

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НАБИЕВА НОЗИМА АБДУРАҲИМОВНА

**БОЛАЛАР МИЯ ФАЛАЖЛИГИДА СИМПТОМАТИК ЭПИЛЕПСИЯ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.13 – Неврология

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

БУХОРО – 2023

УЎК: 616.831-009.11+616.853-036.82

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Набиева Нозима Абдурахимовна

Болалар мия фалажлигида симптоматик эпилепсия ривожланишининг клиник
молекуляр-генетик жиҳатлари ва реабилитациясини оптималлаштириш 3

Набиева Нозима Абдурахимовна

Клинические молекулярно-генетические аспекты развития
симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе и
оптимизация реабилитации 27

Nabiyeva Nozima Abdurahimovna

Clinical molecular genetic aspects of the development of symptomatic epilepsy in
infantile cerebral palsy and optimization of rehabilitation 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 54

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НАБИЕВА НОЗИМА АБДУРАҲИМОВНА

**БОЛАЛАР МИЯ ФАЛАЖЛИГИДА СИМПТОМАТИК ЭПИЛЕПСИЯ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.13 – Неврология

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

БУХОРО – 2023

Фалсафа доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2022.1. PhD/Tib2474 рақам билан руйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tipme.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим тармоғида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Садикова Гулчехра Қобуловна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Джурабекова Азиза Тахировна

Раимова Малика Муҳаммеджановна

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

**Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети
(Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 1 уй. Тел/факс: (+998 65) 223-00-50), Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru.

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтида Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақами билан руйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 1 уй. Тел/факс: (+998 65) 223-00-50).

Диссертация автореферати 2023 йил «_____» _____ да тарқатилди.

(2023 йил «_____» _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

Д.Т.Ходжиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

Н.Ш.Ахмедова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

Г.А.Ихтиярова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Болалар мия фалажлиги (БМФ) – бу нерв тизимининг ривожланишининг бузилиши бўлиб, мушак тонуси, ҳаракатлар ва мотор кўникмаларидаги аномалиялар билан тавсифланади. Касаллик ривожланаётган миянинг шикастланиши билан боғлиқ бўлиб, у билан 500 та янги туғилган чақалоқдан тахминан 1 нафари касалланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) БМФ ни болалар ногиронлигининг энг кенг тарқалган сабаби деб тан олган ва унинг бутун дунё бўйича тарқалиши 17 миллион киши чегарасидан ошади¹. Симптоматик эпилепсия (СЭ) болалар ва катталарда 15-94% ҳолатларда БМФ нинг клиник кечишини ёмонлаштирадиган жиддий асорат бўлиб ҳисобланади. Бунда эпилепсиядан тўсатдан ўлим хавфини ошади².

Жаҳонда БМФни, унинг клиник-неврологик жиҳатларини ўрганиш, ташхислашнинг янги усуллари излаш ва даволаш натижаларини яхшилаш, касалликни эрта аниқлаш, СЭ нинг хавф частотаси ва патогенетик сабабларини аниқлаш, СЭ ривожланиши, БМФ билан касалланган беморларнинг психик ва интеллектуал ривожланиши функцияларида эпилептик жараённинг ролини аниқлаш устувор йўналиш сифатида мақсадли равишда олиб борилмоқда. Тадқиқотчилар ушбу патологияларнинг қўшилиб келишининг нейрофизиологик ва молекуляр-генетик маркёрларини аниқлашган. Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатганки, замонавий молекуляр - генетик усуллар БМФ да СЭ ташхислаш ва кечиш оғирлигини башоратлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизими болаларда асаб тизимининг перинатал патологиясини эрта аниқлаш ва асоратлар частотасини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни амалиётга жорий қилмоқда. 2022-2027 йилларда БМФ бўлган беморларга, уларнинг тўлақонли ҳаёт фаолиятини таъминлаш масалаларини ўз ичига олган тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш дастури ишлаб чиқилган. Шунинг учун эпилептик жараённинг наслийлиги масалаларини аниқлаш ва БМФда даволашнинг замонавий усуллари ишлаб чиқиш илмий тадқиқотларнинг долзарб йўналишлари ҳисобланади. Ушбу беморларнинг адекват реабилитацияси ва ижтимоий мослашуви кўп жиҳатдан барча мавжуд бузилишларни ўз вақтида ташхислаш ва ҳар томонлама тўғри даволашга боғлиқ.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017 - 2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада

¹Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti veb-sayti, Jeneva: Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti. URL: <http://who.int/whr/2014/en/statistics.htm> dan mavjud.

