

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc. 04/30.12.2019. Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ХАЛИЛОВА АЛИЕ ЭМИРАСАНОВНА**

**БОЛАЛАРДА СИМПТОМАТИК ЭПИЛЕПСИЯНИНГ КЛИНИК-  
НЕЙРОИММУНОЛОГИК ВА БИОХИМИК ХУСУСИЯТЛАРИ, ВА  
ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШ МАСАЛАЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Халилова Алие Эмирасановна**

Болаларда симптоматик эпилепсиянинг клиник-нейроиммунологик ва биохимик хусусиятлари, ва даволаш самарадорлигини ошириш масалалари..... 3

**Халилова Алие Эмирасановна**

Клинико-нейроиммунологические и биохимические особенности симптоматической эпилепсии у детей, и вопросы оптимизации терапии..... 27

**Khalilova Alie Emirasanovna**

Clinical-immunological and biochemical features of symptomatic epilepsy in children, and issues of optimization of therapy ..... 53

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ ..... 57  
List of published works .....

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc. 04/30.12.2019. Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ХАЛИЛОВА АЛИЕ ЭМИРАСАНОВНА**

**БОЛАЛАРДА СИМПТОМАТИК ЭПИЛЕПСИЯНИНГ КЛИНИК-  
НЕЙРОИММУНОЛОГИК ВА БИОХИМИК ХУСУСИЯТЛАРИ, ВА  
ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШ МАСАЛАЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 2017.2.DSc/Tib159 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) ҳамда “ZiyoNet” таълим-ахборот порталида [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Маджидова Якутхон Набиевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Чутко Леонид Семенович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
(Россия Федерацияси)

**Шамансуров Шаанвар Шамуратович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Киличев Ибодулла Абдуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Х.А.Яссавий номли қозоқ-турк халқаро университети (Қозоғистон)**

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019. Tib.31.01 рақамли илмий кенгашнинг « » \_\_\_\_\_ 2020й. соат \_\_\_\_ да мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент ш., Мирзо-Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (99871) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

Докторлик диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_ рақами билан рўйхатга олинган) (Манзил: 100007, Тошкент ш., Мирзо-Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Х.А.Акилов**

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

**Н.Н.Убайдуллаева**

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

**Б.Г.Гафуров**

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

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Тутқаноқ – кенг тарқалган, ижтимоий аҳамиятга эга бўлган бош мия касаллиги бўлиб, эпилептик ҳуружлар турли ёшда – гўдаклик давридан то кексалик давригача кузатилиши мумкин. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумоти бўйича, «дунё миқёсида 50 миллионга яқин одам тутқаноқ билан касалланган, бу глобал миқёсда энг кўп учрайдиган неврологик касалликлардан бири бўлиб, йилига ҳар 100000 кишига 16-51 янги ҳолат тўғри келад<sup>1</sup>. Дунё бўйлаб эпилептологияда сезиларли ютуқларга, тутқаноққа қарши дориларнинг фармацевтик хусусияти хилма-хиллигига қарамай, тутқаноқ билан касалланган беморнинг 20-35%да медикаментоз коррекцияга берилмайдиган эпилептик тутқаноқлар кузатилади; хусусан нейрофармакологияни, жадал ривожланиши, янги юқори самарали АЭПни ишлаб чиқарилиши, шунингдек, эпилепсияни даволаш тамойилларини тубдан қайта кўриб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Дунёда тутқаноқ билан касалланган беморлар диагностикаси, уларни эрта аниқлаш ва даволаш тактикасига ёндашувнинг юқори самарадорлигига эришишга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада тутқаноқ тарқалишининг кўпайиш сабабларини асослаб беришга қаратилган чора-тадбирлар, тутқаноқнинг турли шакллари бўлган беморларни комплекс клиник-нейрофизиологик текшириш ва касаллик фармакорезистент кечувчи беморларни аниқлаш; тадқиқотларнинг янги усулларига асосланган ҳолда унинг прогностик биомаркерларини асослаш; даволашнинг фармакорезистентлигини аниқлаш; эпилепсиянинг замонавий даволаш чоралари нафақат эпилептик ҳуружлар ва коморбид ҳолатларни назорат қилиш, балки беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва дестигматизация қилиш алоҳида аҳамиятга эга. Болаларда симптоматик эпилепсиянинг клиник-нейроиммунологик ва биохимик хусусиятларини аниқлаш ва тутқаноқ фармакотерапияси самарадорлигини ошириб беришга қаратилган даволаш тизимини яратиш кабилар ўзига хос аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини яхшилашга қаратилган кенг қамровли тадбирлар билан бир қаторда тутқаноқни даволаш самарадорлигини оширишга ҳам катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада «...аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ўз ечимини кутаётган бирламчи вазифалар бўлиб, бугунги кунда тутқаноқ ва унинг

<sup>1</sup>WHO Epilepsy Fact sheet. Updated February 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли “Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармони

фармакорезистент кечишини прогностик биомаркерларини ўрганиш хисобланади. Тутқаноқнинг оғир шаклларини эрта диагностикаси ва терапиянинг персонификацияси, замонавий технологияларни кенг қўллаш орқали юқори малакали, сифатли тиббий хизматни кўрсатиш ҳаёт сифатини, ижтимоий ҳаётга бўлган реабилитацияни ортиш имкониятини беради, ногиронликни камайишига олиб келади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар Стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сон «Шошилиш тиббий ёрдам тизимини жадал такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни келгусида ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>1</sup>.** Эпилепсия билан касалланиш, унинг тарқалганлиги, этиологияси ва патогенези, клиник-диагностик ва иммун-биокимёвий хусусиятлари, касалликнинг генетик ва ижтимоий-иқтисодий жиҳатлари, ҳамда анъанавий фармакологик ва фармакологик бўлмаган муқобил даволаш усулларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of South Florida (АҚШ); University of Birmingham (Англия); University of Leeds (Буюк Британия); University Brno (Чехия), University Medical Center Utrecht (Голландия); University Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, University of Saskatchewan (Канада); University Beijing (Хитой); Okayama University

---

<sup>1</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: [www.uwa.edu.au](http://www.uwa.edu.au), [www.en.sjtu.edu.cn](http://www.en.sjtu.edu.cn), [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca), [www.case.edu](http://www.case.edu), [www.en.uni.lu](http://www.en.uni.lu), [www.iso.nbu.edu.cn](http://www.iso.nbu.edu.cn), [www.iums.ac.ir](http://www.iums.ac.ir), [www.asu.edu](http://www.asu.edu) <https://www.aans.org/>; <https://www.nsi.ru/> <https://www.chop.edu/centers-programs/center-fetal-diagnosis-and-treatment>; <https://www.universitydirectory.eu/>; <https://www.gradschools.com/programs/neuroscience>; <http://www.unifesp.br>; <http://www.almazovcentre.ru>; <http://neuro.uz> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

(Япония); Chongqing Medical University (Хитой); Umea University (Швеция); Radboud University Nijmegen (Голландия) Pediatric Neurology, University ospital of Geneva (Швейцария); Department of Neurosurgery, Third Military Medical University (Хитой); Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Германия); Россия миллий тиббий тадқиқот университети (Россия Федерацияси), РТФА Неврология илмий маркази (Россия Федерацияси); Белоруссия давлат тиббиёт университети (Белоруссия), Тошкент педиатрия тиббиёт институти (Ўзбекистон), Тошкент врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон), Она ва бола Республика скрининги (Ўзбекистон); Гематология ва қон қуйиш ИТИ (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Фармакорезистент тутқаноқ — бу кўп омилли жараён бўлиб, унинг маханизмлари етарли даражада ўрганилмаган бўлиб қолмоқда. (Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Канада). Тутқаноқнинг турли шакллари бўлган беморларни комплекс клиник-нейрофизиологик текшириш ва касаллик фармакорезистент кечувчи беморларни аниқлаш, тадқиқотларнинг янги усулларига асосланган ҳолда унинг прогностик биомаркерларини аниқлаш, замонавий эпилептологиянинг устивор йўналишлари бўлиб ҳисобланади Third Military Medical University (Хитой); Pediatric Neurology, University Hospital of Geneva (Швейцария). Охириги йилларда резистентликни юзага келиш эҳтимоллигини оширувчи кўпгига омиллар орасида генетик омиллар муҳим роль эгаллаши аниқланган (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Германия; Department of Neurosurgery). Беморларнинг генетик вариациялари 50% ҳолларда дориларнинг самарасизлиги ёки дориларнинг ножўя реакцияларига таъсир кўрсатади (University of Birmingham (Англия); Okayama University (Япония)). Бугунги кунда фармокогенетика йўналиши тутқаноқли беморларни даволашда алоҳида ўрни исботланган (National Institute of Neurological Disorders and Stroke Bethesda (АҚШ); University of South Florida (АҚШ). Тутқаноқли беморларни даволаш бўйича ўтказилган қатор илмий тадқиқотлар натижасида тутқаноқли беморларда доимий мониторинг зарурати исботланган (University of South Florida, АҚШ); бош миёна функцияларини башоратлаш тамойилларини баҳолаган ҳолда тутқаноқ маркерларининг информативлиги (Radboud University Nijmegen, Голландия); тутқаноқ патогенезида генетик омил аниқланди (University of Leeds, Буюк Британия); бош миёна эпилептик зарарланишининг патогенетик гетероген концепцияси ишлаб чиқилган (РТФА акад. Н.Н. Бурденко номидаги нейрохирургия ИТИ, Россия).

Бугунги кунда дунёда тутқаноқли беморларни эрта ташҳислаш ва даволаш самарадорлигини коррекциялаш бўйича қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, эпилепсия билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатига нафақат хуружлар, балки олий пўстлоқ фаолиятидаги бузилишлар, ижтимоий ва психологик омиллар ҳам таъсир этиши аниқланган. Эпилепсиянинг замонавий даволаш чоралари нафақат эпилептик хуружлар ва коморбид ҳолатларни назорат қилиш, балки беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва дестигматизация қилишга қаратилган бўлиши керак. Сўнгги йилларда фармакология, хусусан нейрофармакологияни жадал ривожланиши,

янги юқори самарали АЭПни ишлаб чиқарилиши, шунингдек, эпилепсияни даволаш тамойилларини тубдан қайта кўриб чиқиш масалалари диққат марказида бўлиб қолмоқда.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Симптоматик эпилепсия, эпилептик синдромлар таркибида жуда кенг тарқалган патология бўлиб, кўпинча 3 ёшгача бўлган болаларда кузатилади, ўрта ёшдаги одамларда барқарор частотага эга бўлиб, кейинчалик 50 ёшдан ошган одамларда бу кўрсаткични ўсиш тенденцияси мавжудлиги аниқланган (W. A. Hauser, 2013).

Эпилепсиянинг ривожланишида конституционал ва экзоген таркибий қисмлар муҳим аҳамиятга эга бўлиб, ирсий омилнинг модификацияси кўп ҳолларда экзоген таъсирлар остида, одатда бош миянинг органик зарарланиши натижасида, содир бўлса-да, уларни хавф омиллари деб ҳисоблаш керак бўлади, уларнинг юзага чиқиши эса ирсий омилга боғлиқлиги аниқланган (Карлов В.А., Рокотянская Е.М., 2013).

Одам организмида нейроэндокрин ва иммун тизимлар ягона интегратив функционал системани ташкил этади, у ташқи муҳит шароитига организм мослашувини таъминлаб берувчи “буфер”ни шакллантиради. Эпилепсияда бош миянинг эпилептик фаол соҳасида яллиғланувчи цитокинлар ишлаб чиқарилиши ортади, бу ўз навбатида глияда яллиғланиш реакцияси натижасида хемоконвульсантлар ишлаб чиқарилиши ёки нейронлар электр таъсирланишига сабаб бўлиши исботланган (De Simoni et al., 2000; Ravizza and Vezzani, 2006; Vezzani et al., 2002). Яллиғланиш реакцияси, цитокинлар ишлаб чиқарилишини ортиши ва нейродегенерация ўртасида яқин боғлиқликлар аниқланган. Кўплаб нейротоксик молекулаларни ажралиши билан кечадиган микроглиянинг фаоллашуви нейродегенератив ўзгаришларга сабаб бўлади, ва, аксинча, унинг ингибицияланиши нейродегенерациянинг олдини олади (Бондаренко В.М., 2011). Касалликни прогрессив кечувида иккиламчи эпилептик ўчоқлар шаклланиши ва бош миянинг умумий эпилептизацияси, эрта ташхислаш ва даволашни тақозо қилади (А.С. Петрухин, 2000). Айрим психоневрологик касалликлар, хусусан, эпилепсия касаллигини даволашда баъзи иммуномодулятор препаратларни самараси баҳоланган (Громов С.А., 2004; Крапивкин А.И., 2010; Antozzi S, 2004). Жахон эпилептологиясида АЭП маълум беморга препаратнинг фармакокинетикасини билган ҳолда тайинланади ва унинг миқдорини қон зардобидан назорат қилиб турилади. Бу усул эмпирик даволашдан фарқли равишда препарат ножўя таъсирини камайтириш, препарат дозасин индивидуал равишда танлаш имконини беради (Воронкова К.В., 2008).

Болаларда симптоматик эпилепсиянинг иммунологик жиҳатлари кенг кўламда ўрганилган, пробанд генлари полиморфизмига боғлиқ равишда фармакологик давонинг самарадорлиги аниқланган. Нейротрансмиттерлар ва нейропептидлар томонидан аутоиммун реакцияларнинг намоён бўлиш даражаси, Т-лимфоцитлар умумий миқдорининг пасайиши билан кечувчи хужайра иммунитетини ўзгаришлари (Л.В.Липатова, 2010), эпилепсия



патогенезида цитокинлар роли аниқланган (Vezzani A. et al., 2018, Л.В.Липатова, 2015).

Бундай вазиятда замонавий тутқаноққа қарши воситаларнинг етакчи прогностик биомаркерлари ва фармакогенетикаси асосида тутқаноқнинг фармакорезистентлигини ривожланишини патогенетик тамойиллари, менеджментининг персонификацияси ва терапиясини ўрганиш муҳим амалий аҳамиятга эга.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01980006703 - ракамли «Ўткир мия қон томирлари бахтсиз ҳодисаларида мия томирлари гемодинамикасининг хусусиятлари» доирасида амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади** болаларда симптоматик эпилепсияда клиник-нейроиммунологик, биокимёвий ва нейрофизиологик ўзгаришлар хусусиятларини аниқлаш ҳамда ташҳислаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

симптоматик эпилепсиянинг частотаси ва структурасини унинг этиологик омиллари, клиник хусусиятлари ва кечилишига боғлиқ ҳолда ретроспектив таҳлил ўтказиш;

симптоматик эпилепсиянинг клиник хусусиятларини унинг этиологик омиллари ва боланинг ривожланиш босқичларига боғлиқ ҳолда аниқлаш;

симптоматик эпилепсиянинг болаларда нейроиммунологик хусусиятларини цитокин профили – интерлейкин-1, -2, -6 ва ўсма некрози факторига боғлиқ ҳолда баҳолаш;

специфик бўлмаган яллиғланиш учун жавоб берувчи биокимёвий параметрларни (НСЕ) клиник-биокимёвий корреляция ўтказиш йўли билан аниқлаш;

симптоматик эпилепсияда беморларнинг нейропсихологик ва когнитив доира хусусиятларини кросс-корреляцион анализ ўтказиш йўли билан баҳолаш;

антиэпилептик препаратларни қўлланилиши давомийлиги ва уларни тўхтатиш мезонларини аниқлаш, касалликнинг этиопатогенетик аспектларидан келиб чиққан ҳолда ташҳислаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти.** Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникасининг болалар неврологияси бўлимида даволанган 281 нафар Зойдан 18 ёшгача симптоматик эпилепсия билан касалланган беморлар. 133 нафар 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган беморлар ретроспектив маълумотлари ва 20 нафар киши назорат гуруҳини ташкил қилган.

**Тадқиқотнинг предмети.** Тутқаноқнинг турли шакллари билан касалланган болаларнинг венос қони ва қон зардоби намуналари, клиник, нейрофизиологик, нейровизуал тадқиқотларнинг натижалари ташкил қилган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотни бажаришда клиник-неврологик,

нейрофизиологик, нейровизуал, иммунологик текшириш усуллари ва натижаларга статистик ишлов берувчи аналитик усуллардан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

симптоматик эпилепсиянинг частотаси ва структурасини унинг этиологик омиллари, клиник хусусиятлари ва кечишига боғлиқлиги аниқланган;

илк бор болаларда симптоматик эпилепсиянинг нейроиммунологик хусусиятлари цитокин профилига (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 ва ўсма некрози фактори) боғлиқ ҳолда баҳоланган;

симптоматик эпилепсия билан оғриган болаларда ИЛ-2 регулятив цитокин миқдорининг пасайиши барқарор эпилептогенез ва фармакорезистентликнинг шаклланишига таъсир қилувчи аутоиммун жараённинг ривожланишига таъсири аниқланган;

боланинг ривожланиш босқичларининг бузилиши ва микроструктурали эпилепсия билан оғриган болалар гуруҳидаги эпилептик ҳужайраларнинг частотаси, оғирлиги ва турлари билан когнитив ўзгаришларнинг ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

симптоматик эпилепсия билан оғриган болаларда специфик бўлмаган яллиғланиш учун жавоб берувчи биокимёвий параметр (НСЕ) даражаси билан эпилептик ҳужайраларнинг частотаси орасида бевосита корреляцион боғлиқлик исботланган;

болаларда симптоматик эпилепсия диагностикаси ва даволаш кетма-кетлиги оптималлаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

- болаларда симптоматик эпилепсиянинг ривожланишига катта ҳисса қўшувчи устунлик қилувчи хавф омиллари тўғрисидаги маълумот педиатрия хизмати шифокорлари томонидан хавф гуруҳидаги болаларни динамик кузатиш мақсадида ажратиб олиш имкон берган;

симптоматик эпилепсияли болаларни комплекс текширув натижалари асосида шартли равишда уларни макроструктуравий ва микроструктуравий эпилепсияга ажратиш ташхисот аниқлигини ошишига ва пациентларни даволаш самарасини ортишига хизмат қилган;

турли этиологияли симптоматик эпилепсия билан касалланган болалар қон зардобида иммун-биокимёвий кўрсаткичларни ўрганиш “эпилептик бош мия” патогенези ҳақида маълумотларни тўлдиради, бу эса ўз навбатида симптоматик эпилепсия ривожланишида роль ўйновчи муайян патологик иммуногенез босқичларига таъсир қилувчи даволаш ва реабилитациянинг энг самарали дастурини ишлаб чиқишга ёрдам берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотнинг услубияти ва дизайни амалий соғлиқни сақлаш даражасида бажарилганлиги; тадқиқотнинг ўзи мазкур иш учун қўйилган мақсад, вазифалар ва предметларга мос ҳолда бажарилганлиги, замонавий апробацияланган, коррект тиббий-статистик усуллардан фойдаланганлиги; ишлаб чиқилган алгоритмни фармакорезистент тутқаноқ билан оғриган беморларда диагностик ва терапевтик ёндошувларни такомиллаштириш амалиётига самарали жорий

этилганлиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, қон зардобида яллиғланувчи (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α) цитокинлар спонтан ва митоген индуцирланган миқдорини ўрганиш йўли билан симптоматик эпилепсиянинг аутоиммун табиати ҳақида, ва бош миёда давомли оксидловчи стресс ҳамда иммунодефицит жараёни мавжудлиги тўғрисида гипотеза шакллантирилди, бу жараёнлар ўз навбатида бош миёда эпилептик фаолликнинг кучайишига сабаб бўлиши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ташҳислаш ва даволаш усулларини оптималлаштириш, пароксизмал ҳолатларни ташҳислаш ва қиёсий ташҳислаш, ҳамда АЭПнинг тури ва дозасини эпилептик хуружнинг турига боғлиқ равишда танлаш, динамикада даволаш самарасини баҳолаш ҳамда диагностика ва даволаш учун тавсия этилган алгоритм таҳлил давомийлигини қисқартиради ва терапияни барвақт тайинлаш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Симптоматик эпилепсияни ташҳислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Пароксизмал ҳолатларни аниқлашнинг даво-диагностик алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 июлдаги 8н-д/181-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома Пароксизмал ҳолатларни олиб бориш ва даволаш тактикасини оптималлаштириш, тутқаноқ хуружлар частотасини ва асоратларини камайтириш, ремиссия даврини узайтириш имконини берган;

«Болаларда симптоматик эпилепсияни давосини оптималлаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 июлдаги 8н-д/181-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома Пароксизмал ҳолатларни олиб бориш ва даволаш тактикасини оптималлаштириш, тутқаноқ хуружлар частотасини ва асоратларини камайтириш, ремиссия даврини узайтириш имконини берган;

симптоматик эпилепсияни ташҳислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Бухоро, Наманган ва Қашқадарё вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказлари амалиётига, ҳамда МЧЖ «Medlook medical center» даволаш-диагностика муассасаси амалиётига жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 25 ноябрдаги 8н-з/160-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий этилиши тутқаноқ ташҳисини аниқлаштириш ва тезлаштиришга, дифференцияланган ёндашув ҳисобига ўтказиладиган терапия самарадорлигини оширишга, дифференциал ва персонализацияланган терапияни такомиллаштиришга имкон берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 илмий- амалий анжуманларда, жумладан 3та халқаро ва 2та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 26 илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 10та мақола, жумладан, 5таси республика ва 5таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Болаларда симптоматик эпилепсиянинг долзарб муаммолари**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Шунингдек, симптоматик эпилепсиянинг эпидемиологияси, эпилептик ўчоқ шаклланишида айрим патогенетик механизмлар ва бу касалликка сабаб бўлувчи хавф омиллари, бу касалликда кузатилувчи иммунологик ва биокимёвий ўзгаришлар, мазкур муаммонинг хал этилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи аспекти ёритилган.

