

**«МАРАТ ОСПАНОВ АТЫНДАҒЫ БАТЫС ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТ» КеАҚ**

«Медицина» - 6D110100 мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесін алуға арналған Утегенова Айгерим Беркиновнаның
**«Пациенттердің тері биоптатындағы фосфорланған альфа-синуклеинді
анықтау арқылы Паркинсон ауруының ерте диагностикасын жетілдіру»**
тақырыбындағы диссертацияның

АННОТАЦИЯСЫ

6D110100 – «Медицина» мамандығы бойынша докторант: Утегенова Айгерим
Ғылыми жетекшісі, м.ғ.к. А.П.Ермағамбетова
Ғылыми кеңесшісі: MD профессоры, PhD Slawomir Michalak Познань
медициналық ғылымдардың университеті, Польша

Ақтөбе, 2023 ж.

АННОТАЦИЯ

«Пациенттердің тері биоптатындағы фосфорланған альфа-синуклеинді анықтау арқылы Паркинсон ауруының ерте диагностикасын жетілдіру» тақырыбында Утегенова Айгерим Беркиновнаның «6D110100 – Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін бағытталған диссертациялық жұмыстың аннотациясы.

Ғылыми кеңесші: медицина ғылымдарының кандидаты Ермагамбетова А.П.
Шетелдік кеңесші: Профессор, MD, PhD Slawomir Michalak.

ӨЗЕКТІЛІГІ

Паркинсон ауруы (ПА) - паркинсонизмнің ең кең таралған түрі. Паркинсонизм - бұл баяулық, бұлшықеттың қатаюымен және тремор сияқты қозғалыс бұзылыстарымен сипатталатын неврологиялық бұзылулар тобын көрсететін термин. Нейродегенеративті аурулар (НДА) арасында пайда болу жиілігі бойынша ПА Альцгеймер ауруынан кейін орналасқан (Armstrong M.J.2020). ПА патогенезінде патологиялық ақуыз – альфа-синуклеиннің жинақталуы және агрегациясы байқалады. Бұл жағдайда альфа-синуклеиннің кеңістіктік құрылымы, ерімейтін ақуыз агрегаттарының түзілуімен бұзылады, содан кейін қара субстанцияның дофаминергиялық нейрондарының нейродегенерациясы жүреді. Қазіргі уақытта ПА диагнозы тек клиникалық тұрғыдан қойылады, аурудың нақты нейровизуализациялық және зертханалық маркерлері жоқ (Abbas M. 2018).

Белгілі болғандай, ПА диагнозын морфологиялық тексеру аутопсияны зерттеу кезінде қара заттың дофаминергиялық нейрондарында Леви денешіктерін анықтауға негізделген. Дегенмен, қазіргі уақытта ПА биомаркері ретінде әрекет ете алатын альфа-синуклеинді анықтау үшін перифериялық тіндерден алынған биопсия үлгілерін зерттеуге арналған иммуногистохимиялық әдістерді қолдана отырып, ПА-ның *in vivo* морфологиялық диагностикасын жүргізу мүмкін сияқты. 2013 жылдан бастап Майкл Дж. Фокс қорының (Фокс Паркинсонды зерттеу қоры) қолдауымен алынған нәтижелерді біріктіру және одан әрі дамыту мақсатында шеткі тіндердегі альфа-синуклеинді анықтауды зерттеуге арналған үлкен көп орталықты зерттеу жүргізілді.

Біз зерттеген әдебиеттер деректерін талдау қазіргі проблеманың клиникаға дейінгі кезеңде ПА-ның моторлық емес көріністерін диагностикалау критерийлерін әзірлеу және клиникалық ұқсас аурулармен дифференциалды диагностика мәселелері анықтау керектігін көрсетті. Осы мәселелерді шешуге ықпал ететін әдістердің бірі өмірлік диагностикада патологиялық ақуыз альфа-синуклеинді анықтау болуы мүмкін, бұл ақиқат осы зерттеуге негіз болды.

Зерттеу мақсаты:

Паркинсон ауруының клиникалық көріністерін зерттеу және пациенттердің тері биопсиясы кезінде фосфорланған альфа-синуклеинді анықтау арқылы иммуногистохимиялық талдау нәтижелері негізінде Паркинсон ауруын моторлы көріністердің көрінісіне дейін ерте диагностикалау тәсілдерін әзірлеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Ақтөбе қаласындағы науқастардың клиникалық ұқсас аурулары бар Паркинсон ауруының клиникалық дифференциалды диагностикасын жүргізу.
2. Тері биопсиясындағы альфа-синуклеин деңгейі мен Паркинсон ауруының моторлық емес және моторлы көріністерінің ауырлығы арасындағы байланысты анықтау.
3. Қозғалыс симптомдары басталғанға дейінгі Паркинсон ауруын ерте диагностикалау алгоритмін құру.

Ғылыми жаңалық

Қазақстанда алғаш рет клиникалық ұқсас ауруларды ерте және дифференциалды диагностикалау мақсатында Паркинсон ауруымен ауыратын науқастардың тері биопсиясы кезінде альфа-синуклеинді анықтау үшін иммуногистохимиялық зерттеу жүргізілді. Альфа-синуклеиннің экспрессиясы мен Паркинсон ауруының клиникалық көріністерінің ауырлығы арасындағы байланыс зерттелді. Альфа-синуклеинді Паркинсон ауруының биомаркері ретінде пайдалануға мүмкіндік берді.

Практикалық маңызы

- 1.Клиникалық және иммуногистохимиялық зерттеулердің алынған нәтижелері аурудың моторлық емес белгілеріне баса назар аудара отырып, Паркинсон ауруын ерте диагностикалау критерийлерін әзірлеуге мүмкіндік береді.
- 2.Паркинсон ауруына күдікті науқастардың тері биопсиясы кезінде иммуногистохимиялық әдіспен альфа-синуклеинді анықтауды Паркинсон ауруының биомаркері ретінде қарастыруға болады.
- 3.Зерттеу нәтижелері Паркинсон ауруын және басқа да клиникалық ұқсас ауруларды диагностикалау мен емдеудің клиникалық хаттамаларына толықтырулар енгізу үшін негіз бола алады.