²SUDEN (epilepsiyada to'satdan kutilmagan o'lim).

ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги, 2014 йил 1 августдаги ПҚ-2221-сон «2014-2018 йилларда Ўзбекистонда аҳолининг репродуктив саломатлигини янада мустаҳкамлаш, оналар, болалар ва ўсмирлар соғлиғини муҳофаза қилиш борасидаги давлат дастури тўғрисида»³ ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. БМФда эпилептик жараённинг патогенези, ташҳисоти ва даволаш бўйича илмий тадқиқотлар дунёнинг кўплаб мамлакатларидаги етакчи тиббий илмий марказлари ва олий ўқув юртларида олиб борилмоқда.

Эпилептик жараённинг ривожланиш механизмларини аниқлаш, эрта ташҳис қўйиш, БМФни даволаш ва олдини олиш усулларини оптималлаштириш масалалари доимий равишда тадқиқотчи тиббиёт ходимларининг диққат марказида. Европа мамлакатларида эпидемиологик маълумотларни тўплашда “Европада БМФ эпидкузатуви” (1998) (SCPE) жуда катта вазифани бажарди. Ушбу ташкилот турли Европа марказларидаги касал болаларнинг регистрларини аниқлади. SCPE ҳозирда Европанинг 20 та давлатида 25 та амал қилаётган марказга эга (Paravasileiou A., Petra M., 2020).

Сўнгги йилларда ушбу патологияга индивидуумнинг ирсий мойиллиги ҳақида кўпроқ мунозаралар мавжуд. БМФ ва эпилепсия ҳолатларининг асосий қисмининг генетик этиологиясини аниқлашда эришилган ютуқларни ҳисобга олган ҳолда, этиологик тадқиқотда унинг геном текширувини кўриб чиқиш мақсадга мувофиқдир. Олимлар тобора кўпроқ БМФ ташҳисоти учун унифицирланган тузилишга асосланган фундаментал клиник тамойилларни сақлаб, геном тиббиётни ўз ичига олган янги ёндашувларни кўрсатишмоқда (Холин А.А., Заваденко Н.Н., 2019, Ғафуров Б.Ғ., Артикова М.А., 2019, Г.К.Содиқова, 2020, Мажидова Ё.Н., 2021, Гассан М.В., Сединина А.С., 2022).

Аммо касалликнинг аутосом-рецессив ва доминант наслий турларининг ирсий гетерогенлиги, ҳали кам ўрганилган. БМФнинг X-боғланган шаклларида мавжудлиги ҳақида тахмин мавжуд. Шунингдек, ирсий метаболик эпилепсиялар муаммоси ҳам ўрганилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Ушбу диссертация иши Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтида (06.2022 PhD 147) “COVID 19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳоли саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташҳислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларини ишлаб чиқиш (2022–2026 йй.)” мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

³ 2017–2021-йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

Тадқиқотнинг мақсади: симптоматик эпилепсия билан кечувчи болалар мия фалажлигининг клиник, молекуляр-генетик хусусиятларини тансифлаш, башоратлаш тамойилларини ишлаб чиқиш ва реабилитациясини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болалар мия фалажлиги билан касалланган беморларда клиник-неврологик, уларнинг қариндошларида неврологик дефицит ва эпилепсия мавжудлигига клиник-анамнестик ва генеалогик текширувларни ўтказиш;

болалар мия фалажлиги бўлган беморларда симптоматик эпилепсиянинг нейробиологик маркёрларини аниқлаш;

фолат метаболизмининг полиморф генларини (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G)) таҳлил қилиш орқали болалар мия фалажлигининг турли хил вариантлари бўлган беморларда генетик гетерогенликни аниқлаш ва болалар мия фалажлиги ва симптоматик эпилепсия учун эҳтимолий номзод генларни аниқлаш;

болалар мия фалажлиги фонида симптоматик эпилепсияни даволаш ва реабилитация тактикасини оптималлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти. Тошкент шаҳар Республика болалар психоневрология шифохонасида даволанган 3-14 ёшли 255 нафар БМФ ташхисланган болани тиббий кўриқдан ўтказилган.