Диссертациянинг «**Беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган услублар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари баёни келтирилган.

Тадқиқот 133 нафар 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган, ТошПМИ клиникасининг болалар неврологияси бўлимида 2010-2014йилларда даволанган болаларни ретроспектив кузатув, ҳамда 281 нафар 3 ойликдан 18 ёшгача бўлган ТошПМИ клиникасининг болалар неврологияси бўлимида даволанган болаларни проспектив текширув натижаларига асосланган. Текширув когортасига эпилепсиянинг криптоген ва идиопатик шакллари, рефлектор эпилепсия кўшилмаган, бундан “фебрил тутқаноқ плюс” мустасно. Назорат гуруҳни шу ёшдаги 20та соғлом болалар ташкил этган.

Ретроспектив гуруҳдаги болаларнинг ўртача ёши  $8,06 \pm 0,3$  ёш (медиана – 7 ёш; 1Q-5ёш; 3Q-11 ёш), бу гуруҳдаги болаларнинг ичида ўғил болалар (58,6%) қизларга (41,4%) нисбатан кўпчиликни ташкил этган.

Проспектив гуруҳдаги болаларнинг ўртача ёши  $5,2 \pm 0,23$  ёш (медиана – 4,2ёш; 1Q-2,15ёш; 3Q-7,08 ёш), бу гуруҳда ҳам ўғил болалар (61,6%) қизларга (38,4%) нисбатан кўпчилиқни ташкил этган.

Эпилепсияга сабаб бўлувчи патологик ҳолатлар турли механизмларга эга бўлиб, бош миянинг структуравий тузилишини бузилиши билан ёки кўпол макроструктуравий ўзгаришларсиз ҳам кечиши мумкин (В.О.Генералов, 2010).

Беморлар бош мия МРТсида “кўзга кўринарли зарарланиш ўчоқлари” мавжудлигига қараб 2 гуруҳга бўлинган: А гуруҳ – 66 нафар микроструктуравий эпилепсияли болалар, ўрта ёши  $6,4 \pm 0,52$  йилни ташкил этган, тутқаноқ ҳуружларининг давомийлиги кўрув вақтида  $40,3 \pm 4,65$  ойни ташкил этган. Бу гуруҳга асаб тизимининг енгил ва ўрта даражали гипоксико-ишемик ва метаболик этиологияли перинатал зарарланишлари, бош мия чайқалиши асоратлари бўлган болалар киритилган.

В гуруҳ – 215 нафар макроструктуравий эпилепсияли болалар, уларнинг ўрта ёши  $4,8 \pm 0,24$  йилни ташкил, тутқаноқ ҳуружларининг давомийлиги кўрув вақтида  $39,0 \pm 2,6$  ойни ташкил этган. Бу гуруҳни нейроинфекция (бирламчи ва иккиламчи энцефалитлар, арахноидитлар, бош миянинг ҳомила ичи инфекцияси натижасида зарарланиш) асорати бўлган, бош мия туғма нуқсонлари бўлган, геморрагик ва ишемик инсульт ўтказган, бош миянинг оғир даражали перинатал зарарланишлари (церебрал ва цереброспинал туғруқ травмалари, оғир церебрал ишемия) ўтказган болалар ташкил этган.

Тадқиқотнинг мақсад ва вазифалридан келиб чиққан ҳолда макроструктуравий эпилепсияли болалар 3 гуруҳга ажратилган.

**В1 гуруҳдаги** болаларни 79 нафар нейроинфекция асорталари бўлган болалар ташкил этган, уларнинг ўрта ёши  $3,7 \pm 0,34$  йилни (Ме - 3йил; 1Q - 1,3 йил, 3Q – 5 йил), тутқаноқ ҳуружларининг давомийлиги эса кўрув вақтида  $27,8 \pm 3,47$  ойни ташкил этган (Ме-18; 1Q-5,5; 3Q-36 ой).

**В2 гуруҳни** 83 нафар перинатал даври номақбул кечган (церебрал, цереброспинал натал травмалар, оғир церебрал ишемия, бош мия ривожланиш аномалияси бўлган) болалар, уларнинг ўрта ёши  $5,2 \pm 0,41$  (Ме-4,4; 1Q-2,64; 3Q-6,2) йил, тутқаноқ ҳуружининг давомийлиги  $47,7 \pm 4,89$  (Ме-34; 1Q -14; 3Q-62,5) ойни ташкил этган.

**В3 гуруҳни** 53 нафар бош мияда қон айланишини ўткир бузилишлари асоратлари бўлган болалар ташкил этган, уларнинг ўрта ёши  $5,8 \pm 0,5$  йилни (Ме-5,5; 1Q-2,82; 3Q-8,73) ташкил этган, уларнинг 32 нафари бош мия инфаркти ва 21 нафари геморрагик инсульт асорати билан. Тутқаноқ ҳуружининг давомийлиги ўрта ҳисобда  $42,03 \pm 6,43$  ойни ташкил этган.

Проспектив гуруҳ болаларини текшириш протоколи ўз ичига: клиник-неврологик текширувни, эпилептик ҳуружларнинг оғирлик даражаси 3 ёшдан катта болаларда NHS3 шкаласи (National Hospital seizures severity scale) ва 3 ёшдан кичик болаларда E-chess (Early Childhood Epilepsy Severity Scale) шкаласи ёрдамида баҳоланди. 6 ёшдан катта болаларнинг когнитив фаолияти Векслер шкаласи, 6 ёшдан кичик болаларнинг психомотор

ривожланиши Денвер скрининг тести (DDST) ёрдамида баҳоланди. Нейровизуализация (бош мия МРТси), оддий электроэнцефалография, видео-ЭЭГ-мониторлаш, қон зардобида нейронспецифик енолаза (НСЕ), ҳамда спонтан ва митоген индукцияланган цитокинлар (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) аниқланди.

Олинган маълумотлар Statistical Package for social Sciences-22 (SPSS, IBM, USA) дастури ёрдамида статистик таҳлил қилинган.

Диссертациянинг учинчи «**Болаларда симптоматик эпилепсиянинг клиник-неврологик ва нейровизуализацион характеристикаси**» бобида СЭ билан оғриган беморларни клиник-неврологик, нейровизуализацион ва нейрофизиологик текширув натижалари тақдим этилган. Тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларидан келиб чиққан ҳолда ТошПМИ клиникасига 2010 йилдан 2018 йилгача турли тутқаноқ ҳолатлари билан мурожаат қилган пациентлар қисқача таҳлил қилинган. 1248 нафар тутқаноқ ҳуружлари билан мурожаат қилган беморларнинг 877 (70%) нафарига симптоматик эпилепсия ташҳиси қўйилган, 156 (13%) нафарида эпилепсиянинг идиопатик шакли аниқланган, 117 (9%) нафарида эпилепсиянинг этиологияси аниқланмаган, 98 (8%) пациентга ўткир симптоматик тутқаноқ ҳуружи ташҳиси қўйилган.

133 нафар беморнинг ретроспектив анализи симптоматик эпилепсиянинг сабаби кўп ҳолларда бош миянинг ўтказилган инфекцион касалликлари (47; 35,3%), марказий асаб тизимининг перинатал зарарланишлари (27; 20%), ўрта ва оғир даражадаги бош мия шикастланиши асорати (8;14%), бош мия туғма нуқсони (9;7%), бош мия ўсмаси (2; 1,5%), бош мия инсульти асорати (2; 1,5%), тубероз склероз (1; 0,75%) бўлган, 26 (20%) ҳолатларда эпилепсиянинг сабаби аниқланмай қолган. Беморнинг ёшига боғлиқ ҳолда эпилептик ҳуружларнинг турини таҳлил қилинганда, ҳамма ёшдаги гуруҳларда генерализациялашган тутқаноқ ҳуружлари устунлик қилиши аниқланган, 1-3 ёшгача бўлган 6 (31,6%) нафар болаларда инфантил спазмлар, 15-18 ёшли болаларда эса парциал эпилептик ҳуружлар бошқа ёшдаги болаларга нисбатан кўпроқ кузатилган ( $r=-0,273$ ,  $P<0,001$ ).

Эпилептик ўчоқнинг шаклланишида бир неча факторлар аҳамиятга эга, шу жумладан, макроорганизмнинг умумий ҳолати – фон касалликларнинг мавжудлиги, метаболик дисфункциялар, экзоген факторларнинг таъсири аҳамиятли, кўп ҳолларда болаларда кузатиладиган хавф омиллари касалликнинг этиологияси бўлиб хизмат қилади. Шу сабабли болаларда хавф омилларини таҳлил қилдик.

Назорат гуруҳига нисбатан микроструктуравий эпилепсияли болаларда хавф омиллари ичида оналар анемияси ( $P<0.005$ ), токсикозлар ( $P<0.01$ ), туғруқ фаолиятининг чўзилувчан ёки тез кечиши ( $P<0.001$ ), вақтидан олдин туғруқ ( $P<0.002$ ) ва асфиксия ( $P<0.01$ ) ишонарли фарқ қилади.

Фактор таҳлили усулида симптоматик эпилепсия ривожланишида ишонарли аҳамият касб этувчи латент факторлар ажратиб олинди. Фактор структураси 6 гуруҳ латент факторларни ўз ичига олиб, дисперсиянинг 67,74%ини ташкил этди. Ажратилган фактор структураси жадвал ҳолига

келтирилиб, ўзгарувчилар блокларини маълум бир яширин омил билан бирлаштириш имконини беради ( $\chi^2=111,2$ ;  $P=0,007$ ) (жадвал 1).

Биринчи, энг аҳамиятли фактор, ўзгарувчининг 17,2% дисперсиясини тушунтиради. Бу факторга юқори юкланиш билан айна ҳомиладорликни кечишини характерловчи ўзгарувчилар кирган – токсикозлар, онадаги анемия ва ҳомила гипоксияси. 2-фактор постнатал даврнинг номақбул кечишини ўз ичига олди (чўзилувчан сариқлик ва енгил бош мия травмаси). Яъни симптоматик микроструктуравий эпилепсия юзага келишида оналарнинг ҳомиладорлик давридаги анемия касаллиги, ҳомиладорлик даври патологияси ва туғруқ фаолиятининг бузилиши роль ўйнайди.

**Жадвал 1.**

**Микроструктуравий эпилепсия гуруҳидаги болаларда симптоматик эпилепсияни юзага келтирувчи факторларнинг таркиби**

	Компонент					
	1	2	3	4	5	6
оналар анемияси	0,659					
токсикоз	0,870					
ҳомила гипоксияси	0,692					
чўзилувчан сариқлик		0,788				
анамнезда БМЖ		0,769				
оилавий анамнезда эпилепсия касаллиги			0,817			
ҳомиладорлик даврининг ўзгаришлари			0,719			
қариндошлик никоҳлари				0,844		
ҳомиладорлар нефропатияси				0,743		
анамнезда ҳомила ташлаш					0,722	
айни ҳомиладорлик тушиши хавфи					0,704	
туғруқ фаолиятининг патологияси						0,847
дисперсия %и	17,2%	13,1%	10,9%	10,4%	8,5%	7,8%

Генерализациялашган тоник талваса хуружлари ҳамма ёшдаги болаларда устунлик қилди, полиморф тутқаноқ хуружлари кўп ҳолларда генерализациялашган клонико-тоник ва миоклоник хуружларининг, атоник хуружларнинг комбинацияси билан характерланди ( $\chi^2=56,3$ ,  $P=0,017$ ). Микроструктуравий эпилепсияли болаларнинг бош мия МРТсида енгил энцефалопатия (13; 33,3%), пешона-чакка-тепа бўлаклари пўстлоғи енгил (10; 25,6%) ва ўрта даражали атрофияси (2; 5,1%), ликвор йўлларида туташган енгил дилатацияси (1; 2,6%) кузатилган. Клиник ва нейрофизиологик маълумотларни солиштириш қуйидагиларни кўрсатди: генерализациялашган тоник, тоник-клоник ва атоник тутқаноқ хуружларида ЭЭГда генерализациялашган эпилептик фаоллик (35; 53%), фокал эпилептик фаоллик билан биргаликда иккиламчи генерализациялашган фаоллик (10;

15,2%), миоклоник ҳуружларда генерализациялашган эпилептик фаоллик (4; 6,1%) билан биргаликда мультифокал эпилептик фаоллик (3; 4,5%) аниқланган. Полиморф тутқаноқ ҳуружлари учун генерализациялашган эпилептик фаоллик (1; 1,5%), иккиламчи генерализациялашган фокал эпилептик фаоллик (3; 4,5%), мультифокал эпилептик фаоллик (1; 1,5%) ва билатерал синхронизация феномени (1; 1,5%) аниқланди ( $\chi^2=187$ ,  $P=0,000$ ;  $r=0,5$ ;  $P=0,000$ ).

Макроструктуравий эпилепсияли гуруҳ таҳлил қилинганда нейроинфекция асорати бўлган 6-12 ойлик ва 1-3 ёш болаларда полиморф тутқаноқ ҳуружлари мос равишда 5 (45,5%) ва 14 (36,8%), катта ёшдаги болаларда эса генерализациялашган тоник талваса ҳуружлари устунлик қилган. Полиморф тутқаноқ ҳуружлари 2 ва ундан ортиқ тутқаноқ турлари билан намоён бўлган. Генерализациялашган тоник ҳуружлар + миоклониялар 8 (10,1%) беморда, парциал ҳуружлар + генерализациялашган клоник-тоник ҳуружлар 6 (7,6%) беморда, атоник + миоклоник + генерализациялашган тоник 4 (5,1%) ҳолатда, генерализациялашган миоклониялар + атипик абсанслар 4 (5,1%), генерализациялашган тоник-клоник + инфантил спазмлар 4 (5,1%) беморда кузатилган. Бош мия МРТсидаги ўзгаришлар қуйидагилардан иборат бўлган: энцефаломалаяция ўчоқлари ва арахноидал киста (1; 1,3%), турли локализацияли бош миянинг кистоз ўзгаришлари – субкортикал (2; 2,5%), перивентрикуляр ва ён қоринчаларнинг орқа шохлари соҳасида (4; 5,1%), гиппокампа (1; 1,3%); глиоз ва чандикланиш-атрофик ўзгаришлар носимметрик энцефаломалаяция ўчоқлари билан (3; 3,8%), базал ядроларда энцефаломалаяция ўчоқлари (4; 5,1%), субдурал гигрома (1; 1,3%) ва эпидурал гематома (1; 1,3%). Тутқаноқ ҳуружлари тури ва нейрофизиологик маълумотларни солиштирганда генерализациялашган тоник тутқаноқ ҳуружлари учун генерализациялашган эпилептик фаоллик (18; 22,8%) ва иккиламчи генерализациялашган фокал фаоллик (9; 11,4%), мультифокал фаоллик (3; 3,8%), билатерал синхронизация феномени (1; 1,3%) ва гипсаритмия (1; 1,5%) характерли бўлган. Полиморф тутқаноқ ҳуружлари учун мультифокал эпилептик фаоллик хос бўлган (16; 20,3%) ( $\chi^2=183$ ;  $df=48$ ;  $P=0,000$ ;  $r=0,43$ ;  $P=0,000$ ).

Марказий асаб тизимининг перинатал зарарланиши ва бош миянинг туғма аномалияси бўлган 83 нафар болаларда ҳам генерализациялашган тоник тутқаноқ ҳуружлари устунлик қилган (32; 38,6%), иккиламчи генерализациялашган парциал тутқаноқларда ҳуруж адверсив (4; 4,8%), оперкуляр (3; 3,6%) автоматизмлардан ва жексон маршидан (1; 1,2%) бошланган. ( $\chi^2=56,3$ ;  $P=0,045$ ). Полиморф тутқаноқ ҳуружлари кўпол редукцион аномалиялар учун хос бўлган. Бу гуруҳдаги болаларнинг бош мия МРТси суратида субарахноидал бўшлиқ ва ликвор йўллариининг викар кенгайиши, гипоксик-ишемик энцефалопатия (6; 7,2%) ва перивентрикуляр лейкомаляция (10; 12%) белгилари билан намоён бўлган, аслини олганда бу терминлар бир хил структуравий ўзгаришни турли хил номланишидир. Оғир ҳолларда перивентрикуляр соҳанинг глиози (2; 2,4%) ва кистоз дегенерациялар (4; 4,8%) кузатилган. Бош мия туғма аномалияларининг



нейровизуализацион сурати нозологияга мос бўлган. Бу гуруҳдаги болаларнинг электроэнцефалограммасида ҳам генерализациялашган эпилептик фооллик устунлик қилган (40; 48,2%), иккиламчи генерализациялашган фокал эпилептик фооллик (18; 21,7%), мультифокал эпилептик фооллик (10; 12%) аниқланган, 3-5 Гц частотали “чўққи-тўлқин” мажмуаси атипик абсанс кузатилган беморларда аниқланган.