Диссертациялық зерттеудің қорғалатын негізгі қағидалары:

1. Паркинсон ауруының клиникалық ұқсастықпен сипатталатын аурулармен ажырату диагностикасы эссенциалды тремор, қантамырлы паркинсонизм, паркинсонизм синдромы, амбулаторлы деңгейде белгілі бір қиындықтар туғызады. Паркинсон ауруын диагностикалау үшін нақты бағалау шкалалары мен сауалнамаларды, сондай-ақ экстрапирамидалық аурулардың диагностикалық критерийлерін пайдалана отырып, аурудың моторлық емес және моторлы көріністерін объективті бағалауды ескеру қажет.
2. Паркинсон ауруы бар науқастарда тері биоптата 95,7% жағдайда патологиялық альфа-синуклеин анықталады. ПА пациенттерінің терісіндегі альфа-синуклеинді анықтауға арналған диагностикалық тест жоғары сезімталдық пен ерекшелікке ие. Альфа-синуклеин деңгейі аурудың ауырлығымен байланысты болды. Брадикинезиясы бар науқастарда альфа-синуклеин деңгейі жоғары болды.

3. Егер Паркинсон ауруына күдік болса, пациенттерде вегетативті дисфункция, гипосмия және аурудың ұзақтығы үш жылдан аз болса, аурудың даму қаупі 74% - дан 92,1% - ға дейін болып табылады.

Жұмысты апробациялау. Баспадан шыққан басылымдар туралы ақпарат баяндалды:

1. IX жыл сайынғы халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияның тезистері «Медицинадағы өзекті сұрақтар» «Ақтөбе қаласының науқастары мысалында паркинсон ауруының клиникалық көріністері» Утегенова А.Б. ISBN: 978-81-942709-5-9; DOI: 10.21467/рефераттар.97. 06-08 мамыр 2020 ж. Баку, Әзірбайжан.

2. Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция: «Нейродегенеративті аурулар: диагностика, қарқынды терапия, ілеспелі аурулар, реабилитация». «Паркинсон ауруы мен эссенциалды треморды дифференциалды диагностикалау мәселелері» Утегенова А.Б. 10.12.2020 УФА

3. Халықаралық ғылыми-практикалық конференция: «Амбулаториялық қабылдаудағы егде жастағы науқас» «Паркинсон ауруы бар егде жастағы науқасты диагностикалау мен емдеудің жалпы ерекшеліктері: халықаралық нұсқаулардан алынған деректер». Утегенова А.Б. Башқұртстан. 24.02.2021

4. Annals of Anatomy. «Severity of depression in Parkinson's disease on the example of patients in Aktobe» Aigerim B. Utegenova, Volume 230S-2020. Aktobe, Kazakhstan, May 27-31, 2021.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар. Диссертация тақырыбы бойынша 11 ғылыми жарияланым жарияланды, оның ішінде 2 мақаласы Scopus ақпараттық базасында индекстелген басылымда – «Грузия медициналық жаңалықтары» (2019 ж. 26 пайыздық); 4 мақала – Қазақстан Республикасы Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда; 5 тезис – халықаралық конференциялар жинақтарында (оның ішінде шетелдік – 4, оның ішінде Scopus деректер базасында индекстелген – 1).

Автордың жеке үлесі. Ғылыми зерттеудің мақсаттары мен міндеттерін әзірлеу, деректерді жинау және пациенттерді тексеру, пациенттердің тіркеу карточкаларын тікелей талдау, иммуногистохимиялық зерттеу нәтижелерін түсіндіру, зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу, қорытындылар мен ұсыныстарды тұжырымдау.

Зерттеу нәтижелерін енгізу. Зерттеу материалдары практикалық денсаулық сақтауда – №1 қалалық емхана жұмысында енгізілген. Диссертациялық зерттеу нәтижелері неврология кафедрасының оқу процесінде қолданылады.

Материалдар мен зерттеу әдістері.

Зерттеу дизайны қарапайым, проспективты бақылаулық, сипаттамалық зерттеу жүргіздік. Бұл ғылыми жұмыс «Клиникалық ұқсас аурулармен дифференциалды диагностикалау алгоритмін жасау мақсатында нейродегенеративті аурулары бар науқастардың тері биопсиясы кезінде патологиялық белоктардың құрамын анықтау» ғылыми-техникалық жобасын университетішілік қаржыландыру шеңберінде жүзеге асырылды. Мемлекеттік тіркеу нөмірі: 0113RKI0244 29.05.2019 ж.

Пациенттердің зерттеуге қатысуы Хельсинки Декларациясының қағидаттарына сәйкес болды. Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің жергілікті биоэтикалық комиссиясының 20.06.2022 жылғы № 6 қорытындысы алынды.

Зерттеуге қосу критерийлері. Негізгі топқа 18 жастан асқан Паркинсон ауруы және паркинсонизм синдромы бар адамдар кірді.

Бақылау тобына 18 жастан асқан нейродегенеративті аурулары жоқ салыстырмалы түрде сау адамдар кірді.

Зерттеуден шығару критерийлері Негізгі топтан басқа неврологиялық аурулары бар адамдар шығарылды; суб- және декомпенсацияланған соматикалық патологиямен; жұқпалы және онкологиялық аурулары бар науқастар; қан және қан түзуші органдардың аурулары бар науқастар; жүкті әйелдер; 18 жасқа толмаған адамдар.

Бақылау тобынан жүйке жүйесінің созылмалы аурулары және суб- және декомпенсация сатысындағы ауыр соматикалық аурулары бар адамдар шығарылды; жұқпалы онкологиялық аурулары бар науқастар; қан және қан түзуші органдардың аурулары бар науқастар, жүкті әйелдер; 18 жасқа толмаған адамдар.

Зерттеуге қатысушыларды біз екі рет тексердік. Науқастарды бастапқы тексеру неврология кафедрасында жүргізілді, оның барысында нақты шкалалар мен сауалнамаларды толтыру арқылы объективті неврологиялық тексеру жүргізілді. Екінші рет келген кезде иммуногистохимиялық талдау арқылы альфа-синуклеинді анықтау үшін тері биопсиясы жасалды.

Ақтөбе қаласындағы емханалардың невролог-дәрігерлерінің диспансерлік есебінде тұрған Паркинсон ауруымен жіберуші диагнозы бар 169 пациент қаралды. ПА диагнозы 74% (N=125), эссенциалды тремор (ЭТ) 20% (n=34), қантамырлы паркинсонизм (ҚП) 4,7% (n=8) жағдайларда, прогрессивті супрануклеарлық паралич (ПСП) (n=1) және Леви денелерімен деменция (ЛДД) (n=1) расталды.

