик асоратлар профилактикасини такомиллаштириш, даво мезонларини оптималлаштириш, COVID-19 туфайли когнитив бузилишлар ривожланишининг механизмлари, шу жумладан, вируснинг нейрон ва глиал ҳужайраларига ҳамда нейротрансмиттер тизимига таъсири, эндотелиал дисфункция, коагулопатия каби патологик жараёнлар ўрганилмоқда. Коронавирус инфекциясига учраган, сурункали мия ишемияси билан оғирган беморларда ўртача когнитив бузилишларни деменцияга ўтиш эҳтимолини олдиндан баҳолаш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш борасида амалга оширилаётган чора-тадбирлар билан бир қаторда коронавирус инфекцияси тарқалишининг асоратларини камайтириш, беморларга самарали тиббий хизмат кўрсатишни ташкил этишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, «... аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»² га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш мақсадида аҳоли орасида коронавирус инфекциясидан

¹ World Health Organization, 2021. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1

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

кейинги ўртача когнитив бузилишларининг клиник-нейрофизиологик, нейроиммунологик ва биокимёвий ўзига хослиги аниқлаш ва ташхислашни оптималлаштириш, замонавий тиббий ускуналардан тўлақонли фойдаланиш даражасини янги босқичга кўтариш ва тиббий хизмат кўрсатишни такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110–сон “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида” ги фармонлари, 2020 йил 26 мартдаги ПҚ-4649-сонли “Коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олиш тўғрисида”, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва техникаси ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу диссертация тадқиқоти VI. “Тиббиёт ва фармакология” бўйича Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишлар талабларига мувофиқ амалга оширилди.

Муаммонинг ўрганганлик даражаси. 2 йил давомида замонавий жамиятнинг энг долзарб тиббий ва ижтимоий муаммоларидан бири бу янги коронавирус инфекцияси (COVID-19), ушбу касалликка ва унинг асоратларига чалинган беморларни даволаш йўллари аниқлашдан иборат (В. Головачева, 2021). COVID-19 инфекцияси оғир неврологик асоратларни ривожланиш хавфини оширади. COVID-19 натижасида вужудга келган миянинг шикастланиши когнитив жараёнларга узоқ вақт давомида таъсир кўрсатиши мумкин. Қон томирларнинг патологик ҳолати ҳамда беморлардаги когнитив ўзгаришлар муҳим тиббий ва ижтимоий муаммоларни келтириб чиқаради (Zara-Perez, 2021).

COVID-19 туфайли когнитив бузилишлар ривожланишининг патогенетик механизмлари, шу жумладан, эндотелиал дисфункция, коагулопатия ва тромб шаклланиши каби қон томир патологиялари баҳоланган (Р.Чен, 2020). COVID-19 билан касалланган беморларнинг 36,4 % неврологик аломатларга эга: бош оғриғи, онгнинг бузилиши, парестезия (L. Мао ва бошқалар., 2022). COVID-19 билан боғлиқ бўлган когнитив бузилишлар ривожланиш хавфи кекса одамларда, шунингдек қон томир хавф омиллари (гипертония), ҳамроҳ ва сурункали касалликлари мавжуд, олдинги неврологик касалликлар ва ўтқир нафас бузилиш аломатлари бўлган беморларда юқори эканлиги аниқланган (Ortelli, 2021).

Цереброваскуляр етишмовчиликнинг шаклланиши ва ривожланиши кўп факторли характерга эга бўлиб, кекса ёшдаги беморларда бош мия

тўқималарида ҳақиқий инволюцион ўзгаришлар билан боғлиқлик мавжудлиги баҳоланган. COVID-19 учун патогномоник - цефалгик синдром, инфекцион-токсик энцефалопатия, бош мия нервларнинг биринчи жуфти шикастланиши туфайли беморларда гипо- ва аносмия ривожланиши, шунингдек, VII ва IX нервларнинг сезги қисми зарарланиши натижасида гипо- ва агеvзия ривожланиши аниқланган (Холин А.А., Заваденко Н.Н. ва бошқалар, 2020).

Шундай қилиб, ҳозирги кунда COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемияси бўлган беморларда когнитив бузилиш ҳолатлари тобора кўпайиб бормоқда ва уларнинг ўз вақтида ташхислаш чораларини оптималлаштириш, ҳамда ўртача когнитив бузилишнинг деменцияга ўтишини прогноз қилиш усулларини ишлаб чиқишга бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Коронавирус инфекциясига учраган сурункали мия ишемияси бўлган беморларда ўртача когнитив бузилишларнинг клиник-неврологик, нейрофизиологик, биокимёвий, нейроиммунологик хусусиятларини аниқлаш, ушбу патологиянинг асоратларини олдини олиш бўйича янги диагностик имкониятларни такомиллаштириш муҳим амалий аҳамиятга эга.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ “Асаб касалликларида қон-томир, яллиғланиш, дегенератив ва наслий нерв мушак касалликларининг патогенетик хусусиятлари” мавзусидаги илмий йўналиш доирасида бажарилган (2019-2023 йй).

Тадқиқотнинг мақсади коронавирус инфекциясига учраган ҳамда сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларда ўртача когнитив бузилишининг клиник-неврологик, биокимёвий ва нейрофизиологик хусусиятларини аниқлаш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемияси бўлган беморларда когнитив фаолиятида патологик ўзгаришларни аниқлаш;

COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларнинг нейрофизиологик ҳолатини баҳолаш;

COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемияси бўлган беморларда когнитив бузилишларнинг ривожланишида нейробиомаркерларнинг (GFAP, S100 оқсили, серотонин ва дофамин рецепторларига бўлган антитаначалар) аҳамиятини аниқлаш;

COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемияси бўлган беморларда когнитив бузилишнинг биокимёвий профилининг хусусиятларини баҳолаш;

COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларда когнитив бузилишлар ривожланишининг биокимёвий ва нейроиммунологик маркерларини аниқлаш;

сурункали мия ишемияси фонида ўртача когнитив бузилишлар клиник кечишининг ёмонлашишини ва деменцияга ўтишини прогноз қилиш шкаласини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2021 йиллар давомида Ўзбекистон Республикаси Президенти администрацияси қошидаги тиббиёт бош бошқармасининг 2 – сонли марказий клиник шифохонасида даволанган 47 ёшдан 87 ёшгача бўлган бош мия сурункали ишемияси ташҳиси қўйилган беморлар ва 20 нафар амалий соғлом кишилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник ва неврологик текширув, когнитив тестлар натижалари, биокимёвий кўрсаткичлар ва нейробиомаркерларни аниқлаш учун периферик қон, когнитив чақирув потенциалининг Р-300 кўрсаткичлари олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишида клиник маълумотлар, анамнез, неврологик текширувлар, нейрофизиологик тадқиқотлар (когнитив чақирув потенциали), нейропсихологик тестлар, биокимёвий анализ ва статистик тадқиқотлардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали мия ишемияси бўлган беморларда COVID-19 инфекцияси ўтказгандан кейин нейрон алоқаларининг номутаносиблиги туфайли когнитив чақирув потенциалининг (Р300) амплитудаси пасайиши ва латентлик даврининг кенгайиши аниқланган;

сурункали мия ишемияси бўлган беморларда коронавирус инфекцияси ўтказгандан кейин SARS-CoV-2 вирусининг глиал хужайраларга таъсир этиши натижасида антитаначалар (GFAP, S100 оксиди) фаоллашуви когнитив етишмовчиликнинг авж олишига таъсири аниқланган;

сурункали мия ишемияси бўлган беморларда коронавирус инфекцияси ўтказгандан кейин SARS-CoV-2 вирусининг липогенез фаоллашишувига ва тромбоцитлар агрегацияси кучайишига олиб келиши туфайли липид профилининг ва коагулограмма кўрсаткичларининг мувозанати бузилиши аниқланган;

илк бор сурункали мия ишемияси бўлган беморларда коронавирус инфекцияси ўтказгандан кейин SARS-CoV-2 вирусининг нейротрансмиттер тизимига таъсир этиши натижасида когнитив бузилишларнинг эрта предикторлари бўлган нейробиомаркерлар фаоллашуви (серотонин ва дофамин рецепторларига бўлган антитаначалар) аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

соғлиқни сақлаш амалиётига сурункали мия ишемияси фонида ўртача когнитив бузилишлар клиник кечишининг ёмонлашишини ва деменцияга ўтишни прогноз қилиш шкаласи ишлаб чиқилган;

нейроиммунологик параметрлар, хусусан, GFAP, S100, серотонин ва дофамин рецепторларига антитаначалар даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли фарқлари аниқланган ва уларни анамнезида COVID-19 инфекцияси бўлган сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларда

когнитив бузилишнинг ривожланиши учун маркер сифатида қўллаш тавсия қилинган;

сурункали мия ишемиси бор беморларда когнитив бузилишларни эрта ташхислаш мақсадида когнитив чақирув потенциалларни аниқлаш таклиф қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, бир-бирини тўлдирувчи клиник, неврологик, нейрофизиологик, нейропсихологик ва статистик усулларни қўлланилганлиги, текширувдан ўтказилган беморлар сонининг етарлилиги, когнитив ҳолатини ташхисотини такомиллаштириш учун статистик таҳлил усулларига асосланганлиги, шунингдек уларни халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, ваколатли органлар томонидан берилган хулосалар ва натижалар билан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, анамнезида коронавирус инфекцияси бўлган сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларда когнитив бузилишларни ташхислаш, клиник-неврологик ва нейрофизиологик хусусиятлар билан нейробиомаркерларининг орасида корреляцион боғлиқликни аниқлаш шунингдек, диагностика қилиш имконини оптималлаштириш билан изоҳланади;

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, анамнезида коронавирус инфекцияси бўлган сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларда биокимёвий ва нейрофизиологик ўзгаришларини ҳисобга олган ҳолда ўртача когнитив бузилишларни эрта ташхислаш беморларнинг жамиятда ногиронлик даражасининг кўпайишини олдини олади ва амбулатор шароитда УАШга касалликни тўғри олиб бориш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши: Тошкент педиатрия тиббиёт институти эксперт кенгашининг 2023 йил 29 майдаги 03/37-сон хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2022 йил 12 сентябрдаги 03/1749-сонли хати юборилган.):

Биринчи илмий янгилик: сурункали бош мия ишемияси бўлган беморларда COVID-19 инфекцияси ўтказгандан кейин нейрон алоқаларининг номуносивблиги туфайли когнитив чақирув потенциалининг (P300) амплитудаси ортиши ва латентлик даврининг кенгайиши аниқланиб, бу ўз навбатида беморларга ўз вақтида махсус йўналтирилган даво тайинланганлиги Ўзбекистон Республикаси Администрацияси ҳузуридаги тиббиёт бош бошқармасининг 1 – сонли Марказий консультатив-диагностик поликлиникаси бўйича 06.09.2022 йилдаги 8-сонли далолатнома билан ва 2 - сонли Марказий консультатив-диагностик поликлиникаси бўйича 06.09.2022

йилдаги 8-сонли далолатнома билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: таклиф этилган диагностика усули COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемияси бўлган беморларда когнитив чақирув потенциалининг Р 300 амплитудасини ва латентлик даври кўрсаткичларини ўрганиш беморларда когнитив бузилишларнинг даражасини аниқлаш имконини берган ва қўпол когнитив бузилишларни ўз вақтида олдини олишга эришилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: сурункали мия ишемияси бор бўлган беморларнинг COVID-19 ўтказгандан кейинги когнитив бузилишларнинг яширин белгиларини эрта аниқлашда когнитив чақирув потенциали катта ахамиятга эга бўлиб, ушбу усул билан нейровизуализацион тасвирларда кўринмайдиган электронейрофизиологик тўлқинлар аниқланган ва бир нафар бемор учун 60 минг сўм сарфланган ва қиммат нейровизуализацион усулни қўлланилишига нисбатан 240 минг сўм тежаш имконини берган. Шифохонада йилига 1 маротаба госпитализация қилинишига эришилган, шифохонада қолиш муддатини 10 кундан 8 кунга камайтирилишига эришилган. Беморларнинг шифохонадан ташқаридаги даври учун (бошқа тиббий муассасаларда даволаниши учун) даволаниши бир неча кунга қисқариши ҳисобига дори-дармон нисбатан кам талаб этилган. Хулоса: Р 300 когнитив чақирув потенциали COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемияси бўлган беморларда самарали текширув усули бўлиб ўртача когнитив бузилишларни аниқлашда иқтисодий самарадорликка эга. Когнитив чақирув потенциали беморларни деменцияга ўтиб кетиш хавфини башорат қилган ва тавсия қилинган чора тадбирлардан кейин ижтимоий ногиронлик олди олган; нейровизуализацион усулларга нисбатан иқтисодий тежамкорликка эга.

иккинчи илмий янгилик: сурункали бош мия ишемияси бўлган беморларда коронавирус инфекцияси ўтказгандан кейин SARS-CoV-2 вирусининг глиал ҳужайраларга таъсир этиши натижасида антитаначалар (GFAP, S100 оқсилга) фаоллашуви когнитив етишмовчиликнинг авж олишига таъсири аниқланганлиги Ўзбекистон Республикаси Администрацияси ҳузуридаги тиббиёт бош бошқармасининг 1 – сонли Марказий консультатив-диагностик поликлиникаси бўйича 06.09.2022 йилдаги 8-сонли далолатнома билан ва 2 - сонли Марказий консультатив-диагностик поликлиникаси бўйича 06.09.2022 йилдаги 8-сонли далолатнома билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемия бўлган беморларда ўртача когнитив бузилишларни ўз вақтида ташхислаш орқали қўпол когнитив асоратларни (деменция) камайишига эришилган; таклиф қилинган баллик шкала орқали махсус мутахассислар кўриги давомийлиги аниқ белгилаб берилган; сурункали мия ишемияси бўлган беморларда нейроиммунологик текширувларнинг касалликнинг эрта даврларида ўтказилиши бош миядаги патологик жараёнларни эрта ташхислаш ва даволашни оптималлаштирилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: сурункали мия ишемияси мавжуд бўлган ҳар бир

беморнинг ташхисоти учун ўрта ҳисобда 1,2 миллион сўм сарфланади. COVID-19 ўтказган беморларнинг когнитив фаолиятининг бузилиши узок муддатли медикаментоз коррекцияни талаб этади. Беморларни ўз вақтида ташхислаш, когнитив фаолиятини нейроиммунологик усул ёрдамида баҳолаш касалликнинг оғир асоратларини олдини олиш имконини берди. Бош мия фаолиятини мутаносиблигини ташхислаш мақсадида Eli-N тести кўрсаткичлари (12 та) орасида (360 минг сўм) бош мия зарарланишини аниқловчи диагностик аҳамиятга эга бўлган 2 та кўрсаткичлар аниқланган (GFAP, S 100 оксидига антитаначалар); битта бемор учун 75 минг сўм сарфланиб, 285 минг сўм тежашга эришилди. Шифохонада йилига 1 маротаба госпитализация қилинишига эришилган, шифохонада қолиш муддатини 10 кундан 8 кунга камайтирилишига эришилган. Беморларнинг шифохонадан ташқаридаги даври учун (бошқа тиббий муассасаларда даволаниши учун) даволаниши бир неча кунга қисқариши ҳисобига доридармон нисбатан кам талаб этилган. Хулоса: сурункали мия ишемияси бўлган беморларда COVID-19 инфекцияси ўтказгандан кейин нерв тизимидаги нейроиммунологик жараёнларнинг ўзгаришлари глиял хужайраларининг фаоллашуви билан исботланди. Бу замонавий нейроиммунологик усул ёрдамида текширилиб, қўпол когнитив бузилишлари вужудга келиши мумкин бўлган беморлар сараланиб, баллик шкала ёрдамида махсус мутахассислар томон йўналтириб ташхислаш ва даволаш сифати яхшилланган.