Инсультдан кейин ривожланган эпилепсияли болалар гуруҳида ишемик инсульт асоратили болалар (32; 14,9%) геморрагик инсульт ўтказган болаларга (21; 9,8%) нисбатан устунлик қилган. Бош мия МРТсида кузатилган мия моддасининг кистоз дегенерацияси кўшни структураларнинг – бош мия пўстлоғи, мия ва мияча ярим шарлари атрофияси, ҳамда мия моддасининг глиози билан кечган. Нейрофизиологик текширув натижалари бу гуруҳдаги болаларда бошқа гуруҳга нисбатан иккиламчи генерализациялашган фокал (17; 32,1%) ва мультифокал (7; 17,2%) эпилептик фооллик устунлик қилганини кўрсатди. Мультифокал эпилептик фооллик генерализациялашган тоник ва тонико-клоник (3; 5,7%), миоклоник (3; 5,7%) ва иккиламчи генерализациялашган мураккаб парциал хуружларга характерли эканлиги аниқланди ( $\chi^2=133,6$ ;  $P=0,000$ ;  $r=0,27$ ;  $P=0,043$ ).

Диссертациянинг тўртинчи «**Симптоматик эпилепсияли пациентларда нейрпсихологик ривожланиш ва когнитив фаолиятни баҳолаш**» бобида Денвер ривожланиш скрининг тести (DDST) ва Векслер тести натижалари гуруҳларда таҳлил қилинган, уларни тутқаноқ тури ва унинг оғирлик даражаси, касалликнинг давомийлиги, нейрофизиологик кўрсаткичлари ва қўлланилаётган антиэпилептик даво воситасига боғлиқлик томонлари ўрганилган.

Микроструктуравий эпилепсияли беморларда DDST ёрдамида 5 типдаги психомотор ривожланиш турлари аниқланган: меъёрий ривожланиш (6; 16,2%), ноуйғун илгарилашган ривожланиш (4; 10,8%), йирик ҳаракатлар ва ижтимоий кўникмалар меъёрий ривожланган ҳолда нутқ ва майда ҳаракатлар ривожланишининг орқада қолиши (4; 10,8%), йирик ҳаракатлардан ташқари ҳамма фаолиятни бир маромда ортда қолиши (2; 5,4%) ва умумий бир маромда ортда қолиш (21; 56,8%) ( $\chi^2=32,3$ ;  $df=4$ ;  $P=0,000$ ). Психомотор ривожланиш даражаси NHS3 ( $r=0,623$ ;  $p=0,001$ ) шкаласи бўйича баҳоланган тутқаноқ хуружининг оғирлик даражаси ва хуружлар частотаси ( $r=0,486$ ;  $p=0,002$ ) билан тўғри корреляцион боғ ҳосил қилган. Генерализациялашган тоник ва тоник-клоник тутқаноқ хуружи бўлган болаларда психомотор ривожланиш даражаси турлича бўлган – меъёрий ривожланиш 4 (17,4%) болада, умумий орқада қолиш, ноуйғун илгарилаш 3 (13,1%) беморда, умумий орқада қолиш 11 (47,8%) беморда кузатилган. Инфантил спазм ва полиморф тутқаноқ хуружлари бўлган беморларнинг ҳаммасида умумий орқада қолиш кузатилган. Меъёрий ривожланиш атоник хуружлари кузатилган беморларнинг 50%ида ва иккиламчи генерализациялашган парциал тутқаноқ хуружлари бўлган беморларнинг 33,3%ида кузатилган ( $\chi^2=41,8$ ;  $p=0,017$ ). Бу гуруҳда АЭПнинг психомотор ривожланишга таъсири статистик ишонарли бўлмаган.

Векслер шкаласи бўйича 6 ёшдан ошган беморларда интеллектуал коэффициентнинг кўрсаткичи  $74,4 \pm 2,45$  баллни ташкил этган, улардан 5 (17,2%) пациентда меъерий интеллектуал кўрсаткич, 6 (20,7%) пациентда меъернинг паст чегараси, 8 (27,6%) пациентда чегаравий кўрсаткичлар ва ақлий ривожланишдан орқада қолиш 10 (34,4%) пациентда аниқланган. Интеллектуал ривожланиш даражаси NHS3 шкаласи бўйича баҳоланган тутқаноқ хуружининг оғирлик даражаси ( $r=0,504$ ,  $p=0,005$ ;  $\chi^2=26,28$ ,  $df=12$ ,  $p=0,01$ ) ва тутқаноқ хуружлари частотаси ( $r=0,39$ ;  $p=0,036$ ) билан тўғри корреляция ҳосил қилган. IQ даражаси билан ишлатилаётган АЭП ва тутқаноқ хуружининг тури ўртасида ишонарли боғлиқлик топилмади.

Нейроинфекция асорати туфайли юзга келган симптоматик эпилепсияси бўлган болаларда DDST шкаласи бўйича қуйидаги психомотор ривожланиш типлари аниқланган: нутқ ва майда ҳаракатларнинг ортда қолиши 5 (7,5%) болаларда, ноуйғун ортда қолиш 9 (13,4%) пациентда, умумий уйғун ортда қолиш 48 (71,6%) пациентда ва 5 (7,5%) пациентда декортикация синдроми аниқланган ( $\chi^2=78,4$ ;  $df=3$ ;  $p=0,000$ ). Психомотор ривожланишдан ортда қолиш даражаси ва ECHES шкаласи бўйича баҳоланган тутқаноқ хуружининг оғирлик даражаси ( $r=0,308$ ,  $p=0,04$ ), ишлатилаётган АЭП ( $\chi^2=29,9$ ,  $p=0,038$ ;  $r=-0,3$ ,  $p=0,012$ ) ўртасида боғлиқлик аниқланган.

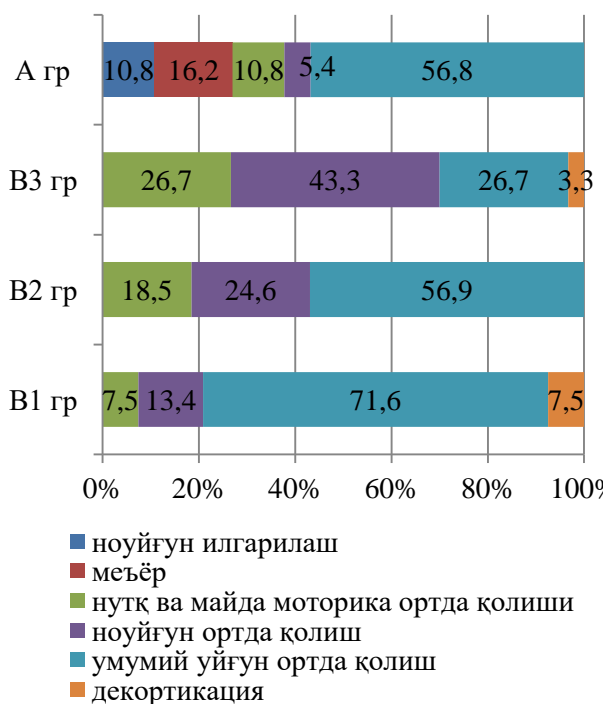
Векслер шкаласи бўйича интеллектуал коэффициент текширилганда чегаравий кўрсаткичлар 3 (25%) пациентда, дебиллик даражаси 4 (33,3%) пациентда, яққол бўлмаган имбециллик 2 (16,7%) пациентда ва идиотия 3 (25%) пациентда аниқланган. IQ ва тутқаноқ хуружлари тури, оғирлик даражаси, частотаси, давомийлиги ҳамда ишлатилаётган АЭП ўртасида боғлиқлик аниқланмади.

МАТПЗ оқибати бўлган болаларда нутқ ва майда ҳаракатлар бузилиши 12 (18,8%) болада, ноуйғун ортда қолиш 16 (25%) пациентда ва умумий уйғун ортда қолиш 36 (56,3%) пациентда кузатилган ( $\chi^2=16,6$ ;  $df=2$ ;  $p=0,000$ ).

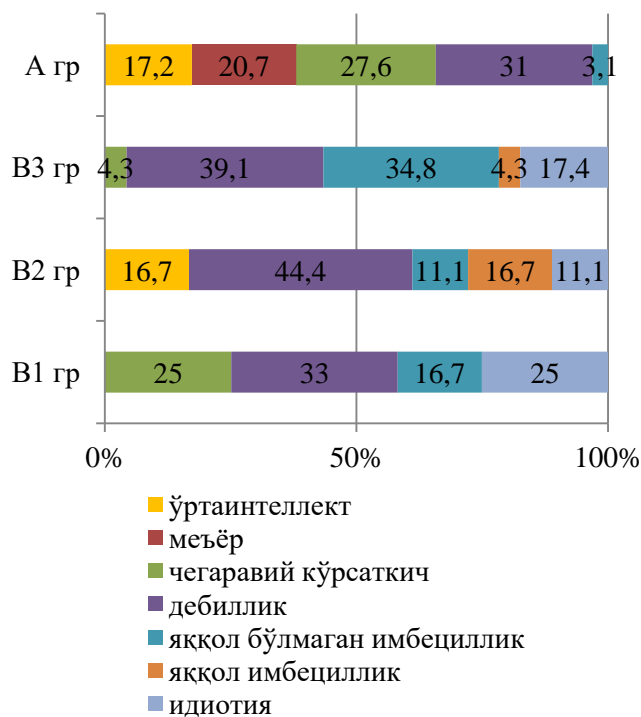
Психомотор ривожланиш даражаси ва тутқаноқ хуружлари тури, оғирлик даражаси, частотаси, давомийлиги ҳамда ишлатилаётган АЭП ўртасида статистик боғлиқлик аниқланмади. Векслер шкаласи бўйича IQ  $39,4 \pm 6,9$  баллни ташкил этган. Уларнинг 3 (16,7%) тасида ўртача интеллект, 8 (44,4%) нафарида дебиллик, 2 (11,1%) нафарида яққол бўлмаган имбециллик, 3 (16,7%) нафарида яққол имбециллик аниқланган. Бу пациентларда интеллект даражаси ва тутқаноқ хуружлари тури, оғирлик даражаси, частотаси, давомийлиги ҳамда ишлатилаётган АЭП ўртасида статистик боғлиқлик аниқланмади. Когнитив ўзгаришлар ва психомотор ривожланиш орқада қолиш даражаси бош мия аномалияси тури ва унинг редукцион деформацияси даражасига боғлиқ бўлган.

Инсульт ўтказган пациентларда нутқ ва майда ҳаракатлар ортда қолиши 8 (26,7%) пациентда, ноуйғун ортда қолиш 13 (43,3%) ва уйғун ортда қолиш 8 (26,7%) пациентда, декортикацион синдром 1 (3,3%) пациентда аниқланган ( $\chi^2=9,7$ ;  $df=3$ ;  $p=0,021$ ). Психомотор ривожланишдан ортда қолиш даражаси ва эпилептик хуружлар типи ( $\chi^2=40$ ,  $p=0,002$ ), частотаси ( $r=0,36$ ,  $p=0,05$ ) ва NHS3 шкаласи бўйича оғирлик даражаси ( $r=0,5$ ,  $p=0,028$ ) ўртасида

боғлиқликлар аниқланди. Катта ёшдаги болаларда интеллектнинг чегаравий кўрстакичлари 1 (4,3%) пациентда, 9 (39,1%) пациентда дебиллик, 8 (34,8%) пациентда яққол бўлмаган имбециллик, 1 (4,3%) пациентда яққол имбециллик ва 4 (17,4%) пациента идиотия аниқланди ( $\chi^2=12,4$ ;  $df=4$ ;  $p=0,014$ ). Ишлатилаётган АЭП ва когнитив ўзгаришлар ўртасидаги коррелятив ( $r=0,45$ ,  $p=0,03$ ) боғлиқлик аниқланган.



Расм 1. Денвер шкаласи бўйича психомотор ривожланиш типлари (%).



Расм 2. Векслер шкаласи бўйича пациентларда интеллект даражаси (%).

Манн-Уитни критерийси макро- ва микроструктуравий эпилепсияли болаларнинг психомотор ривожланишидаги ишонarli фарқ борлигини исботлади ( $Z=1,9$ ;  $P=0,048$ ). Макро- ва микроструктуравий эпилепсия гуруҳларида Векслер шкаласи бўйича интеллектуал ривожланишнинг ишонarli фарқни кўрсатди ( $t=6,44$ ;  $P=0,000$ ), бу сўзсиз бош миянинг қўпол структуравий ўзгаришлари билан боғлиқдир.

Интеллект таркиби таҳлил қилинганда пациентларда назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан вербал ва невербал интеллектнинг сусайганлигини кўрсатди ( $p=0,000$ ), бу ҳамма руҳий вазифаларнинг сусайганлигидан далолат беради. Бемор болаларда “Сўз бойлиги” субтести бўйича кўрсаткичларнинг пасайиши луғат бойлигининг пастлиги ва нутқнинг етарлича ривожланмаганлиги, 3 ёшгача тутқаноқ хуружлари бошланган болаларда аралаш а- ёки дислалия кўринишида, 3 ёшдан катта бўлганда кузатилган тутқаноқ хуружларида сенсомотор афазия кўринишида нутқ бузилишлари кузатилган. “Коос кубиклари” субтести бўйича кўрсаткичларнинг бирмунча яхши бўлган ҳолатларда интеллектуал потенциалнинг мавжудлиги ҳамда

ривожланиб боровчи миянинг аналитик-синтетик имкониятлари мавжудлигидан далолат беради.

Олинган маълумотлар кичик ёшда тутқаноқ хуружи бошланган болаларда когнитив фаолият бузилишлари диффуз характерга эга бўлиб, каттароқ ёшдаги болалардан фарқли ўлароқ яққол эпилептик ўчоқ синдроми кузатилмаслиги ҳақида далолат беради.

Тадқиқот ишининг “Симптоматик эпилепсиянинг иммуно-биохимик жиҳатлари” деб номланган бешинчи бобида беморлар қонида яллиғланиш цитокинлари ва нейронспецифик енолаза миқдорининг симптоматик эпилепсияда ўзгаришлари ўрганилган. Кўпчилик тадқиқотларда симптоматик эпилепсияда яллиғланиш цитокинларининг миқдори ўрганилган, аммо уларнинг потенциал продуктив фаолияти ўрганилмаган, бу ўз навбатида организмда иммунопатологик жараён кечишининг прогностик белгиси ҳисобланади.

Текширув гуруҳидаги 98 нафар болаларда ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-2 ва ИЛ-6 миқдори ўрганилган (жадвал 2).

**Жадвал 2.**

**СЭ болаларда иммун тизими асосий цитокинларининг спонтан ва индуцирланган ишлаб чиқарилиши**

	Назорат n=8	Микрострук- туравий эпилепсия n=21	Макроструктуравий эпилепсия		
			В1 гуруҳ n=25	В2 гуруҳ n=27	В3 гуруҳ n=25
Спонт. ИЛ-2	17,22±0,85	<b>10,2±0,9*</b>	<b>11,5±0,86*</b>	<b>10,1±0,56*</b>	<b>10,6±0,9*</b>
Инд. ИЛ-2	24,4±2,65	<b>14,6±1,4***</b>	<b>15,25±1,44**</b>	<b>15,9±1,36***</b>	<b>15,18±1,68***</b>
Спонт. ИЛ-6	14,48±4,39	15,8±3,3	20,76±3,78	<b>29,6±4,4***</b>	16,9±3,15
Инд. ИЛ-6	195,25±0,58	<b>144,8±8,57*</b>	<b>146,7±7,15*</b>	<b>140,8±5,8*</b>	<b>161,6±6,1*</b>
Спонт. ИЛ-1β	20,17±9,25	5,56±0,9	8,59±1,77	4,8±0,47!!	4,2±0,2!!
Инд. ИЛ-1β	69,02±10,2	51,08±4,6!	<b>38,1±3,16***</b>	45,5±3,3	58,5±4,1!^
ФНО-α	25,8±5,6	21,8±4,2	25,1±3,85	28,6±4,5	22,3±3,7

Изоҳ: назоратга нибатан ишонарлилик даражаси \* - P≤0,001; \*\* - P≤0,005; \*\*\* - P≤0,05; 1-гуруҳга нисбатан ишонарлилик даражаси: !- P≤0,001; !!- P≤0,05; !!; 2-гуруҳга нисбатан ишонарлилик даражаси: ^- P≤0,05.

Текширув гуруҳларининг ҳаммасида спонтан ИЛ-1β миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан ишонарли бўлмаган пасайиши аниқланган. Митоген индуцирланган ИЛ-1β миқдори ишонарли даражада пасайиши фақат нейроинфекция оқибатида ривожланган СЭ ривожланган болаларда аниқланган (P=0,019). Текширув гуруҳларининг барчасида спонтан ва индуцирланган ИЛ-2 миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан ишонарли пасайиши аниқланди.

ЎНО (ФНО)-α кўрсаткичларининг пасайиши назорат гуруҳига нисбатан ишонарли бўлмаган.

Спонтан ИЛ-6 ишлаб чиқарилиши миқдори асаб тизмининг перинатал зарарланишлари бўлган беморларда назоратга нисбатан ишонарли юқори бўлган (P=0,024). Шу билан бир вақтда индуцирланган ИЛ-6 миқдорининг

назорат гуруҳига нисбатан пасайиши ИЛ-6 ишлаб чиқарилиши потенциалнинг камомадидан далолат беради. Худди шу ҳолат макроструктуравий эпилепсия учун хос бўлган.

Биз текширув гуруҳидаги болалар қон зардобида НСЕ миқдорини ўрғаганимизда, ҳамма текширув гуруҳларида унинг миқдори нazorат гуруҳига нисбатан камида 3 баробар юқори бўлгани аниқланган. Энг юқори кўрсаткичлар нейроинфекция асоратлар бўлган болаларда аниқланган ва у  $89,68 \pm 31,99$  нг/л ( $p=0,027$ ) ни ташкил этган. Асаб тизимининг перинатал зарарланишлари асоратлари ва бош мия аномалиялари бўлган болаларда бу кўрсаткич  $41,47 \pm 6,46$  нг/л ( $p=0,000$ ) ни, макроструктуравий эпилепсияда  $41,1 \pm 7,48$  нг/л ( $p=0,004$ ) ни, инсульт асоратлари бўлган болаларда  $32,01 \pm 2,97$  нг/л ( $p=0,000$ ) ни ташкил этган. НСЕ миқдорининг тутқаноқ ҳужайраларининг оғирлик даражаси ва частотасига боғлиқлиги ўрганилганда ишонарли маълумотлар олинмади.

Нейроинфекция асоратлари бўлган беморларнинг қон зардобида НСЕ миқдорининг бошқа гуруҳларга нисбатан баландлиги бу ҳужайра ичи ферменти периферик қонда ҳам нейронлар, ҳам гематоэнцефалик барьер зарарланганида ортиши ҳақида далолат беради.

### Жадвал 3.

**Текширув гуруҳларида қонда НСЕ миқдори**

Текширув гуруҳлари	M	m	t, U, P
Назорат n=8	11,77	0,46	
Макроструктуравий эпилепсия n=11	41,1	7,48	t=3,3; p=0,004; U=0,000; P=0,000
1 гуруҳ n=17	89,68	31,99	t=2,4; p=0,027; U=0,000; P=0,000
2 гуруҳ n=20	41,47	6,46	t=4,58; p=0,000; U=0,000; P=0,000
3 гуруҳ n=15	33,5	3,1	t=4,97; p=0,000; U=0,000; P=0,000

Диссертациянинг олтинчи «Симптоматик эпилепсияли беморларни даволаш натижалари» бобида СЭни даволаш натижалари, даволаш самарасининг пастлиги сабаблари тақдим этилган.