Пациенттердің орташа жасы: ПА - $63,73 \pm 9,10$; ЭТ - $62,94 \pm 11,75$; ҚП - $57,62 \pm 1,72$. ПСП және ЛДД пациенттерінің жасы сәйкесінше 66 және 71 жасты құрады. Науқастардың ауруының ескіру мерзімі: ПА - $3,72 \pm 3,63$; ЭТ - $9,71 \pm 8,49$; ҚП – $3,00 \pm 2,39$ жас; ПСП – 1 жыл; ЛДД-1 жыл. Ерлер мен әйелдер саны: ПА - 50 және 75; ЭТ – 10 және 24; ҚП – 5 және 3 сәйкесінше. ПСП және ЛДД жағдайларын әйелдер ұсынды.

Клиникалық зерттеу әдістері:

Клиникалық зерттеу кезінде (1-кезең) бас миының иннервациясының, қозғалтқыштың, сенсорлық сфераның, церебральды жүйенің және жоғары ми функцияларының күйін бағалаумен жалпы қабылданған схема бойынша неврологиялық тексеру жүргізілді.

«United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank» және MDS (Movement Disorder Society) 2015 ж. диагностикалық критерийлеріне сәйкес науқастраға **ПА диагнозы қойылды**

ПА бар науқастарды клиникалық бағалау үшін келесі шкалалар қолданылды:

- Хен-Яр шкаласы ПА сатысын анықтайды;
- Швааб және Ингланд шкаласы күнделікті белсенділік деңгейін және пациенттердің өзіне-өзі қызмет көрсету қабілетін анықтайды;
- Қозғалыс бұзылыстарын зерттеудің халықаралық қоғамы (MDS-UPDRS) модификациялаған біртұтас ПА шкаласы моторлық емес және моторлы көріністерінің ауырлығын анықтау үшін 4 блоктан тұрады;
- Монреаль когнитивтік бағалау шкаласы (MoCA) ПА бар науқастардағы когнитивті бұзылулардың дәрежесін бағалайды;
- Аурухана жағдайында мазасыздық пен депрессия шкаласы (HADS) ПА бар науқастардағы мазасыздық пен депрессия деңгейін өлшейді.

Эссенциалды тремор диагностикасы Classification of Tremors by the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS) критерийлерге сәйкес келді:

1. Қолдардың оқшауланған кинетикалық екі жақты тремор синдромы;
2. Аурудың ұзақтығы 3 жылдан кем емес;
3. Басқа жерлерде тремор бар немесе жоқ болуы (мысалы, бас, дауыс байламдары немесе аяқта);
4. Дистония, атаксия немесе паркинсонизм сияқты басқа неврологиялық белгілердің болмауы.

ЭТ пациенттерін клиникалық зерттеу келесі шкалалар бойынша бағалауды қамтыды: MoCA; HADS.

Қантамырлық паркинсонизм диагностикасының критерийлері. (Левин О. С., 2017):

1. Нейродегенеративті аурулардағы паркинсонизмнің классикалық көрінісінен (мысалы, ПА) қозғалтқыш үлгісі, локализациясы, ілеспе синдромдардың болуы бойынша ерекшеленетін және дегенеративті немесе басқа процесстен көрі тамырлы логиканы көрсететін қозғалыстың бұзылуының атипті сипаты;

2. Өзіндік ағымы: инсульттан кейін көп ұзамай даму (мысалы, 6 ай ішінде), жедел немесе жеделүсті басталуы, тұрақтанудың ұзақ кезеңдері, симптомдардың регрессиясының мүмкіндігі, симптомдардың тұрақтануы мен кері даму кезеңдерімен синдромның ауырлығының сатылы өсуі;

3. КТ немесе МРТ мәліметтері бойынша паркинсонизм үшін "стратегиялық" аймақтардың болуы

ҚП пациенттерін клиникалық зерттеу келесі шкалалар бойынша бағалауды қамтыды: MoCA; HADS.

Прогрессивті супрануклеарлық паралич диагностикасының критерийлеріне National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP (NINDSSPSP) сәйкес келеді:

1. Тік қараудың салдануы;
2. Құлау кезінде прогрессивті постуральды тұрақсыздық;
3. Проксимальды акинезия және қаттылық;
4. Ретроколлис;
5. Леводотерапияға елеусіз жауап;

6. Ерте дисфагия; дизартрия;
7. Ерте спецификалық когнитивті мінез-құлық ерекшеліктері.

Леви денешіктері бар деменция диагностикасы I. McKeith 2005 ж. критерийлеріне сәйкес қойылды:

1. Міндетті прогрессивті когнитивті бұзылыс (деменция); оның дәрежесі пациенттің әлеуметтік және кәсіби бейімделуін бұзу үшін жеткілікті
2. Аурудың бастапқы кезеңдерінде міндетті емес және кеңейтілген клиникалық көрініс болған кезде көрінетін мнестикалық бұзылулар;
3. Когнитивті бұзылулардың фронтальды-субкортикалық компонентінің болуы (зейіннің, визуалды-кеңістіктік функциялардың, ойлаудың бұзылуы, праксис пен гнозисті реттеуші өзгерістері);
4. Когнитивті және эмоционалды-аффективті бұзылулардың ауытқуы;
5. Өтпелі визуалды галлюцинациялар, егжей-тегжейлі жақсы анықталған;
6. Паркинсонизмның дамуы антипсихотиктерді алдыңғы қолданумен байланысты емес.

ЛДД бар науқастың клиникалық зерттеуі келесі шкалалар бойынша бағалауды қамтыды: MoCA; HADS.

Иммуногистохимиялық зерттеу әдістері

Иммуногистохимиялық зерттеулер Познань медицина ғылымдары университетінің (Польша) мамандандырылған зертханасында жүргізілді. Зерттеуге қатысу үшін барлық субъектілерден жазбаша ақпараттандырылған келісім алынды.