Тадқиқотнинг предмети: веноз қон зардоби

Тадқиқотнинг усуллари: Тадқиқотда клиник-инструментал, генеалогик, нейрофункционал, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

БМФ нинг спастик шаклларида эпилептик тутқаноқнинг тез-тез ва жуда тез-тез эшакллари учраши баҳоланиб, илк маротаби касалликнинг аутосом рецессив ва рецессив Х-боғланган ирсий турлари мавжудлиги исботланган;

БМФ бўлган беморларда патологик ЭЭГ, “шартли патологик” эпилептиформ фаоллик ва эпилепсиянинг наслийлик хусусиятлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик аниқланган;

мия фалажи бўлган болаларда фолат метаболизми генлари (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G) тақсимооти асосида БМФ нинг турли шаклларида генетик гетерогенлиги таҳлил қилинган;

илк маротаба СЭ сиз MTRR (A66G) ва СЭ MTHFR (C677T) ва MTRR (A66G) билан БМФ бўлган беморларда эпилепсия ривожланиш хавфини статистик жиҳатдан ишонарли даражада оширадиган номзод-генлар аниқланган;

“Леветирацетам” препарати билан БМФ фонида тутқаноқ хуружларини даволаш тактикаси оптималлаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

БМФнинг спастик шаклларида пароксизмал тутқаноқларнинг энг кўп учрайдиган шакллари сифатида кўриб чиқилиши лозимлиги тавсия этилган;

БМФ ва эпилепсиянинг аутосом рецессив ва рецессив Х-боғланган ирсий турларини генеалогик ўрганиш натижасида олинган маълумотлар генетик маслаҳат бериш амалиётига тадбиқ этилган;

фенотипик равишда СЭ сиз БМФ бўлган беморларда аниқланган шартли эпилептик фаоллик эпилепсияга айланиши эҳтимоли юқорилигини инобатга олиб, беморларнинг динамик мониторингини ўтказиб туриш тавсия этилган;

МТНFR (С677Т) ва МТRR (А66G) полиморф генларининг номақбул аллел ва генотипик вариантлари мустақил равишда БМФ ривожланиши билан ассоциирланиши мумкин. Ушбу патологиянинг ривожланишига йўл қўймаслик учун тадбирларни ўтказишда буни ҳисобга олиш муҳимлиги;

БМФда СЭ ни комплекс даволашда АЭП леветирацетамни буюриш мақсадга мувофиқлигини илмий асослаб берилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги қўлланилган усуллар ва методология, назарий маълумотларнинг олинган натижага мувофиқлиги, беморларнинг етарли сони, тадқиқот натижаларини статистик таҳлил орқали қайта ишлаш, шунингдек натижаларнинг хорижий ва маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти БМФ да СЭ ривожланиш механизмлари бўйича янги маълумотларнинг олинганлиги, рецессив генларнинг наслдан наслга ўтиш усулларининг аниқланганлиги, генетик гетерогенликни, МТНFR (С677Т) ва МТRR (А66G) полиморф генларининг ноқулай аллел ва генотипик вариантларининг аниқланиши билан изоҳланган, улар мустақил равишда БМФ ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Патология ривожланишининг олдини олиш бўйича профилактика чораларини ўтказишда буни ҳисобга олиш муҳимдир. Бундан ташқари, беморларда церебрал фалажлик учун эҳтимолий номзод генлар ва БМФги эпилепсиянинг генетик маркёрлари аниқланган, бу ташҳисот сифатини сезиларли даражада яхшилайти ва леветирацетам билан антиэпилептик даволаш ва реабилитация чораларини оптималлаштиради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. БМФда эпилептик жараённинг янги ташҳисот ва даволаш мезонлари бўйича олинган натижаларига асосан:

“Болалар мия фалажлигида симптоматик эпилепсия ташҳисоти ва даволашнинг замонавий ёндашувлари” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2023 йил 7 апрелдаги 23п/021-сонли хулосаси). Улар касалликни эрта босқичда ташҳислаш, хавф гуруҳини аниқлаш, асосий касаллик ва асоратларни олдини олиш ва даволашнинг аниқ усулларини белгилашни такомиллаштириш имконини берган;