Биз проспектив ва ретроспектив гуруҳ беморларини антиэпилептик даволаш натижаларини таҳлил қилдик. Шуни айтиб ўтиш керакки, клиникада даволангунга қадар беморларнинг бир қанчасида рационал фармакотерапия тамойиллари бузилган – ҳужайра турларига қараб дори воситаси тўғри танланмаган (43; 13,4%), тўғри танланган препаратни қабул қилиш тартиби бузилган (137; 42,7%) ёки препаратнинг дозаси етарлича бўлмаган (138; 43%) ( $P=0,000$ ).

АЭП 40 (9.7%) беморга алмаштириб берилди, даволаш курсига иккинчи АЭП 23 (5,5%) беморга қўшилди, 11 (2.7%) нафар беморга АЭПнинг дозаси ўрта терапевтик дозаларгача кўтарилган, аввали АЭП қабул қилмаган 56 (13.5%) пациентга таъсир доираси кенг вальпроат кислотаси унумлари тайинланган, ва 1 (0.2%) пациентга вальпроат ва леветирацетам комбинацияси тайинланган. Ижобий натижа паст бўлган қолган беморларга

АЭП дозаси тўғри танлаб берилган. АЭПни коррекция қилгунга қадар эпилептик хуружлар 66 (17,1%) пациентда кузатилмаган, хуружлар сонини 50%дан 70%гача камайиши 247 (63,8%) беморда кузатилган ва 74 (19,1%) беморда умуман натижа кузатилмаган. АЭП дозаси ва тутқаноқ хуружлари турига мос равишда танлаб коррекция қилингандан сўнг клиник ремиссия 142 (34,3%) беморда, тутқаноқ хуружнинг камайиши 264 (63,7%) беморда кузатилди, даволашнинг самараси 8 (1,9%) ҳолда кузатилмади. Даволашнинг самараси бошланғич кўрсаткичларга нисбатан ишонарли бўлган ( $Z=11,2$ ;  $P=0,000$ ).

Даволаш самарасининг прогностик белгиларини аниқлаш мақсадида биз 1 йилдан ортиқ муддат АЭП қабул қилаётган 198 нафар проспектив ва 126 нафар ретроспектив гуруҳ пациентлари клиник, нейровизуализация, нейрофизиологик кўрсаткичларини таҳлил қилдик. Бу пациентлар 2 гуруҳга ажратилди: 1 гуруҳ – 119 (36,7%) нафар клиник ремиссия босқичидаги пациентлар, 2 гуруҳ – 205 (63,3%) нафар фармакотерапия фонида тутқаноқ хуружлари сақланиб турган пациентлар.

Бемор болалар ёши таҳлил қилинганда 1 гуруҳдаги пациентларнинг тутқаноқ хуружлари бошланиш ёши ( $34,03 \pm 3,6$  ой) 2 гуруҳга нисбатан ( $17,4 \pm 1,6$  ой) анча кеч бўлган ( $P=0,000$ ). Касалликнинг давомийлиги мос равишда  $62,2 \pm 3,6$  ой ва  $57,7 \pm 2,7$  ойни ташкил этган ( $p=0,3$ ). Перинатал хавф омилларидан ҳомиладорлик даврининг ўзгаришлари ишонарли бўлган ( $P=0,004$ ). Касалликнинг клиник кўринишида пирамида етишмовчилиги симптомлари, айниқса, кўпол тетрапарез, ишонарли аҳамиятга эга бўлган, уларнинг сони мос равишда гуруҳларда 22 (18,5%) и 123 (60%) нафарни ташкил қилган ( $P=0,000$ ).

Эпилепсиянинг дебютида эпилептик хуружлар тури ҳам аҳамиятли бўлган. Генерализациялашган тоник, тонико-клоник, клоник ва парциал тутқаноқлар билан бошланган хуружларда прогноз ижобий бўлган. Миоклоник ва полиморф, атоник ҳамда иккиламчи генерализациялашган мураккаб парциал тутқаноқларда даволаш натижаси бир мунча паст бўлган ( $P=0,018$ ). Тутқаноқ хуружлари частотасининг даволаш найжасига таъсири бизнинг текширувларда ишонарли бўлмаган ( $p=0,5$ ).

МРТдаги патологик ўзгаришлар статистик ишонарли бўлмаган ( $P=0,7$ ), аммо 2-гуруҳдаги болалар учун бош мия МРТ суратида мультикистоз ўзгаришлар, базал ядроларнинг зарарланиши, гиппокамп склерози ва бош миянинг туғма аномалиялари каби белгилар хос бўлган. Электроэнцефалограммадаги ўзгаришлар ҳам даволашни самарадорлигининг прогностик белгиси бўлиб хизмат қилади ( $P=0,000$ ). Касалликни даволаш натижаларига ЭЭГда бош миянинг биоэлектрик фаоллигини кўпол диффуз ўзгаришлари ( $p=0,03$ ), мультифокал эпилептиформ фаоллик ( $P<0,01$ ), иккиламчи билатерал синхронизация феноменининг мавжудлиги ( $P<0,03$ ) салбий таъсир кўрсатди.

Тутқаноқ хуружларининг турига қараб АЭПни танлаш, дори воситаларининг дозасини ўрта ва юқори терапевтик миқдорларгача ошириш, ҳамда зарур бўлган ҳолларда иккинчи АЭПни қўшиш 86 (26,5%) ҳолда

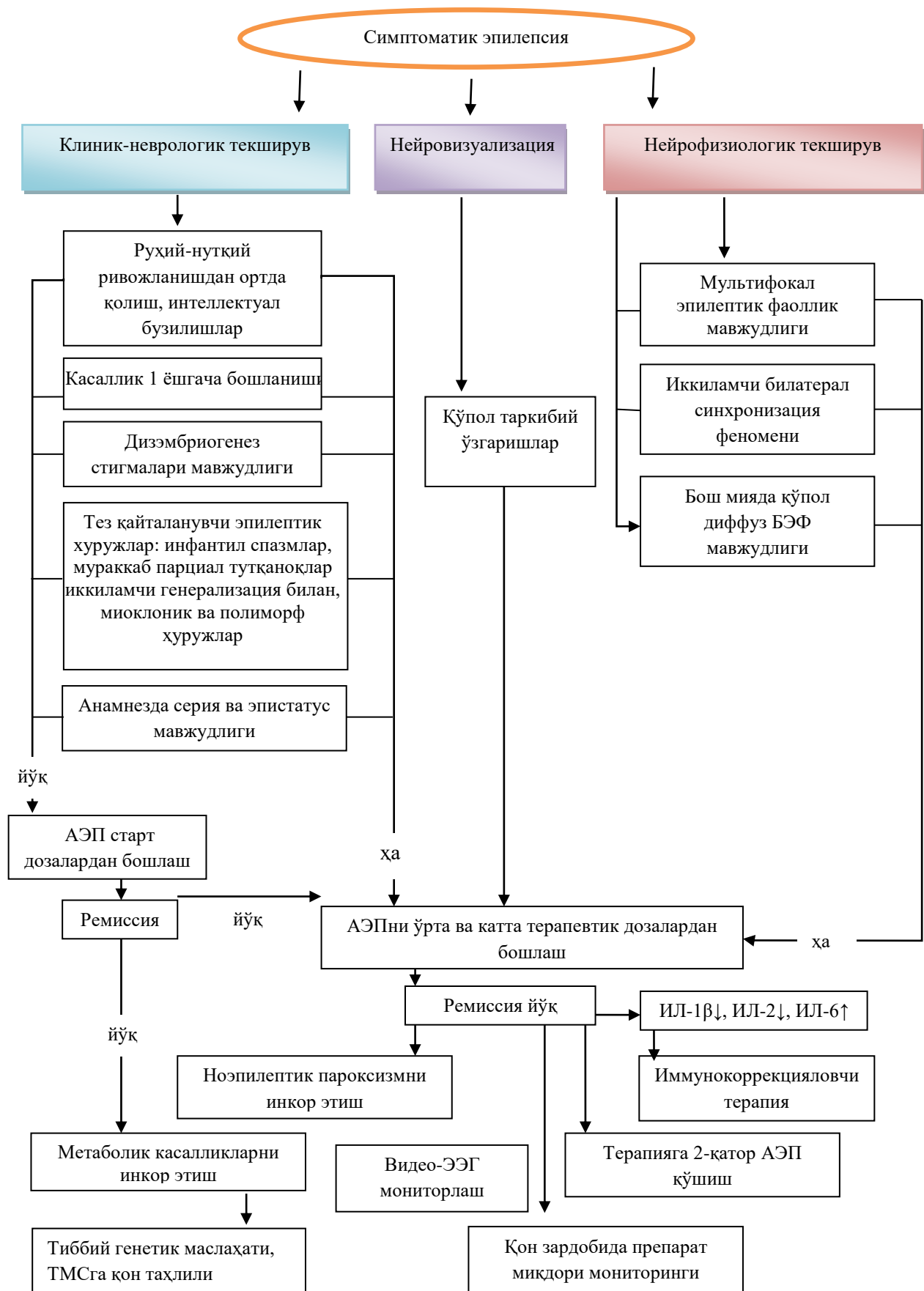
эпилептик хуружларнинг тўхташига, 79 (24,4%) ҳолда эпилептик хуружлар сонини 50%дан кўпроқ камайишига, ва 37 (11,4%) ҳолда 50% дан кам камайишига сабаб бўлди.

**Жадвал 4.**

**Симптоматик эпилепсияни даволаш самарадорлигига таъсир қилувчи мезонлар**

<b>Мезонлар</b>	<b>1 гуруҳ n=119</b>	<b>2 гуруҳ n=205</b>	<b>P,Z</b>
Эпилепсияни бошланиш ёши	34,03±3,6 ой	17,4±1,6 ой	0,000
Касаллик давомийлиги	62,2±3,6 ой	57,7±2,7 ой	0,3
Денвер шкаласи бўйича психомотор ривожланишдан ортда қолиш (n=129)	32 (26,8%)	97 (47,3%)	0,036
Хуруж характери: -генерализациялашган клоник-тоник хуружлар;	42 (35,3%)	39 (19%)	0,01
-генерализациялашган миоклониялар;	1 (0,8%)	25 (12,2%)	
-полиморф хуружлар;	8 (6,7%)	25 (12,2%)	
- атипик абсанслар	2 (1,7%)	10 (4,9%)	
Эпистатус мавжудлиги	1 (0,8%)	13 (6,3%)	0,019
Серияли тутқаноқ хуружлари	7 (5,9%)	39 (19%)	0,001
Пирамидал етишмовчилик белгилари	109 (91,5)	204 (93,1%)	0,000
Бош мия МРТсида патологик ўзгаришлар	39 (92,8%)	76 (93,8%)	0,7
ЭЭГда ўзгаришлар: -бош мия биоэлектрик фаоллигининг кўпол диффуз ўзгаришлари;		6 (2,9%)	0,03
-иккиламчи билатерал синхронизация феномени;		10 (4,9%)	
-мультифокал эпилептиформ ўзгаришлар;	1 (0,8%)	23 (11,2%)	
- 3-6Гц частотали генерализациялашган«чўққи-тўлқин» комплекслари	1 (0,8%)	5 (2,4%)	

Бунда монотерапияда 168 (51,8%) ҳолда ремиссияга эришилди, 90 (27,8%) ҳолда 50%дан кўпга тутқаноқ хуружлари сонининг камайиши ва 4 (1,2%) ҳолда хуружларнинг 50%дан камга камайишига эришилди. Энг яхши натижа берган препаратлардан бизнинг текширувларимизда ўрта ва юқори терапевтик миқдордаги вальпроат кислотаси унумлари бўлди, шу билан бирга вальпроат кислотаси ва леветирацетам комбинацияси ҳам юқори самарали бўлиб, иктал ҳодисалар миқдорини ўртача 79,4% га 81,9% ҳолатда камайтирди.



Расм 3. Симптоматик эпилепсия менежменти алгоритми



Шу билан бирга 74 пациентда биз ремиссия бузилиши сабабларини таҳлил қилди. Улардан 46 (62,2%) нафари 3 йилдан 5 йилгача антиэпилептик даво олган, 28 (37,8%) нафари эса 5 йилдан ортиқ антиэпилептик препаратлар билан даволанган. Ремиссия бузилишига сабаб бўлувчи энг кўп омиллардан АЭПнинг миқдорини вақтдан олдин камайтириш ёки уни умуман олиб ташлаш бўлди. Шунини таъкидлаш жоизки, кўпчилик – 53 (71,6%) пациентларда клиник ремиссия кузатилган, бунда тутқаноқ хуружлари кузатилмаган ҳолда ЭЭГда эпилептик фаоллик сақланиб турган. Электроклиник ремиссия 21 (28,4%) пациентда кузатилган. Бу болаларни ёши бўйича тақсимланиши ўрганилганда рецидив «4-7 ёш» ва «8-14 ёш»ли пациентларда кўпроқ кузатилган ва мос равишда 36% ва 30%ни ташкил этган ( $\chi^2=26,9$ ;  $p=0,000$ ,  $r=0,53$   $p=0,000$ ). Атоник (44,4%), полиморф (8,2%) миоклоник (11,1%) ҳамда иккиламчи генерализациялашган мураккаб парциал хуружли беморларда рецидив сони кўпроқ бўлган. 69 (93,2%) нафар рецидив кузатилган беморларда кўпол пирамидал етишмовчилик белгилари аниқланган. Электроэнцефалограммада рецидив кузатилган пациентларда генерализациялашган эпилептик фаоллик (20; 46,5%), иккиламчи генерализациялашган фокал эпилептик фаоллик (14; 32,6%), мультифокал эпилептик фаоллик (3; 6,9%) ва билатерал синхрон фаоллик аниқланган (5; 11,6%). Рецидив кузатилган пациентларнинг кўпчилигида, ремиссиядаги беморларга қараганда, ҳаётининг биринчи 3 йилида психомотор ривожланишдан ортида қолиш кўпроқ кузатилган, бу кўрсаткич мос равишда 8 (72,7%) и 22 (95,6%) ни ташкил қилган. Бизнинг тадқиқотларда эпилептик хуружлар рецидиви сабабларидан АЭПни қисқа муддат ичида олиб ташлаш (19; 25,7%), АЭПни қабул қилиш тартибини бузилиши (28; 37,8%), инфекция ёки соматик касалликларни кўшилиши (19; 25,7%), асосиз АЭПни алмаштириш (3; 4,1%) ва препубертат ёш (3; 4,1%), бош миянинг яна бир бошқа касаллигини кўшилиши (2; 2,7%) ҳисобланди ( $\chi^2=49,9$ ;  $df=5$ ,  $p=0,000$ ).

## ХУЛОСА

«Болаларда симптоматик эпилепсиянинг клиник-нейроиммунологик ва биохимик хусусиятлари, ва даволаш самарадорлигини ошириш масалалари» мавзусидаги докторлик диссертацияси (DSc) бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Эпилептик синдромлар структурасида симптоматик эпилепсия устунлик қилади (877; 70%), эпилепсиянинг идиопатик шакллари камроқ кузатилади (156; 13%). Генерализациялашган тутқаноқ хуружлари (716; 57,37%) фокал бошланишли тутқаноқ хуружларига (419; 33,6%) нисбатан кўпроқ кузатилди.

2. Микроструктуравий эпилепсия гуруҳидаги болаларда СЭни юзага келишида роль ўйнавчи хавф омиллари бўлиб оналарнинг ҳомиладорлик даврида анемияси ( $P<0.005$ ), ҳомиладорликни 1- ва 2-ярмида токсикозлар ( $P<0.01$ ), туғруқ фаолиятини чўзилиши ёки тез кечуви, доялик қўлланмаларини қўллаш ва туғруқ фаолиятини жадаллаштириш ( $P<0.001$ ),

ҳомиладорлик муддатларини қисқариши кўринишида ўзгаришлари ( $P < 0.002$ ) ва шунингдек, натал церебрал ишемиялар ( $P < 0.01$ ) хизмат қилади.

3. Микроструктуравий эпилепсияли болалар гуруҳида генерализациялашган шаклли ҳуруж турлари устунлик қилади (53; 80,3%), парциал тутқаноқ ҳуружлар 4 ёшдан катта болаларга ҳос бўлган. Макроструктуравий эпилепсиянинг клиникасида эпилепсиянинг генерализациялашган тури (199; 92,5%), шу жумладан, бош миянинг кўп ўчоқли ва диффуз зарарланиши сабабли юзага келувчи полиморф тутқаноқ ҳуружлари (39; 18,1%) устунлик қилади.

4. Бош миянинг яллиғланиш касалликлари натижасида юзага келган симптоматик эпилепсия патогенезида ишонарли равишда ( $P < 0,05$ ) митоген индукцияланган ИЛ-1 $\beta$  ишлаб чиқарилиши сусайган бўлиб, бу иммун танқислик ҳолатини ривожланганлигидан далолат беради. ИЛ-2 миқдорини симптоматик эпилепсияда ишонарли ( $P < 0,05-0,005$ ) пасайиши, адаптив иммунитет имкониятларини сусайиши ва шу билан бирга эпилепсия негизида аутоиммун жараён муҳим роль ўйнашидан далолат беради. Асаб тизмининг перинатал зарарланиши оқибати бўлган беморларда спонтан ИЛ-6 миқдорининг ортиши ўтказилган асфиксия ҳақида ( $P < 0,05$ ), митоген индукцияланган ИЛ-6 миқдорининг ишонарли ( $P < 0,005-0,000$ ) пасайиши эса давом этувчи оксидловчи стресс жараёни мавжудлигини исботлайди.

5. Симптоматик эпилепсияда қонда НСЕ миқдори ишонарли ортган ( $P < 0,02-0,000$ ) бўлиб, тутқаноқ ҳуружлари частотаси билан тўғри корреляцияланади.

6. Психомотор ривожланишнинг ортда қолиш даражаси NHS3 ва ECHES5 шкалалари бўйича баҳоланган эпилептик ҳуружларнинг оғирлик даражаси ( $p < 0,000-0,003$ ), ва тутқаноқ ҳуружларининг частотаси ( $p < 0,05-0,000$ ) билан тўғри корреляцион боғлиқ. Чуқур интеллектуал ўзгаришлар полиморф тутқаноқ ҳуружларида ва инфантил спазмларида кузатилади ( $P < 0,001$ ).

7. Рационал антиэпилептик терапияда ижобий натижа эпилептик ҳуружларнинг каттароқ ёшда бошланиши, ҳаётининг биринчи йилида психомотор ривожланишнинг меъёрий темпи, нейровизуализацияда патологик ўзгаришлар йўқлиги, электроэнцефалограммада иккиламчи билатерал синхронизация феномени, мультифокал фаоллик, бош мия биоэлектрик фаоллигини кўпол диффуз ўзгаришлари, ва 3-6Гц частотали генерализациялашган эпилептик тўлқинларнинг мавжуд эмаслиги билан боғлиқ.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ИНСТИТУТЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ХАЛИЛОВА АЛИЕ ЭМИРАСАНОВНА**

**КЛИНИКО-НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ,  
И ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ**

**14.00.13-Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2020**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована за №2017.2.DSc/Tib159 в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

<b>Научный консультант:</b>	<b>Маджидова Якутхон Набиевна</b> доктор медицинских наук
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Чутко Леонид Семенович</b> доктор медицинских наук, профессор (Россия) <b>Шамансуров Шаанвар Шамуратович</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Киличев Ибодулла Абдуллаевич</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави (Казахстан)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.19.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей по адресу: 100007, г. Ташкент, МирзоУлугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года).