Терінің биопсиясы. Барлық науқастарға (n=56) және дені сау адамдарға (n=20) аяқтың проксимальды бөліктерінің терісінің пункциялық биопсиясы жасалды: жамбаста (жақпадан 15 см жоғары) жергілікті анестезия 2% лидокаинмен жасалды. Тері үлгілері бірден Эппендорф түтіктеріндегі 0,1 М фосфат буферінде ерітілген 4% параформальдегидке бекітілді. Содан кейін үлгілер бөлме температурасында парафинмен сіндірілген секциялардағы альфа-синуклеинді иммуногистохимиялық талдау үшін Познань медицина ғылымдары университетінің нейрохимия және невропатология бөліміне жіберілді..

Зертханада тері биопсиясы Leica микротомы (LeicaSM2010R) арқылы 5 мм кесінділерге кесілді, ксилол және 99% этанол арқылы парафинсіздендірілді. 5 минут бойы дистилденген сумен жуғаннан кейін секциялар антигенді экстракциялау үшін цитрат буферінде 15 минут бойы 90°C температурада инкубацияланды. Цитрат буфері 0,1 М натрий цитратынан және 0,1 М лимон қышқылынан рН = 6,0 тұрғаннан кейін бөлме температурасында 2 сағат салқындатылды және дистилденген суда 5 минут бойы екі рет жуылды.

Секциялар 0,25% TritonX (Sigma-Oldrich) бар фосфатты буферленген тұзбен (PBS) 10 минут бойы екі рет жуылды. Секциялар спецификалық емес антиденелердің байланысуын блоктау үшін 5% сиыр сарысуы альбуминімен (BSA), Sigma-Oldrich) 60 минут бойы инкубацияланды. Содан кейін секциялар 1:100 сұйылту буферінде альфа-синуклеинге қарсы конъюгацияланған антидене флуоресцентті изоцианатпен (FITC, Bioss поликлоналды қоян антиденесі, bs-0968R-FITC) түнде 4°C температурада инкубацияланды. (1% BSA в PBS).

Содан кейін кесінділер буферлі фосфат тұзында 5 минут бойы үш рет жуылды. Аяқтағаннан кейін кесінділер 5 минут бойы тазартылған сумен жуылды және глицеринге орналастырылды.

Альфа-синуклеин экспрессиянын бағалау.

Тері биопсияларында альфа-синуклеиндік иммуногистохимиялық талдаудың зертханалық диагностикасы Z1 Axioimager микроскопының (Zeiss) және Axiovision лицензияланған бағдарламалық құралының (Zeiss) көмегімен флуоресценттік микроскопия негізінде жүргізілді. Альфа-синуклеиннің экспрессиясын білдіретін флуоресценция қарқындылығы 4 баллдық жүйе бойынша бағаланды, мұнда биопсия үлгісінің жалпы талданған ауданы 20 есе ұлғайту кезінде бағаланды:

- 0 балл – ерекше флуоресценция жоқ;
- 1 балл – әлсіз флуоресценция – 25% дейін жарқырау аймағы;
- 2 балл – орташа флуоресценция – жарқырау аймағы 26%-дан 50%-ға дейін;
- 3 балл – күшті флуоресценция – жарқырау аймағы 50%-дан жоғары.

Статистикалық әдістер. Шкаланың айнымалылары үшін: орташа және стандартты ауытқу « $M \pm S$ » ретінде; жиілік кестесі, Спирмен рангтік корреляциясы, параметрлік емес Манн-Уитни сынақтары, үш немесе одан да көп топтарды сандық көрсеткіштер бойынша салыстыру параметрлік емес Краскелл-Уоллес сынағы негізінде жүргізілді. Екілік және номиналды шкалалар үшін топтық айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы хи-квадрат көмегімен анықталды.

Клиникалық зерттеу нәтижелері

Брадикинезия (100%) пациенттердің қозғалысының баяулауымен көрінді. Бұлшықеттің қаттылығы (55,2%) гипертонуспен сипатталды, дененің зақымадалған жартысындағы "тісті доңғалақ" типі сәйкес ригидтілік анықталды. Пациенттер үлкен буындардағы ауырсыну мен қаттылықты байқады; бел омыртқасының қаттылығы; төсекте және тұруда бұрылу қиындықтары.

Қолдың дистальды бөліктерінде "тиын санау" (93,6%) түріндегі бір жақты тыныштық дірілі байқалды. Трemor ұйқы кезінде байқалмады.

Постуральды тұрақсыздық (18,5%) Хен-Яр шкаласы бойынша 3 сатысы және одан жоғары кезде пациенттерде байқалды және пациенттердің құлауына себеп болды.

Постуральды деформациялар (4,8%) аномальды осьтік қалыптармен (антероколлис, сколиоз, камптокормия) көрінді.

12,8% жағдайда жүрістің "қатуы" анықталды (жүру кезінде қозғалыстың басында акинезия).

Вегетативті дисфункция (65,6%) іш қатумен, артериялық гипотензиямен көрінді. Гипосмия немесе аносмия (50,4%) екі жақты локализацияға ие болды.

Хен-Яр шкаласы бойынша бағалау (орташа балл $1,69 \pm 0,93$): 1-ші кезең (N=72); 2-ші кезең (n=30); 3-ші кезең (N=19); 4-ші кезең (n=3); 5-ші кезең (n=1) науқастар санымен сипатталды. **Швааб-Ингланд** шкаласы бойынша орташа балл $81,12 \pm 15,72$ болды. **MDS-UPDRS** шкаласы бойынша моторлы емес және моторлық белгілерді бағалау. Жалпы жиынтық балл $33,71 \pm 23,62$ құрады.

Моторлы емес белгілерді бағалау үшін **MDS-UPDRS-1** шкаласы қолданылды. Пациенттерде орташа балл $7,37 \pm 5,67$ болатын моторлы емес бұзылулардың жеңіл дәрежесі байқалды. Когнитивті бұзылулар (89,5%) брадифрениямен, қысқа мерзімді есте сақтаудың, зейіннің, визуалды-кеңістіктік және атқарушы есте сақтау функцияларының, абстрактілі ойлаудың бұзылуымен көрінді. Галлюцинация мен психоз (2,2%) визуалды галлюцинациямен көрінді. Депрессиялық бұзылулар (12,6%) депрессиялық көңіл-күймен, шешім қабылдаудағы қиындықтармен көрінді. Мазасыздық (89,5%) эмоционалды тұрақсыздық, қорқыныш, сезімталдық түрінде байқалды. Апатия (35,8%) тұйықталу, қарым-қатынасты шектеу, тәбеттің төмендеуі, бастамашылдықпен көрінді. Допаминдік дизрегуляция синдромы (4,4%) дәрігердің тағайындауынсыз леводопа препараттарының дозасын дербес ұлғайту кезінде пайда болды және пациенттердің препараттардың тиімсіздігіне, шамадан тыс тамақтануға және пандингке шағымдарымен көрінді. Ұйқының бұзылуы (47,7%) инсомниямен, ерте оянумен және түнгі ұйқының бөлшектенуімен көрінді. Күндізгі ұйқышылдық (35,8%) ұйқының жеткіліксіздігіне байланысты болды.