учинчи илмий янгилик: Илмий янгиликнинг моҳияти: сурункали бош мия ишемияси бўлган беморларда коронавирус инфекцияси ўтказгандан кейин SARS-CoV-2 вирусининг липогенез фаоллашишувига ва тромбоцитлар агрегацияси кучайишига олиб келиши туфайли липид профилининг ва коагулограмма кўрсаткичларининг мувозанати бузилиши аниқланганлиги Ўзбекистон Республикаси Администрацияси ҳузуридаги тиббиёт бош бошқармасининг 1 – сонли Марказий консультатив-диагностик поликлиникаси бўйича 06.09.2022 йилдаги 8-сонли далолатнома билан ва 2 - сонли Марказий консультатив-диагностик поликлиникаси бўйича 06.09.2022 йилдаги 8-сонли далолатнома билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: COVID-19 инфекциясини ўтказган сурункали мия ишемияси бўлган беморларда липид спектри ҳамда коагулограмма кўрсаткичларининг номутаносиблигини эрта аниқлаш қўпол асоратлар кузатилишини олдини олади; таклиф этилган баллик шкаласидан фойдаланиш ўртача когнитив бузилишларнинг деменцияга айланишини олдини олган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 1) Беморларда стационар даволаш шароитида қондаги липид профили ва коагулограмма кўрсаткичларини эрта ташхислаш беморларда ривожланиши мумкин бўлган қўпол асоратларни олдини олишга эришилди; 2) Қўпол когнитив асоратлари мавжуд бўлган ҳар бир беморнинг стационар даволаниши учун ўрта ҳисобда 3,6 млн сўм сарфланади, бу беморлар йилига икки маротаба госпитализацияга мухтож бўлиб йилига 6,2 млн сўмга айланади. Липид профил ва коагулограмма кўрсаткичларини аниқлаш ва махсус йўналтирилган даволашни ташкил

қилиш орқали COVID-19 ўтказган беморларни йилига 1 маротаба госпитализация қилинишига эришилиб, 3,6 млн сўм тежашга эришилган. Шифохонада йилига 1 маротаба госпитализация қилинишига эришилган, шифохонада қолиш муддатини 10 кундан 8 кунга камайтирилишига эришилган. Беморларнинг шифохонадан ташқаридаги даври учун (бошқа тиббий муассасаларда даволаниши учун) даволаниши бир неча кунга қисқариши ҳисобига дори-дармон нисбатан кам талаб этилган. Хулоса: Липогенез жараёнининг бузилиши ва коагулопатия сурункали мия ишемияси бўлган беморларда қон томир деменциясининг ривожланишига сабаб бўлувчи асосий омил деб ҳисобланади. Сурункали мия ишемияси бўлган беморларда COVID-19 инфекциясини ўтказгандан кейин липид профилида ва коагулограмма кўрсаткичларининг номуносивблигини аниқлаш орқали ўртача когнитив бузилишларнинг қон-томир деменциясига айланишини олдини олишга эришилди.

тўртинчи илмий янгилик: Илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор сурункали бош мия ишемияси бўлган беморларда коронавирус инфекцияси ўтказгандан кейин SARS-CoV-2 вирусининг нейротрансмиттер тизимида таъсир этиши натижасида когнитив бузилишларнинг эрта предикторлари бўлган нейробиомаркерлар фаоллашуви (серотонин ва дофамин рецепторларига бўлган антитаначалар) аниқланганлиги Ўзбекистон Республикаси Администрацияси ҳузуридаги тиббиёт бош бошқармасининг 1 – сонли Марказий консультатив-диагностик поликлиникаси бўйича 06.09.2022 йилдаги 8-сонли далолатнома билан ва 2 - сонли Марказий консультатив-диагностик поликлиникаси бўйича 06.09.2022 йилдаги 8-сонли далолатнома билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемия бўлган беморларда қондаги нейробиомаркерларни (серотонин ва дофамин рецепторларига бўлган антитаначалар) аниқлаш усули касалликнинг эрта даврда ташхислаш, когнитив бузилишларнинг оғир асоратларини олдини олишга эришилган; таклиф қилинган баллик шкала орқали махсус мутахассислар кўриги давомийлиги аниқ белгилаб берилган. Серотонин ва дофамин рецепторларга бўлган антитаначаларни аниқлаш беморларда когнитив етишмовчиликнинг эмоционал фони номуносивблиги билан кечиши аниқланиб психиатр маслаҳатига ўз вақтида юборилган ва оғир депрессив ҳолатнинг юзага келиши олди олинди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 1) Сурункали мия ишемияси мавжуд бўлган ҳар бир беморнинг ташхисоти учун ўрта ҳисобда 1,2 миллион сўм сарфланади. Беморларни ўз вақтида ташхислаш, когнитив фаолиятини нейроиммунологик усул ёрдамида баҳолаш касалликнинг оғир асоратларини олдини олиш имконини берди. Бош мия фаолиятини муносивблигини ташхислаш мақсадида Eli-N тести кўрсаткичлари (12 та) орасида (360 минг сўм) бош мия зарарланишини аниқловчи диагностик аҳамиятга эга бўлган 2 та кўрсаткичлар аниқланиб (серотонин ва дофамин рецепторларига антитаначалар) битта бемор учун 75 минг сўм сарфланиб, 285 минг сўм иқтисод қилишга эришилган. Шифохонада йилига 1 маротаба госпитализация қилинишига эришилган, шифохонада қолиш муддатини 10

кундан 8 кунга камайтирилишига эришилган. Хулоса: сурункали мия ишемияси бўлган беморларда COVID-19 инфекцияси ўтказгандан кейин нерв тизимидаги нейроиммунологик жараёнларнинг ўзгаришлари нейротрансмиттер тизимига таъсири билан исботланди. Бу замонавий нейроиммунологик усул ёрдамида текширилиб, қўпол когнитив бузилишлари ҳамда оғир ташвиш ва депрессия синдромлари вужудга келиши мумкин бўлган беморлар сараланиб, баллиқ шкала ёрдамида махсус мутахассислар томон йўналтириб ташхислаш ва даволаш сифати яхшиланган. Беморларнинг шифохонадан ташқаридаги даври учун (бошқа тиббий муассасаларда даволаниши учун) даволаниши бир неча кунга қисқариши ҳисобига дори-дармон нисбатан кам талаб этилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертацияда баён этилган асосий ҳолатлар 2 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган нашрларда – 8 та мақола, шу жумладан 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 4 асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 117 бетни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, шунингдек объекти ва предмети шакллантирилган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **“Коронавирус инфекциясига учраган сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларда ўртача когнитив бузилишлар муаммосига замонавий назар”** деб номланган биринчи бобида адабиётларнинг аналитик шарҳи келтирилган бўлиб, маҳаллий ва хорижий тадқиқотлар натижалари батафсил таҳлили келтирилган. Шунингдек, СМИ ва COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник ва неврологик хусусиятлари, ЖССТнинг ва етакчи халқаро ташкилотларнинг амалдаги стандартлари, СМИ ва COVID-19 клиник кечиши ва унинг оқибатлари ҳақидаги ҳозирги тушунчалари таҳлил қилинган. Ушбу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилган ва муаммонинг долзарблиги асослаб берилган.

Диссертациянинг “Коронавирус инфекциясига учраган сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларда ўртача когнитив бузилишларининг клиник-неврологик ва биокимёвий хусусиятлари бўйича тадқиқот материаллари ва усуллари” деб номланган иккинчи бобида муаммонинг ечимини топишга имкон берувчи методологик ёндашувлар ва усуллар келтирилган. Тадқиқотда белгиланган вазифалардан келиб чиқиб, сурункали бош мия ишемияси билан касалланган ва коронавирус инфекциясига чалинган 110 нафар бемор клиник кўрикдан ўтказилди. Барча беморлар 2020-2021-йилларда Ўзбекистон Республикаси Президенти администрацияси қошидаги тиббиёт бош бошқармасининг 2 – сонли марказий клиник шифохонасида даволанди.

Сурункали бош мия ишемиясида коронавирус инфекциясининг когнитив ҳолатга таъсирини қиёсий баҳолаш учун беморлар 2 гуруҳга бўлинган: асосий гуруҳ таркибига коронавирус инфекцияси бўлган 60 (54,5%) нафар бемор кирган; таққослаш гуруҳи эса сурункали мия ишемияси билан оғриган 50 нафар бемордан (45,5%) иборат бўлиб, уларда коронавирус инфекцияси билан касалланганлар бўлмаган.

Анамнестик маълумотларга кўра, асосий гуруҳда беморларнинг 20 фоизиди COVID-19 оғир, 50 фоизиди – ўртача ва 30 фоизиди енгил шаклда кечгани аниқланди. Аломатларнинг ривожланиши инфекциядан кейин бир мунча вақт ўтгач содир бўлган ёки кейинроқ ривожланган ва бир неча ой давом этган.

Чеклаш мезонлари қуйидагилар эди: Алцгеймер касаллиги, қон томир деменцияси, СМИ III босқичи, сурункали касалликларнинг декомпенсация босқичи, ва тадқиқотда иштирок этишдан бош тортган беморлар.

Беморларнинг ёш градацияси биринчи гуруҳда 48 ёшдан 82 ёшгача, иккинчи гуруҳда 47 ёшдан 87 ёшгача бўлган. Уларнинг ўртача ёши мос равишда $63,1 \pm 11,6$ ва $62,3 \pm 10,2$ ёшни ташкил этди. СМИ ва COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник ва неврологик хусусиятларини баҳолаш ўтказилди.

Беморлар когнитив функцияларини баҳолаш учун MMSE ва Монреал (MoCA) шкалалари, депрессияни баҳолаш учун - Гамилтон шкаласидан (HDRS) фойдаланилди.

Барча беморларга иммунологик тадқиқотлар (HumaReader HS планшетли фотометр-анализатор) ёрдамида ўтказилди: GFAP га (астроцит филаментларнинг ўзига хос оксиди), қондаги S100 оксидига, серотонин ва дофамин рецепторларига антитаначалар.

Коагулограмма (HumaClot Junior коагулометри ёрдамида), холестериннинг липид спектри, УХ, ЮЗЛП, ЖПЗЛП, ПЗЛП, ТГ, АК каби биокимёвий тадқиқотлар CS-300B биокимёвий анализатор аппаратида ўтказилди.

Когнитив чақирув потенциалларни (ЧКП) рўйхатга олиш ва қайта ишлаш Нейрософт компаниясига тегишли Нейро МВП-4 электроэнцефалограф-анализаторининг дастурий комплексида фойдаланган ҳолда шахсий компьютерда амалга оширилди.

Назорат гуруҳига СМИ ташҳиси қўйилмаган, худди шу ёшдаги 20 нафар соғлом беморлар ташкил қилди.

Олинган маълумотларга статистик функциялар кутубхонаси ёрдамида EXCEL тўпламида ишлаб чиқилган дастурлар ёрдамида Pentium-4 шахсий компютерида статистик ишлов берилди. Ўртача қийматлардаги фарқлар $p < 0,05$ ишончлилиқ даражасида ишонарли ҳисобланган.

Диссертациянинг **“Коронавирус инфекциясини ўтказган сурункали мия ишемияси билан оғриган беморларда ўртача когнитив бузилишнинг хусусиятлари”** деб номланган учинчи бобида сурункали мия ишемияси фонида анамнезида коронавирус инфекцияси мавжуд бўлган беморларнинг когнитив ҳолати хусусиятларини аниқлаш бўйича қиёсий таҳлил натижалари келтирилди.

Танлов меъзонларига асосланиб, тадқиқотда СМИ 1 ва 2 босқичлари ташхиси қўйилган беморлар иштирок этди. Касалликнинг давомийлиги 1 йилдан 12 йилгача бўлган. Шу билан бирга, касалланишнинг ўртача давомийлиги гуруҳлар ўртасида жиддий фарқ қилмаслиги ва асосий гуруҳда $2,8 \pm 2,3$ йилни, таққослаш гуруҳида $2,6 \pm 2,1$ йилни ташкил этгани қайд этилди.

Клиник ва неврологик текширув натижаларига кўра, анамнезида COVID-19 ўтказган барча СМИ билан оғриган беморларда астения, диққатни жамлай олмаслик, тушкунлик, ташвиш, уйқу бузилиши, нафас қисилиши, хотира сусайиши ва турли хил вегетатив кўринишлар мавжудлиги аниқланди. Таққослаш гуруҳида эса, яъни СМИ билан оғриган, аммо анамнезида коронавирус инфекцияни рад этган беморларда юқоридаги барча шикоятлар ва аломатлар яққоллиги камроқ ёки умуман йўқ эди.

Беморлар томонидан тақдим этилган шикоятларни (1-расм) таҳлил қилганда, асосий гуруҳ беморларида шикоятлар учраши кўпроқ бўлгани аниқланган, масалан энг кўп кузарилган шикоятлар: чарчоқ (беморларнинг 95% да), бош оғриғи (58%), диққат жамланишининг бузилиши (67%), хотира сусайиши (87%) ва соч тўкилиши (63%). Таққослаш гуруҳида уларнинг учраши мос равишда 72%, 36%, 48%, 40% ва 32% эди, бу сезиларли даражада паст эди ($P < 0,05$).

Неврологик ҳолат ўрганилганда асосий гуруҳдаги беморларда таққослаш гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан ўчоқли симптомлар учраш фоизи юқорироқ бўлган ($P < 0,05$).

Барча текширилган беморларда турли даражадаги когнитив бузилишлар мавжуд эди. Шундай қилиб, асосий гуруҳ беморларида MMSE шкаласига кўра, умумий балл $22,35 \pm 0,3$ баллни ташкил этди, бу ўртача когнитив бузилишга тўғри келди, таққослаш гуруҳида ўртача балл ($25,3 \pm 0,3$ балл) сезиларли даражада юқори эди ва аксарият беморларда ўртача когнитив бузилишнинг юқори чегарасига етди (1-жадвал).

Асосий гуруҳдаги беморлар таққослаш гуруҳи ва назорат гуруҳи билан солиштирилганда нутқ, ўқиш ва ёзишни баҳолашда кўп ҳолатларда қийинчилиқларга дуч келишди ($P < 0,01$).

Шундай қилиб, MMSE шкаласи бўйича олинган натижаларни талқин қилиш асосида биз тадқиқотда иштирок этган СМИ билан оғриган беморларда ўртача когнитив бузилишлар мавжудлигини аниқланди; бу борада коронавирус инфекциясининг СМИ билан касалланган беморлар когнитив функцияларига салбий таъсири аниқланган.

MMSE шкаласи асосида беморлар когнитив фаолияти кўрсаткичлари

№	MMSE шкаласи	Асосий гуруҳ (n=60)	Таққослаш гуруҳи (n=50)	Назорат гуруҳи (n=20)	P, Аг ва Тг	P, Аг ва Нг	P, Тг ва Нг
1.	Ориентир Вақт (сана) Жой	3,77±0,13 3,73±0,13	4,56±0,09 4,46±0,10	4,96±0,09 4,86±0,10	<0,05 <0,05	<0,05 <0,05	и/э и/э
2.	Маълумотларни қабул қилиш ва санаш	1,85±0,08	2,44±0,08	3,85±0,11	<0,01	<0,001	<0,05
3.	Диққатни жамлаш	3,35±0,14	3,84±0,10	4,85±0,11	и/э	<0,01	<0,01
4.	Хотира	1,55±0,09	2,34±0,07	3,85±0,11	<0,01	<0,01	<0,01
5.	Нутқ, ўқиш ва ёзиш 2 та буюм номини айтиш	1,61±0,07	1,96±0,03	1,96±0,03	и/э	<0,05	<0,05
	Жумлани такрорлаш	0,96±0,03	1,0±0,00	1,00±0,00	<0,05	<0,05	и/э
	3-босқичли буйруқни бажариш	2,07±0,04	2,04±0,14	2,95±0,01	и/э	<0,05	<0,05
	Ўқиш	0,87±0,04	1,0±0,03	1,00±0,01	<0,05	<0,05	и/э
	Айтилган жумлани езиш	0,6±0,07	0,96±0,02	1,00±0,01	<0,01	<0,01	и/э
	Кўрсатилган чизмани чизиш	0,93±0,07	0,98±0,07	1,00±0,01	<0,05	<0,05	и/э
	Умумий балл	23,35±0,3	25,3±0,3	29,2±0,13	<0,05	<0,01	<0,05

Эслатма: P-гуруҳлар орасида ишонччилик кўрсаткичи

Моса рейтинг шкаласига кўра, асосий гуруҳдаги беморларда таққослаш гуруҳи ($P<0,01$) ва назорат гуруҳи ($P<0,01$) билан солиштирганда анча паст ўртача қийматларни топдилди (2-жадвал).