Тадқиқот натижалари Бухоро вилоят кўп тармоқли болалар маркази неврология бўлимида, Бухоро вилоят психоневрология диспансерининг болалар бўлимида жорий қилинган (2023 йил 17 майдаги 23-х/029-сонли хулосаси). Бу АЭП ни ташҳислаш ва “леветирацетам” билан даволаш сифатини яхшилаган, БМФда эпилептик тутқаноқ частотасини камайтирган ва унинг нейропротектив таъсири билиш, когнитив функцияларни оширган. Бундан ташқари, стационарга харажатларни 5-7 кунга камайтирган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 4 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия қилинган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан 11 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши кириш, бешта боб, хотима, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги асосланган, унинг мақсади ва вазифалари кўрсатилган, ўрганиш объектлари тавсифланган, унинг республика фан ва техникасининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, амалиётга жорий қилиш учун олинган натижаларнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти аниқланган, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **“Болалар мия фалажлиги бўлган болаларда симптоматик эпилепсиянинг ривожланишининг клиник, молекуляр-генетик хусусиятларига замонавий қарашлар”** деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича маҳаллий ва хорижий нашрларнинг шарҳи берилган. Шунга кўра, батафсил ўрганишни талаб қиладиган бир қатор масалалар аниқланган, ишнинг долзарблиги ва ушбу мавзуни ишлаб чиқиш зарурати асосланган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллариининг клиник тавсифи”** деб номланган иккинчи бобида беморлар ва тадқиқот усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган. Маълумотнинг тўлиқлиги учун БМФ билан касалланган беморларда СЭ ривожланишини ўз вақтида ташхислаш ва уни даволаш ва олдини олишга табақалаштирилган ёндашув учун зарур бўлган клиник-анамнестик, генеалогик текширувларнинг нейрофизиологик, молекуляр-генетик параметрлар ўртасидаги боғлиқлиги кўрсатилган.

Клиник-инструментал ва анамнестик тадқиқотлар. Тадқиқотда 2020-2023-йилларда Тошкент шаҳридаги Республика болалар психоневрология шифохонасининг болалар неврология бўлимида даволанишда бўлган 3 ёшдан 14 ёшгача бўлган БМФ ташхиси билан даволанишда бўлган 255 нафар бола киритилган. Болаларнинг ўртача ёши $5,7 \pm 1,25$ ёшни ташкил этган. Статистикага кўра, БМФ ривожланишига эркаклар кўпроқ мойил деб ҳисобланади. Ушбу тадқиқотда кўрсаткичлардаги фарқлар ишонарли эди ($P < 0,05$): ўғил болалар 155 (60,8%), қизлар - 100 (39,2%) тани ташкил этган.

Асоратларнинг мавжудлиги ёки йўқлигига кўра, беморлар 3 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ (асосий) - СЭ билан асоратланган БМФ бўлган 102 бемор, 2-гуруҳ (таққослаш) - пароксизмал тутқаноқсиз БМФ 153 бемор, 3-гуруҳ - 50 нафар соғлом бола (назорат).

Шунингдек БМФ нинг клиник шаклига кўра гуруҳлар аниқланган. Ташхис К.А. Семенованинг (1981), БМФ нинг клиник таснифига кўра

аниқланган, бу касалликларнинг халқаро таснифининг КХТ-10/ICD-10 №7 талабларига мос келади. Унга кўра, БМФ нинг куйидаги шакллари ўрнатилган: икки томонлама гемиплегия, спастик диплегия, гемиплегик, гиперкинетик ва атоник-астатик шакллари. БМФ нинг клиник шакллари таҳлилида, текширилган болаларда икки томонлама гемиплегия 81 (31,7%) болада, спастик диплегия - 68(26,7%) болада, гемиплегик 49 (19,2%) болада, гиперкинетик 31 (12,1%) болада ва 26 (10,3%) болада атоник-астатик шакл бўлган (1-расм).



1-расм. Беморларнинг БМФ нинг шакллари бўйича тақсимланиши

Бундан ташқари, болалар Н.П Гундобин (1906) томонидан таклиф қилинган педиатрияда қабул қилинган болаликни алоҳида даврларга бўлиниши асосида ва уларнинг физиологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда А.Ф. Тур (1974) томонидан модифицирланган болалар 3 ёш гуруҳига бўлинган: 3-6, 7-11, 12-14 ёш. 3-6 ёшдаги болалар 116 (45,6%) беморларнинг бошқа гуруҳларига нисбатан энг кўп сонни ташкил этган.

Пациентларда умумий ҳаракат соҳаси умумий мотор таснифи (GMFCS) бўйича баҳоланган. Ҳаракат бузилишларининг оғирлиги 4 даражага кўра аниқланган: 0 даража - амалий соғлом пациент, эркин юра олади, баъзида мушак тонусида енгил ўзгаришлар кузатилиши мумкин, I даража – пациент баъзи (кичик) чекловлар билан мустақил равишда юра олади, баъзида юришда ноқулайликларни ҳис қилади, II даража – пациент ёрдамчи мослама ёрдамида юради, III даража - бемор ҳаракат қилиши мумкин, аммо маълум чекловлар билан; электик ногиронлар аравачасидан фойдаланиши мумкин, IV даража - бемор мустақил равишда ҳаракат қила олмайди; уни ногиронлар аравачасида энага олиб юради.