44,7% жағдайда әртүрлі локализация мен ауырлық дәрежесіндегі ауырсыну анықталды. Дизурия (2,9%) зәр шығаруды ұстамау, қуықтың толық босатылмау сезімі, зәр шығаруға деген ұмтылыс ретінде көрінді. Іш қату (28,3%) нәжістің 3 күннен артық болмауымен сипатталды және іш жүргізетін дәрілерді үнемі қолдануды қажет етті. Тұрғанда бас айналу (22,3%) бас ауруы, бұлшықет әлсіздігі, үйлестірудің жоғалуы және құлақтың шуылымен бірге жүрді. Шаршау (47%) қатты шаршау, әлсіздік, сарқылу, науқастың әдеттегі жүктемесін орындау кезінде күштің төмендеуі және оның функционалдық белсенділігін шектеу арқылы көрінді.

MDS-UPDRS-2 шкаласы бойынша пациенттердің күнделікті өмірінің моторлық аспектілерін бағалау кезінде орташа балл $7,91 \pm 7,03$ құрады. Бұл жағдайда дизартрия түрінде сөйлеудің бұзылуы байқалды; сілекей ағуы және треморға байланысты қолжазбаның нашарлауы. Сондай-ақ, пациенттер олигокинезияға байланысты киіну, түймелеу қиындықтарын атап өтті.

MDS-UPDRS-3 шкаласы бойынша пациенттерде ПА мотор белгілерін бағалау кезінде орташа балл $17,90 \pm 12,38$ құрады. Бұл ретте дауыс модуляциясының әлсіреуі, жыпылықтау жиілігінің төмендеуі, бұлшықет қаттылығы, саусақпен тұрту және қол қимылдарын сынау кезінде ауру жақтағы аяқтың олигокинезиясы байқалды.

MDS-UPDRS-4 шкаласы бойынша мотор асқынуларын бағалау кезінде орташа балл $0,53 \pm 2,17$ болды. Дискинезия қолдар мен аяқтардағы бұлшықеттердің жиырылуымен және спазмымен көрінді. «Қосылу» дистониясы түріндегі моторлы тербелістерді пациенттер паркинсонға қарсы препараттардың басталу уақыты ретінде сипаттады.

Когнитивті функцияны бағалау **MoCA** шкаласы бойынша жүргізілді. Орташа балл $21,04 \pm 4,76$ санын құрады. Пациенттердің 85,7% - визуалды-сынау және атқарушы дағдыларды қолдана отырып тапсырмаларды орындау кезінде қиындықтар байқалды. "Текшені көшіру" тапсырмасын орындау кезінде

қиындықтар 71,4% жағдайда байқалды. 64,3% жағдайда сағатты сызу тестін орындау кезінде бір немесе одан да көп қателіктер жіберілді.

Пациенттердің 57,4% - ы "үш жануарға атау беру" тапсырмасын орындау кезінде мүйізтұмсықты атай алмады. Сөздерді атағаннан кейін бірден бояудың жадын бағалау кезінде пациенттердің 85,7% - ы аталған 5 сөздің 2-ін есіне түсіре алмады; кейінге қалдырылған репродукцияда пациенттердің 92,8% - ы 2 немесе одан да көп сөздерді есте сақтауда қиындықтарға тап болды.

Назар аудару тапсырмасы дауысты сандық қатарды тікелей ретпен дұрыс атау болды және 64,3% жағдайда қиындық тудырды. Тапсырманы орындау кезінде сандық қатарды кері тәртіпте атаңыз пациенттердің 87,1% - ы тапсырманы орындай алмады және дауысты сандық қатарды тікелей тәртіпте атады.

Зейінді бағалау үшін зерттеуші әріптер тізімін оқыды, ал зерттеуші "А" әрпін атаған кезде ғана қол шапалақтауы керек еді. Тапсырманы орындау кезінде пациенттер ауызша командаларға баяу жауап берді - пациенттердің 28,5% - ы басқа әріпті атаған кезде алақандарын шапалақтады. Сериялық шотты орындау (100-ден 7-ді дәйекті алып тастау) екінші циклден бастап пациенттердің 50% - ы қиындық тудырды. Екі сөйлемді қайталау кезінде: «Мен Иванның бүгін көмектесе алатын адам екенін білемін» және «Иттер бөлмеде болған кезде мысық әрқашан диванның астына тығылды» пациенттің 84,2% - ы жалғаулықтарды немесе сөздерді өткізіп жіберіп, сөздерді ауыстырды. Еркін сөйлеуді бағалау бір минут ішінде "Л" әрпінен басталатын сөздердің максималды санын (кем дегенде 11) атауды талап етті. Пациенттердің 82,8% - ы тапсырманы орындай алмады (олар 6 сөзден аз деп атады). Абстрактілі ойлаудың бұзылуы (34,2%) "пойыз-велосипед", "сағат-сызғыш" сөздерінің арасындағы жалпы белгіні атау тапсырмасының дұрыс орындалмауымен көрінді. Уақыт пен кеңістіктегі бағдарлаудың бұзылуы (5,7%) ағымдағы күн мен жылды көрсетудегі қателерді анықтады.

HADS-1 және **HADS -2** шкалалары бойынша орташа балл сәйкесінше $5,98 \pm 4,00$ және $7,89 \pm 4,26$ құрады. Пациенттерге субклиникалық депрессия диагнозы қойылды (үнемі шаршау сезімі, кінә сезімі, эмоционалды тұрақсыздық, сағыныш, шиеленіс, өлім қорқынышы).