2-жадвал

Когнитив фаолиятни баҳоловчи Монреал шкаласи

Кўрсаткич	1 гуруҳ	2 гуруҳ	p
Визуал конструктив/ ижро этиш қобилияти (5 балл)	2,9±0,17	3,47±0,22	<0,05
Номланиш (3 балл)	3,0±0	3,0±0	>0,05
Диққат Сонларни тўғри ва тескари тартибда айтиш (2 балл) Реакция (1 балл) 100 сонидан бошлаб 7 ни айриб бориш тартиби, (3балл)	0,9±0,03 0,43±0,02 2,1±0,08	1,8±0,02 0,97±0,01 2,92±0,04	<0,05 <0,05 <0,05
Нутқ: Гапларни такрорлаш (2 балл) Тез айтиш (1балл)	1,1±0,06 0,73±0,05	1,3±0,04 0,8±0,04	<0,05 >0,05
Абстракт фикрлаш (2 балл)	1,4±0,03	1,4±0,02	>0,05
Қайта эсга тушириш (5 балл)	3,81±0,11	4,22±0,15	<0,05
Ориентация (6 балл)	4,9±0,12	5,6±0,14	<0,05
Умумий балл	22,5±0,29	24,8±0,25	<0,05

Когнитив фаолиятни Монреал шкаласи ёрдамида баҳоланганда, асосий гуруҳ вакиллари натижалари ўртача 22,5±0,29 баллни, таққослаш гуруҳи аъзоларида эса 24,8±0,25 баллни ($p<0,05$) ташкил этди. Ушбу маълумотларга кўра, асосий гуруҳ вакилларида паст хотира ва диққатнинг бузилиши ҳаёт сифатининг сезиларли даражада ёмонлашишига олиб келганлиги ва натижада оила ва жамият саломатлиги учун хавф туғдириши мумкинлиги аниқланди.

Беморларнинг ташвиш-депрессив ҳолатини Гамилтон ташвиш ва депрессияни баҳолаш шкаласи (HDRS) бўйича баҳолашда асосий гуруҳ беморлари жаъми 17,47±0,72 баллга эга бўлди, яъни ўртача ташвиш-депрессив бузилишлар, таққослаш гуруҳи вакилларида эса ушбу кўрсаткич 10,02±0,55 баллни ($P<0,05$) ташкил қилди, ушбу натижа енгил депрессив-ташвиш ҳолати мезонига мос келади. Анамнезда коронавирус инфекциянинг мавжудлиги СМИ билан оғриган беморларнинг руҳий саломатлигини сезиларли даражада ёмонлашишига олиб, бу паст кайфиятда (1,72±0,19 га нисбатан 0,78±0,18; $P<0,05$), айбдорлик ҳисси ривожланишида (1,12 ±0,2 га нисбатан 0,89±0,13; $P<0,05$, акс этади).

Когнитив чақирилган потенциаллар — когнитив фаолиятни электрофизиологик усул воситасида баҳоловчи услубдир.

P300 латентлиги кўрсаткичининг таққослама таҳлили анамнезида COVID-19 инфекциясини ўтказган гуруҳ вакилларида таққослама гуруҳ

вакилларига нисбатан статистик ишончли равишда чўзилишини қайд қилди ($p < 0,05$). Юқоридаги гуруҳ вакилларида P300 латентлиги кўрсаткичи $392,1 \pm 1,4$ мс бўлган бўлса, таққослама гуруҳ вакилларида бу кўрсаткич $354,2 \pm 0,59$ мс ни ташкил қилган (3-жадвал).

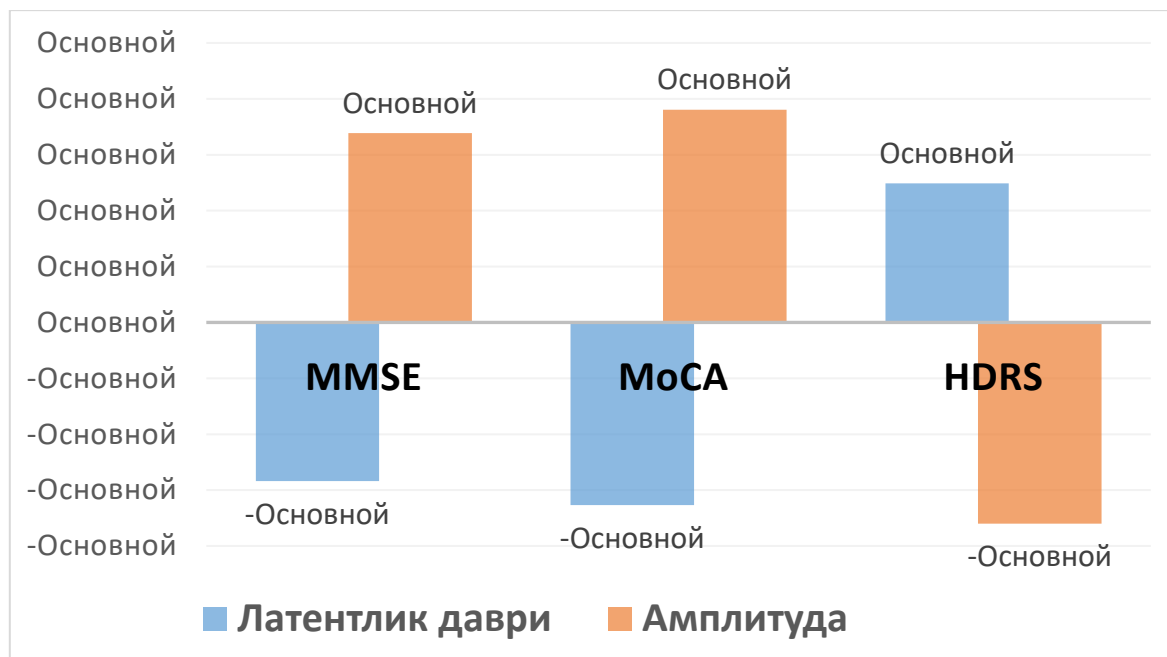
3-жадвал

СМИ бўлган беморларда P300 параметрларининг кўрсаткичлари

P300 чўққиси кўрсаткичи	Назорат гуруҳи (n=20)	Таққослаш гуруҳи, (n=50)	Асосий гуруҳ (n=60)
Латентлик даври, мсек	$319,7 \pm 11,2$	$354,2 \pm 0,59^{\wedge}$	$392,1 \pm 1,4^{*\wedge}$
Амплитуда, мкВ	$13,3 \pm 0,9$	$8,6 \pm 0,06^{*\wedge}$	$6,1 \pm 0,04^{\wedge}$
P=Латентлик даври/ Амплитуда	$24,0 \pm 0,4$	$36,6 \pm 0,38^*$	$64,4 \pm 0,48$

Эслатма: * - фарқлар $p < 0,05$ да 1 ва 2 гуруҳларга нисбатан сезиларли; $\wedge$ - $p < 0,05$ да назорат гуруҳига нисбатан фарқлар сезиларли.

MMSE ҳамда Моса шкалалари ва амплитуда кўрсаткичи билан тўғри корреляцион боғлиқлик кузатилди ($r=0,678$ ва $r=0,761$), латентлик даври билан эса – тескари ($r=-0,568$ ва $r=-0,654$). Гамилтон шкаласи ва амплитуда кўрсаткичи ўртасида тескари корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=-0,72$) ва латентлик даври билан – тўғри ($r=0,498$) (1-расм).



1-расм. P300 ни нейropsychологик тест кўрсаткичлари билан корреляцияси.

Шундай қилиб, сурункали мия ишемияси бўлган беморларда анамнезда коронавирус инфекцияси мавжудлигининг текширилганларнинг когнитив ҳолатига сезиларли таъсири аниқланди. МоСА, MMSE ва Гамилтон шкалалари бўйича баҳолашга асосланиб, СМИ билан оғриган беморлар анамнезида

коронавирус инфекцияси мавжуд бўлганда ўртача когнитив функцияларнинг клиник кечишининг оғирлашиши исботланган.

Диссертациянинг тўртинчи “Анамнезида COVID-19 инфекцияси бўлган бош мия сурункали ишемияси бўлган беморларда биокимёвий тадқиқотлар кўрсаткичлари хусусиятлари” бобида липидлар алмашинуви, гемостаз кўрсаткичлари ва когнитив дисфункциянинг нейробиомаркерлари баҳоланди. Ушбу таҳлилга кўра, биокимёвий кўрсаткичлар бўйича гуруҳлар ўртасида дислипидемия меъзониغا мос келадиган липид профилидаги ўзгаришлар таққослаш гуруҳига нисбатан асосий гуруҳ вакилларида аниқроқ бўлган (4-жадвал). Жадвалда кўрсатилгандек, СМИ бўлган беморларда ПЗЛП даражаси назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада юқори эди ($P<0,05-0,01$). Шунини таъкидлаш керакки, анамнезида COVID-19 инфекцияси бўлган СМИ билан оғриган беморлар гуруҳида кўрсаткичлар таққослаш гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган ва ўртача ҳисобда $4,46\pm 0,11$ ммол/л га етган ($P<0,05$). СМИ бўлган беморларда ЮЗЛП назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайди, уларнинг оғирлиги анамнезида COVID-19 инфекцияси бўлган беморлар гуруҳида устунлик қилди ($P<0,01$).

4-жадвал

Гуруҳлар таркибидаги липид профил

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=60)	Таққослаш гуруҳи (n=50)	Назорат гуруҳи
Умумий холестерин, ммол/л	$6,44\pm 0,14^*$	$5,7\pm 0,15^*$	$4,41\pm 0,45$
Триглицеридлар, ммол/л	$1,96\pm 0,12^*$	$1,46\pm 0,11$	$1,22\pm 0,33$
ЮЗЛП, ммол/л	$1,09\pm 0,015^{**}$	$1,14\pm 0,02^{\wedge}$	$1,71\pm 0,21$
ПЗЛП, ммол/л	$4,46\pm 0,11^{**}$	$3,86\pm 0,11^*$	$2,61\pm 0,42$
ЖПЗЛП, ммол/л	$0,89\pm 0,05^{**}$	$0,67\pm 0,05^{\wedge*}$	$0,55\pm 0,12$
Атерогенлик коэффициенти	$5,0\pm 0,25^{***}$	$4,13\pm 0,19^{***\wedge}$	$1,9\pm 0,35$

Эслатма: * - назорат гуруҳи учун маълумотларнинг ишончилиги ($*-P<0,05$; $** - P<0,01$; $*** - P<0,001$); $\wedge$ - назорат гуруҳига маълумотларнинг ишончилиги ($\wedge - P<0,05$; $\wedge\wedge - P<0,01$; $\wedge\wedge\wedge - P<0,001$).

СМИ бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан АК қийматларининг деярли 3 баравар ўсиши кузатилади ($P<0,01$). Назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳдаги беморларда сезиларли даражада юқори кўрсаткичлар қайд этилди ($P<0,01$).

СМИ билан оғриган беморларда гемостаз функциясини ўрганиш индикаторларнинг номуносивблигини кўрсатди, яъни асосий гуруҳ вакилларида назорат гуруҳига нисбатан ($P<0,05-0,01$) протромбин ($135,5\pm 2,7\%$ га $114,3\pm 1,9\%$ га қарши) ва фибриноген ($4,14\pm 0,07$ г/л га қарши $2,3\pm 0,04$ г/л) кўрсаткичининг сезиларли даражада ошганлиги маълум бўлди. Асосий гуруҳ беморлари анамнезида COVID-19 инфекциясидан сўнг, гемостаз кўрсаткичлари янада аниқ номуносивбликка эга эди. Бу эса, ўз навбатида, тромб ҳосил бўлишининг фаоллашуvidан далолат беради (5-жадвал).

Гуруҳларда гемостаз кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=60)	Таққослаш гуруҳи (n=50)	Назорат гуруҳи (n=20)
Гематокрит, %	40,2±0,59	39,5±0,98	38,4±0,69
ПТВ, сек	13,2±0,34	13,7±0,20	12,4±0,16
Квик бўйича протромбин, %	135,5±2,7*	115,6±2,1*	114,3±1,9
ХНМ	0,97±0,03*	0,96±0,03*	0,88±0,02
ФҚТВ	25,0±0,63**	26,4±0,42*^	32,4±0,27
Фибриноген, г/л	4,14±0,07***	3,86±0,06**^	2,3±0,04

Эслатма: * - назорат гуруҳи учун маълумотларнинг ишончилиги (*- $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$); ^ - назорат гуруҳига маълумотларнинг ишончилиги (^ - $P<0,05$; ^^ - $P<0,01$; ^^ - $P<0,001$).

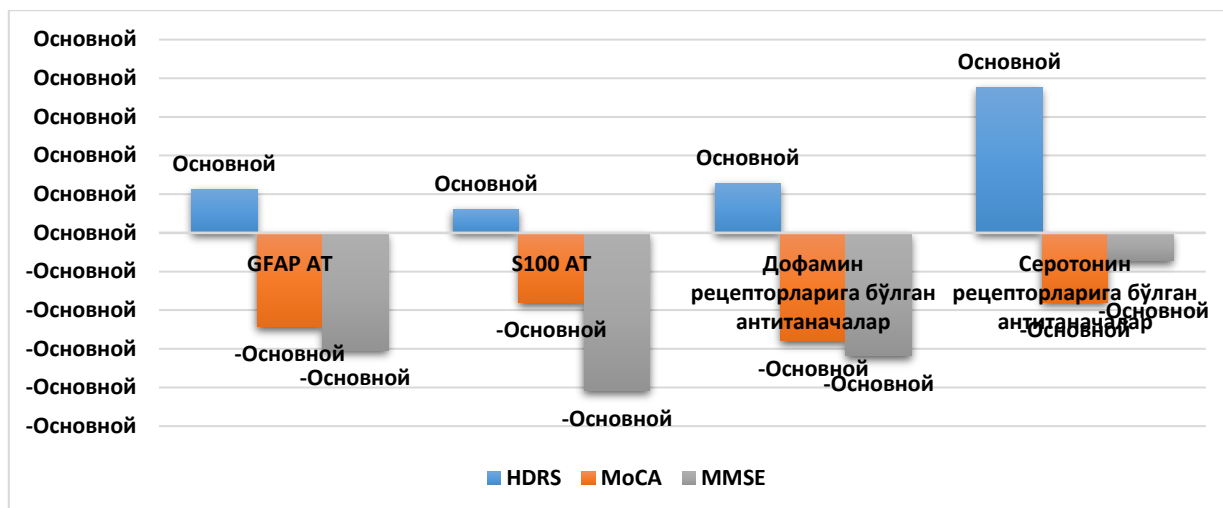
Кейинги босқичда марказий ва периферик асаб тизимининг ҳолатини аниқлайдиган нейромаркерлар параметрларидаги ўзгаришлар аниқланди. Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, GFAP ва S100 антитаначалари даражасининг ошиши асосий гуруҳда қайд этилган ва улар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 2,1 ва 2,2 баравар юқорида бўлган (6-жадвал).

СМИ бўлган беморларда ва деярли соғлом одамларда бош миянинг таркибий элементларига бўлган аутоантитаначаларнинг ўртача даражаси

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=60)	Таққослаш гуруҳи (n=50)	Назорат гуруҳи (n=20)	P АГ и ТГ
GFAP АТ	58,68±1,4	45,71±0,59	27,9±5,7	>0,05
S100 АТ	44,85±1,03	32,53±1,52	20,3±7,6	>0,05
Серотонин рецепторларига АТ	25,85±1,23	19,80±0,31	13,2±0,17	<0,05
Дофамин рецепторларига АТ	21,53±0,92	16,33±0,34	9,1±0,18	<0,05

СМИ билан оғриган беморларда когнитив функцияларнинг бузилиши дофамин рецепторларига бўлган антитаначаларнинг сезиларли даражада юқорилиги билан тасдиқланади, бу асосий гуруҳда назорат гуруҳидагилардан 2,4 баравар кўп, таққослаш гуруҳида - ушбу ўсиш 1,8 баробарни ташкил қилди. АТ нинг серотонин рецепторларига сезиларли ўсиши, шунингдек, назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан СМИ бўлган беморларда, асосий гуруҳда 2,0 баравар ва таққослаш гуруҳида - 1,5 баробар қайд этилган. ($P<0,01$).

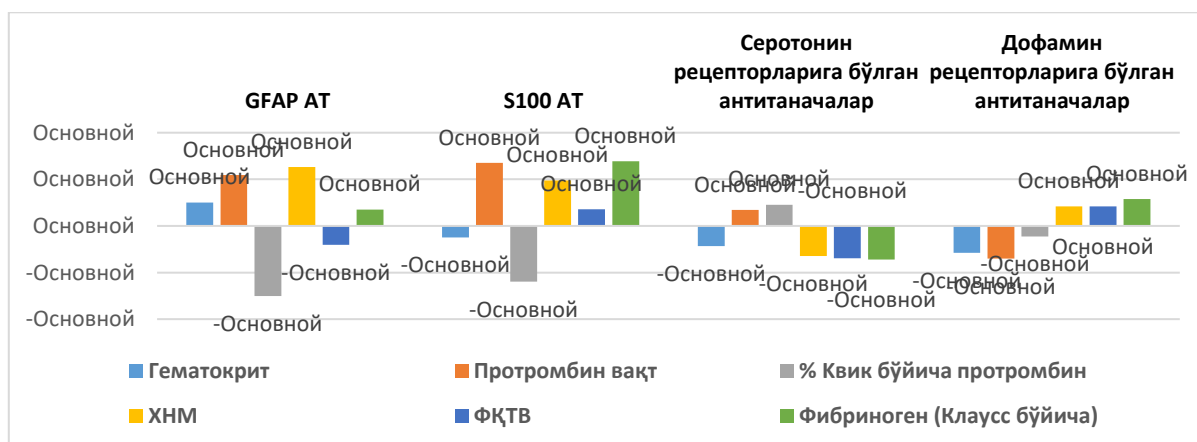
Нейропсихологик шкалалар ва нейробиомаркерлар даражаси кўрсаткичларининг ўзаро корреляция боғлиқлигини ўрганиш ўрта ва кучли муносабатлар мавжудлигини аниқлади, олинган маълумотлар диаграммада келтирилган (2-расм). GFAP га антитаначалар МоСа ($r=-0,485$) ва MMSE ($r=-0,608$) шкалалари, шунингдек S100 ($r=-0,360$ ва $r=-0,817$ мос равишда) га антитаначалар кўрсаткичлари билан ўртача тескари корреляцияга эга эканлиги аниқланди. Бироқ, HDRS баллига нисбатан GFAP ва S100 антитаначалари индекслари ўртасида заиф корреляциялар аниқланди (мос равишда $r = 0,227$ ва $r = 0,123$).