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

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

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Эпилепсия - широко распространенное, социально значимое заболевание головного мозга, эпилептические припадки могут наблюдаться в разном возрасте - от младенческого до пожилого возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «около 50 миллионов человек во всем мире страдают эпилепсией, эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний в мире, в год на 100000 человек регистрируются 16-51 новых случаев заболеваний<sup>1</sup>. Несмотря на значительные успехи в эпилептологии и разнообразии фармацевтических свойств противоэпилептических препаратов во всем мире, эпилептические припадки наблюдаются у 20-35% пациентов с эпилепсией, которые не подлежат лекарственной коррекции; В частности, важно ускорить развитие нейрофармакологии, разработку новых высокоэффективных АЭП, а также коренным образом пересмотреть принципы лечения эпилепсии.

В мире уделяется особое внимание исследованиям, направленным на достижение высокой эффективности в диагностике больных эпилепсией, их раннем выявлении и тактике лечения. Мероприятия, направленные на обоснование причин распространения эпилепсии, комплексное клиничко-нейрофизиологическое обследование пациентов с различными формами эпилепсии и выявление пациентов с лекарственно-устойчивым заболеванием; обоснование его прогностических биомаркеров на основе новых методов исследования; определение фармакологической устойчивости лечения; Современное лечение эпилепсии важно не только для контроля эпилептических припадков и сопутствующих заболеваний, но также для улучшения и снижения качества жизни пациентов. Особое значение имеет выявление клинических, нейроиммунологических и биохимических особенностей симптоматической эпилепсии у детей и создание системы лечения, направленной на повышение эффективности фармакотерапии эпилепсии.

В нашей стране наряду с комплексными мерами, направленными на совершенствование системы здравоохранения, большое внимание уделяется повышению эффективности лечения. В связи с этим «... повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей диспансеров, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»<sup>2</sup>. Первоочередной задачей сегодня является изучение прогностических биомаркеров эпилепсии и ее фармакокинетической резистентности. Ранняя диагностика тяжелых форм

---

<sup>1</sup>WHO Epilepsy Fact sheet. Updated February 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения».

эпилепсии и персонализация терапии, оказание высококвалифицированной, качественной медицинской помощи за счет широкого использования современных технологий позволит повысить качество жизни, реабилитацию социально незащищенных слоев населения, что приведет к снижению инвалидности.

Указы Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан». Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-3494 от 25 января 2018 г. «О мерах по ускорению совершенствования системы экстренной медицинской помощи», 20 июня 2017 г. № ПП-3071 «О дальнейшем развитии специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 гг.» Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, поставленных в постановлениях «О мерах по решению данной проблемы» и других нормативных актов.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>1</sup>.** Исследование эпилепсии, ее распространенности, этиологии и патогенеза, клинико-диагностических и иммуно-биохимических характеристик, генетических и социально-экономических аспектов заболевания, а также разработка традиционных фармакологических и нефармакологических альтернативных методов лечения, проводятся в: Университете Южной Флориды (США); Бирмингемский университет (Англия); Университет Лидса (Великобритания); Университет Брно (Чехия), Университетский медицинский центр Утрехта (Нидерланды); Университет Георга Тиме Верлага К.Г. Штутгарт, Саскачеванский университет (Канада); Пекинский университет (Китай); Университет Окаяма (Япония); Чунцинский медицинский университет (Китай); Университет Умео (Швеция); Radboud University Nijmegen (Нидерланды) Детская неврология, Университетская клиника Женевы (Швейцария); Кафедра нейрохирургии Third Military Medical University (Китай); Институт качества и эффективности в здравоохранении (Германия); Российский национальный исследовательский медицинский университет (Российская Федерация), Научный центр неврологии РТФА (Российская Федерация); Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь), Ташкентский педиатрический медицинский институт (Узбекистан), Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан), Республиканский центр скрининга

---

<sup>1</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.uwa.edu.au](http://www.uwa.edu.au), [www.en.sjtu.edu.cn](http://www.en.sjtu.edu.cn), [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca), [www.case.edu](http://www.case.edu), [www.en.uni.lu](http://www.en.uni.lu), [www.iso.nbu.edu.cn](http://www.iso.nbu.edu.cn), [www.iums.ac.ir](http://www.iums.ac.ir), [www.asu.edu](http://www.asu.edu) и на основе других источников.

матери и ребенка (Узбекистан); ○НИИ гематологии и переливания крови (Узбекистан).

Фармакорезистентные эпилепсии - это многофакторный процесс, механизмы которого остаются малоизученными. (Георг Тим Верлаг KG, Штутгарт, Канада). Комплексное клиничко-нейрофизиологическое обследование больных с различными формами эпилепсии и выявление пациентов с фармакорезистентными заболеваниями, выявление его прогностических биомаркеров на основе новых методов исследования - приоритеты современной эпилептологии Third Military Medical University (Китай); Pediatric Neurology, University Hospital of Geneva (Швейцария). Среди многих факторов, которые увеличили вероятность развития резистентности в последние годы, генетические факторы стали предметом интенсивных исследований (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Германия; Department of Neurosurgery). По последним данным, генетические вариации у пациентов в 50% случаев влияют на неэффективность лекарств или побочные реакции на них (University of Birmingham (Англия); Okayama University (Япония)). Сегодня фармакогенетика остается неотъемлемой частью клинической науки (National Institute of Neurological Disorders and Stroke Bethesda (США); University of South Florida (США)). Ряд научных исследований по лечению больных эпилепсией дали научные результаты: доказана необходимость постоянного наблюдения за пациентами с эпилепсией (University of South Florida, США); информативность судорожных маркеров при оценке принципов прогнозирования функции мозга (Radboud University Nijmegen, Голландия); выявлен генетический фактор в патогенезе эпилепсии (University of Leeds, Великобритания); Разработана концепция патогенетической гетерогенности церебральных эпилептических поражений (НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Россия).

Сегодня во всем мире проводится ряд исследований для корректировки эффективности ранней диагностики и лечения больных эпилепсией, включая тот факт, что не только судороги, но и нарушения высшей корковой функции, социальные и психологические факторы влияют на качество жизни пациентов с эпилепсией. Современные меры лечения эпилепсии должны быть сосредоточены не только на борьбе с эпилептическими припадками и сопутствующими заболеваниями, но также на улучшении и дестигматизации качества жизни пациентов. Быстрое развитие фармакологии, особенно нейрофармакологии, в последние годы, разработка новых высокоэффективных АЭП, а также радикальный пересмотр принципов лечения эпилепсии привели к включению ее в список излечимых заболеваний.

**Степень изученности проблемы.** Симптоматическая эпилепсия, в структуре эпилептических синдромов, является весьма распространенной патологией, чаще всего наблюдается у детей до 3х лет, имеет более стабильные частоты у людей среднего возраста, а также отмечается тенденция к росту у людей старше 50 лет (W.A.Hauser, 2013).

В развитии эпилепсии имеют значение конституциональные и экзогенные составляющие, конституциональный, то есть генетический

фактор является облигатным, при всем том, что его модификация в большинстве случаев происходит под влиянием экзогенных воздействий, обычно органического поражения головного мозга, которые следует рассматривать не более чем как факторы риска, реализация которых зависит от генетического фактора (Карлов В.А., Рокотянская Е.М., 2013).

В организме человека нейроэндокринная и иммунная системы образуют единую интегративную функциональную систему, которая образует «буфер», позволяющий организму адаптироваться к внешней среде. При эпилепсии производство воспалительных цитокинов в эпилептически активной области мозга увеличивается, что, в свою очередь, приводит к выработке хемоконвульсантов или электростимуляции нейронов в результате воспалительной реакции в глии (De Simoni et al., 2000; Ravizza and Vezzani, 2006; Vezzani et al., 2002). Была выявлена тесная связь между воспалительной реакцией, повышенным продуцированием цитокинов и нейродегенерацией. Активация микроглии, сопровождающаяся высвобождением многих нейротоксических молекул, вызывает нейродегенеративные изменения, и, наоборот, ее ингибирование предотвращает нейродегенерацию (Бондаренко В.М., 2011). Прогрессирование заболевания требует формирования вторичных эпилептических очагов и общей эпилепсии головного мозга, ранней диагностики и лечения (А.С. Петрухин, 2000). Оценена эффективность некоторых иммуномодулирующих препаратов при лечении некоторых психоневрологических заболеваний, в частности эпилепсии (Громов С.А., 2004; Крапивкин А.И., 2010; Antozzi C, 2004). В глобальной эпилептологии АЭП назначают конкретному пациенту, который знает фармакокинетику препарата, и его количество контролируется в сыворотке крови. Этот метод, в отличие от эмпирического лечения, позволяет индивидуально подбирать дозу препарата, уменьшая побочные эффекты препарата (Воронкова К.В., 2008).

Иммунологические аспекты симптоматической эпилепсии у детей широко изучены, и определена эффективность фармакологического лечения в отношении полиморфизма генов пробандов. Выявлена степень выраженности аутоиммунных реакций нейротрансмиттерами и нейропептидами, изменение клеточного иммунитета со снижением общего количества Т-лимфоцитов (Л.В.Липатова, 2010), роль цитокинов в патогенезе эпилепсии (Vezzani A. et al., 2018, Л.В.Липатова, 2015).

Несмотря на это, нет четких рекомендаций по диагностике и ведению, данной категории пациентов для врачей практического здравоохранения, что часто приводит к диагностическим и терапевтическим ошибкам.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы Ташкентского Педиатрического Медицинского института, в рамках проекта 01980006703 - «Особенности церебральной сосудистой гемодинамики при острых нарушениях мозгового кровообращения».



**Цель исследования.** Выявить особенности клиничко-нейроиммунологических, биохимических и нейрофизиологических нарушений у детей с симптоматической эпилепсией и разработать алгоритм диагностики и лечения.

**Задачи исследования:**

ретроспективный анализ частоты и структуры симптоматической эпилепсии в зависимости от ее этиологических факторов, клинических особенностей и течения;

выявление клинических особенностей симптоматической эпилепсии в зависимости от ее этиологических факторов и этапов развития ребенка;

оценка нейроиммунологических особенностей симптоматической эпилепсии у детей с учетом цитокинового профиля – интерлейкина-1, -2, -6 и фактора некроза опухоли;

изучить биохимические параметры, отвечающие за неспецифические воспаления с проведением клиничко-нейробиохимических корреляций (НСЕ);

изучить нейропсихологические особенности и особенности когнитивной сферы у больных с симптоматической эпилепсией с последующим проведением кросс-корреляционного анализа;

установить критерии длительности приема и отмены антиэпилептических препаратов, и разработать алгоритм диагностики и терапии больных в зависимости от этиопатогенетических аспектов заболевания.

**Объект исследования.** В работе приводятся данные динамического исследования 281 пациента в возрасте от 3х месяцев до 18 лет, и ретроспективный анализ данных 133 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет и 20 пациентов составили контрольную группу.

**Предмет исследования.** Образцы венозной крови и сыворотки крови детей с различными формами эпилепсии, результаты клиничческих, нейрофизиологических, нейровизуальных исследований.

**Методы исследования.** В исследовании использовались клиничко-неврологические, нейрофизиологические, нейровизуальные, иммунологические методы обследования и аналитические методы статистической обработки результатов.

**Научная новизна исследования.**

- частота и структура симптоматической эпилепсии зависят от ее этиологических факторов, клиничческих особенностей и течения;

- нейроиммунологические особенности симптоматической эпилепсии у детей были сначала оценены в зависимости от профиля цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли;

- определено снижение регуляторного цитокина ИЛ-2, что в свою очередь указывает на развитие аутоиммунного процесса, влияющего на формирование устойчивого эпилептогенеза и фармакорезистентности;

- выявлена корреляция когнитивных изменений с частотой, тяжестью и типами эпилептических припадков в группе детей с нарушениями развития и микроструктурной эпилепсией;

- установлена прямая корреляция между уровнем биохимического параметра (НСЕ), ответственного за неспецифическое воспаление у детей с симптоматической эпилепсией, и частотой эпилептических припадков;

- оптимизирована последовательность диагностики и лечения симптоматической эпилепсии у детей.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

- информация о преобладающих факторах риска, которые в значительной степени способствуют развитию симптоматической эпилепсии у детей, дала возможность педиатрам изолировать детей из группы риска для динамического наблюдения;

- условная классификация детей с симптоматической эпилепсией по результатам комплексного обследования на макроструктурную и микроструктурную эпилепсию способствовала повышению точности диагностики и эффективности лечения больных;

- изучение иммуно-биохимических показателей сыворотки крови у детей с симптоматической эпилепсией различной этиологии дополняет патогенез «эпилептического мозга», что, в свою очередь, помогло разработать наиболее эффективную программу лечения и реабилитации, затрагивающую определенные этапы патологического иммуногенеза, играющие роль в развитии симптоматической эпилепсии.

**Достоверность результатов исследования** зависит от методологии и дизайна исследования, выполняемого на уровне практического здоровья; само исследование проводится в соответствии с целями, задачами и тематикой работы, с использованием современных, проверенных медико-статистических методов; Разработанный алгоритм эффективно внедряется в практику совершенствования диагностических и терапевтических подходов у пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией, по сравнению с международным и местным опытом, полученные результаты подтверждены компетентными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования:**

Научная значимость полученных результатов исследования заключается в том, что на основании проведения иммунологических исследований на содержание спонтанной и митоген индуцированной продукции провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) цитокинов в сыворотке крови сформирована гипотеза об аутоиммунной природе СЭ, а также наличия процесса продолженного окислительного стресса и иммунодефицитного состояния, что в свою очередь, обуславливает прогрессирование эпилептической активности в головном мозге.

Практическая значимость исследования, заключается в оптимизации методов диагностики и лечения, диагностика и сравнение пароксизмальных случаев, а также выбор вида и дозы АЭП в зависимости от типа эпилептического припадка, оценка эффективности лечения в динамике и сокращение продолжительности лечения с использованием предложенного алгоритма диагностики и лечения.

**Внедрение результатов исследования.** Полученные научные результаты по диагностике и оптимизации терапии симптоматической эпилепсии у детей на основе методических рекомендаций:

«Лечебно-диагностический алгоритм выявления пароксизмальных состояний» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/181 от 22 июля 2019г.) Данная методическая рекомендация позволила оптимизировать тактику лечения пароксизмальных состояний, снизить частоту и тяжесть приступов, продлить период ремиссии;

«Оптимизация лечения симптоматической эпилепсии у детей» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/181 от 22 июля 2019г.) Данная методическая рекомендация позволила оптимизировать тактику лечения пароксизмальных состояний, снизить частоту и тяжесть приступов, продлить период ремиссии;

Научные результаты по совершенствованию диагностики и лечения симптоматической эпилепсии внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практику детских многопрофильных медицинских центров в Бухарской, Наманганской и Кашкадарьинской областях, а также в практику медицинского центра Medlook. (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/160 от 25 ноября 2020 г.). Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволило уточнить и ускорить диагностику эпилепсии, повысить эффективность терапии за счет дифференцированного подхода, улучшить дифференциальную и персонализированную терапию.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены на 5 научно-практических конференциях, в том числе 3 международных конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 26 научных работ, из них 10 научных статей, в том числе 5 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

В первой главе диссертации **«Актуальные проблемы симптоматической эпилепсии у детей»** выполнен анализ современного состояния проблемы, эпидемиологии симптоматической эпилепсии, патогенетические механизмы развития заболевания, иммунологические и биохимические нарушения, наблюдаемые при данной патологии. Проанализированы существующие данные, и определены некоторые пробелы в накопленных знаниях.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методов обследования»**, дана общая характеристика клинического материала, описаны основные методы исследования, проведенные пациентам. Исследование было основано на ретроспективном наблюдении за 133 больными от 1 года до 18 лет, находившихся в отделении детской неврологии клиники ТашПМИ с 2010 по 2014 годы, и проспективном наблюдении за 281 больными от 3х месяцев до 18 лет, также получавших стационарное лечение в отделении детской неврологии клиники ТашПМИ с 2015 по 2018 годы, с симптоматической эпилепсией различной этиологии. Критериями исключения из когорты исследования послужили криптогенные и идиопатические формы эпилепсии, а также провоцируемые судорожные припадки, за исключением «фебрильных припадков плюс».

Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста.

Средний возраст ретроспективных больных составил  $8,06 \pm 0,3$  лет (медиана – 7 лет; первый квартиль – 5 лет; третий квартиль – 11 лет), среди больных этой группы преобладали мальчики 58,6% по отношению к девочкам 41,4%. Средний возраст проспективных больных составил  $5,2 \pm 0,23$  лет (медиана – 4,2 года; первый квартиль – 2,15 года; третий квартиль – 7,08 лет), преобладали больные мужского пола 61,6% против 38,4%.

Патологические состояния, приводящие к развитию эпилепсии, имеют различные механизмы, как нарушающие структуру головного мозга и формирующие очаги морфологического повреждения, так и не приводящие к макроструктурным нарушениям (В.О.Генералов, 2010).

Больные, в зависимости от наличия или отсутствия «видимых очаговых поражений» головного мозга на МРТ головного мозга, были поделены на 2 группы: А группа - 66 больных с микроструктурной эпилепсией, средний возраст которых составил  $6,4 \pm 0,52$  лет, длительность судорожных припадков на момент осмотра составила  $40,3 \pm 4,65$  месяцев. В группу больных с микроструктурной эпилепсией вошли дети с последствиями перинатальных поражений нервной системы гипоксико-ишемической и метаболической этиологии легкой и средней степени, дети с последствиями ЗЧМТ, сотрясений головного мозга.

В группа – 215 больных с макроструктурной эпилепсией, средний возраст больных составил  $4,8 \pm 0,24$  года, длительность судорожных припадков на момент поступления в клинику больного  $39,0 \pm 2,6$  месяцев. В данную группу вошли пациенты с последствиями нейроинфекций (энцефалиты, первичные и вторичные, арахноидиты, внутриутробные

повреждения головного мозга инфекционной этиологии), аномалиями развития головного мозга, с последствиями геморрагического и ишемического ОНМК, с последствиями тяжелых перинатальных повреждений ЦНС, чаще родовых церебральных и цереброспинальных травм, и церебральной ишемии. В соответствие с целью и задачами исследования больные с макроструктурной эпилепсией были подразделены на 3 группы.

**В1 группу** составили 79 больных с последствиями нейроинфекций, средний возраст которых составил  $3,7 \pm 0,34$  года (медиана (Me) – 3; 1й квартиль (1Q) – 1,3 года, 3й квартиль (3Q) – 5 лет). Длительность приступов на момент поступления в клинику  $27,8 \pm 3,47$  месяцев (Me-18; 1Q-5,5; 3Q-36 мес. соответственно).

**В2 группу** составили 83 ребенка с последствиями неблагоприятного течения интранатального периода (церебральные или цереброспинальные натальные травмы, тяжелая церебральная ишемия, аномалии развития головного мозга) со средним возрастом  $5,2 \pm 0,41$  (4,4; 2,64; 6,2) года, длительность приступов на момент осмотра было  $47,7 \pm 4,89$  (34; 14; 62,5) месяцев.

**В3 группу** составили 53 ребенка с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения (из них 3 поступили в остром и 2 в острейшем периоде заболевания), средний возраст детей  $5,8 \pm 0,5$  (5,5; 2,82; 8,73) лет, причем 32 больных с последствиями инфаркта мозга и 21 ребенок с последствиями геморрагического инсульта. Длительность приступов на момент поступления составила в среднем  $42,03 \pm 6,43$  месяцев.