Зерттелгендердің жасына байланысты аурудың үдеуі мен ауырлығын көрсететін шкаласының сандық көрсеткіштерінің корреляциясы келесі байланыс түрлерін анықтады: ПА ауырлығының аурудың мерзімімен орташа оң корреляциялық байланысы ($R_s=0,64$, $p \leq 0,01$); ПА моторлы емес және моторлы көріністері мен аурудың ауырлығы арасындағы күшті оң корреляциялық байланыс ($R_s=0,74$, $p \leq 0,01$).

Күнделікті белсенділік деңгейі ПА моторлы және моторлы емес көріністерінің ауырлығымен күшті теріс байланысқа ие болды ($R_s=-0,8$, $p \leq 0,01$); моторлы емес белгілер депрессия деңгейімен орташа оң корреляцияланды ($R_s=0,54$, $p \leq 0,01$).

Қозғалыс бұзылыстары аурудың ауырлығымен орташа оң корреляцияланды ($R_s=0,69$, $p \leq 0,01$). Когнитивті бұзылулар мен жас ($R_s=-0,33$, $p \leq 0,01$), сондай-ақ когнитивті бұзылулар мен күнделікті қозғалыс белсенділігінің деңгейі ($R_s=-0,42$, $p \leq 0,01$) арасындағы орташа теріс байланыс анықталды.

Хен-Яр шкаласы бойынша аурудың сатысы арасында аурудың мерзімімен орташа оң корреляциялық байланыс байқалды ($R_s=0,64$, $p\leq 0,01$). ПА моторлы және моторлы емес көріністерінің сандық көрсеткіштері (MDS-UPDRS шкаласы) мен ауру сатысы (Хен-Яр) ($R_s=0,74$, $p\leq 0,01$) арасында күшті оң корреляциялық байланыс анықталды.

ПА пациенттерінің күнделікті белсенділігі (Швааб-Ингланд шкаласы) ПА моторлы және моторлы емес көріністерінің (MDS-UPDRS) сандық көрсеткіштерімен ($R_s=-0,8$, $p\leq 0,01$) қатты теріс корреляцияланды. Моторлы емес белгілер (MDS-UPDRS-1) депрессия деңгейімен (HADS 2) орташа оң корреляцияланды ($R_s=0,54$, $p\leq 0,01$).

Қозғалыс бұзылыстары (MDS-UPDRS 3) ауру сатысымен (Хен-Яр) орташа оң корреляцияланды ($R_s=0,69$, $p\leq 0,01$). Когнитивті бұзылулар (MoCA) мен ПА пациенттерінің жасы ($R_s=-0,33$, $p\leq 0,01$) арасындағы орташа теріс байланыс анықталды. Күнделікті өмірдің моторлық аспектілерімен (MDS-UPDRS 2) ($R_s=-0,42$, $p\leq 0,01$) когнитивті көрсеткіштер (MoCA) арасындағы әлсіз тығыздықтың теріс корреляциялық байланысы анықталды.

Клиникалық ұқсас ауруларымен Паркинсон ауруының клиникалық дифференциалды диагностиканың нәтижелері

ЭТ диагнозы зерттеуге бағытталған 169 пациенттің 34-інде анықталды. Бұл жағдайда ПА клиникалық өзегін құрайтын мотор белгілері анықталмады (брадикинезия, бұлшықет қаттылығы, постуральды тұрақсыздық). Тремор (100%) қолдың симметриялы, кинетикалық немесе постуральды екі жақты дірілімен, бастың "иә" немесе "жоқ" треморымен бірге пайда болды.

Бір жағдайда гипосмия және вегетативті дисфункция (гипотония және іш қату) анықталды. **HADS-1** және **HADS-2** шкалалары бойынша орташа балл сәйкесінше $4,03\pm 4,22$ және $5,44\pm 3,92$ құрады және **MoCA** шкаласы бойынша когнитивті құлдырауды көрсетті ($22,76\pm 5,79$).

ЭТ және когнитивті функциялары бар науқастардың жасы арасындағы корреляциялық байланысты зерттеу кезінде MoCA шкаласы бойынша орташа теріс корреляциялық байланыс байқалды ($R_s=-0,46$, $p\leq 0,01$).

Клиникалық диагностиканың нәтижесінде біз 8 жағдайда қантамырлы паркинсонизм диагнозын қойдық. Сонымен қатар, брадикинезия (100%) жүрудің баяулауымен, жүруді бастау кезінде аяқтың "магниттелуімен" көрінді. Тремор (75%) аяқтарда байқалды. Постуральды тұрақсыздық (50%) тепе-теңдіктің бұзылуымен, құлауымен және латеропульсиямен сипатталды. Бұлшықет қаттылығы (62,5%) гипертонияның пластикалық және спастикалық түрімен үйлесуімен сипатталды.

Вегетативті дисфункция (62,5%) артериялық гипотензиямен және іш қатумен көрінді. Гипосмияның болуы пациенттердің сауалнамасының нәтижелері бойынша бағаланды (37,5%).

HADS-1 және **HADS -2** шкалалары бойынша орташа балл сәйкесінше $5,75\pm 3,65$ және $9,50\pm 4,57$ құрады. Клиникалық депрессия диагнозы қойылды (үнемі шаршау сезімі, кінә сезімі, эмоционалды тұрақсыздық, сағыныш, шиеленіс, өлім қорқынышы). **MoCA** шкаласы бойынша когнитивті функцияларды бағалау олардың төмендеуін анықтады ($21,50\pm 3,82$).

ПА, ЭТ, ҚП клиникалық көріністерін салыстырмалы талдау.

ҚП пациенттеріндегі зерттелген адамдардың орташа жасы ең төмен болды ($57,62 \pm 11,72$), ал ПА және ЭТ пациенттерінің жасы шамамен бірдей болды (сәйкесінше $63,73 \pm 9,10$ және $62,94 \pm 11,75$). ЭТ бар пациенттерінде ПА және ҚП ($p=0,0047$) бар пациенттерді салыстырғанда аурудың ұзақ ұзақтығы байқалды.