2-расм. СМИ билан оғриган беморларда нейробиомаркерлар даражаси ва нейропсихологик шкалалар ўртасидаги боғлиқликнинг корреляция кўрсаткичлари.

Серотонин ва дофамин рецепторларига бўлган антитаначалар даражаси ўртасидаги корреляция муносабати кўрсаткичларини нейропсихологик текширув баллига нисбатан таҳлил қилинганда, қуйидаги мунтазамлик аниқланди: дофамин рецепторларига антитаначаларнинг юқори миқдори МоСа ($r = -0,558$) ва MMSE ($r = -0,636$) даги паст балл билан тескари боғлиқдир, HDRS шкаласи ($r = 0,256$) билан заиф корреляция мавжуд. Бошқа томондан, серотонин рецепторлари учун антитаначалар таркибининг HDRS шкаласи ($r = 0,752$) бўйича СМИда ташвиш-депрессив синдромларнинг ривожланишига бевосита таъсири мавжуд бўлса, МоСа ($r = -0,359$) ва MMSE ($r = -0,144$) шкалалари билан, заиф тескари корреляция аниқланди.

СМИ бўлган беморларда гемостаз, липид спектри ва нейромаркерларига бўлган антитаначалар ўртасида боғлиқлик мавжудлиги қуйидаги диаграмма билан ифодаланган (3-расм).

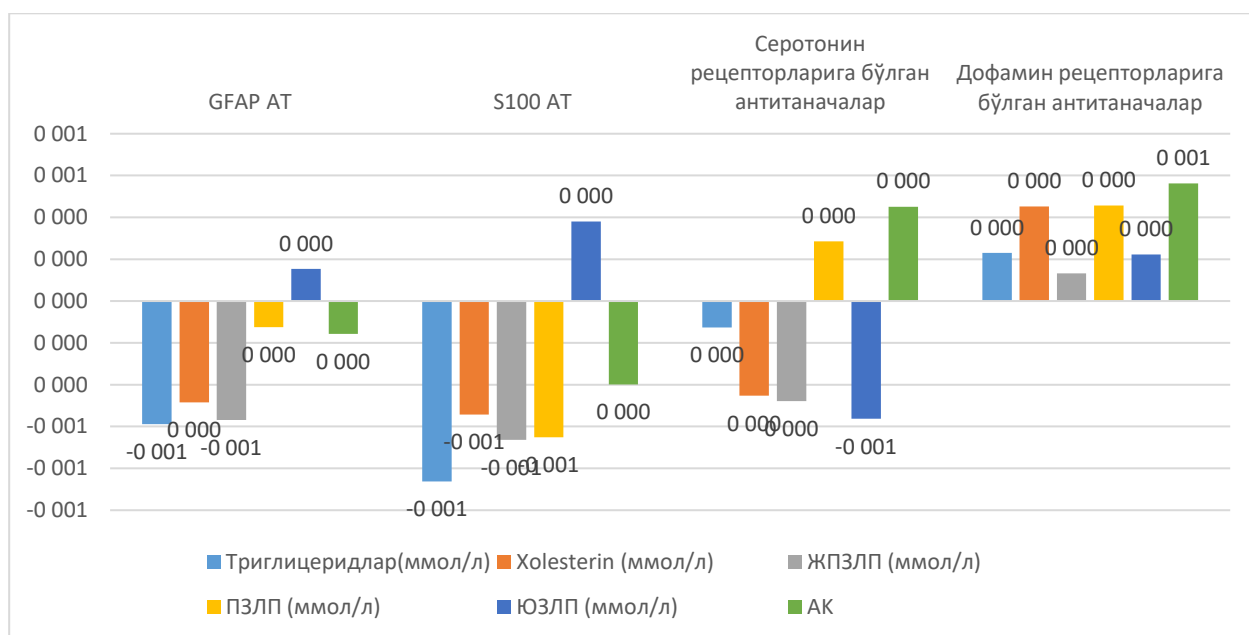


3-расм. СМИ бўлган беморларда нейромаркер даражалари ва гемостаз параметрлари ўртасидаги боғлиқлик

Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, СМИ бўлган беморларда GFAP ҳамда S100 оқсилга бўлган антитаначалар ва гемостазнинг асосий кўрсаткичлари билан ўртача ва юқори корреляцион боғлиқликлар аниқланди, айниқса ПТВ даражаси ($r=0,545$ ва $r=0,675$, мос равишда), протромбин ($r=-0,752$ ва $r=-0,597$ мос равишда) ва ХНМ (мос равишда $r=0,633$ ва $r=0,486$). Бироқ, S100 оқсилга бўлган антитаначаларининг юқори миқдори ХНМ билан бевосита боғлиқдир ($r = 0,694$).

Дофамин ва серотонин рецепторларига АТ даражасининг гемостаз параметрларига бўлган таъсири ўртасидаги боғлиқлик аниқланмади.

Кейинги босқичда нейромаркерлар ва СМИ билан касалланган беморларнинг липид спектри ўртасидаги корреляция муносабатлар аниқланди. Натижада, СМИ бўлган беморларда юқори даражадаги нейромаркерлар липид спектрининг дисфункцияси билан боғлиқлиги аниқланди (4-расм).



4-расм. СМИ бўлган беморларда нейромаркер даражалари ва липид спектри параметрлари ўртасидаги корреляция.

Айниқса, кучли корреляцион боғлиқлик GFAP ва S100 га АТ нинг ошиши ва ЖПЗЛП ва ПЗЛП кўрсаткичларнинг юқорилиги ўртасида мавжудлиги аниқланди, дофамин ва серотонин рецепторларига кўтарилган АТ даражалари холестерин ва АК нинг юқори даражаси билан боғлиқлик аниқланди.

Шундай қилиб, анамнезида COVID-19 инфекциясини ўтказган ўртача когнитив бузилишлари бўлган СМИ билан оғриган беморларда глиал ҳужайраларга ҳамда нейротрансмиттер тизимига нисбатан юқори даражадаги аутоантитаначалар билан гемостаз ва липидлар спектридаги бузилишлар ўртасидаги боғлиқлик ўрнатилди.

Нейропсихологик тестлар, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар таҳлили натижасида олинган қийматларни балли баҳолаш асосида сурункали мия ишемияси бўлган коронавирус инфекциясини ўтказган

беморларнинг ўртача когнитив бузилишлари кечишининг ёмонлашиши ва деменцияга ўтишини башорат қилувчи шкала ишлаб чиқилди. (7-жадвал).

Баллар умумлаштирилади ва баллар қийматлари бўйича:

1 дан 12 баллгача, ЎКБ кечишининг оғирлиги клиник кечишининг ўртача оғирлигига мос келади, уни бир курс нейропротектив даво билан коррекция қилиш мумкин (йилига 1 марта);

12 дан 18 баллгача, ЎКБ нинг оғир клиник кечиши деб белгиланади, уни динамик мониторинг ва йилига камида 2 марта нейропротектив терапия билан коррекция қилиш керак.

19 балл ва ундан юқори – ЎКБ нинг деменция ривожланиш тенденцияси билан ўта оғир клиник кечиши, динамик мониторинг ва йилига камида 2 марта нейропротектив терапия билан коррекция билан қилиш, психиатр маслаҳати ва антидепрессантларни тайинлаш керак.

7-жадвал

**СМИ бўлган коронавирус инфекциясини ўтказган беморларнинг ЎКБ
клиник кечишининг ёмонлашиши ва деменцияга ўтишни башорат
қилувчи шкала**

Кўрсаткичлар	1 балл	2 балл	3 балл
MMSE (норма – 29-30 балл)	24 дан юқори	23-20	20 дан паст
MoCa (норма – 26-30 балл)	26 дан юқори	25-20	20 дан паст
Гамилтон (норма – 0 – 7 балл)	8 дан паст	9-13	13 дан юқори
Умумий холестерин, mmol/l	3-5,0	5,1-6,0	6,1 дан юқори
Триглицеридлар, mmol/l	0 – 1,26	1,27-1,5	1,5 дан юқори
Атерогенлик коэффиценти	0 – 2,0	2,1 – 4,0	4,1 дан юқори
Квик бўйича протромбин %	130-115	114-100	100 дан паст
Фибриноген, г/л	2,5 гача	2,6-3,0	3,1 дан юқори
GFAP АТ	18 – 35	36 – 59	60 дан юқори
S100 оксигени АТ	17 – 20	21 – 33	34 дан юқори
Серотонин рецепторларига АТ	6 – 15	16 – 19	20 дан юқори
Дофамин рецепторларига АТ	4 – 10	11 – 19	20 дан юқори

ХУЛОСА

1. СМБ билан оғриган беморларнинг когнитив ҳолати баҳоланганда анамнезда коронавирус инфекциясининг мавжудлиги МоСА ва MMSE шкалаларига бўйича (уларнинг ўртача баллари таққослаш гуруҳига нисбатан 1,5 марта ($P<0,05$) ва назорат гуруҳига нисбатан 1,6 марта ($P<0,01$) паст) кузатилган параметрларнинг пастки чегарасига етиб борган ўртача когнитив бузилишлар оғирлигига таъсир қилиши аниқланган ва 92,3% ҳолларда Гамилтон шкаласи бўйича аниқланган ташвиш ва депрессив бузилишлар билан бирга кечган.

2. Анамнезида коронавирус инфекциясм бўлган СМБ билан касалланган беморларда P300 амплитудасининг меъёрий кўрсаткичларга нисбатан сезиларли 2 барабар пасайиши ($P<0,01$) аниқланган, таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан эса латентлик даври 1,4 марта ($P<0,05$) ортган, бу хотира ва эътиборнинг бузилиши мавжудлигини исботлайди

ҳамда МоСА ($p=-0,654$)), MMSE ($p=-0,568$) ва Гамилтон ($p=-0,720$) шкалалари билан корреляция таҳлили билан тасдиқланади.

3. СМИ фонида ўртача когнитив бузилишлари бўлган коронавирус инфекциясини ўтказган беморларда GFAP га ва S100 оксигенига бўлган антитаначаларнинг 2 баравар ошиши, ҳамда дофамин ва серотонин рецепторлари учун АТ нинг қийматлари сезиларли даражада юқори бўлиши аниқланди, яъни асосий гуруҳда назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 2,4 бараварга, таққослаш гуруҳида эса 1,8 бараварга ошди. Бу эса, бир тарафдан, глиал хужайраларнинг шикастланиши, иккинчидан, SARS-CoV-2 вирусининг, эхтимол, нейротроплиги туфайли нейрояллиғланиш мавжудлигининг белгисидир.

4. Коронавирус инфекциясини ўтказган СМИ бўлган беморларда протромбин ва фибриногеннинг сезиларли даражадаги юқори миқдори исботланган, бу коронавирус инфекциясини ўтказмаган беморларга қараганда 1,2 баравар юқори ($P < 0,05$). Липид спектри коронавирус инфекциясини ўтказмаган СМИ билан касалланган беморларга нисбатан холестерин (1,2 марта), триглицеридлар (1,3 марта) ва атерогенлик коэффициенти (1,2 марта) ортиши билан тавсифланган.

5. Коронавирус инфекциясини ўтказган СМИ билан касалланган беморларда когнитив бузилишлар ривожланишининг предикторлари холестерин, триглицеридлар ва атерогенлик коэффициентининг юқори даражаси бўлиб, улар серотонин ва дофамин рецепторларига бўлган антитаначалар кўпайиши билан корреляцион боғлиқлиги мавжуд. Дофамин рецепторларига бўлган антитаначаларнинг юқори даражаси МоСа ($r=-0,558$) ва MMSE ($r=-0,636$) шкалалари бўйича паст кўрсаткичлар билан тескари боғлиқ бўлса, серотонин рецепторларига бўлган антитаначалар даражаси эса СМИ да Гамилтон шкаласи бўйича ($r=0,752$) ташвиш-депрессив бузилишларнинг ривожланиши билан боғлиқ.

6. Нейропсихологик тестлар, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар таҳлили натижасида олинган қийматларни балли баҳолаш асосида СМИ фонида ЎКБ нинг клиник кечишини башорат қилиш учун ишлаб чиқилган шкала текширилган беморларда ўртача когнитив бузилишлар даражасини аниқлаш ва деменция ривожланишининг олдини олиш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019 Tіb.31.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АХМЕДЖАНОВА ЗУМРАД БАХРАМОВНА

**КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У
БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА,
ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ**

14.00.13 - Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан №B2020.4.PhD/Tib1540.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Аннотация диссертации на трех языках (русский, узбекский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Маджидова Якутхон Набиевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мирджуроев Элбек Миршавкатович
доктор медицинских наук, профессор

Махкамова Наргиза Уткуровна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентская медицинская Академия

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в «___» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268–17–44, e-mail: info@timpe.uz).

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

Аннотация диссертации разослана «___» _____ 2023 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2023 года).

Х.А. Акилов

председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Убайдуллаева

ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней, доктор медицинских
наук, доцент.

Б.Г. Гафуров

председатель научного семинара при Научном
совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Коронавирусная инфекция показала не только высокую агрессивность нового вируса, но и его способность вызывать серьезные неврологические и сердечно-сосудистые осложнения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): «...большинство людей, инфицированных вирусом, испытывают легкие и умеренные симптомы респираторного заболевания и выздоравливают без необходимости специального лечения. При этом у некоторых людей оно протекает в тяжелой форме, требующей медицинского вмешательства. Тяжелая форма заболевания чаще развивается у пожилых людей и лиц с фоновыми патологиями, в частности сердечно-сосудистыми, хроническими респираторными заболеваниями и сахарным диабетом»¹. Определение и коррекция нарушений когнитивных функций, связанных с COVID-19 у пациентов с сосудистыми факторами риска и сопутствующими заболеваниями является одной из важных медико-социальных проблем.

Во всем мире проводится ряд широкомасштабных научных исследований по повышению эффективности мероприятий по ранней коррекции неврологических нарушений и профилактике осложнений у пациентов с хронической ишемией мозга, перенесших COVID-19. В связи с этим, изучается оценка когнитивных изменений у пациентов с хронической ишемией мозга, перенесших COVID-19, совершенствование профилактики неврологических осложнений, оптимизация критериев лечения, механизмы развития когнитивных расстройств на фоне COVID-19, в том числе влияние вируса на нейроны, глиальные клетки и нейротрансмиттерную систему, а также такие патологические состояния, как эндотелиальная дисфункция и коагулопатия. Особое внимание уделяется ранней оценке вероятности перехода умеренных когнитивных нарушений в деменцию у больных с хронической ишемией головного мозга, перенесших коронавирусную инфекцию.

В нашей республике наряду с мерами по совершенствованию системы здравоохранения, особое внимание уделяется уменьшению количества осложнений, связанных с распространением коронавирусной инфекции и обеспечению эффективного медицинского обслуживания. В связи с этим отмечены важнейшие задачи, направленные на «...повышение эффективности, качества и охвата медицинской помощи, оказываемой населению, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологических методов диагностики и лечения, поддержки здорового образа жизни профилактики заболеваний путём создания эффективных моделей патронажно-диспансерной службы»². Для реализации этих задач важно определение клинико-нейрофизиологических, нейроиммунологических и биохимических характеристик умеренных

¹ World Health Organization, 2023. <https://healthline.com/uzbekistan/coronavirus>

² Постановлениях Президента Республики Узбекистана №ПП-4649 «О предупреждении широкого распространения коронавирусной инфекции» от 26 марта 2020 года

когнитивных расстройств на фоне перенесенной коронавирусной инфекции среди населения, поднять на новый уровень полноценную эксплуатацию современного медицинского оборудования, а также улучшить предоставление медицинских услуг.