СЭ ривожланиш хавфини башорат қилиш учун ретроспектив тадқиқот ўтказилган: БМФ ташхисланган барча пациентларнинг касаллик тарихини таҳлил қилиш, уларнинг оналаридан сўров ўтказиш, наслий патологияни, шу жумладан эпилепсия мавжудлигини ўрганиш, нуқсонли геннинг ўтиш йўлини аниқлаш мақсадида шажарани (оила дарахти) тузиб чиқиш, ҳомиладорликкача аёлнинг ҳолатини таҳлил қилиш, болаларда турли пре-, интранатал- ва постнатал омилларнинг СЭ шаклланишига таъсирини таҳлил қилиш. Касаллик анамнези ўрганилган: она ва отанинг ёши, ҳомиладорликнинг кечиши, ёндош касалликлар, зарарли одатлар, туғруқ

тарихи, эгизакларнинг, айниса монозиготларнинг мавжудлиги, боланинг туғилган санаси ва вазни. БМФ бўлган беморларда эпилепсия ривожланиш хавфини башорат қилишнинг асосий омиллари аниқланган. Боланинг психомотор ривожланиши, боланинг ҳаракат бузилишларининг оғирлик даражаси ўрганилган.

Беморнинг ота-онаси ва бошқа яқин қариндошларидан анамнез йиғилган ва тиббий маълумотлар билан тўлдирилган (мутахассисларнинг кўрувлари, олдин ўтказилган инструментал ва лаборатор текширувлар натижалари). Клиник - неврологик текширув бажарилган, шу жумладан бош-чанок нервлар, пирамидал, экстрапирамидал, сезги ва мушак тизимлари, эпилепсия мавжудлиги ўрганилган.

Генеалогик текширув усули. Ирсий касалликлар тарқалишининг қонуниятларини аниқлаш учун шу усулдан фойдаланилган. Генеалогик таҳлил усули билан қуйидагиларни аниқланган: БМФ ва эпилепсия наслий характерга эгами. Агар бизнинг беморларимизда шундай боғлиқлик аниқланса, наслийлик тури, пробанднинг генотиби, оилада бошқа шундай касал боланинг туғилиш эҳтимоли ёки унда патологик белгининг ташувчанлиги ўрганилган. Техник жиҳатдан генеалогияни икки босқичда ўрганилган: 1 босқич – ушбу оилада белги ёки касалликнинг тарқалишини ўрганиш ва шажара дарахтини тузиш. 2 босқич – шажарани таҳлил қилиш.

Электронеурофизиологик усуллар - эпилепсия ташҳисотида асосий усул. Улар пароксизмларнинг эпилептик хусусиятини тасдиқлаш ва эпилептик ўчоқнинг локализациясини аниқлаш имконини беради. Мия тузилмаларининг функционал ҳолати ва мия тузилмаларининг етуклиги асаб тўқимасининг биоэлектрик фаоллиги билан ўрганилган.

Барча болаларда мунтазам электроэнцефалография (ЭЭГ) бажарилган. Тадқиқотлар «Энцефалан 131-03» (Россия), «Мицар» энцефалографларида «10-20» косачаларни жойлаштириш ва 30 мм/сек жойлаштириш тезлигида ўтказилган. ЭЭГ маълумотлари моно- ва биполяр уланишларда ўрганилган. Функционал тестлар қўлланилган (2-50 Гц частотада фотостимуляция). ЭЭГни таҳлил қилишда болалар миясининг биоэлектрик фаоллигининг (БМБЭФ) ёшга боғлиқ хусусиятлари ҳисобга олинган. ЭЭГ нинг ритмик фаоллигини тавсифлаш ритмни идентификациялашнинг учта мезони асосида амалга оширилган: диапазон частотаси, фаоллик фоусининг топографик локализацияси, ритмик тебранишларнинг ҳатти-ҳаракатлар билан боғлиқлиги (функционал реактивлик). Электроэнцефалограммалар текширилган беморларда БМБЭФ ҳолатини объектив баҳолаш имконини берган.