Зерттеу нәтижелері ПА, ЭТ, ҚП пациенттерінің топтары арасындағы тремор жиілігінің, қаттылықтың, брадикинезияның, постуральды тұрақсыздықтың, гипосмияның, вегетативті дисфункцияның екілік көрсеткіштері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті. ЭТ бар пациенттерге қатысты ПА бар пациенттерде гипосмия көрсеткіші үшін аса маңызды айырмашылықтар анықталды ($47,5\%$ - ға артық; $p < 0,0001$); ЭТ бар пациенттерге қатысты ТП бар пациенттерде брадикинезия ($100,0\%$ - ға артық; $p < 0,0001$); ЭТ бар пациенттерге қатысты ТП бар пациенттерде қаттылық ($62,5\%$ артық; $p < 0,0001$). Жалпы, пациенттердің барлық салыстырылған топтарында мазасыздық деңгейі (HADS-1) қалыпты мәндерден аспады. Бұл жағдайда мазасыздық ПА ($5,98 \pm 4,00$) бар науқастарда көбірек байқалды. ҚП-мен ауыратын науқастарда мазасыздық деңгейі 1,04 есе төмен болды; ЭТ - мен ауыратын науқастарда-1,5 есе ($p=0,0020$). Депрессияның ең жоғары ауырлығы ПА ($p=0,0012$) бар пациенттер тобында байқалды және ПА-мен ауыратын науқастарда депрессия деңгейінен 1,2 есе және ЭТ-мен ауыратын науқастарда 1,7 есе асып түсті. ҚП-мен ауыратын барлық науқастар паркинсонизм клиникасының дебютіне дейін бір жыл бойы ми инсультімен ауырды.

Пациенттердің деректерін бірнеше жұптық салыстыру нәтижелері.

Статистикалық маңызды айырмашылықтар ЭТ және ПА пациенттерінің топтарындағы аурудың сатысы көрсеткіштерін салыстыру кезінде анықталды ($p=0,0065$). ЭТ және ПА бар пациенттер топтарында пациенттердің мазасыздық (HADS-1; $p=0,0024$) және депрессия (HADS-2; $p=0,0041$) көрсеткіштері арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды.

ЭТ және ТП пациенттерінің топтарында депрессия көрсеткіші бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды (HADS-2; $p=0,0278$). ПА және ТП пациенттерінің топтарында аурудың жасына, ауру ұзақтығы мерзіміне, мазасыздық пен депрессия деңгейіне сәйкес статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ.

Иммуногистохимиялық зерттеу нәтижелері

Зерттеудің 2-ші кезеңіне 56 пациент қатысты: ПА (N=47), ЭТ (N=6), ҚП(n=3), және 20 сау бақылау. Бақылау тобы зерттеу кезінде және анамнезінде нейродегенеративті ауруы жоқ сау еріктілерден құралды.

Негізгі топтағы әйелдер саны - 36 адам (64%), ерлер саны - 20 (36%). Бақылау тобындағы әйелдер саны - 15 (75%), ерлер - 5 (25%). Негізгі және бақылау топтарындағы орташа жас сәйкесінше $61,41 \pm 8,45$ және $61,45 \pm 10,2$ құрады. Негізгі және бақылау топтары жас көрсеткіштерімен айырмашылық болмады ($P=0,98$).

Альфа-синуклеин экспрессиясы сапалық бағалау тұрғысынан жіктелді ("бар"/"жоқ" бинарлық көрсеткіштері). Жіктеу бақылау тобының талдауларына және альфа-синуклеин экспрессиясының қалыпты мәндерін статистикалық

бағалауға негізделген. Қалыпты мән иммуногистохимиялық қарқындылық бақылау тобының медиананың 95 сенімділік интервалынан (ДИ) төмен. Эпидермис пен дермистегі альфа-синуклеин экспрессиясының анықтамалық мәндері 0 баллды құрады. Бұл мәндер бақылау тобындағы медиана үшін 95% сi құрайды. Иммуногистохимиялық негізгі және бақылау топтарындағы тері биоптаттарында сәйкесінше 96,43% және 15% жағдайларда альфа-синуклеин шөгінділерін анықтады. Тері биоптаттарындағы альфа-синуклеиннің сандық көрсеткіштері альфа-синуклеин флуоресценциясының қарқындылығымен бағаланды (0-ден 3 баллға дейін) және негізгі және бақылау топтары арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар болды ($p < 0,0001$).

ПА пациенттерінің тері биоптатында альфа-синуклеиннің сапалық және сандық көрсеткішінің болжамдық маңыздылығының клиникалық ақпараттылығын бағалау үшін ROC-талдау (receiver operating analysis) жүргізілді. Тері биоптаттарындағы альфа-синуклеин экспрессиясы 90,9% сезімталдығы және 100% ерекшелігі бар $AUC=0,993$, $p < 0,001$ көрсетті. Альфа-синуклеин көрсеткішінің кесу деңгейі (cut-Off) 1 болды. Юден Индексі=0,8571.

Клиникалық-иммуногистохимиялық талдау нәтижелері.

Зерттелген адамдардың тері биоптаттарындағы альфа-синуклеин экспрессиясын бағалау кезінде бақылау тобымен (Me 0; IQR 0-1) салыстырғанда ПА (Me 3; IQR 1-3), ТП (Me 2; IQR 2-3) және ЭТ (me 2; IQR 1-3) пациенттерінде ақуыз экспрессиясының статистикалық маңызды айырмашылықтары анықталды ($P < 0,000001$). ПА бар емделушілерде альфа-синуклеин экспрессиясы ЭТ бар емделушілермен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды ($p < 0,000001$).

Егде жастағы емделушілерде (Me 65; IQR 57,5-69,5) альфа - синуклеиннің (ХБ 3) жоғары көрсеткіштеріне бейімділік байқалды, ал жас емделушілерде (Me 56; IQR 41,5 - 63,2; $P = 0,0571$) Альфа-синуклеиннің төмен көрсеткіштері анықталды (Me 2). Альфа-синуклеин экспрессиясының қарқындылығы мен аурудың ұзақтығы арасында ешқандай байланыс анықталған жоқ. Брадикинезиясы бар науқастарда альфа-синуклеин деңгейі сәйкесінше $2,46 \pm 0,65$ және $2,06 \pm 0,66$ ($p=0,041$) брадикинезиясы жоқ пациенттерге қарағанда жоғары екені анықталды. Вегетативті дисфункциясы бар емделушілерде альфа-синуклеин экспрессиясын вегетативті дисфункциясы жоқ емделушілермен салыстыру кезінде вегетативті дисфункциясы бар емделушілерде альфа-синуклеин экспрессиясының жоғарылау тенденциясы байқалды ($p=0,0548$).