Протокол исследования проспективных пациентов включал: клинико-неврологический осмотр, тяжесть эпилептических приступов оценивалась согласно NHS3 шкале (Национальная Госпитальная Шкала тяжести судорожных припадков) у детей старше 3х лет и согласно шкале E-chess (Early Childhood Epilepsy Severity Scale) у детей младше 3х лет. Проводили исследование функций когнитивной сферы согласно шкале Векслера у детей старше 6 лет и Денверский скрининг-тест нервно-психического развития (DDST) у детей младше 6 лет, нейровизуализационные исследования (МРТ головного мозга), рутинную электроэнцефалографию, видео-ЭЭГ-мониторирование, определение уровня нейронспецифической енолазы (NSE) и определение уровня спонтанных и митоген индуцированных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови больных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistical Package for social Sciences-22 (SPSS, IBM, USA). Вычисляли доверительный интервал при уровне значимости  $P < 0,05$ . Проводился факторный анализ перинатальных факторов риска развития заболевания.

В третьей главе диссертации «**Клинико-неврологическая и нейровизуализационная характеристика симптоматической эпилепсии у детей**», в согласии с поставленной целью и задачами исследования

проанализирована обращаемость больных с различными судорожными состояниями в отделении детской неврологии с 2010 по 2018гг. Как указывалось, выше, вследствие отсутствия единого регистра эпилепсии и эпилептических синдромов, достоверную статистическую информацию по эпилептическим синдромам по республике получить затруднительно, по этой причине нами проведен анализ в рамках обращаемости больных в клинику ТашПМИ. Среди 1248 обратившихся больных с судорожными приступами 877 (70%) были с симптоматической эпилепсией, 156 (13%) с идиопатическими формами эпилепсии и 117 (9%) с эпилепсией неизвестной этиологии и с острым симптоматическим судорожным припадком 98 (8%) пациентов.

Ретроспективный анализ данных 133 больных с симптоматической эпилепсией показал, что зачастую этиологией эпилептических приступов послужили перенесенные инфекционные заболевания нервной системы 47 (35,3%). Первичные нейроинфекции послужили причиной в 18 (13,5%) случаев, вторичные энцефалиты в 23(17,3%) случаях, и церебральные арахноидиты в 6 (4,5%) случаях. Последствия перинатальных поражений нервной системы явились этиологией заболевания в 27 (20%) случаях. В 26 (20%) случаях этиология эпилепсии была неизвестной по причине того, что в анамнезе было несколько факторов риска развития заболевания, но преобладающей этиологии и грубых изменений на МРТ головного мозга и наличие рассеянной очаговой микросимптоматики, указывающих на какую-либо конкретную патологию не выявлено. Черепно-мозговые травмы средней и тяжелой степени были причиной в 18 (14%) случаях наблюдений. Симптоматическая эпилепсия в результате аномалии развития головного мозга отмечались в 9 (7%) случаях, где преобладали микроцефалия 6 (4,5%) и гипогенезия мозолистого тела 3 (2,25%). У 2 (1,5%) пациентов с опухолями мозжечка и 1 (0,75%) пациента с опухолью больших полушарий головного мозга, у 2 (1,5%) пациентов с последствиями ОНМК по геморрагическому типу и 1 (0,75%) пациента с туберозным склерозом развились эпилептические припадки.

Статистический анализ зависимости типов эпилептических припадков от возраста пациентов показал, что во всех возрастных категориях преобладали генерализованные приступы, в возрастной категории 1-3 года в 6 (31,6%) случаях тонические приступы в виде инфантильных спазмов, у детей 15-18 лет случаев парциальных припадков на порядок выше, чем в остальных возрастных категориях ( $r=-0,273$ ,  $P < 0,001$ ).

В формировании стойкого эпилептического очага имеют значения несколько факторов риска, в том числе общее состояние макроорганизма – наличие фоновых заболеваний, существующие метаболические дисфункции, влияние экзогенных факторов, в большинстве случаев у детей факторы риска заболевания могут служить решающей этиологией заболевания, значимы ли рассматриваемые факторы риска в формировании симптоматической эпилепсии. В связи с этим, нами проанализированы факторы риска симптоматической эпилепсии у детей с микроструктурной эпилепсией, в то

время как у пациентов с макроструктурной эпилепсией этиология заболевания была более чем очевидной.

По сравнению с группой контроля у пациентов среди факторов риска развития заболевания значимыми были анемия матерей ( $P < 0.005$ ), токсикозы беременных 1й и 2й половины беременности ( $P < 0.01$ ), патология родовой деятельности в виде затяжных или стремительных родов, использования акушерских пособий и стимуляции родовой деятельности ( $P < 0.001$ ), нарушение сроков вынашивания плода в виде досрочных родов ( $P < 0.002$ ), а также натальные церебральные ишемии ( $P < 0.01$ ).

Методом факторного анализа нами получена структура латентных факторов, влияющих на развитие симптоматической эпилепсии в группе детей с микроструктурной эпилепсией. Факторная структура содержит 6 факторов, которые объясняют 67,74% дисперсии. Полученная факторная структура была приведена в таблицу значений коэффициентов перекрестной нагрузки, что позволило выделить блоки переменных, объединенные высокой связью с конкретным скрытым фактором ( $\chi^2=111,2$ ;  $P=0,007$ ) (таб.1). Первый, наиболее значимый фактор объясняет 17,2% дисперсии переменной отклика. В этот фактор с высокими нагрузками вошли переменные, характеризующие течение данной беременности – токсикозы 1й половины беременности, анемия матери и гипоксия плода. 2й фактор характеризует неблагоприятное течение постнатального периода жизни ребенка и обусловлена затяжной желтушностью и легкой черепно-мозговой травмой.

**Таблица 1.**

**Структура факторов, влияющих на развитие симптоматической эпилепсии у детей в группе с микроструктурной эпилепсией**

	Компонент					
	1	2	3	4	5	6
анемия матерей	0,659					
токсикоз	0,870					
гипоксия плода	0,692					
затяжная желтушность		0,788				
ЧМТ в анамнезе		0,769				
отягощенность семейного анамнеза по эпилепсии			0,817			
нарушение сроков вынашивания			0,719			
родственный брак				0,844		
нефропатия беременных				0,743		
выкидыши в анамнезе					0,722	
угроза прерывания данной беременности					0,704	
патология родовой деятельности						0,847
% дисперсии	17,2%	13,1%	10,9%	10,4%	8,5%	7,8%

То есть в возникновении симптоматической микроструктурной эпилепсии значительную роль играют заболевания матерей во время беременности, нарушение течения беременности и родовой деятельности.

Генерализованные тонические припадки превалировали у детей всех возрастных категорий, атонические приступы отмечались у 4 (6,1%) пациентов, инфантильные спазмы у детей в возрастной категории 1-3 года (1; 1,5%), полиморфные припадки отмечались в 6 (9,1%) случаях и проявлялись в большей степени сочетанием генерализованных клонико-тонических и миоклонических приступов (4; 6,1%) и генерализованных тонико-клонических и атонических приступов (2; 3%) ( $\chi^2=56,3$ ,  $P=0,017$ ).

На МРТ головного мозга патологии не выявлено у 13 (33,3%) пациентов, признаки легкой энцефалопатии обнаружены у 13 (33,3%) пациентов, признаки легкой атрофии коры лобно-височно-теменных отделов у 10 (25,6%), признаки умеренной атрофии коры лобно-височно-теменных отделов у 2 (5,1%), и сообщающаяся дилатация ликворноспинных путей у 1 (2,6%) пациентов. При сопоставлении типов припадков и ЭЭГ показателей выявлено следующие соответствия клинических и нейрофизиологических данных ( $\chi^2=187$ ,  $P=0,000$ ). Так, у пациентов с генерализованными тоническими, тонико-клоническими, клоническими и атоническими припадками на ЭЭГ выявлена генерализованная эпилептическая активность (35; 53%), фокальная эпилептическая активность с вторичной генерализацией (10; 15,2%), при миоклонических припадках наряду с генерализованной эпилептической активностью (4; 6,1%) выявлена мультифокальная эпилептическая активность (3; 4,5%). Для полиморфных припадков были характерны генерализованная эпилептическая активность (1; 1,5%), фокальная эпилептическая активность с ВГ (3; 4,5%), мультифокальная эпилептическая активность (1; 1,5%) и феномен билатеральной синхронизации (1; 1,5%). Отмечена средней силы прямая корреляционная связь ( $r=0,5$ ;  $P=0,000$ ).

В группе детей с макроструктурной эпилепсией в возрастной категории 6-12 месяцев и 1-3 лет отмечали преимущественно полиморфные судорожные припадки, соответственно, в то время как у пациентов более старшей группы превалировали генерализованные тонические припадки. Полиморфные припадки были представлены 2 и более видами приступов. Так, генерализованные тонические + миоклонии в 8 (10,1%) случаях, парциальные припадки + генерализованные клонико-тонические приступы в 6 (7,6%), атонические приступы + миоклонии + генерализованные тонические в 4 (5,1%), генерализованные миоклонии + атипичные абсансы в 4 (5,1%), генерализованные тонико-клонические + инфантильные спазмы в 4 (5,1%) случаях. Изменения, выявленные на МРТ головного мозга были следующими: арахноидальная киста сочеталась участками энцефаломалиции (1; 1,3%), и кистозным образованием головного мозга (1; 1,3%), Кистозные изменения головного мозга были различной локализации – в субкортикальных отделах височной доли в 2 (2,5%) случаях, множественные участки кистозных образований в большей степени были расположены в области задних рогов боковых желудочков и перивентрикулярно (4; 5,1%),



участки глиоза и рубцово-атрофических изменений головного мозга в теменных, затылочных отделах головного мозга и сочеталась с участками несимметричной энцефаломалиции (3; 3,8%), участки энцефаломалиции с вовлечением базальных ядер отмечали в 4 (5,1%) случаях. Субдуральная гигрома (1; 1,3%) и эпидуральная гематома (1; 1,3%) была выявлена у больных с перенесенным ДВС синдромом. Склероз гиппокампа отмечали в 1 (1,3%) случае, кистозные изменения гиппокампа также в 1 (1,3%) случае и проявлялись эпилептическим статусом в остром периоде заболевания и фармакорезистентными приступами в последующем. Сопоставление клинических данных и данных нейровизуализации указало, на то что при генерализованных тонических припадках определены генерализованная эпилепсия (18; 22,8%), фокальная активность с вторичной генерализацией (9; 11,4%), мультифокальная активность (3; 3,8%), феномен билатеральной синхронизации (1; 1,3%), и гипсаритмия (1; 1,5%). Для полиморфных припадков была характерна в большей степени мультифокальная эпилепсия (16; 20,3%) ( $\chi^2=183$ ;  $df=48$ ;  $P=0,000$ ;  $r=0,43$ ;  $P=0,000$ ).

Следующая подгруппа больных – это 83 ребенок с последствиями неблагоприятного течения перинатального периода и с аномалиями развития головного мозга. Из них церебральные родовые травмы в анамнезе отмечены у 20 (9,3%) пациентов, родовые цереброспинальные травмы у 15 (6,9%) пациентов, и у 2 (0,93%) сочетанные травмы спинного мозга и плечевого сплетения, а также церебральные ишемии средней и тяжелой степени у 14 (6,5%) пациентов. В данной группе пациентов также преобладали генерализованные тонические припадки (32; 38,6%), у пациентов с парциальными припадками с вторичной генерализацией приступы начинались с адверсивных (4; 4,8%), оперкулярных (3; 3,6%) и джексоновского марша (1; 1,2%) ( $\chi^2=56,3$ ;  $P=0,045$ ). Следует отметить, что полиморфные приступы были характерны для грубых редукционных аномалий головного мозга. МРТ картина пациентов данной группы характеризуют неблагоприятное течение периода беременности и родов, проявлялись в более легких случаях признаками расширения субарахноидального пространства и ликвороносных путей, признаками гипоксико-ишемической энцефалопатии (6; 7,2%) и перивентрикулярной лейкомаляции (10; 12%), что по существу одно и то же. При более тяжелых течениях заболевания отмечали глиозперивентрикулярной зоны (2; 2,4%) и участки кистозной дегенерации (4; 4,8%). Нейровизуализационная картина при аномалиях головного мозга соответствовала нозологии. У пациентов данной группы также преобладала генерализованная эпилепсия (40; 48,2%), фокальная эпилепсия с ВГ (18; 21,7%) и мультифокальная эпилепсия (10; 12%), комплексы «пик-волна» с частотой 3-5Гц отмечены у пациентов с атипичными абсансами.

В группе детей с постинсультной эпилепсией преобладали дети с последствиями ишемического инсульта (32; 14,9%), против детей с последствиями геморрагического инсульта (21; 9,8%).

Зачастую кистозная дегенерация на МРТ головного мозга сопровождалась атрофией прилежащих мозговых структур – коры, полушария и мозолистого тела, а также глиозом вещества головного мозга. По сути, нейровизуализационная картина головного мозга была представлена различными этапами ишемического процесса начиная от гиподенсных зон в T1 режиме, перифокальным отеком, в 2 (3,8%) случаях с проявлениями масс-эффекта. В динамике от тяжести патологического процесса проявлялись глиозными, кистозными изменениями. Результаты нейрофизиологического исследования, в отличие от других групп, показали наряду с генерализованной эпилептичностью преобладание фокальной эпилептической активности с вторичной генерализацией (17; 32,1%), мультифокальной (7; 17,2%) эпилептической активности. Мультифокальная эпилептическая активность была характерна для пациентов с генерализованными тоническими и тонико-клоническими припадками (3; 5,7%), с миоклоническими (3; 5,7%) и сложными парциальными припадками со вторичной генерализацией (1; 1,9%) ( $\chi^2=133,6$ ;  $P=0,000$ ;  $r=0,27$ ;  $P=0,043$ ).

В четвертой главе **«Оценка нейропсихологического развития и когнитивных функций у пациентов с симптоматической эпилепсией»** представлены результаты исследования психомоторного и интеллектуального развития в группах согласно Денверскому скрининг тесту развития (DDST) и шкале Векслера.

У пациентов микроструктурной эпилепсией при помощи DDST выявлено 5 типов психомоторного развития детей с эпилептическими приступами: нормальное развитие (6; 16,2%), ускоренное дисгармоничное развитие (4; 10,8%), задержка развития речи и мелкой моторики, при сохранном развитии крупной моторики и социальных навыков (4; 10,8%), равномерная задержка всех функций, кроме крупной моторики (2; 5,4%) и общая равномерная задержка (21; 56,8%) ( $\chi^2=32,3$ ;  $df=4$ ;  $P=0,000$ ). Степень задержки психомоторного развития прямо коррелировала с тяжестью эпилептических приступов, оцененной согласно NHS3 ( $r=0,623$ ;  $p=0,001$ ) шкале и частотой приступов ( $r=0,486$ ;  $p=0,002$ ). У пациентов с генерализованными тоническими, тонико-клоническими приступами профиль психомоторного развития был разнообразным – нормальное развитие выявлено у 4 (17,4%) детей, дисгармоничное опережение у 3 (13,1%) пациентов, общая задержка обнаружена у 11 (47,8%) пациентов. В то время как у пациентов с инфантильными спазмами и полиморфными судорожными приступами общая задержка психомоторного развития отмечена у всех пациентов с данными типами приступов. Нормальное ПМР отмечено у 50% пациентов с атоническими и у 33,3% пациентов с парциальными приступами с вторичной генерализацией ( $\chi^2=41,8$ ;  $p=0,017$ ). Влияние АЭП на психомоторное развитие было статистически недостоверным ( $\chi^2=13$ ;  $p=0,65$ ). Оценка интеллектуального развития согласно шкале Векслера показало, что, среднее значение IQ составило  $74,4 \pm 2,45$  баллов, что соответствует пограничным показателям. Из них, среднее значение и выше среднего выявлено у 5 (17,2%) пациентов, нижняя

граница нормы у 6 (20,7%) пациентов, пограничные показатели IQ у 8 (27,6%) и умственная отсталость у 10 (34,4%) пациентов. Показатели IQ по шкале Векслера прямо коррелировали с показателями тяжести эпилептических припадков согласно NHS3 шкале ( $r=0,504$ ,  $p=0,005$ ;  $\chi^2=26,28$ ,  $df=12$ ,  $p=0,01$ ) и с частотой припадков ( $r=0,39$ ;  $p=0,036$ ). Анализ результатов исследования не показало наличие достоверных корреляционных связей между принимаемым АЭП и состоянием интеллекта пациентов, а также типами приступов.

Анализ влияния длительности заболевания, частоты и тяжести приступов, применяемых АЭП на когнитивные функции пациентов с макроструктурной эпилепсией, показал, что согласно Денверской шкале у пациентов с последствиями нейроинфекций определены следующие типы ПМР: задержка речи и мелкой моторики у 5 (7,5%) пациентов, дисгармоничная задержка развития у 9 (13,4%) пациентов, общая гармоничная задержка у 48 (71,6%) пациентов и синдром декорткации у 5 (7,5%) пациентов ( $\chi^2=78,4$ ;  $df=3$ ;  $p=0,000$ ). Оценка интеллекта согласно шкале Векслер у 12 пациентов определил когнитивные расстройства в виде пограничных изменений у 3 (25%) пациентов, в степени дебильности (4; 33,3%) и нерезко выраженной имбецильности у 2 (16,7%) пациентов, идиотии у 3 (25%) пациентов. Степень психомоторной задержки обратно слабо коррелировала с тяжестью эпилептических припадков по ECHESS шкале ( $r=0,308$ ,  $p=0,04$ ), а также принимаемым больным АЭП ( $\chi^2=29,9$ ,  $p=0,038$ ;  $r=-0,3$ ,  $p=0,012$ ). Достоверной корреляции с частотой и тяжестью эпилептических припадков по NHS3 шкале не выявлено. Сопоставление результатов исследования когнитивных функций согласно шкале Векслера значимых корреляционных связей с типом, частотой и тяжестью эпилептических припадков, длительность заболевания и принимаемым АЭП не выявил, связи между данными факторами и степенью психомоторного развития были статистически случайными. При обследовании детей с ПППЦНС определены задержка речи и мелкой моторики у 12 (18,8%) пациентов, дисгармоничная задержка у 16 (25%) пациентов и общая гармоничная задержка у 36 (56,3%) пациентов  $\chi^2=16,6$ ;  $df=2$ ;  $p=0,000$ ). Статистически значимых корреляционных связей с типом, частотой и тяжестью эпилептических припадков согласно NHS3 и ECHESS шкалам, длительностью заболевания и принимаемыми АЭП не определено. Согласно шкале Векслера средняя балльная оценка общего IQ составила  $39,4 \pm 6,9$  баллов и у 3 (16,7%) пациентов определены показатели средний интеллект, у 8 (44,4%) пациентов определена дебильность, у 2 (11,1%) пациентов нерезкая имбецильность и у 3 (16,7%) резко выраженная имбецильность. Тяжесть когнитивных нарушений и степени задержки психомоторного развития зависели в большой степени от типа аномалии головного мозга, и степени редуccionных деформаций головного мозга.