Данная диссертационная работа служит в определенной степени выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлениях №ПП-4649 от 26 марта 2020 года «О предупреждении широкого распространения коронавирусной инфекции», №ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и в других нормативно-правовых документах, принятых в данной области.

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

Степень изученности проблемы. На протяжении 2 лет одной из актуальнейших медико-социальных проблем современного общества является новая коронавирусная инфекция - коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) и поиск путей адекватного ведения пациентов с этим заболеванием и его осложнениями (В. Головачева, 2021). Инфекция COVID-19 увеличивает риск развития тяжелых неврологических осложнений. Повреждение мозга от COVID-19 может иметь долгосрочные последствия для когнитивных функций. Патологическое состояние сосудов и когнитивные изменения у больных вызывают важные медико-социальные проблемы (Zara-Perez, 2021).

Оценены патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений вследствие COVID-19, а также сосудистых патологий, таких как эндотелиальная дисфункция, коагулопатия и тромбообразование (R.Chen 2020). У 36,4% пациентов, инфицированных COVID-19, отмечаются неврологические симптомы: головная боль, нарушение сознания, парестезии (L. Mao et al., 2022). Установлено, что риск когнитивных нарушений, связанных с COVID-19, выше у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия), сопутствующими хроническими заболеваниями, а также у пациентов с предшествующими неврологическими заболеваниями и симптомами острой дыхательной недостаточности. (Ортелли. С. 2021).

Формирование и развитие цереброваскулярной недостаточности носит многофакторный характер, и оценивается, есть ли связь с реальными инволюционными изменениями в мозговой ткани у пожилых пациентов. Патогномоничные для COVID-19 - головной синдром, инфекционно-

токсическая энцефалопатия, развитие гипо- и аносмии у больных вследствие поражения первой пары черепно-мозговых нервов, а также развитие гипо- и агевзии вследствие поражения сенсорных отделов VII и IX пары черепно-мозговых нервов. (Холин А.А., Заваденко Н.Н. и др., 2020).

Таким образом, в настоящее время увеличивается число случаев когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга, перенесших COVID-19, и проводится ряд научных исследований, направленных на оптимизацию их своевременных методов диагностики, а также на разработку методов прогнозирования прогнозирования перехода умеренных когнитивных нарушений в деменцию. Определение клиничко-неврологических, нейрофизиологических, биохимических, нейроиммунологических особенностей умеренных когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19, совершенствование новых диагностических возможностей для профилактики осложнений данной патологии имеет большое практическое значение.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Ташкентского педиатрического медицинского института в рамках научного направления по теме «Патогенетические особенности сосудистых, воспалительных, дегенеративных и наследственных нервно-мышечных заболеваний при неврологических заболеваниях» (2019–2023 гг.).

Цель исследования — выявление клиничко-неврологических и биохимических особенностей умеренных когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга, перенесших коронавирусную инфекцию с разработкой предложений и рекомендаций по их определению.

Задачи исследования:

выявить патологические изменения в когнитивной сфере у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19;

оценить нейрофизиологическое состояния пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19;

оценить роль нейробиомаркеров (АТ к GFAP, белку S100, серотониновым и дофаминовым рецепторам) в развитии когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19;

оценить особенности биохимического профиля когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19;

выявить биохимические и нейроиммунологические маркеры развития когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией мозга, перенесших COVID-19.

разработать шкалу прогнозирования ухудшения клинического течения умеренных когнитивных нарушений на фоне хронической ишемии мозга и перехода в деменцию.

Объектом исследования явились 110 больных с хронической ишемией мозга в возрасте от 47 до 87 лет, страдающих хронической ишемией мозга, которые в течение 2020-2021 гг. находились на стационарном лечении в Центральной клинической больнице № 2 Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан, и 20 неврологически неотягощенных практически здоровых лиц аналогичного возраста.

Предмет исследования явились результаты клинико-неврологического обследования, когнитивных тестов, периферическая кровь для определения биохимических показателей и нейробиомаркеров и показатели Р-300 при исследовании когнитивных вызванных потенциалов.

Методы исследования. В научно-исследовательской работе использованы клинические данные, анамнез, неврологические обследования, нейрофизиологические исследования (когнитивные вызванные потенциалы), нейропсихологические тесты, биохимический анализ, определение нейробиомаркеров и статистические исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

у больных с хронической ишемией головного мозга выявлено снижение амплитуды когнитивного вызванного потенциала (Р300) и удлинение латентного периода вследствие дисбаланса нейронных связей после перенесения COVID-19;

у пациентов с хронической ишемией головного мозга выявлены влияние активации антител (GFAP, белок S100) на развитие когнитивного дефицита вследствие воздействия вируса SARS-CoV-2 на глиальные клетки;

у больных с хронической ишемией головного мозга после перенесенной коронавирусной инфекции выявлен дисбаланс показателей липидного профиля и коагулограммы за счет активации вирусом SARS-CoV-2 липогенеза и повышения агрегации тромбоцитов;

впервые выявлена активность нейробиомаркеров (антитела к серотониновым и дофаминовым рецепторам), являющихся ранними предикторами когнитивных расстройств, в результате воздействия вируса SARS-CoV-2 на нейротрансмиттерную систему после перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга.

Практические результаты исследования:

для практического здравоохранения разработана бальная шкала прогнозирования утяжеления клинического течения умеренных когнитивных нарушений на фоне хронической ишемии мозга и перехода в деменцию;

установлены статистически значимые различия в выраженности изменений нейроиммунологических показателей, а в частности антител к GFAP, белку S100, серотониновым и дофаминовым рецепторам, что позволяет их рекомендовать в качестве маркеров развития когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией мозга с наличием коронавирусной инфекции в анамнезе;

предложено определение когнитивных вызванных потенциалов с целью ранней диагностики когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией мозга.

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных методов и подходов в исследовании, соответствием теоретических данных с полученными результатами, методологической правильностью проведенных обследований, использованием взаимодополняющих клинических, неврологических, нейрофизиологических и нейропсихологических методов, адекватностью количества обследованных пациентов, основанном на методах статистического анализа для улучшения диагностики когнитивного статуса, а также сравнением их с международным и отечественным опытом, утверждением выводов и полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется диагностикой когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга после перенесенной коронавирусной инфекции, определением корреляции между клиничко-неврологическими и нейрофизиологическими характеристиками и нейробиомаркерами, а также оптимизацией диагностических возможностей;

Практическая значимость результатов исследования заключается в ранней диагностике умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга с учетом биохимических и нейрофизиологических изменений предотвращает рост уровня инвалидизации больных в обществе и выражается правильным ведением заболевания ВОП врачом в амбулаторных условиях.

Внедрение результатов исследования: Согласно заключению Экспертного совета Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/37 от 29 мая 2023 года (направлено письмо № 03/1749 Ташкентского педиатрического медицинского института Минздрава от 12 сентября 2022 года по внедрению научной новизны в другие учреждения здравоохранения):

первая научная новизна: выявлено увеличение амплитуды когнитивного вызванного потенциала (P300) и удлинение латентного периода за счет дисбаланса нейронных связей после перенесенной коронавирусной инфекции у больных с хронической ишемией головного мозга, что в свою очередь привело к своевременному назначению больным специализированного лечения, что было внедрено в практику Центральной консультативно-диагностической поликлиники №1 Главного Медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан актом №8 от 09.06. 2022 и Центральной консультативно-диагностической поликлиники № 2 Главного Медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан актом № 8 от 09.06.2022. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: предложенный метод диагностики, исследование показателей амплитуды P 300 и латентного периода когнитивного вызванного потенциала у больных с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19, позволили определить уровень когнитивных нарушений у больных, также была достигнута

своевременная профилактика грубых когнитивных нарушений. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: когнитивный вызванный потенциал с использованием электронейрофизиологических волн, которые не определяются нейровизуализационными методами, имеет большое значение для выявления ранних признаков когнитивных нарушений после перенесения COVID-19 у больных с хронической церебральной ишемией; на каждого пациента потрачено 60 000 сумов, это позволило сэкономить 240 тысяч сумов по сравнению с применением дорогостоящего метода нейровизуализации. Достигнута госпитализация в стационар 1 раз в год, сроки пребывания в стационаре сократились с 10 до 8 дней. В связи с тем, что лечение больных на внебольничный период (для лечения в других лечебных учреждениях) сокращалось на несколько дней, потребность в медикаментах уменьшилась. Заключение: Когнитивный вызванный потенциал Р 300 является эффективным методом скрининга у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19, и экономически эффективным методом выявления умеренных когнитивных нарушений. Показатель когнитивного вызванного потенциала и примененные рекомендации прогнозировали риск развития деменции и предотвратили проявления социальной инвалидизации у пациентов; что явилось экономически выгодным по сравнению с методами нейровизуализации.

вторая научная новизна: влияние активации антител (GFAP, белок S100) на прогрессирование когнитивного дефицита в результате воздействия вируса SARS-CoV-2 на глиальные клетки после перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с хронической ишемией мозга было внедрено в практику Центральной консультативно-диагностической поликлиники №1 Главного Медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан актом №8 от 09.06. 2022 и Центральной консультативно-диагностической поликлиники № 2 Главного Медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан актом № 8 от 09.06.2022. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: снижение грубых когнитивных осложнений (деменции) было достигнуто за счет своевременной диагностики умеренных когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19; благодаря предложенной шкале баллов четко определена продолжительность обследования у узких специалистов; определение у пациентов с хронической ишемией головного мозга на ранних этапах нейроиммунологических обследований заболевания оптимизировало раннюю диагностику и лечение патологических процессов в головном мозге. Экономическая эффективность научной новизны: на диагностику каждого пациента с хронической ишемией головного мозга расходуется в среднем 1,2 миллиона сум. Нарушение когнитивных функций пациентов, перенесших COVID-19, требует длительной медикаментозной коррекции. Своевременная диагностика пациентов, оценка когнитивной активности с помощью нейроиммунологического метода позволили избежать тяжелых осложнений заболевания. С целью диагностики баланса мозговой активности среди

показателей Eli-N теста (за 12 показателей 360 000 сумов) были определены 2 показателя, имеющих диагностическую значимость, идентифицирующих повреждение головного мозга (антитела к GFAP, к белку S 100); на каждого пациента было потрачено 75 000, что сэкономило 285 000 сумов. Достигнута госпитализация в стационар 1 раз в год, также сокращение продолжительности нахождения в стационаре с 10 до 8 дней. На период нахождения пациентов вне больницы (для лечения в других медицинских учреждениях) потребность в медикаментах была относительно невелика по причине сокращения курса лечения на несколько дней. Заключение: изменения нейроиммунологических процессов в нервной системе после перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с хронической ишемией мозга были подтверждены активацией глиальных клеток. Данные показатели были обследованы с использованием современного нейроиммунологического метода, при котором пациенты с риском развития грубых когнитивных расстройств отбирались при помощи балльной шкалы и направлялись к узким специалистам, что улучшало качество диагностики и лечения.

третья научная новизна: обнаружение нарушения баланса липидного профиля и показателей коагулограммы в связи с тем, что вирус SARS-CoV-2 приводит к активации липогенеза и повышению агрегации тромбоцитов после перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с хронической ишемией мозга вследствие нарушения баланса показателей липидного профиля и коагулограммы было внедрено в практику Центральной консультативно-диагностической поликлиники №1 Главного Медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан актом №8 от 09.06. 2022 и Центральной консультативно-диагностической поликлиники № 2 Главного Медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан актом № 8 от 09.06.2022. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: раннее выявление дисбаланса липидного спектра и показателей коагулограммы у больных с хронической ишемией головного мозга, перенесших коронавирусную инфекцию предотвращает развитие серьезных осложнений; использование предложенной шкалы баллов предотвращает переход умеренных когнитивных нарушений в деменцию. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: 1) достигнута ранняя диагностика показателей липидного профиля коагулограммы в условиях стационарного лечения пациентов, позволяющая избежать грубых осложнений, которые могут развиваться в последующем; 2) расход для стационарного лечения каждого пациента с грубыми когнитивными осложнениями в среднем составляет 3,6 млн. сумов, эти пациенты нуждаются в стационарном лечении 2 раза в год, таким образом, их лечение обходится в 6,2 млн. сумов в год. Благодаря определению показателей липидного профиля и коагулограммы и назначения специализированного лечения, была достигнута госпитализация пациентов, перенесших COVID-19 1 раз в год, что позволило сэкономить 3,6 миллиона сумов в год. Госпитализация в стационар осуществляется 1 раз в год, сокращена продолжительность

пребывания в стационаре с 10 до 8 дней. На период нахождения пациентов вне больницы (для лечения в других медицинских учреждениях) потребность в медикаментах была относительно невелика по причине сокращения курса лечения на несколько дней. Заключение: нарушения процесса липогенеза и коагулопатия считаются основными факторами, способствующими развитию сосудистой деменции у пациентов с хронической ишемией головного мозга. У пациентов с хронической ишемией головного мозга было достигнуто предотвращение перехода умеренных когнитивных нарушений в сосудистую деменцию путем определения дисбаланса липидного профиля и показателей коагулограммы после перенесенной коронавирусной инфекции.

четвертая научная новизна: впервые было подтверждено обнаружение активации нейробиомаркеров (антител к серотониновым и дофаминовым рецепторам), которые являются ранними предикторами когнитивных расстройств в результате воздействия вируса SARS-CoV-2 на нейромедиаторную систему после перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с хронической ишемией мозга, что было внедрено в практику Центральной консультативно-диагностической поликлиники №1 Главного Медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан актом №8 от 09.06. 2022 и Центральной консультативно-диагностической поликлиники № 2 Главного Медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан актом № 8 от 09.06.2022. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: у пациентов с хронической ишемией мозга, перенесших коронавирусную инфекцию достигается ранняя диагностика заболевания методом определения нейробиомаркеров в крови (антител к серотониновым и дофаминовым рецепторам), предотвращающая тяжелые осложнения когнитивных расстройств; благодаря предложенной шкале четко определены кратность и продолжительность обследования узкими специалистами. Было установлено, что обнаружение антител к серотониновым и дофаминовым рецепторам у пациентов сопровождается дисбалансом эмоционального фона при когнитивном дефиците у пациентов, которые были своевременно направлены на консультацию к психиатру и было предотвращено возникновение тяжелого депрессивного состояния. Экономическая эффективность научных новизны заключается в следующем: 1) на диагностику каждого пациента с хронической ишемией головного мозга тратится в среднем 1,2 миллиона сумов. Своевременная диагностика пациентов, оценка когнитивной активности с помощью нейроиммунологического метода позволили избежать тяжелых осложнений заболевания. С целью диагностики баланса мозговой активности среди показателей Eli-N теста (за 12 показателей 360 000 сумов) были определены 2 показателя, имеющих диагностическую значимость, идентифицирующих повреждение головного мозга (антитела к серотониновым и дофаминовым рецепторам), на каждого пациента было потрачено 75 000, что сэкономило 285 000 сумов. Достигнута госпитализация в стационар 1 раз в год, также сокращение продолжительности нахождения в стационаре с 10 до 8 дней. Заключение: изменения нейроиммунологических процессов в нервной

системе после перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с хронической ишемией мозга были подтверждены их влиянием на нейромедиаторную систему. Данные показатели были обследованы с использованием современного нейроиммунологического метода, при котором отбирались пациенты с риском развития грубых когнитивных расстройств и тяжелыми тревожными и депрессивными синдромами отбирались при помощи балльной шкалы и направлялись к узким специалистам, что улучшало качество диагностики и лечения. На период нахождения пациентов вне больницы (для лечения в других медицинских учреждениях) потребность в медикаментах была относительно невелика по причине сокращения курса лечения на несколько дней.

Апробация результатов исследования. Основные случаи, описанные в диссертации, обсуждались на 2-х научно-практических конференциях, в том числе на 1 международной и 1 республиканской научно-практической конференции с международным участием.

Публикация результатов исследований. Всего по теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 8 статей, в том числе 6 республиканские и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы, основной текст - 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах, структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современный взгляд на проблему умеренных когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга при коронавирусной инфекции»** приведен аналитический обзор литературы, где проанализированы результаты отечественных и зарубежных исследований. Особое внимание уделялось клиничко-неврологическим характеристикам пациентов с ХИМ и COVID-19, действующим стандартам ВОЗ и ведущих международных организаций, современные представления о клиническом течении ХИМ и COVID-19 и его последствиях. В данной главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования клиничко-неврологических и биохимических особенностей умеренных**

когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией мозга, перенесших коронавирусную инфекцию» представлены методологические подходы и методы, обеспечивающие решение проблемы. На основании задач, поставленных в исследовании, проведено клиническое обследование 110 больных с хронической ишемией головного мозга с коронавирусной инфекцией в анамнезе. Все больные проходили лечение в 2020-2021 годах в Центральной клинической больнице №2 Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан.