Ауру дамыған сайын альфа-синуклеин ақуызының айқын көрінісі байқалды. Бұл ретте Хен-Яр шкаласы бойынша (Me 1,25; IQR 1,0-2,0) және (ME 1,0; 0,0-1,5) ($p=0,0273$) ауру сатысы бар пациенттерде 3 және 2 баллдық бағалаумен альфа синуклеин экспрессиясы анықталды.

Корреляциялық талдау нәтижелерін бағалау кезінде Хен-Яр шкаласы бойынша аурудың өршу сатысы бар альфа-синуклеин экспрессиясының тікелей статистикалық маңызды орташа байланыс тығыздығын ($R \text{ Spearman} = 0,307$; $P=0,0237$) анықталды.

Швааб пен Ингланд шкаласы бойынша күнделікті белсенділігі жоғары ПА бар емделушілерде альфа-синуклеин ақуызының экспрессиясы айқынырақ болды. Сонымен, Швааб-Ингланд шкаласы бойынша (Me 80; IQR 60,0-85,0) және (Me 2)

Швааб-Ингланд шкаласы бойынша (Me 70; IQR 0,0-80,0) (P=0,0542) бағалары бар пациенттерде альфа-синуклеиннің (Me 3) жоғары экспрессиясының үрдісі байқалды. Альфа-синуклеин шөгінділері тек дермальды строманың жүйке ұштарында табылды.

ПА дамуының тәуекелдік сыныптарын қалыптастыру

"Шешім ағаштары" әдісі пациенттерді ПА даму қаупінің белгілі бір деңгейі бар сыныптарға бөлуге негізделген. Үш әсер етуші фактор анықталды: "вегетативті дисфункция", "арудың кезеңі" және "гипосмия", олардың комбинациясы "ПА, бар" көрсеткішін анықтады.

Осы әдіс негізінде "ПА, бар" нысаналы көрсеткіші үшін үш негізгі әсер етуші факторлардың көмегімен тәуекел деңгейі 20,0% - дан 92,1% - ға дейінгі 4 тәуекел сыныбы бөлінді: "вегетативтік дисфункция"; "арудың кезеңі "; "Гипосмия". Ең жоғары тәуекел 92,1% (n = 89) факторы бар науқастарда "ПА, бар" көрсеткішін көрсетті: "вегетативті дисфункция (бар)".

"ПА, бар" көрсеткішінің дамуының ең төменгі тәуекел деңгейі 20,0% (n=30) факторлардың жиынтығында байқалды: "вегетативті дисфункция (жоқ)" және "арудың ұзақтығы $\geq 3,0$ ". Бұл салынған модельдің болжамды сапасы жоғары деңгейге ие.ROC-талдау және салынған ағаш сапасының Аугос (0,85) мәні модельденген шешім ағашының жоғары болжамды сапасын көрсетті. Шешім ағашының әдісіне сүйене отырып, біз ПА ерте диагностикалаудың қадамдық алгоритмін жасадық.

ҚОРЫТЫНДЫ

Осылайша, зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, біз келесі **қорытындыларды** жасай аламыз:

1. «United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank» және MDS (Movement Disorder Society) 2015 ж. критерийлерін пайдалана отырып, клиникалық диагностика нәтижесінде Паркинсон ауруы бойынша жолдама диагнозымен зерттелген барлық 169 пациенттің ішінде бұл диагноз 74% (125) жағдайда расталды. Басқа жағдайларда клиникалық түрде мыналар анықталды: эссенциалды тремор - 20% (34), тамырлық паркинсонизм - 4,7% (8), прогрессивті супрануклеарлы сал ауруы және 1 жағдайда Леви денелері бар деменция.

2. Паркинсон ауруымен ауыратын науқастардың тері биопсиясы кезінде альфа-синуклеин 95,7% жағдайда анықталды, бұл Паркинсон ауруының дамуы мен пациенттердің терісіндегі патологиялық альфа-синуклеин шөгінділері арасындағы байланыстың болуын көрсетеді. ПА пациенттерінің терісінде альфа-синуклеинді анықтауға арналған диагностикалық тест сәйкесінше 90,9% және 100% жоғары сезімталдық пен ерекшелікке ие, бұл альфа-синуклеинді Паркинсон ауруының биомаркері ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Зерттеу нәтижелері альфа-синуклеинді экспрессияның брадикинезиямен (P = 0,041 *) байланысын және Хен-Яр шкаласы бойынша арудың ауырлығын көрсетті. (r = 0,307; P=0,0237).

3. Көп факторлы болжау негізінде үш әсер етуші факторлардың комбинациясы анықталды: "Вегетативті дисфункция (бар)", "Арудың ескіруі < 3,0 жыл" және "Гипосмия (бар)", олардың қатысуымен Паркинсон ауруының даму қаупі 74,0% - дан 92,1% - ға дейін.

ПРАКТИКАЛЫҚ ҰСЫНЫСТАР

1. Паркинсон ауруының диагностикасы мен дифференциалды диагностикасын жақсарту мақсатында жүйке жүйесінің дегенеративті ауруларының мамандандырылған кабинеттері / орталықтары жағдайында пациенттерге консультациялар және динамикалық бақылау жүргізу қажет.

2. Пациенттердің тері биоптаттарында фосфорланған альфа-синуклеинді анықтау альфа-синуклеинді Паркинсон ауруын диагностикалау кезінде биомаркер ретінде қарастыруы мүмкін.

3. ПА-ға күдікті пациенттерді амбулаторлық невролог қаралуында алғашқы емдеу кезінде үш әсер етуші фактордың: "Вегетативті дисфункция (бар)", "Ауру ұзақтығы < 3,0 жыл" және "Гипосмия (бар)" көрсеткіштері әзірленген қадамдық алгоритм негізінде "ПА, бар" көрсеткіші үшін "шешім ағашы" диаграммасын пайдалану ұсынылады

4. Ғылыми зерттеудің нәтижелері невропатологтарға арналған әдістемелік ұсыныстарды ресімдеуде және "неврология ересек, балалар" резидентурасының білім беру бағдарламасында қолданылуы мүмкін.