Тадқиқотни бажариш жараёнида 4 та полиморф ген ўрганилган. БМФ билан (n=100) ва соғломларда (n=103) фолат цикли генларини (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRP (A66G) молекуляр-генетик таҳлил қилиш учун, веноз қон ЭДТА К2 пробиркаларига олинди. Генларни типлаш стандарт режимда ПЦР ёрдамида амалга оширилди: лимфоцитлардан геном ДНК ажратилди, сўнгра унинг тозаллиги (1,7/1,8) ва спектрофотометрда (NanoDrop 2000 АҚШ) концентрацияси А260/280 нм тўлқин узунлигида ўлчанган. Кейинчалик амплификацияни термоциклерларда (GeneAmp PCR-system 2720; Applied Biosystems, США и CG1-96 «Corbett Research» QUAGEN, Германия) ўтказилган. ДНК генининг

амплификация фрагментларининг миқдори ва спецификлиги 1-2% ли агарли гелда ва ўрнатилган камерали УБ-трансиллюминатор билан таҳлил қилиш орқали ўрганилган. Детектирланган генларнинг нуклеотидлар кетма-кетлиги «Oligo v.6.31» дастури ёрдамида аниқланган.

Статистик тадқиқот усуллари. Тадқиқот натижалари Pentium-IV шахсий компютерида Microsoft Office Excel-2016 дастурий пакети ёрдамида статистик қайта ишланган. Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик қиймати (M), стандарт оғиш (σ), ўртачанинг стандарт хатоси (m), нисбий қийматлар (частота, %) аниқлашда вариацион статистиканинг параметрик ва нопараметрик усуллари қўлланилган. Ўлчовларнинг статистик аҳамиятининг хатолик эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Студент (t) ва Фишер (F) мезонлари билан аниқланган. Аҳамиятлилик даражаси сифатида $P < 0,05$ қабул қилинган. Сифат қийматлари учун статистик аҳамиятлилик χ^2 - (хи-квадрат) ва z-критерий ёрдамида ҳисоблаб чиқилган.

Диссертациянинг **“Болалар мия фалажлигида симптоматик эпилепсиянинг клиник кечиш хусусиятлари ва ташҳисоти”** деб номланган учинчи бобида БМФ нинг клиник шаклига қараб СЭ нинг хусусиятлари, частотаси ва табиати, СЭ ривожланишининг клиник-анамнестик хавф омиллари тавсифланган. СЭ - БМФ нинг клиник кечишини оғирлаштирувчи жиддий асорат бўлиб ҳисобланади.

БМФ да СЭ нинг учраш частотаси, турли тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра, 18-80% ни ташкил қилади. Биз текширган 255 нафар БМФ ли болалар орасида 40% (102 бола) ҳолларда СЭ кузатилган. Бунда эпилептик тутқаноқларнинг пайдо бўлиш вақти муҳим – қанчалик эрта бўлса касалликнинг оқибати шунчалик оғир кечиши кузатилди. Спастик синдромлар миядаги ҳаракатни бошқарувчи пирамидал йўлларнинг шикастланиши туфайли юзага келади. БМФ контекстида улар юқори мушак тонуси ва рефлексларнинг кучайиши билан тавсифланади. Уларни қўйидагиларга бўлиш мумкин; икки томонлама гемиплегия, спастик диплегия, БМФ нинг гемиплегик шакллари. Бизнинг тадқиқотимизда (1-жадвал) касалликнинг айнан спастик шакл энг кўп сонни ташкил этган.

1-жадвал

Беморларнинг болалар мия фалажлигининг шакллари ва эпилепсиянинг учраш частотаси бўйича тақсимланиши, нафар (%)

БМФ нинг шакллари	Беморларнинг умумий сони n=255,%	СЭ билан БМФ n=102,%	P
1.Икки томонлама гемиплегия	81 (31,8)	42 (41,2)	p<0,001
2.Спастик диплегия	68 (26,7)	20 (19,6)	p<0,001
3. Гемиплегик	49 (19,2)	27 (26,5)	p<0,001
4. Гиперкинетик	31 (12,1)	7 (6,8)	p<0,001
5. Атоник-астатик	26 (10,2)	6 (5,9)	p<0,001

СЭ энг кўп БМФ нинг спастик шаклларида учрайди. Масалан, икки томонлама гемиплегияда СЭ частотаси бошқа шакллардан 1,6-6 бараварга

юқори. Энг катта гуруҳни спастик шакллар ташкил этган - 198 ҳолат, улар орасида -87,3% ни эпилепсия ҳолатлари ташкил этган.

Тутқаноқлар частотасини таснифлаш бўйича эпилепсия частотасини аниқладик: жуда кам - йил давомида 1 марта; камдан-кам ҳолларда - ойига 1 марта; ўртача частота - ойига 2-5 марта ёки ҳафтасига 1 марта; тез-тез - ойига 5 мартадан ортиқ; жуда тез-тез - ҳар куни. Тез-тез ва жуда тез-тез учрайдиган эпилептик тутқаноқлар ақлий заифликни келтириб чиқаради, ҳаракат қобилятини ёмонлаштиради ва боланинг нутқининг ривожланишини бузади. Икки томонлама гемиплегияли болаларда тез-тез хуружлар 30% кўпроқ ишончли тарзда қайд этилган. Жуда кам ва кам учрайдиган эпилептик тутқаноқлар касалликнинг қулай башорати бўлиб, улар БМФ нинг спастик диплегияси бўлган 4 нафар бемор болаларда аниқланган.