Для сравнительной оценки влияния, перенесенной коронавирусной инфекции на когнитивный статус при хронической ишемии мозга, пациенты были подразделены на 2 группы: основную группу составили 60 (54,5%) пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию; группу сравнения - 50 больных (45,5%) с хронической ишемией головного мозга, не имеющих в анамнезе перенесенную коронавирусную инфекцию.

По анамнестическим данным, было установлено, что в основной группе 20% больных перенесли COVID -19 в тяжелой, 50% - в средней и 30% больных в легкой форме. Развитие симптомов происходило через некоторое время после заражения или развивалось позже и продолжалось в течение нескольких месяцев.

Критериями исключения были: болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, ХИМ 3 стадия, стадия декомпенсации хронических заболеваний и пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Возрастная градация больных составила от 48 до 82 лет в первой группе и от 47 до 87 лет во второй группе. Их средний возраст составил $63,1 \pm 11,6$ и $62,3 \pm 10,2$ года соответственно. Оценивались клиничко-неврологические характеристики пациентов с ХИМ и COVID-19.

Для оценки когнитивной функции пациентов использовали шкалы MMSE и Монреальскую шкалу (MoCA), для оценки тревоги и депрессии - шкалу Гамильтона (HDRS).

Всем пациентам проводились иммунологические исследования (HumaReader HS планшетным фотометр-анализатором): антитела к GFAP - специфическому белку астроцитарных нитей, антитела к белку S100 в крови, антитела к серотониновым и дофаминовым рецепторам.

Проводились биохимические исследования липидного спектра ХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, КА на биохимическом анализаторе CS-300B, показателей коагулограммы при помощи коагулометра HumaClot Junior.

Регистрация и обработка когнитивных вызванных потенциалов (КВП) проводилась на персональном компьютере с помощью аппаратно-программного комплекса электроэнцефалографа-анализатора Нейро МВП-4 компании Нейрософт.

Контрольную группу составили 20 здоровых пациентов того же возраста, у которых не была диагностирована ХИМ.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере Pentium-4 с помощью программ, разработанных в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций. Различия средних значений считались достоверными при уровне достоверности $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Особенности умеренных когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией мозга, перенесших коронавирусную инфекцию»** проанализированы результаты сравнительного анализа изучения особенностей когнитивного статуса больных, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне хронической ишемии мозга.

На основании критерий отбора в исследовании приняли участия пациенты с диагностированной ХИМ 1 и 2 стадии. Длительность заболевания составила от 1 года до 12 лет. При этом было отмечено, что средняя длительность заболеваемости достоверно по группам не отличалась и составила – в основной группе – $2,8 \pm 2,3$ лет, а в группе сравнения – $2,6 \pm 2,1$ лет.

По данным клинико-неврологического обследования, у всех больных с ХИМ, перенесших в анамнезе COVID-19 отмечаются астения (усталость), неспособность к концентрации («туман в голове»), депрессия, тревожность, нарушения сна, одышка, снижение памяти, а также множество и разнообразие различных вегетативных проявлений. Тогда как в группе сравнения, т.е. у пациентов с ХИМ все вышеизложенные жалобы и симптомы были менее выраженными или отсутствовали.

При анализе жалоб, предъявляемых больными нами было отмечено, что у пациентов основной группы частота их встречаемости была выше, так наиболее частыми были: утомляемость (у 95% пациентов), головная боль (58%), нарушение концентрации внимания (67%), ухудшение памяти (87%) и выпадение волос (63%). Тогда как в группе сравнения их частота составила 72%, 36%, 48%, 40% и 32% соответственно, что было достоверно ниже ($P < 0,05$).

При изучении неврологического статуса у больных основной группы отмечается более высокий процент частоты встречаемости очаговой симптоматики по отношению к показателям в группе сравнения ($P < 0,05$).

У всех обследованных больных выявлена различная степень когнитивных нарушений. Так по данным шкалы MMSE у больных основной группы общий балл составил – $22,35 \pm 0,3$ балла, что соответствовало умеренным когнитивным нарушениям, тогда как в группе сравнения средний балл ($25,3 \pm 0,3$ балл) был достоверно выше и у большего числа пациентов достигал верхней границы умеренных когнитивных нарушений (табл. 1).

У больных в основной группе отмечались частые затруднения при оценке речи, чтении и письме по сравнению с группой сравнения и контрольной группой ($P < 0,01$).

Таким образом, исходя из интерпретации полученных результатов по шкале MMSE установлено, что у больных с ХИМ, принявших участие в исследовании отмечаются умеренные когнитивные нарушения, при этом установлено негативное влияние перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе на когнитивную сферу больных с ХИМ.

Таблица 1

Показатели когнитивных функций больных по шкале MMSE

№	MMSE шкала	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=50)	Контрольная группа (n=20)	P ОГ к ГС	P, ОГ к КГ	P, ГС к КГ
1.	Ориентир						
	Время (дата)	3,75±0,13	4,56±0,09	4,96±0,09	<0,05	<0,05	<0,01
	Место	3,73±0,13	4,44±0,09	4,86±0,10	<0,05	<0,05	<0,01
2.	Восприятие и счет	1,85±0,08	2,44±0,08	3,85±0,11	<0,01	<0,001	<0,05
3.	Внимание	3,35±0,14	3,84±0,10	4,85±0,11	<0,01	<0,01	<0,01
4.	Память	1,55±0,09	2,34±0,07	3,85±0,11	<0,01	<0,01	<0,01
5.	Речь, чтение и письмо. Назвать 2 предмета	1,61±0,07	1,96±0,03	1,96±0,03	<0,05	<0,05	<0,05
	Повторить фразу	0,96±0,03	1,0±0,00	1,00±0,00	<0,05	<0,05	p/д
	Выполнение 3-х этапной команды	2,07±0,04	2,04±0,14	2,95±0,01	н/д	<0,05	<0,05
	Чтение	0,87±0,04	1,0±0,03	1,00±0,01	<0,05	<0,05	н/д
	Написать предложение	0,6±0,07	0,96±0,02	1,00±0,01	<0,01	<0,01	н/д
	Срисовать рисунок	0,93±0,07	0,98±0,07	1,00±0,01	<0,05	<0,05	н/д
	Общий балл	22,35±0,3	25,3±0,3	29,2±0,13	<0,05	<0,01	<0,05

Согласно другой оценочной шкале Моса были установлены достоверно низкие средние показатели у больных в основной группе, по сравнению с группой сравнения ($P<0,01$) и контрольной группой ($P<0,01$).

Таблица 2

Монреальская шкала для оценки когнитивных функций

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Визуально-конструктивные/исполнительные навыки (5 балл)	2,9±0,17	3,47±0,22	<0,05
Называние (3 балла)	3,0±0	3,0±0	>0,05
Внимание			
Повторение цифр в прямом и обратном порядке (2 балла)	0,9±0,03	1,8±0,02	<0,05
Реакция (1 балл)	0,43±0,02	0,97±0,01	<0,05
Серийное вычитание по 7 из 100 (3 балла)	2,1±0,08	2,92±0,04	<0,05
Речь:			
Повторение предложений (2 балла)	1,1±0,06	1,3±0,04	<0,05
Беглость речи (1 балл)	0,73±0,05	0,8±0,04	>0,05
Абстракция (2 балла)	1,4±0,03	1,4±0,02	>0,05
Отсроченное воспроизведение (5 балл)	3,81±0,11	4,22±0,15	<0,05
Ориентация (6 баллов)	4,9±0,12	5,6±0,14	<0,05
Общий балл	22,5±0,29	24,8±0,25	<0,05

При оценке когнитивной активности по Монреальской шкале результаты основной группы составили в среднем 22,5±0,29 балла против 24,8±0,25 балла ($p<0,05$) в группе сравнения. По этим данным установлено, что у больных основной группы снижение памяти и внимания приводит к значительному ухудшению качества жизни и, как следствие, может представлять угрозу для здоровья, семьи и общества.

При оценке тревожно-депрессивного статуса пациентов по шкале оценки тревоги и депрессии Гамильтона (HDRS) у больных основной группы в сумме было 17,47±0,72 балла, т.е. умеренные тревожно-депрессивные расстройства, а у представителей группы сравнения - 10,02±0,55 балла, ($p<0,05$), что соответствует критерию легкого депрессивно - тревожного состояния. Наличие перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе значительно ухудшает психическое здоровье пациентов с ХИМ, которое отражается на пониженном настроении (1,72±0,19 против 0,78±0,18; $P<0,05$), развитии чувства вины (1,12±0,2 против 0,89±0,13 балла; $P<0,05$).

Когнитивные вызванные потенциалы — это методика, которая оценивает когнитивную активность с помощью электрофизиологического метода.

Основываясь на сравнительном анализе показателя латентности Р 300, можно засвидетельствовать, что в анамнезе у представителей группы, перенесших коронавирусную инфекцию, было зафиксировано статистически достоверное удлинение по сравнению с представителями

группы, не имеющих в анамнезе COVID-19 ($P<0,05$). У представителей вышеуказанной группы коэффициент латентности P300 составил $392,1\pm 1,4$ мс, тогда как у представителей группы сравнения этот показатель составил $354,2\pm 0,59$ мс (таблица 3).

Таблица 3

Показатели параметров P300 у больных с ХИМ

Параметры пика P300	Контрольная группа (n=20)	Группа сравнения (n=50)	Основная группа (n=60)
Латентный период, мсек	$319,7\pm 11,2$	$354,2\pm 0,59$	$392,1\pm 1,4^{*\wedge}$
Амплитуда, мкВ	$13,3\pm 0,9$	$8,6\pm 0,06^{*\wedge}$	$6,1\pm 0,04^{\wedge}$
$R=\text{Латентный период}/\text{Амплитуда}$	$24,0\pm 0,4$	$36,6\pm 0,32^*$	$64,4\pm 0,48^*$

Примечание: * - различия достоверны по отношению к 1 и 2 группе при $p<0,05$; $\wedge$ - различия достоверны по отношению к контрольной группе при $p<0,05$.

Со шкалами MMSE и Моса и показателем амплитуды наблюдалась прямая корреляция ($r=0,678$ и $r=0,761$), с латентным периодом – обратная ($r=-0,568$ и $r=-0,654$). Была определена обратная корреляция между шкалой Гамильтона и амплитудным показателем ($r=-0,72$), а с латентным периодом – прямая ($r=0,498$). (рис. 1)

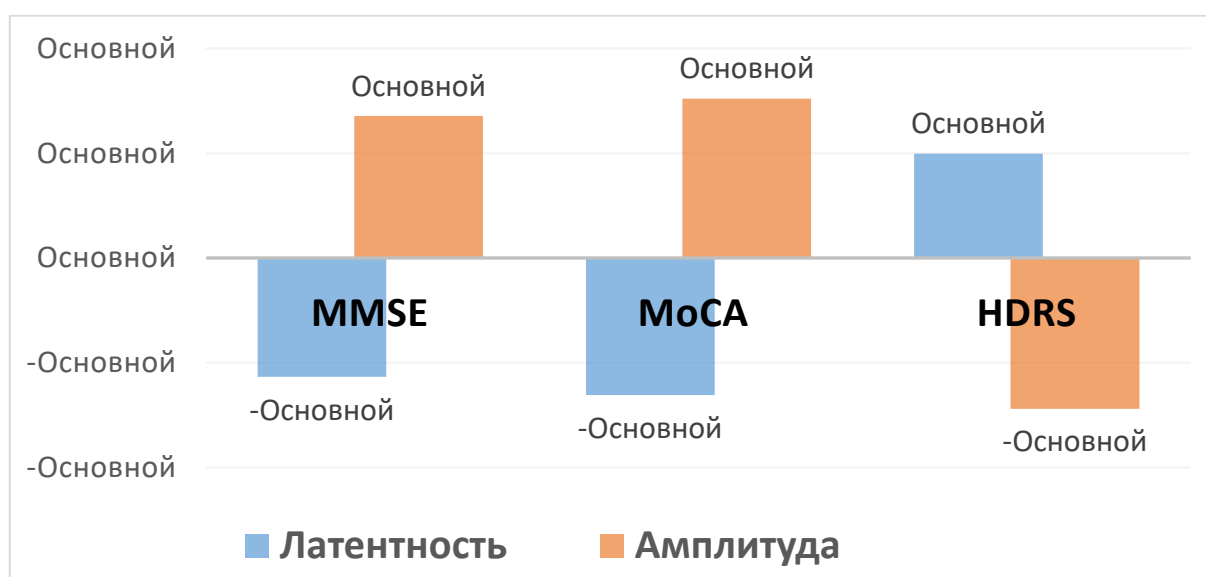


Рис. 1. Корреляция P300 с показателями нейропсихологических тестов

Таким образом, установлено достоверное влияние перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе у пациентов с хронической ишемией мозга на их когнитивный статус. На основании проведения оценки по шкалам MoCA, MMSE и Hamilton доказано утяжеление клинического течения умеренных когнитивных функций при наличии коронавирусной инфекции в анамнезе у пациентов с ХИМ.

В четвертой главе диссертации «Особенности показателей биохимического исследования у больных с хронической ишемией мозга, перенесших коронавирусную инфекцию в анамнезе» оценивали липидный обмен, показатели гемостаза и нейробиомаркеры когнитивной дисфункции. Согласно этому анализу, изменения липидного профиля, соответствующие критерию дислипидемии среди групп по биохимическим показателям, были более выражены у представителей основной группы по сравнению с группой сравнения (табл. 4). Как видно из таблицы, показатели ЛПНП у больных с ХИМ были достоверно выше значений контрольной группы ($P<0,05-0,01$). В группе больных ХИМ, перенесших коронавирусную инфекцию в анамнезе, показатели были значимо выше по отношению к группе сравнения и в среднем достигали значений $4,46\pm 0,11$ ммоль/л ($P<0,05$). ЛПВП у больных с ХИМ были достоверно снижены по отношению к контрольной группе, выраженность которых превалировала в группе больных с коронавирусной инфекцией в анамнезе ($P<0,01$).

Таблица 4

Показатели липидного профиля в группах

Показатель	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=50)	Контрольная группа (n=20)
Общий холестерин, mmol/l	$6,44\pm 0,14^*$	$5,7\pm 0,15^*$	$4,41\pm 0,45$
Триглицериды, mmol/l	$1,96\pm 0,12^*$	$1,46\pm 0,11^{\wedge}$	$1,22\pm 0,33$
ЛПВП, mmol/l	$1,09\pm 0,015^{**}$	$1,14\pm 0,02^{\wedge}$	$1,71\pm 0,21$
ЛПНП, mmol/l	$4,46\pm 0,11^{**}$	$3,86\pm 0,11^{\wedge*}$	$2,61\pm 0,42$
ЛПОНП, mmol/l	$0,89\pm 0,05^{**}$	$0,67\pm 0,05^{\wedge*}$	$0,55\pm 0,12$
Коэффициент атерогенности	$5,0\pm 0,25^{***}$	$4,13\pm 0,19^{***\wedge}$	$1,9\pm 0,35$

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (*- $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$); $\wedge$ - достоверность данных к контрольной группе ($\wedge$ - $P<0,05$; $\wedge\wedge$ - $P<0,01$; $\wedge\wedge\wedge$ - $P<0,001$)

У больных ХИМ отмечается почти 3-х кратное повышение значений КА по сравнению с контрольной группой ($P<0,01$). Значимо высокие показатели регистрировались у больных основной группы по сравнению с группой контроля ($P<0,01$).

Изучение функции гемостаза у больных с ХИМ продемонстрировал дисбаланс в показателях, так отмечается достоверное повышение уровня протромбина ($135,5\pm 2,7\%$ против $114,3\pm 1,9\%$) и фибриногена в основной группе пациентов ($4,14\pm 0,07$ г/л против $2,3\pm 0,04$ г/л) по отношению к данным контрольной группы ($P<0,05-0,01$). В группе больных с ХИМ, после перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе в данной группе показатели гемостаза имели более выраженный дисбаланс, который свидетельствует об активации тромбообразования (табл. 5)

Таблица 5

Показатели гемостаза в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=60)	Группа сравнения n=50)	Контрольная группа (n=20)
гематокрит, %	40,2±0,59	39,5±0,98	38,4±0,69
ПТВ, сек	13,2±0,34	13,7±0,20	12,4±0,16
Протромбин по Квику, %	135,5±2,7*	115,6±2,1*	114,3±1,9
МНО	0,97±0,03*	0,96±0,03*	0,88±0,02
АЧТВ	25,0±0,63**	26,4±0,42*^	32,4±0,27
Фибриноген, г/л	4,14±0,07***	3,86±0,06**^	2,3±0,04

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (*-P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001); ^ - достоверность данных к контрольной группе (^ -P<0,05; ^^ - P<0,01; ^^ - P<0,001)

На дальнейшем этапе были определены изменения показателей нейромаркеров, определяющих состояние центральной и периферической нервной системы. Как видно из представленных данных фиксируется повышение уровня GFAP АТ и S100 АТ при этом в основной группе отмечаются более высокие показатели, которые в 2,1 и в 2,2 раза от показателей контроля (табл. 6).