У пациентов ПОНМК согласно Денверской шкале отмечалась задержка речи и мелкой моторики у 8 (26,7%) пациентов, дисгармоничная задержка психомоторного развития у 13 (43,3%) и общая задержка по всем 4м

оцениваемым шкалам у 8 (26,7%) и синдром декортикации у 1 (3,3%) пациента ( $\chi^2=9,7$ ;  $df=3$ ;  $p=0,021$ ). Достоверны были корреляционные связи степени задержки психомоторного развития и типами эпилептических припадков ( $\chi^2=40$ ,  $p=0,002$ ), частотой эпилептических припадков ( $r=0,36$ ,  $p=0,05$ ) и тяжестью эпилептических припадков согласно NHS3 шкале ( $r=0,5$ ,  $p=0,028$ ). В старшей возрастной группе у 1 (4,3%) пациента определена пограничная зона интеллекта, у 9 (39,1%) пациентов выявлена дебильность, у 8 (34,8%) пациентов нерезко выраженная имбецильность, выраженная имбецильность у 1 (4,3%) пациента и у 4 (17,4%) пациентов идиотия ( $\chi^2=12,4$ ;  $df=4$ ;  $p=0,014$ ). Коррелятивная связь была достоверно слабой между принимаемым АЭП и степенью интеллектуальных нарушений ( $r=0,45$ ,  $p=0,03$ ). Критерий Манна-Уитни показал достоверное различие типов психомоторного развития между пациентами с макро- и микроструктурной эпилепсией ( $Z=1,9$ ;  $P=0,048$ ). Также были достоверны различия в интеллектуальном развитии согласно шкале Векслера у детей вышеперечисленных групп ( $t=6,44$ ;  $P=0,000$ ).

Анализ структуры интеллекта выявило равномерное снижение вербального и невербального интеллекта у детей групп исследования по сравнению с контрольной группой ( $p=0,000$ ), что свидетельствует о тотальном ослаблении всех психических функций.

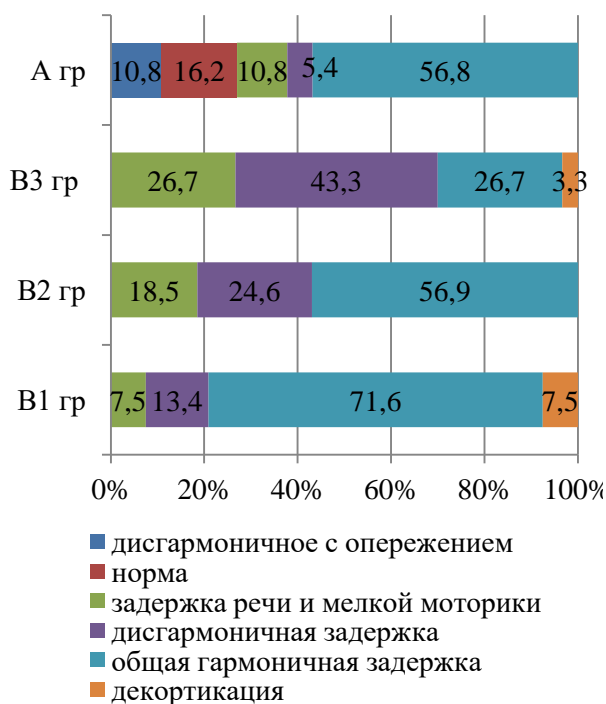


Рис.1. Типы ПМР согласно Денверской шкале (%).

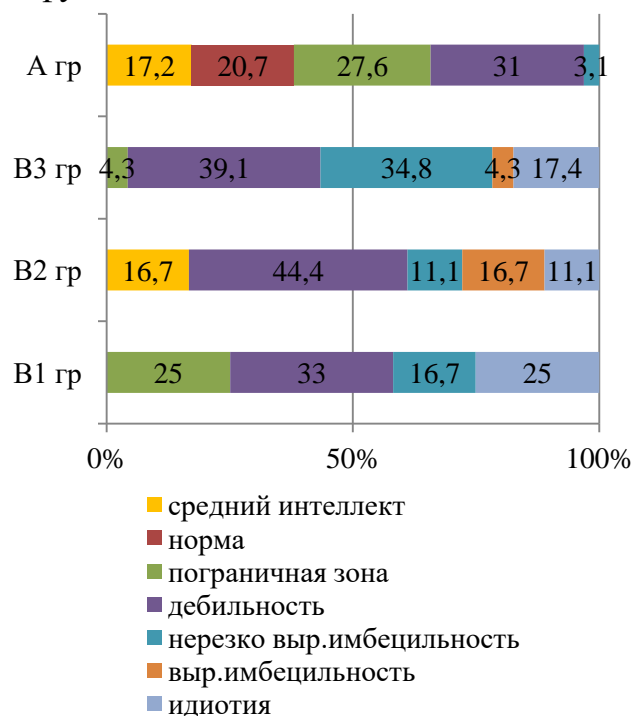


Рис.2. Степени интеллекта у пациентов согласно шкале Векслера (%).

У детей групп исследования выявлено снижение показателей по субтесту «Словарный запас», что свидетельствует о «бедном» словарном запасе и недостаточное развитие речи, в большей степени по типу смешанной а- или дислалии у детей с инициацией приступов до 3х лет, и по типу сенсомоторной афазии у детей с дебютом эпилептических приступов в

возрасте старше 3х лет. Незначительно лучшие показатели по субтесту «Кубики Кооса» у детей с началом приступов старше 3х лет свидетельствует о возможности интеллектуального потенциала, и наличии некоторых аналитико-синтетических возможностей развивающегося мозга. Эти данные позволяют сделать вывод, что характер снижения когнитивных функций более диффузен, то есть отсутствует выраженный, по сравнению с более старшей возрастной категорией, синдром эпилептического очага. Что проявляется снижением слухоречевой памяти, сужением объема внимания, зрительно-конструктивными нарушениями, нарушением счета и арифметических операций.

В пятой главе «Иммуно-биохимические аспекты симптоматической эпилепсии» представлены результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов и нейронспецифического белка (НСЕ). Среди широкого спектра исследований при данных заболеваниях приоритетными могут быть исследования цитокинового профиля с оценкой баланса про- и противовоспалительных цитокинов, причем, важно не просто измерять сывороточное содержание цитокинов, а важным является оценка их продуктивной активности. Это дает возможность оценить потенциальную способность организма к развитию и прогрессированию заболевания, т.е. может являться неким прогностическим критерием течения иммунопатологического процесса.

Нами изучены и проанализированы уровень цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2 и ИЛ-6 у 98 детей групп исследования (таб.2).

**Таблица 2.**

**Анализ спонтанной и индуцированной продукции основных цитокинов иммунной системы у детей с СЭ**

	Контроль n=8	Микроструктурная эпилепсия n=21	Макроструктурная эпилепсия		
			В1 группа n=25	В2 группа n=27	В3 группа n=25
Спонт. ИЛ-2	17,22 $\pm$ 0,85	<b>10,2<math>\pm</math>0,9*</b>	<b>11,5<math>\pm</math>0,86*</b>	<b>10,1<math>\pm</math>0,56*</b>	<b>10,6<math>\pm</math>0,9*</b>
Инд. ИЛ-2	24,4 $\pm$ 2,65	<b>14,6<math>\pm</math>1,4***</b>	<b>15,25<math>\pm</math>1,44**</b>	<b>15,9<math>\pm</math>1,36***</b>	<b>15,18<math>\pm</math>1,68***</b>
Спонт.ИЛ-6	14,48 $\pm$ 4,39	15,8 $\pm$ 3,3	20,76 $\pm$ 3,78	<b>29,6<math>\pm</math>4,4***</b>	16,9 $\pm$ 3,15
Инд. ИЛ-6	195,25 $\pm$ 0,58	<b>144,8<math>\pm</math>8,57*</b>	<b>146,7<math>\pm</math>7,15*</b>	<b>140,8<math>\pm</math>5,8*</b>	<b>161,6<math>\pm</math>6,1*</b>
Спонт.ИЛ-1 $\beta$	20,17 $\pm$ 9,25	5,56 $\pm$ 0,9	8,59 $\pm$ 1,77	4,8 $\pm$ 0,47!!	4,2 $\pm$ 0,2!!
Инд. ИЛ-1 $\beta$	69,02 $\pm$ 10,2	51,08 $\pm$ 4,6!	<b>38,1<math>\pm</math>3,16***</b>	45,5 $\pm$ 3,3	58,5 $\pm$ 4,1!^
ФНО- $\alpha$	25,8 $\pm$ 5,6	21,8 $\pm$ 4,2	25,1 $\pm$ 3,85	28,6 $\pm$ 4,5	22,3 $\pm$ 3,7

Примечание: уровень значимости по отношению к контролю \*- P $\leq$ 0,001; \*\* - P $\leq$ 0,005; \*\*\* - P $\leq$ 0,05; уровень значимости по отношению к 1 группе: !- P $\leq$ 0,001; !!- P $\leq$ 0,05; !!; уровень значимости по отношению к 2 группе: ^- P $\leq$ 0,05.

Спонтанная продукция ИЛ-1 $\beta$  была снижена не достоверно во всех группах по сравнению с контрольными значениями. Анализ индуцированной продукции ИЛ-1 $\beta$  выявил достоверно сниженную продукцию *in vitro* ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с последствиями воспалительного заболевания головного мозга, что свидетельствует об истощении потенциальных запасов врожденного

иммунитета, что в свою очередь может проявляться функциональной несостоятельностью иммунного ответа ( $P=0,019$ ). В остальных группах пациентов сниженная спонтанная продукция ИЛ-1 $\beta$  была недостоверной.

Анализ результатов ИЛ-2 у детей с различными неврологическими заболеваниями показал, что спонтанная и индуцированная продукция ИЛ-2 во всех группах детей была достоверно снижена в сравнении с контрольными данными. Учитывая вышесказанное, следует отметить, что низкие значения ИЛ-2 в спонтанной и индуцированной продукции доказывают иммунодефицит в специфическом звене иммунитета, который выражается подавлением Т-клеточного иммунитета. Далее проанализированы значения ФНО- $\alpha$ , которые показали, что спонтанная продукция его была недостоверно снижена во всех группах исследования по отношению к контролю.

Достоверное повышение содержания спонтанного ИЛ-6 отмечено у детей с последствиями ПППЦНС ( $P=0,024$ ), что также свидетельствовало о наличии выраженного повреждения ткани мозга.

Нами проведен анализ содержания НСЕ в крови у детей групп исследования, результаты исследований показали, что содержание в крови НСЕ было достоверно повышено во всех группах исследования, и превышало контрольные показатели в минимум 3 раза. Наибольшее содержание в крови НСЕ определено у пациентов с последствиями нейроинфекций, что составило  $89,68 \pm 31,99$  нг/л ( $p=0,027$ ). В группе детей с ПППЦНС эти показатели превысили контрольные значения в 4 раза и составили  $41,47 \pm 6,46$  нг/л ( $p=0,000$ ). У пациентов с микроструктурной эпилепсией этот показатель составил  $41,1 \pm 7,48$  нг/л ( $p=0,004$ ). Наименьшее значение данного показателя –  $32,01 \pm 2,97$  нг/л ( $p=0,000$ ) выявлено у пациентов с ПОНМК. Статистический анализ зависимости уровня НСЕ от тяжести и частоты припадков, длительности заболевания достоверных различий не показало.

**Таблица 3.**

**Содержание НСЕ в сыворотке у пациентов групп исследования.**

Группы исследования	M	m	t, U, P
Контроль n=8	11,77	0,46	
Микроструктурная эпилепсия n=11	41,1	7,48	t=3,3; p=0,004; U=0,000; P=0,000
1 группа n=17	89,68	31,99	t=2,4; p=0,027; U=0,000; P=0,000
2 группа n=20	41,47	6,46	t=4,58; p=0,000; U=0,000; P=0,000
3 группа n=15	33,5	3,1	t=4,97; p=0,000; U=0,000; P=0,000

Более высокое содержание НСЕ в крови у пациентов с последствиями нейроинфекций, относительно других групп исследования, подтверждает то что, данный внутриклеточный фермент появляется в периферической крови как при повреждении нейрона, так и ГЭБ.

В шестой главе «**Результаты терапии пациентов с симптоматической эпилепсией**» представлены результаты лечения СЭ.

Нами проанализирована применявшаяся антиэпилептическая терапия у пациентов ретроспективной и проспективной группы.

Следует отметить, что в генеральной выборке были нарушены принципы рациональной фармакотерапии – доза препарата была недостаточна (138; 43%), нарушен режим приема препарата (137; 42,7%), был неправильно подобран препарат согласно типам припадков (43; 13,4%) ( $P=0,000$ ).

Была произведена замена АЭП 40 (9,7%) пациентам, добавлен 2й препарат 23 (5,5%) пациентам, 11 (2,7%) пациентов переведены на монотерапию другим препаратом в среднетерапевтических дозах, и 56 (13,5%) пациентам, не получавшим ранее АЭП, введена вальпроевая кислота, и 1(0,2%) пациенту сочетание вальпроевой кислоты и левитирацетама. Остальным пациентам, не показавшим положительную динамику в терапии откорректирована доза препарата. До коррекции и назначения АЭП в выборке припадки не наблюдались у 66 (17,1%) пациентов, урежение припадков от 50 до 70% у 247 (63,8%) пациентов и эффекта не отмечалось у 74 (19,1%) пациентов. После коррекции дозы и антиэпилептического препарата согласно типам припадков, ремиссия отмечена у 142 (34,3%), урежение припадков у 264 (63,7%) пациентов и отсутствие эффекта у 8 (1,9%) пациентов. Эффективность терапии в сравнении с исходными данными была достоверной ( $Z=11,2$ ;  $P=0,000$ ).

Для определения прогностических критериев эффективности терапии нами проведен анализ 198 детей проспективной группы и 126 детей ретроспективной группы, получающих антиэпилептические препараты более чем 1 год. Данная выборка была распределена на 2 группы: 1 группа – 119 (36,7%) детей в стадии клинической ремиссии, 2 группа – 205 (63,3%) детей с сохраняющимися эпилептическими припадками на фоне фармакотерапии. Анализ возрастных данных указал на более поздний возраст инициации приступов у детей 1 группы ( $34,03 \pm 3,6$  мес.) по отношению к 2 группе ( $17,4 \pm 1,6$  мес.) ( $p=0,000$ ). Длительность заболевания составила, соответственно,  $62,2 \pm 3,6$  мес. и  $57,7 \pm 2,7$  мес. ( $p=0,3$ ). Из числа перинатальных факторов риска имело достоверное значение нарушение сроков вынашивания плода ( $p=0,004$ ). В клинической картине достоверное значение имело наличие симптомов пирамидной недостаточности, особенно, грубых тетрапарезов, что составило 22 (18,5%) и 123 (60%) случаев в группах, соответственно ( $p=0,000$ ). Имели значение типы эпилептических припадков в дебюте эпилепсии. Прогноз был более благоприятным при инициации заболевания генерализованными тоническими, тонико-клоническими и клоническими, парциальными припадками. У пациентов с миоклоническими и полиморфными, атоническими припадками и сложными парциальными припадками со вторичной генерализацией эффективность терапии была несколько ниже ( $P=0,018$ ). Влияние частоты припадков на эффективность терапии в наших исследованиях были недостоверными ( $p=0,5$ ). Наличие патологических изменений на МРТ головного мозга не имело достоверных значений ( $P=0,7$ ), но на МРТ картине головного мозга

отмечались более грубые поражения в виде мультикистозных изменений, поражений базальных ядер, склероза гиппокампа, а также, аномалий развития головного мозга. Характер изменений на электроэнцефалограмме также является прогностическим признаком эффективности терапии ( $p=0,000$ ).

Неблагоприятным считались наличие на фоновой ЭЭГ грубых диффузных изменений БЭА головного мозга ( $p=0,03$ ), мультифокальных эпилептиформных изменений ( $P < 0,01$ ), наличие феномена вторичной билатеральной синхронизации ( $P < 0,03$ ).

**Таблица 4.**

**Критерии, влияющие на эффективность терапии  
симптоматической эпилепсии**

<b>Критерии</b>	<b>1 группа n=119</b>	<b>2 группа n=205</b>	<b>P,Z</b>
Возраст дебюта эпилепсии (мес.)	34,03±3,6мес.	17,4±1,6мес	0,000
Продолжительность заболевания (мес.)	62,2±3,6 мес.	57,7±2,7мес	0,3
Отставание в психомоторном развитии по Денверу (n=129)	32 (26,8%)	97 (47,3%)	0,036
Характер припадков: -генерализованные клонико-тонические припадки -генерализованные миоклонии; -полиморфные припадки; - атипичные абсансы	42 (35,3%) 1 (0,8%) 8 (6,7%) 2 (1,7%)	39 (19%) 25 (12,2%) 25 (12,2%) 10 (4,9%)	0,01
Наличие эпистатуса	1 (0,8%)	13 (6,3%)	0,019
Наличие серийных припадков	7 (5,9%)	39 (19%)	0,001
Наличие симптомов пирамидной недостаточности	109 (91,5)	204 (93,1%)	0,000
Патологические изменения на МРТ головного мозга	39 (92,8%)	76 (93,8%)	0,7
Наличие изменений на ЭЭГ: -грубые диффузные изменения БЭА головного мозга; -феномен вторичной билатеральной синхронизации; -мультифокальные эпилептиформные нарушения; - генерализованные комплексы «пик-волна» частотой 3-6Гц	1 (0,8%) 1 (0,8%)	6 (2,9%) 10 (4,9%) 23 (11,2%) 5 (2,4%)	0,03

Подбор АЭП по типу припадков, откорректированная доза до средних и высоких терапевтических доз, при необходимости добавление второго



АЭП способствовало прекращению эпилептических припадков в 86 (26,5%) случаев, уменьшению частоты эпилептических припадков более чем на 50% у 79 (24,4%) пациентов, уменьшение частоты припадков менее чем на 50% отмечено у 37 (11,4%) пациентов. При этом в монотерапии ремиссии удалось добиться в 168 (51,8%) случаях, урежения припадков более чем на 50% в 90 (27,8%) случаях, и менее чем на 50% в 4 (1,2%) случаях. В дуотерапии данные показатели составили соответственно 40 (12,3%), 18 (5,6%), 4 (1,2%).