Эпилептик тутқаноқларни ўрганиш, синдромларни таснифлаш ва тегишли даволаш Халқаро эпилепсияга қарши лига (International League Against Epilepsy - ILAE) тавсияларига асосланган. Энг тез-тез учрайдиган генерализацияланган тутқаноқлар 54 (52,9%) пациентда, кейин фокал - 37 (36,3%) ва бошланиши номаълум бўлгани 11 (10,8%) беморда учраган. Анамнезда СЭ мавжуд бўлганда, тегишли антиэпилептик терапияни ўтказиш мақсадида эпилепсиянинг бошланиш ёши, тутқаноқларнинг тури ва частотаси, табиати ва локализацияси, ЭЭГ бузилишларнинг кўринишлари ҳисобга олинган.

БМФ бўлган беморларда умумий ҳаракат соҳаси умумий моторика таснифи (GMFCS) бўйича баҳоланган. Унга кўра, беморларнинг ҳаракат кўникмалари тўрт даражага бўлинган: бунда I даража энг енгил бузилишлар, IV-даража эса энг оғир. Енгил I-даража ҳам эпилепсияли ҳам эпилепсиясиз кам сонли болаларда кузатилган. IV-даража эпилепсияли БМФ билан касалланган беморларда учраган ва буни эпилепсия кўшилиши болалар мия фалажи кечишини оғирлаштириши тўғрисидаги далил тасдиқлайди.

Кўплаб тадқиқотчилар ирсий омилни БМФ юзага келишида мойиллик қилувчи омил деб баҳолашади. Оилада ирсий белгиларнинг тарқалиш табиатини ўрганиш генеалогик усул билан амалга оширилди. Генеалогик усулдан фойдаланиб, биз БМФ билан 255 та 1-даражали қариндошлиги бўлган оилаларни (ота-оналари, сибслар) БМФ беморларни текширдик: 1-гуруҳ - СЭ билан асоратланган БМФ бўлган 102 бола, 2-гуруҳ – СЭ сиз БМФ билан касалланган 153 нафар болалар. Назорат гуруҳи – бирор бир ирсий патологияси бўлмаган 50 нафар соғлом болалар. Барча болалар 3-14 ёшда эди. Ирсий белгилар сифатида қуйидагилар қабул қилинди: неврологик нуқсон ҳамда эпилепсия. Касаллик тарихи иккала ота-онадан, баъзи ҳолларда бобо ва бувилардан ўзаро сўров орқали аниқланган. Мезон сифатида иккита белги танлаб олинган: 1-чи - ўрганилаётган оилада бирор бир неврологик нуқсоннинг тарқалганлиги; 2 – тадқиқ этилаётган оилада эпилепсиянинг мавжудлиги. Бизнинг Тадқиқотимизда СЭ ли ва СЭ сиз БМФ беморлар пробанд (ўрганилаётган шахс) бўлган. Шажара учун биз бемор оиласининг 3 авлодида неврологик нуқсонлар ва эпилепсия мавжудлиги ҳақида маълумот тўпладик. Иккала хусусиятни ҳам алоҳида таҳлил қилдик.

Неврологик нуқсонларни ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, иккала гуруҳда ҳам ирсиятнинг асосан иккита тури мавжуд: аутосом-рецессив ва X-

боғланган рецессив (2-жадвал). Неврологик нуқсон асосан эркакларда устунлик билан аниқланган, аёллар камдан-кам ҳолларда ва фақатгина оталари касалланганида касал бўлишган. Бу билан БМФ ли болаларнинг умумий гуруҳида қизларга қараганда ўғил болалар кўпроқ бўлганлиги далилини тушунтирилади

2-жадвал.