Таблица 6

Средний уровень аутоантител к структурным элементам нервной системы у больных с ХИМ и практически здоровых людей

Показатели	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=50)	Контрольная группа (n=20)	P _{огн} ГС
АТ к GFAP	58,68±1,4	45,71±0,59	27,9±5,7	>0,05
АТ к белку S100	44,85±1,03	32,53±1,52	20,3±7,6	>0,05
АТ к серотониновым рецепторам	25,85±1,23	19,80±0,31	13,2±0,17	<0,05
АТ к дофаминовым рецепторам	21,53±0,92	16,33±0,34	9,1±0,18	<0,05

О нарушениях в когнитивной функции у больных ХИМ свидетельствуют достоверно высокие показатели АТ к дофаминовым рецепторам, которые в основной группе превышали показатели контрольной группы в 2,4 раза, в группе сравнения - это повышение было в 1,8 раз. Так же регистрируется достоверное повышение АТ к серотониновым рецепторам у больных с ХИМ по отношению к показателям контрольной группы, в основной группе в 2,0 раза, а в группе сравнения – в 1,5 раза.

Изучение корреляционной взаимообусловленности показателей нейропсихологических шкал и уровнем нейромаркеров показало наличие средней и сильной связи, полученные данные представлены в диаграмме (рис. 2). Установлено, что АТ к GFAP имеют среднюю обратную корреляционную взаимосвязь со шкалами MoCa (r=-0,485) и MMSE (r=-0,608), также, как и показатели АТ к S100 (r=-0,360 и r=-0,817 соответственно). Однако, установлены слабые корреляционные связи между показателями АТ к GFAP и S100 по отношению к балльной оценки по шкале HDRS (r=0,227 и r=0,123 соответственно).

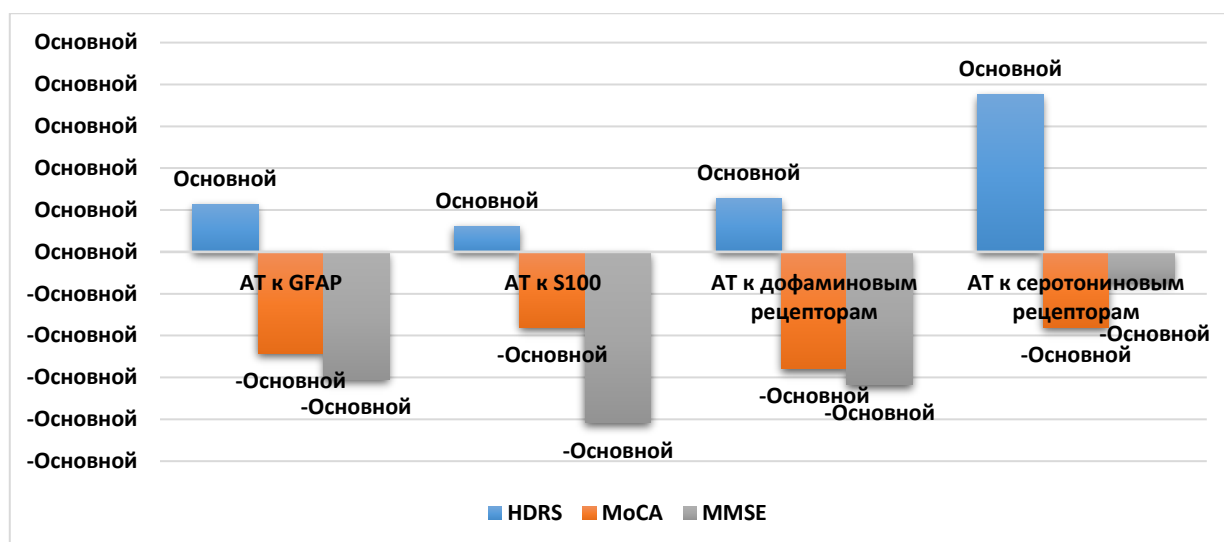


Рис. 2. Корреляционные показатели взаимосвязи уровней нейромаркеров и нейропсихологических шкал у больных с ХИМ

Анализируя показатели корреляционной взаимосвязи между уровнем содержания АТ к серотониновым и дофаминовым рецепторам по отношению к балльной оценке нейропсихологического тестирования выявлена следующая закономерность, так, высокое содержание АТ к дофаминовым рецепторам обратно пропорционально коррелирует с низкими показателями по шкалам МоСа ($r=-0,558$) и MMSE ($r=-0,636$) при этом отмечается слабая корреляция со шкалой HDRS ($r=0,256$). С другой стороны, отмечается непосредственное влияние содержания АТ к серотониновым рецепторам на развитие тревожно-депрессивных нарушений при ХИМ по шкале HDRS ($r=0,752$), тогда как со шкалами МоСа ($r=-0,359$) и MMSE ($r=-0,144$) установлена слабая обратная корреляционная связь.

На следующей диаграмме представлена корреляционная взаимосвязь между показателями гемостаза, липидного спектра и нейромаркерами у больных с ХИМ. (рис. 3).

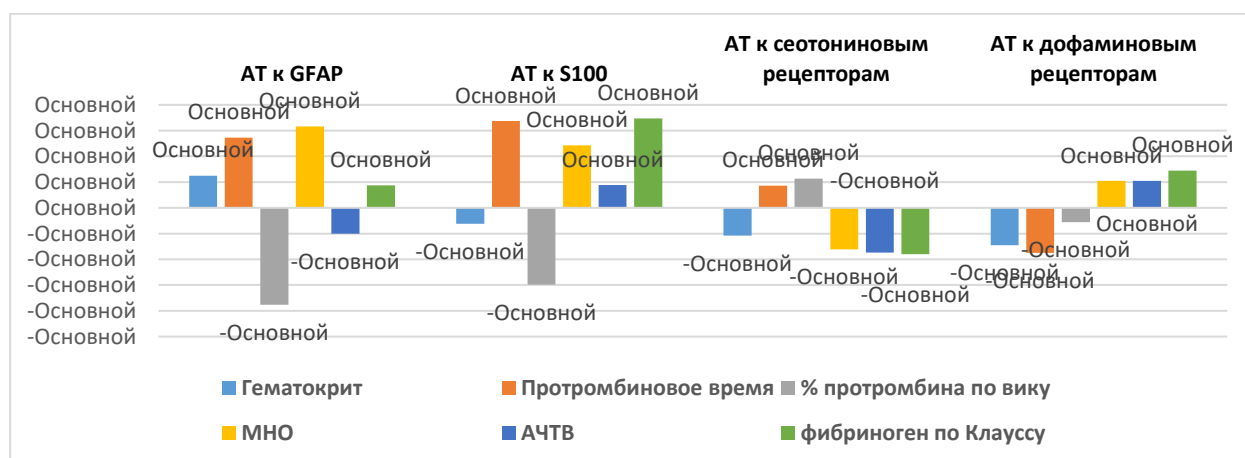


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи уровней нейромаркеров и показателям гемостаза у больных с ХИМ

Как видно из полученных данных установлены средние и высокие корреляционные связи содержания АТ к GFAP и S100 с основными показателями гемостаза у больных ХИМ, особенно с уровнем ПТВ ($r=0,545$ и $r=0,675$ соответственно), протромбином ($r=-0,752$ и $r=-0,597$ соответственно) и МНО ($r=0,633$ и $r=0,485$ соответственно). Однако высокое содержание АТ к S100 имеет непосредственные прямые связи с МНО ($r=0,694$).

Не удалось выявить корреляционную связь влияния уровней АТ к дофаминовым и серотониновым рецепторам на показатели гемостаза.

Следующим этапом работы является изучение корреляционных взаимосвязей между нейромаркерами и липидным спектром больных с ХИМ. В результате нами установлено, что высокие содержания нейромаркеров у больных с ХИМ коррелируют с дисфункцией липидного спектра (рис. 4).

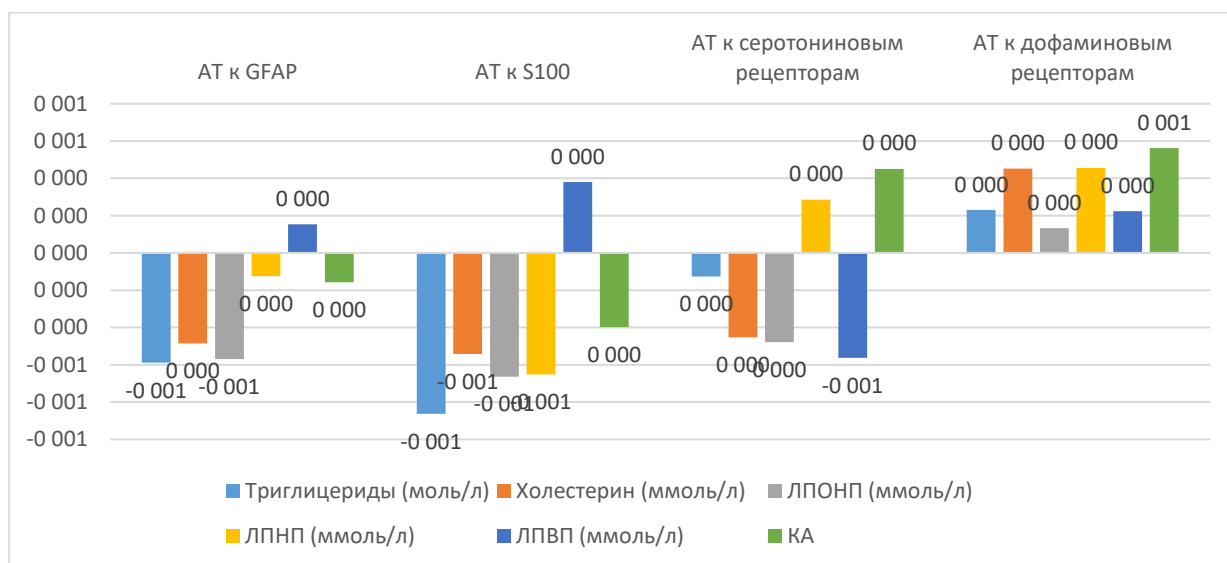


Рис. 4. Корреляционные взаимосвязи уровней нейромаркеров и показателям липидного спектра у больных с ХИМ

Особенно сильные корреляционные взаимосвязи обнаружены между повышением АТ к GFAP и S100 и наличием высоких показателей ЛПНОП и ЛПНП, тогда как повышенные показатели АТ к дофаминовым и серотониновым рецепторам коррелировали с высокими показателями холестерина и КА.

Таким образом, установлена корреляционная связь высокого содержания уровней аутоантител к глияльным клеткам и нейротрансмиттерной системе с показателями гемостаза и липидного спектра у больных с умеренными когнитивными расстройствами на фоне ХИМ, перенесших коронавирусную инфекцию в анамнезе.

Была разработана шкала по прогнозированию утяжеления клинического течения УКР у больных на фоне ХИМ, перенесших коронавирусную инфекцию и перехода в деменцию на основании балльной оценки полученных значений по нейропсихологическим тестам, по анализу биохимических и иммунологических показателей (табл. 7).

Баллы суммируются и при значениях баллов:

от 1 до 12 баллов тяжесть течения УКР соответствует средней тяжести клинического течения, которую можно коррегировать нейропротективной терапией однократным курсом (1 раз в год);

от 12 до 18 баллов диагностируют тяжелое клиническое течение УКР, которое следует лечить при динамическом наблюдении и коррекцией нейропротективной терапией курсом не менее 2 раза в год;

от 19 баллов и выше - крайне тяжелое клиническое течение УКР со склонностью к формированию деменции, требуется динамическое наблюдение и коррекцией нейропротективной терапией курсом не менее 2 раза в год, с подключением консультации психиатра и назначением антидепрессантов.

Таблица 7

**Бальная оценка прогнозирования утяжеления клинического течения
УКР на фоне ХИМ и перехода в деменцию**

Показатели	1 балл	2 балла	3 балла
MMSE (норма – 29-30 баллов)	свыше 24	23-20	ниже 20 баллов
MoCa (норма – 26-30 баллов)	свыше 26	25-20	ниже 20 баллов
Гамильтон (норма – 0 – 7 баллов)	менее 8	9-13	свыше 13
Общий холестерин, mmol/l	3-5,0	5,1-6,0	выше 6,1
Триглицериды, mmol/l	0 – 1,26	1,27-1,5	выше 1,5
Коэффициент атерогенности	0 – 2,0	2,1 – 4,0	выше 4,1
Протромбин по Квику, %	130-115	114-100	ниже 100
Фибриноген, г/л	до 2,5	2,6-3,0	выше 3,1
АТ к GFAP	18 – 35	36 – 59	выше 60
АТ к белку S100	17 – 20	21 – 33	выше 34
АТ к серотониновым рецепторам	6 – 15	16 – 19	выше 20
АТ к дофаминовым рецепторам	4 – 10	11 – 19	выше 20

ВЫВОДЫ

1. При оценке когнитивного статуса у пациентов с ХИМ, установлено, что наличие перенесенной ранее COVID-19 влияет на выраженность УКР, достигающих по шкалам MoCA и MMSE нижних границ параметров (со средними баллами в 1,5 раза ниже по отношению к группе сравнения ($P<0,05$) и в 1,6 раза ($P<0,01$) ниже по отношению к контрольной группе) и сопровождались в 92,3% случаях, определенных по шкале Гамильтона тревожно-депрессивными расстройствами.

2. У больных с ХИМ, перенесших COVID-19, установлено достоверное 2-х кратное снижение амплитуды P300 по отношению к нормативным показателям ($P<0,01$), тогда как к показателям группы сравнения повышение уровня латентного периода в 1,4 раза ($P<0,05$) что доказывает наличие нарушений памяти и внимания и подтверждается корреляционным анализом со шкалами MoCA ($r=-0,654$), MMSE ($r=-0,568$) и Гамильтона ($r=-0,720$).

3. У больных с УКР на фоне ХИМ, перенесших COVID-19 в анамнезе выявлено 2-х кратное повышением АТ к GFAP и к белку S100, а также достоверно высокие значения АТ к дофаминовым и серотониновым рецепторам, превышающие показатели контрольной группы до 2,4 раза и параметры группы сравнения до 1,8 раз, что является, с одной стороны, маркером повреждения глиальных клеток, с другой, наличия нейровоспаления, вследствие вероятной нейротропности вируса SARS-CoV-2.

4. Доказано достоверно высокое содержание протромбина и фибриногена у больных с ХИМ, перенесших COVID-19, которое в 1,2 раза превышало показатели пациентов с ХИМ, не переносивших COVID-19 ($P < 0,05$). Липидный спектр характеризовался повышением показателей холестерина (в 1,2 раза), триглицеридов (в 1,3 раза) и коэффициента атерогенности (в 1,2 раза) по отношению к пациентам с ХИМ, не перенесшим COVID-19.

5. Предикторами развития когнитивных нарушений у пациентов с ХИМ после перенесенной COVID-19 являются высокие показатели холестерина, триглицеридов и коэффициента атерогенности, которые имеют корреляционную связь с повышенным содержанием АТ к серотониновым и дофаминовым рецепторам. Высокое содержание АТ к дофаминовым рецепторам обратно пропорционально коррелирует с низкими показателями по шкалам MoCa ($r = -0,558$) и MMSE ($r = -0,636$), тогда как уровень АТ к серотониновым рецепторам - на развитие тревожно-депрессивных нарушений при ХИМ по шкале HDRS ($r = 0,752$).

6. Разработанная шкала прогнозирования клинического течения УКР на фоне ХИМ на основании балльной оценки полученных значений по нейропсихологическим тестам, по анализу биохимических и иммунологических показателей позволяет определить уровень умеренных когнитивных нарушений у обследованных больных и провести профилактику развития деменции.

**SCIENTIFIC COUNCIL NO. DSc.04/30.12.2019. Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

AXMEDJANOVA ZUMRAD BAXRAMOVNA

**CLINICAL-NEUROLOGICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF
MODERATE COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS SUFFERING
CHRONIC BRAIN ISCHEMIA WHO HAVE UNDERGONE
CORONAVIRUS INFECTION**

14.00.13 - Neurology

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

TASHKENT -2023

The theme of dissertation of doctor of philosophy (PhD) on medical sciences was registered at the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan under B2020.4.PhD/Tib1540.