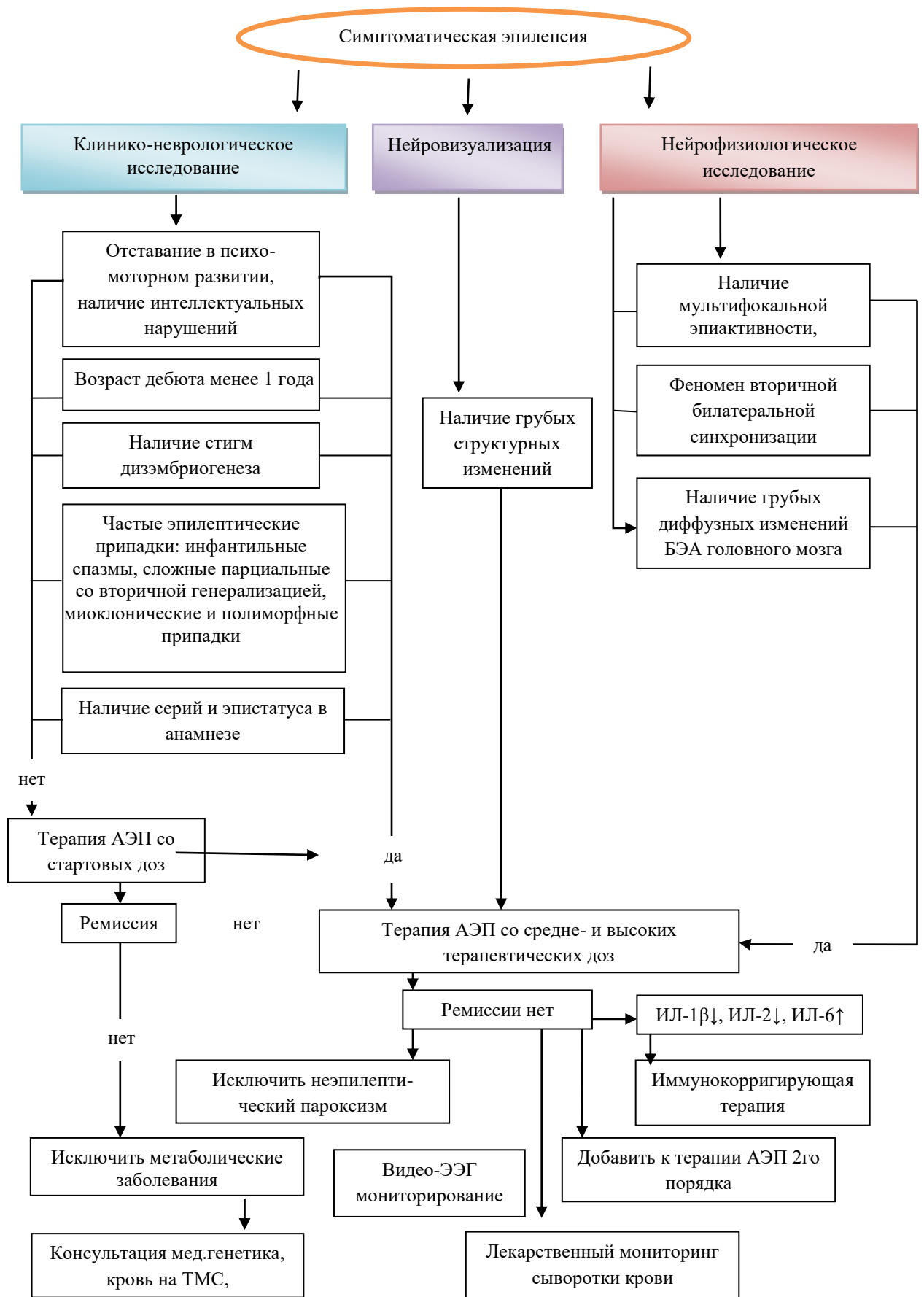


Рис. 3. Алгоритм менеджмента симптоматической эпилепсии

Наиболее эффективными в наших исследованиях были препараты вальпроевой кислоты в средне- и высокотерапевтических дозах, а также сочетание вальпроевой кислоты и левитирацетама, введение комбинации данных препаратов способствовало уменьшению иктальных событий в среднем на 79,4% в (81,9%) случаях.

Нами также проанализированы причины срыва ремиссии эпилептических припадков у 74 пациентов на фоне рациональной фармакотерапии. Из них, 46 (62,2%) пациентов получали лечение от 3х до 5 лет, 28 (37,8%) пациента более 5 лет.

В подавляющем числе исследований процент больных с 1-2-летней ремиссией оказывался, несомненно, выше, чем с 4-6-летней (Guerrini R. Et al., 2002). Это, прежде всего, связано с погрешностями в лечении — преждевременное снижение дозы и отмена АЭП, что часто приводит к рецидивам припадков. Следует отметить, что у преобладающего большинства 53 (71,6%) пациентов определяли клиническую ремиссию, при сохранной на ЭЭГ эпилептической активности. Электро-клиническая ремиссия определена у 21 (28,4%). Анализ распределения детей по возрасту показал преобладание рецидива в возрасте «4-7лет» и «8-14лет», соответственно, 36% и 30% ( $\chi^2=26,9$ ;  $p=0,000$ ,  $r=0,53$   $p=0,000$ ). Удельный вес пациентов с атоническими (44,4%), полиморфными (8,2%), миоклоническими припадками (11,1%), а также сложными парциальными припадками с вторичной генерализацией (16%) относительно первоначальных значений был высок. У 69 (93,2%) пациентов с рецидивом были признаки пирамидной недостаточности различной степени тяжести.

На электроэнцефалограмме у пациентов с рецидивами выявляли генерализованную эпилептическую активность (20; 46,5%), фокальную эпилептическую активность с вторичной генерализацией (14; 32,6%), мультифокальную эпилептическую активность (3; 6,9%) и билатеральную синхронную эпилептическую активность (5; 11,6%). У пациентов со срывом ремиссии преобладало отставание в психомоторном развитии в первые 3 года жизни 8 (72,7%) и 22 (95,6%), соответственно в группе с рецидивом и без. Следует отметить, статистически данные были недостоверны, но в то же время отмечалась тенденция к достоверности, что требует расширения выборки, и более длительных исследований.

Причиной рецидива эпилептических припадков стали быстрая отмена АЭП (19; 25,7%), нарушение режима приема АЭП (28; 37,8%), присоединение инфекционных или соматических заболеваний (19; 25,7%), замена АЭП (3; 4,1%), препубертатный период (3; 4,1%), повторные заболевания нервной системы (2; 2,7%) ( $\chi^2=49,9$ ;  $df=5$ ,  $p=0,000$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В структуре эпилептических синдромов превалирует симптоматическая эпилепсия у детей (877; 70%), идиопатические формы эпилепсии встречаются реже (156; 13%). Установлено преобладание генерализованных припадков (716; 57,37%) по отношению к припадкам с фокальным началом (419; 33,6%).
2. Факторами риска возникновения СЭ в группе детей с микроструктурной эпилепсией являются: анемия у матерей во время беременности ( $P < 0.005$ ), токсикозы беременных 1й и 2й половины беременности ( $P < 0.01$ ), патология родовой деятельности в виде затяжных или стремительных родов, использование акушерских пособий и стимуляции родовой деятельности ( $P < 0.001$ ), нарушение сроков вынашивания плода в виде досрочных родов ( $P < 0.002$ ), а также натальные церебральные ишемии ( $P < 0.01$ ).
3. В группе детей с микроструктурной эпилепсией превалируют дети с генерализованными формами эпилепсии (53; 80,3%), парциальные формы эпилепсии отмечены у детей старше 4х лет. В клинической картине макроструктурной эпилепсии превалируют генерализованные формы эпилепсии (199; 92,5%), в частности, полиморфные припадки (39; 18,1%), обусловленные многоочаговым и диффузным поражением головного мозга.
4. В патогенезе симптоматической эпилепсии у детей прослеживается достоверное угнетение продукции митоген индуцированного ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с последствиями воспалительных заболеваний головного мозга ( $P < 0,05$ ), что свидетельствует о развитии иммунодефицитного состояния. Достоверное ( $P < 0,05-0,005$ ) снижение продукции ИЛ-2 у всех детей групп исследования подтверждает истощение адаптивного иммунитета, что является доказательством того, что в генезе эпилепсии немаловажную роль играет аутоиммунный процесс. Достоверное повышение ( $P < 0,05$ ) уровня ИЛ-6 у пациентов с ПППЦНС, свидетельствует о перенесенной асфиксии. Достоверное ( $P < 0,005-0,000$ ) снижение митоген индуцированной продукции ИЛ-6 во всех группах исследования, доказывает наличие процесса продолженного окислительного стресса.
5. Уровень НСЕ в крови у пациентов с симптоматической эпилепсией достоверно повышен ( $P < 0,02-0,000$ ) относительно контроля, уровень НСЕ прямо коррелировал с частотой припадков.
6. Степень задержки психомоторного развития прямо коррелирует с тяжестью эпилептических припадков, оцененной согласно NHS3 и ECHES (  $P < 0,000-0,003$ ) шкалам, и частотой судорожных припадков ( $P < 0,05-0,000$ ). Более выраженные интеллектуальные расстройства отмечены у пациентов с полиморфными судорожными припадками и инфантильными спазмами ( $P < 0,001$ ).

7. Прогноз положительного отзыва на проводимую рациональную антиэпилептическую терапию связан с более поздним началом эпилептических припадков, нормальными темпами психомоторного развития на первом году жизни, отсутствием патологических изменений при нейровизуализации, отсутствием на электроэнцефалограмме феномена вторичной билатеральной синхронизации, мультифокальных изменений, грубых диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга, а также отсутствием типичных генерализованных эпилептических разрядов частотой 3-4Гц.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019. Tib.31.01 ON AWARDING OF  
ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT INSTITUTE OF  
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**KHALILOVA ALIE EMIRASANOVNA**

**CLINICAL-IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF  
SYMPTOMATIC EPILEPSY IN CHILDREN, AND ISSUES OF  
OPTIMIZATION OF THERAPY**

**14.00.13 – Neurology**

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

**TASHKENT – 2020**

**The theme of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number №2017.2.DSc/Tib159**

The doctoral (DSc) dissertation has been prepared at the Tashkent pediatric medical institute

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English (resume)) languages on the website of Scientific Council ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) and Informational and Educational portal of “Ziyonet” ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific consultant:**

**Madjidova Yakutkhon Nabiyevna**  
Doctor of medical sciences, Professor Head

**Official opponents:**

**Chutko Leonid Semenovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Shamansurov Shaanvar Shamuradovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Kilichev Ibodulla Abdullaevich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:**

**International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yasavi (Kazakhstan)**

The defense will take place "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2020 \_\_\_ at \_\_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council 16.07.2013.Tib.19.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 100007, Uzbekistan, Tashkent, street Parkent, 51. Phone/fax: (+99871) 2681744), e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz))

The doctoral dissertation can be reviewed at the Information-resource centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (is registered under № \_\_\_) (Tashkent, street Parkent, 51. Phone/fax: (+99871) 2681744).

Abstract of dissertation sent out on "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2020 year.  
(Registry record №. \_\_\_ dated « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020y)

**Kh.A. Akilov**

Chairman of the scientific council for the award of degrees, doctor of medical sciences, professor

**N.N. Ubaydullayeva**

Scientific secretary of the scientific council for the award of academic degrees, doctor of medical sciences, docent

**B.G. Gafurov**

Chairman of the scientific seminar of the scientific council for the awarding of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of a doctoral dissertation)

**The aim of the research** is to identify the features of clinical, neuroimmunological, biochemical and neurophysiological disorders in children with symptomatic epilepsy and develop an algorithm for diagnosis and treatment.

**The object of the study.** The dynamic study of 281 patients aged 3 months to 18 years, and a retrospective analysis of the data of 133 patients aged 1 to 18 years and 20 patients constituted the control group.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

- the frequency and structure of symptomatic epilepsy depend on its etiological factors, clinical features and course;
- neuroimmunological features of symptomatic epilepsy in children were first assessed depending on the profile of the cytokines IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 and tumor necrosis factor;
- a decrease in the regulatory cytokine IL-2 was determined, which in turn indicates the development of an autoimmune process, which affects the formation of stable epileptogenesis and pharmacoresistance;
- the correlation of cognitive changes with the frequency, severity and types of epileptic seizures was revealed in the group of children with developmental disorders and microstructural epilepsy;
- a direct correlation was established between the level of the biochemical parameter (NCE), responsible for nonspecific inflammation in children with symptomatic epilepsy, and the frequency of epileptic seizures;
- the sequence of diagnosis and treatment of symptomatic epilepsy in children has been optimized.

**Implementation of the research results.** The obtained scientific results on the diagnosis and optimization of therapy for symptomatic epilepsy in children based on guidelines:

"Therapeutic and diagnostic optimal period for paroxysmal conditions" (conclusion of the Ministry of Health 8n-d / 181 of July 22, 2019). This methodological recommendation made it possible to use the tactics of treating paroxysmal conditions, to reduce the frequency and severity of seizures, to prolong remissions;

"Optimization of the treatment of symptomatic epilepsy in children" (conclusion of the Ministry of Health 8n-d / 181 of July 22, 2019) This methodological recommendation allows to optimize the tactics of treatment of paroxysmal conditions, to reduce the frequency and severity of seizures, to prolong the period of remission;

Scientific results on improving the diagnosis and treatment of symptomatic epilepsy are introduced into the healthcare system, including the practice of multidisciplinary medical centers in Bukhara, Namangan and Kashkadarya regions, as well as in the practice of the Medlook medical center. (conclusion of the Ministry of Health 8n-z / 160 dated November 25, 2020). The introduction of the research results into clinical practice makes it possible to improve and



accelerate the diagnosis of the efficacy of epilepsy, to increase therapy through a differentiated method for improving diagnostic and personalized therapy.

**The structure and scope of the thesis.** Structure of the thesis consists of an introduction, six chapters, conclusions, references. The volume of the dissertation is 200 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Халилова А.Э., Шарипова Н.Р., Свистунова О.В., Файзуллаев Б.Ф. Фармакорезистентные эпилепсии у детей в структуре эпилептических синдромов // Неврология. – Ташкент, 2010. – №4. – С. 46-48 (14.00.00; №4)
2. Маджидова Ё.Н., Халилова А.Э., Шарипова Н.Р. Особенности терапии симптоматической эпилепсии препаратами нового поколения// Неврология. – Ташкент, 2014. – №1(59). – С. 38-40 (14.00.00; №4)
3. Халилова А.Э., Маджидова Ё.Н., Шарипова Н.Р. Выявление факторов риска симптоматической эпилепсии при вторичных энцефалитах//Научно-практический журнал Эпилепсия и пароксизмальные состояния, - Москва, - Том 6, -№4, - 2014г, -С.50-54 (14.00.00; №153)
4. Халилова А.Э., Маджидова Ё.Н. Эпилепсия у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения//Научно-практический журнал Эпилепсия и пароксизмальные состояния, - Москва, -Том 8, -№4, - 2016г, - С.34-38 (14.00.00; №153)
5. Khalilova A.E., MajidovaYo.N., Ismailova A.A. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy//International Journal of Biomedicine. – New York 11219, USA, 2017. – №7(4). – P. 282-285. Global IF - 0,654.
6. Маджидова Ё.Н., Халилова А.Э., Хамидова Н.А.,Азимова Н.А., Темирова М.К., Арипова М.Х.Клинико-патогенетические особенности и прогноз фармакорезистентной эпилепсии у детей//Неврология. – Ташкент, 2017. – №4. – С. 57-60 (14.00.00; №4)
7. Халилова А.Э., Маджидова Ё.Н. Влияние препарата Цитофлавин на исход артериального ишемического инсульта у детей// Антибиотики и химиотерапия. – Москва. -Том 65, - №1-2, - 2020г. - С.38-43 (IF РИНЦ-0,559)
8. MajidovaYo.N., Khalilova A.E., Sadikova G.K., Abdullaeva V.K.,Hamidova N.A., Muhitdinova M.I.Profile of pro-inflammatory interleukins in symptomatic epilepsy of various etiologies// International Journal of Pharmaceutical Research, Jan-Mar 2020/Vol 12/ Issue 1, -P.1292-1298.
9. Халилова А.Э. Оценка эффективности дуотерапии эпилептических синдромов вальпроатов и леветирацетама в динамическом наблюдении изменений ЭЭГ// Неврология. – Ташкент, 2020. – №2. (14.00.00; №4)
10. Халилова А.Э. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе структурной эпилепсии у детей// Журнал биомедицины и практики – Ташкент, 2020 - №4, выпуск 5, С. 150-159 (14.00.00; №24)

## II бўлим (II часть; II part)

11. Khalilova A.E., Sadikova G.K., Sharipova N.R. Convulsive conditions in children with consequences of meningocephalitis. European journal of neurology, abstracts of the 12<sup>th</sup> Congress of the EFNS, Madrid, Spain, August 23-26, -2008., - P. 202.

12. Садыкова Г.К., Халилова А.Э., Шарипова Н.Р. Судорожные состояния у детей с последствиями менингоэнцефалитов//Неврология.- №3-4.- 2008. Материалы IV съезда неврологов Узбекистана, -С.168.

13. Халилова А.Э., Туляганова Н.М. Опыт применения препарата топамакс на стационарном этапе лечения эпилепсии у детей// XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва. – 2010. –С. 475.

14. Халилова А.Э., Шарипова Н.Р. Опыт применения препарата депакин-хроносфера у детей с фармакорезистентной эпилепсией//XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва. – 2011. –С. 355.

15. Садыкова Г.К., Халилова А.Э., Шарипова Н.Р. Факторы, определяющие эпилептогенез при менингоэнцефалитах//Неврология. - №3-4.- 2012. -С.196.

16. Садыкова Г.К., Халилова А.Э., Шарипова Н.Р. Этиологическая структура симптоматической эпилепсии у детей//Неврология. - №2.- 2013. - С.89.

17. Khalilova A.E., Sadikova G.K., Sharipova N.R. Predetermining risk factors for development of epilepsy in children with encephalitis//Journal of the neurological sciences # 333 (2013). –p. e4-e5.

18. Халилова А.Э. Миоклонически-астатическая эпилепсия (синдром Дузе): случай из практики// Неврология. - №1 (57). - 2014. -С.61.

19. Маджидова Ё.Н., Халилова А.Э., Мамбеткаримова М.С. Взаимосвязь эпилепсии у беременных и клинико-неврологических показателей у их новорожденных//Неврология. - №2 (58). - 2014. -С.93.

20. Khalilova A.E., Sharipova N.R. Modern aspects of therapy symptomatic epilepsy efficiency and safety//Abstracts of the joint congress of European Neurology. -May, -2014, -Istanbul, - PP 3157.

21. Халилова А.Э., Маджидова Ё.Н. Клиническая и нейрофизиологическая характеристика симптоматической эпилепсии у детей//Кайшибаевские чтения: Актуальные проблемы неврологии: материалы IV научно-практической конференции с международным участием. – Алматы, 2014. – С. 108-110.

22. Маджидова Ё.Н., Халилова А.Э. Симптоматическая эпилепсия у детей: особенности фармакотерапии при фармакорезистентности// Доклад на V международном форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния». /г.Ялта, Крым. 2-3 октября, 2014г.

23. Халилова А.Э. Цитокиновый профиль у больных симптоматической эпилепсией как маркер формирования фармакорезистентности//Научно-

практическая конференция неврологов. XX Всероссийская конференция. Нейроиммунология. Рассеянный склероз. Г. Санкт-Петербург. Том XII, -№1-2, -2015г. –С. 101-102.

24. Маджидова Ё.Н., Халилова А.Э., Темирова М.К. Постинсультная эпилепсия у детей// Международный научно-практический журнал «Тибваилим». – Баку, Азербайжан. – 2016йил, -№3 (5). –С. 40-43.

25. Маджидова Ё.Н., Халилова А.Э. Клиническая и нейровизуализационная характеристика симптоматической эпилепсии у детей// Конференция. Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов конференции: / Под редакцией: проф. Незнанова Н.Г., проф. Михайлова В.А. СПб.: 2015. –С.196-198.

26. Халилова А.Э. Симптоматическая эпилепсия у детей с инсультом//VI Балтийский конгресс по детской неврологии. Сборник тезисов. Г. Санкт-Петербург, -2016. –С. 375-376.

27. Халилова А.Э., Маджидова Ё.Н. Лечебно-диагностический алгоритм выявления пароксизмальных состояний: методические рекомендации. – Ташкент, 2019. –с.19.

28. Халилова А.Э., Маджидова Ё.Н. Оптимизация лечения симптоматической эпилепсии у детей: методические рекомендации. – Ташкент, 2019. –с.20.

Автореферат «Козлова О.А.» журнали таҳририяида таҳрирдан ўтказилиб,  
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 231.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.  
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.