The dissertation has prepared at Tashkent Pediatric Medical Institute.

Abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume) languages on the website of the Scientific Council (www.tipme.uz) and the information-educational portal “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Scientific supervisor:

Madjidova Yakuthon Nabiyevna
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents:

Mirjuraev Elbek Mirshavkatovich
Doctor of Medicine, Professor

Maxkamova Nargiza Utkurovna
Doctor of Medicine

Leading organization:

Tashkent medical Academy

The defence of the doctoral dissertation will be held on «__» _____ 2023, at __ at the meeting of the Scientific Council No. DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./Fax: (+99871) 268-17-44), e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (PhD) 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. Tel./Fax: (+99871) 268-17-44.

The abstract of dissertation was distributed on «__» _____ 2023.
(Registry record №. ____ dated «__» _____ 2023.)

Kh.A.Akilov

Chairman of the Scientific Council Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

N.N. Ubaydullaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council on
Award of Scientific Degree, Doctor of Medicine,
Associate 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 dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the research was studying the clinical, neurological and biochemical features of moderate cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia who have had a coronavirus infection.

Objectives of the study:

identify pathological changes in the cognitive sphere in patients with chronic cerebral ischemia who have undergone COVID-19;

to assess the neurophysiological state of patients with chronic cerebral ischemia who underwent COVID-19;

to evaluate the role of neurobiomarkers (AT to GFAP, S100 protein, serotonin and dopamine receptors) in the development of cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia who underwent COVID-19;

to assess the features of the biochemical profile of cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia who underwent COVID-19;

to identify biochemical and neuroimmunological markers of the development of cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia who underwent COVID-19.

to develop a scale for predicting the deterioration of the clinical course of moderate cognitive impairment against the background of chronic cerebral ischemia and the transition to dementia.

The object of the study were 110 patients with chronic cerebral ischemia aged 47 to 87 years, suffering from chronic cerebral ischemia, who during 2020-2021. were hospitalized at the Central Clinical Hospital No. 2 of the Main Medical Department under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan, and 20 neurologically unburdened practically healthy individuals of the same age.

The scientific novelty of the study is as follows:

in patients with chronic cerebral ischemia, a decrease in the amplitude of the cognitive evoked potential (P300) and a lengthening of the latent period due to an imbalance in neural connections after undergoing COVID-19 were revealed;

in patients with chronic cerebral ischemia, the influence of antibody activation (GFAP, S100 protein) on the development of cognitive deficit due to the impact of the SARS-CoV-2 virus on glial cells was revealed;

in patients with chronic cerebral ischemia after a coronavirus infection, an imbalance in the lipid profile and coagulogram was revealed due to the activation of lipogenesis by the SARS-CoV-2 virus and increased platelet aggregation;

for the first time, the activity of neurobiomarkers (antibodies to serotonin and dopamine receptors), which are early predictors of cognitive disorders, was revealed as a result of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the neurotransmitter system after a coronavirus infection in patients with chronic cerebral ischemia.

Implementation of the research results: According to the conclusion of the Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 03/37 dated May 29, 2023 (letter No. 03/1749 of the Tashkent Pediatric Medical Institute of the

Ministry of Health dated September 12, 2022 was sent on the introduction of scientific novelty in other healthcare institutions):

the first scientific novelty: an increase in the amplitude of the cognitive evoked potential (P300) and a lengthening of the latent period due to an imbalance of neural connections after suffering a coronavirus infection in patients with chronic cerebral ischemia were revealed, which in turn led to the timely appointment of specialized treatment for patients, which was introduced in practice of the Central consultative and diagnostic polyclinic No. 1 of Head Medical Department under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan by act No. 8 of 09.06. 2022 and the Central consultative and diagnostic polyclinic No. 2 of Head Medical Department under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan by act No. 8 of 06/09/2022. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the proposed diagnostic method, the study of the P300 amplitude and the latent period of the cognitive evoked potential in patients with chronic cerebral ischemia who underwent COVID-19 made it possible to determine the level of cognitive impairment in patients, and timely prevention of gross cognitive impairment. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: cognitive evoked potential using electroneurophysiological waves that are not detected by neuroimaging methods is of great importance for detecting early signs of cognitive impairment after COVID-19 in patients with chronic cerebral ischemia; 60,000 soums were spent on each patient, which saved 240,000 soums compared to the use of an expensive neuroimaging method. Achieved hospitalization in the hospital 1 time per year, the length of stay in the hospital was reduced from 10 to 8 days. Due to the fact that the treatment of patients for the out-of-hospital period (for treatment in other medical institutions) was reduced by several days, the need for medicines decreased. Conclusions. Cognitive evoked potential P 300 is an effective screening method for patients with chronic cerebral ischemia who have undergone COVID-19, and a cost-effective method for detecting mild cognitive impairment. The index of cognitive evoked potential and applied recommendations predicted the risk of developing dementia and prevented the manifestations of social disability in patients; which was cost-effective compared to neuroimaging methods.

the second scientific novelty: the effect of antibody activation (GFAP, protein S100) on the progression of cognitive deficit as a result of exposure to the SARS-CoV-2 virus on glial cells after a coronavirus infection in patients with chronic cerebral ischemia was introduced into the practice of the Central consultative and diagnostic polyclinic No. 1 of Head Medical Department under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan by act No. 8 of 09.06. 2022 and the Central consultative and diagnostic polyclinic No. 2 of Head Medical department under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan by act No. 8 of 06/09/2022. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the reduction of gross cognitive complications (dementia) was achieved due to the timely diagnosis of moderate cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia who underwent COVID-19; thanks to the

proposed scoring scale, the duration of the examination by narrow specialists is clearly defined; determination of the disease in patients with chronic cerebral ischemia at the early stages of neuroimmunological examinations of the disease optimized the early diagnosis and treatment of pathological processes in the brain. Economic efficiency of scientific novelty: an average of 1.2 million soums is spent on the diagnosis of each patient with chronic cerebral ischemia. Impairment of cognitive functions in patients who have undergone COVID-19 requires long-term medical correction. Timely diagnosis of patients, assessment of cognitive activity using the neuroimmunological method made it possible to avoid severe complications of the disease. In order to diagnose the balance of brain activity, among the indicators of the El i -N test (for 12 indicators of 360,000 soums), 2 indicators were identified that have diagnostic significance, identifying brain damage (antibodies to GFAP, to protein S 100); 75,000 were spent on each patient, which saved 285,000 soums. Achieved hospitalization in the hospital once a year, as well as a reduction in the duration of stay in the hospital from 10 to 8 days. During the period of patients' stay outside the hospital (for treatment in other medical institutions), the need for medicines was relatively small due to the shortening of the course of treatment by several days. Conclusion: Changes in neuroimmunological processes in the nervous system after coronavirus infection in patients with chronic cerebral ischemia were confirmed by the activation of glial cells. These indicators were examined using a modern neuroimmunological method, in which patients at risk of developing severe cognitive disorders were selected using a point scale and referred to narrow specialists, which improved the quality of diagnosis and treatment.

The third scientific novelty: the detection of an imbalance in the lipid profile and coagulogram parameters due to the fact that the SARS-CoV-2 virus leads to the activation of lipogenesis and an increase in platelet aggregation after a coronavirus infection in patients with chronic cerebral ischemia due to an imbalance in the lipid profile and coagulogram parameters was introduced into the practice of the Central consultative and diagnostic polyclinic No. 1 of Head Medical Department under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan by act No. 8 of 09.06. 2022 and the Central consultative and diagnostic polyclinic No. 2 of Head Medical department under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan by act No. 8 of 06/09/2022. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: early detection of an imbalance in the lipid spectrum and coagulogram parameters in patients with chronic cerebral ischemia who have had a coronavirus infection prevents the development of serious complications; the use of the proposed scoring scale prevents the transition of mild cognitive impairment to dementia. The economic efficiency of the scientific novelty is as follows: 1) early diagnosis of the lipid profile of the coagulogram was achieved in the conditions of inpatient treatment of patients, which makes it possible to avoid serious complications that may develop in the future; 2) the cost for inpatient treatment of each patient with gross cognitive complications averages 3.6 million soums, these patients need inpatient treatment 2

times a year, thus, their treatment costs 6.2 million soums per year. Thanks to the determination of lipid profile and coagulogram parameters and the appointment of specialized treatment, hospitalization of patients who underwent COVID-19 once a year was achieved, which saved 3.6 million soums per year. Hospitalization in the hospital is carried out once a year, the length of stay in the hospital has been reduced from 10 to 8 days. During the period of patients' stay outside the hospital (for treatment in other medical institutions), the need for medicines was relatively small due to the shortening of the course of treatment by several days. Conclusion: Disturbances in the process of lipogenesis and coagulopathy are considered to be the main factors contributing to the development of vascular dementia in patients with chronic cerebral ischemia. In patients with chronic cerebral ischemia, prevention of the transition of moderate cognitive impairment to vascular dementia was achieved by determining the imbalance of the lipid profile and coagulogram parameters after a coronavirus infection.

fourth scientific novelty: for the first time, the detection of activation of neurobiomarkers (antibodies to serotonin and dopamine receptors) was confirmed, which are early predictors of cognitive disorders as a result of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the neurotransmitter system after a coronavirus infection in patients with chronic cerebral ischemia, which was introduced into the practice of the Central consultative and diagnostic polyclinic No. 1 of Head Medical Department under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan by act No. 8 of 09.06. 2022 and the Central consultative and diagnostic polyclinic No. 2 of Head Medical department under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan by act No. 8 of 06/09/2022. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: in patients with chronic cerebral ischemia who have had a coronavirus infection, early diagnosis of the disease is achieved by determining neurobiomarkers in the blood (antibodies to serotonin and dopamine receptors), which prevents severe complications of cognitive disorders ; thanks to the proposed scale, the frequency and duration of the examination by narrow specialists are clearly defined . It was found that the detection of antibodies to serotonin and dopamine receptors in patients is accompanied by an imbalance of the emotional background in cognitive deficits in patients who were timely referred for a consultation with a psychiatrist and the onset of a severe depressive state was prevented. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: 1) an average of 1.2 million soums is spent on the diagnosis of each patient with chronic cerebral ischemia. Timely diagnosis of patients, assessment of cognitive activity using the neuroimmunological method made it possible to avoid severe complications of the disease. In order to diagnose the balance of brain activity among the ELISA test indicators (for 12 indicators of 360,000 soums), 2 indicators of diagnostic significance were identified, identifying brain damage (antibodies to serotonin and dopamine receptors), 75,000 were spent for each patient, which saved 285,000 soums. Achieved hospitalization in the hospital once a year, as well as a reduction in the duration of stay in the hospital from 10 to 8 days. Conclusion: Changes in neuroimmunological processes in the nervous system after coronavirus

infection in patients with chronic cerebral ischemia were confirmed by their effect on the neurotransmitter system. These indicators were examined using a modern neuroimmunological method, in which patients at risk of developing severe cognitive disorders and severe anxiety and depressive syndromes were selected using a point scale and referred to narrow specialists, which improved the quality of diagnosis and treatment. During the period of patients' stay outside the hospital (for treatment in other medical institutions), the need for medicines was relatively small due to the shortening of the course of treatment by several days.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 113 pages.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ LIST OF PUBLICATION

I часть (I бўлим, I part)

1. Маджидова Я.Н., Ахмеджанова З.Б., Азимова Н.М. Clinical and neurological complications in patients with chronic brain ischemia who have had COVID-19 // Uzbek Medical Journal. – 2020. - Special Issue 3. - P. 200-203. (Impact Factor 4,9).
2. Маджидова Я. Н., Ахмеджанова З. Б. Когнитивные расстройства у больных с ХИМ, перенесших COVID-19 // Неврология. – Ташкент, 2022. – №. 3(91). – С. 36-38. (14.00.00.; №4).
3. Akhmedzhanova Z. B. Influence of lipid profile status on cognitive function in patients after COVID-19 infection // British Medical Journal. – 2022. – Volume-2. – №.4. – pp. 35-42. (14.00.00. №6).
4. Маджидова Я.Н., Ахмеджанова З.Б. Наличие тревожно-депрессивных расстройств у больных с умеренными когнитивными расстройствами на фоне хронической ишемии мозга и перенесенной COVID-19 инфекцией в анамнезе // Неврология. – Ташкент, 2023. – №. 1(93). – С. 2-4. (14.00.00.; №4).
5. Маджидова Я.Н., Ахмеджанова З. Б. Особенности вызванных когнитивных потенциалов P300 у больных с хронической ишемией головного мозга, перенесших коронавирусную инфекцию // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2023. – Т. 3. – №. 2. – С. 7-12. (Impact Factor UIF = 8,1/ SJIF = 5.685).
6. Маджидова Я. Н., Ахмеджанова З. Б. Влияние статуса липидного профиля на когнитивную функцию у больных с хронической ишемией мозга, перенесших COVID-19 инфекцию // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2023. – Т. 3. – №. 2. – С. 13-20. (Impact Factor UIF = 8,1/ SJIF = 5.685).
7. Madjidova Y.N., Akhmedjanova Z. Indicators of Neurobiomarkers in Patients with Chronic Cerebral Ischemia Who Have Had a Coronavirus Infection // HIV Nursing. – 2023. – Т. 23. – №. 3. – pp. 232–236. (Scopus Q4, 2018 г.).
8. Ахмеджанова З.Б., Маджидова Я.Н. COVID-19 ўтказган сурункали мия ишемияси бўлган беморларда когнитив бузилишларнинг ривожланишида нейробиомаркерларнинг (GFAP, S100 оксиди, серотонин ва дофамин рецепторларига бўлган антитаначалар) аҳамияти // Неврология. – Ташкент, 2023. – №. 3(95). – С. 2-4. (14.00.00.; №4).

II часть (II бўлим, II part)

9. Маджидова Ё.Н., Ахмеджанова З.Б. Когнитивные нарушения у больных с ХИМ, перенесших каронавирусную болезнь // Неврология. - Ташкент, 2020. - №4 (84), - С. 106. (14.00.00.№4).

10. Маджидова Я.Н., Ахмеджанова З.Б. Когнитивные нарушения у больных с ХИМ, перенесших коронавирусную инфекцию // Ўзбекистон олимлари ва ёшларининг инновацион илмий-амалий тадқиқотлари” мавзусидаги конференция материаллари, - Ташкент, - 2021. –С. 45.

11. Маджидова Я.Н., Ахмаджонова З.Б., Абидова М.А. Неврологические осложнения у больных с хронической ишемией мозга перенесших COVID-19. // Сборник научных трудов «Наука и образование: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» - Ташкент, Узбекистан. 16 апреля 2021. – С. 20-21.

12. Madjidova Y.N., Akhmedjanova Z. Cognitive impairments in patients with chronic cerebral ischemia who have undergone COVID-19 // Collection of scientific works of the International Youth Forum. – Ulyanovsk, 2021. – P. 23-25.

13. Ахмаджонова З.Б., Азимова Н.М., Мухаммадсолих Ш.Б. Клинико-неврологические осложнения у больных с хронической ишемией мозга, перенесших COVID19 // Илм-фан ва инновацион ривожланиш. Махсус сон/И. – Ташкент, 2021. - С. 26-29.

14. Маджидова Ё.Н., Ахмеджанова З.Б. Неврологические проявления при коронавирусной болезни у больных с ХИМ.// Неврология, - Ташкент, 2021. - №3 (87), -С. 59. (14.00.00; №4).

15. Ахмаджонова З. Клинико-неврологические и биохимические особенности умеренных когнитивных расстройств у больных с ХИМ, перенесших каронавирусную болезнь // Доклад на международной научно-практической конференции «Поздние неврологические осложнения COVID-19». - Ташкент, 2021.

16. Маджидова Ё.Н., Ахмеджанова З.Б. Когнитивные нарушения у больных, перенесших COVID-19 инфекцию // 5TH International conference on research in humanities, applied sciences and education Berlin, Germany, 2022. – P. 67-69.

17. Madjidova Y.N., Axmedjanova Z.B. COVID-19 infektsiyasini o‘tkazgan bemorlarning kognitiv faoliyatini baholash // Uslubiy tavsiyanoma. – Toshkent, 2022. – B. 17.

18. Маджидова Я.Н., Ахмеджанова З.Б., Абдуллаева В.К, Мамарасулов С.К., Нурмухамедова Д. М., Нурмухамедова М.А., Эргашева Н.О., Далимова К. М., Салиев А.Р. COVID-19 инфекциясини ўтказган беморларнинг когнитив фаолиятини баҳолаш: DGU 2022 5080.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 26.09.2023 йил
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,75 Адади 100. Буюртма № 125

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**