Болалар мия фалажлигида неврологик дефицит учун ирсиятнинг тақсимланиши табиати, нафар (%)

Наслийлик тури	СЭ билан БМФ	СЭ сиз БМФ	t	P
Аутосом-рецессив	31 (30,4)	61 (39,9)	23,8	p<0,001
Рецессив, X-боғланган	29 (28,4)	22 (14,4)	25,7	p<0,001
Аниқланмаган	42 (41,2)	70 (45,7)	33,9	p<0,001
Жами	102 (100)	153 (100)		

Неврологик танқислик бўйича наслийликнинг аутосом-рецессив тури иккала гуруҳда ҳам топилган, аммо СЭ сиз БМФ бўлган беморлар гуруҳида юқори ишончлилик билан аниқланган. Умумий сондан 112 (43,9%) беморда наслийлик турини аниқлаб бўлмаган. Эҳтимол, бу ҳолатларда БМФ кўринишидаги неврологик нуқсон бошқа ирсий бўлмаган омиллар фонида ривожланган.

Ҳар бир ирсият тури учун иккала гуруҳдаги пробандлар оилаларида эпилепсия мавжудлиги ҳам аниқланган (3-жадвал). Эпилепсия бўйича наслийликнинг сезиларли даражада энг кўп учрайдиган ҳолатлари X-боғланган рецессив типга кўра СЭ билан БМФ бўлган беморлар гуруҳида аниланган.

3-жадвал

Болалар мия фалажлигида эпилепсия учун ирсиятнинг тарқалиш табиати, нафар (%)

Наслийлик тури	СЭ ли болалар мия фалажи	СЭ сиз болалар мия фалажи	t	P
Аутосом-рецессив	30 (29,4)	35 (22,9)	15.9	p<0,001
рецессив, X-боғланган	45 (44,1)	30 (19,6)	25.9	p<0,001
Аниқланмаган	26 (25,5)	88 (57,5)	6.5	p<0,001
Жами	102 (100)	153 (100)		

БМФ бўлган болаларнинг кўпчилигида - 114 (44,7%) эпилепсияни аниқлаб бўлмади. Эҳтимол, ушбу ҳолатларда эпилепсия ирсий эмас, балки симптоматик бўлган, яъни асосий касаллик БМФ нинг – асорати бўлган.

БМФ ва СЭ ривожланишининг хавф омиллари. Касалликнинг тўлиқ клиник кўринишини ва оқибатини тушуниш онтогенезнинг дастлабки босқичида мия шикастланишининг патогенезини аниқламасдан, шунингдек, БМФдаги СЭ ривожланиши учун хавф омилларини аниқламасдан имконсиздир. Биз ривожланаётган миёга зарар етказадиган омилларни

ўрганиб чиқдик. Уларни уруғланишдан олдин, ҳомиладорлик даврида, туғруқ вақтида ва бола туғилгандан кейинги омиларга бўлдиқ (4-жадвал).

4-жадвал

Онанинг уруғланишдан олдинги саломатлик ҳолатига кўра, БМФ ва СЭ ривожланишининг сабаблари, нафар (%)

Касаллик	болалар мия фалажи (n=153)	СЭ билан мия ярим фалаж (n=102)	P
Нафас олиш аъзолари	16 (10,4)	5 (4,9)	p<0,001
Қон ва қон ҳосил қилиш	121(79,0)	79 (77,4)	p<0,001
Юрак қон-томир тизими	11 (7,2)	18 (17,6)	p<0,05
Овқат ҳазм қилиш аъзолари	14 (9,2)	7 (6,9)	p<0,001
Сийдик таносил тзими	15 (9,8)	6 (5,9)	p<0,001
Эндокрин тизими	21 (13,7)	12 (11,8)	p<0,001
Суяк-бўғим тизими	6 (3,9)	2 (1,3)	p<0,01
Онанинг ёши <18	8 (5,2)	17 (11,1)	p>0,05
Онанинг ёши > 40	25 (16,3)	5 (4,9)	p<0,001
Отасининг ёши >55	11 (7,2)	15 (14,7)	p<0,001
Зарарли одатлар (чекиш, алкоғол истеъмол қилиш, психотроп воситалар ва бошқ.)	12 (7,8)	14 (13,7)	p<0,001

Қон ва қон ҳосил қилиш касалликлари СЭ борлиги ва йўқлигидан қатъий назар кўпчилик БМФ ли болаларнинг туғилишининг асосий сабабларидан бири бўлган.

Онанинг иммунитети ва унга боғлиқ бўлган она инфекциялари ва омиларини ўрганиш ҳомиладорликкача она инфекциялари ва наслдаги мия фалажлари ўртасидаги боғлиқликни аниқлашга кўмаклашган (5-жадвал).

5-жадвал

Ҳомиладорликнинг пренатал даврига боғлиқ ҳолда БМФ ва СЭ ривожланишининг сабаблари, нафар (%)

Сабаб	БМФ (n=153)	СЭ билан БМФ (n=102)	P
Тарқалган инфекциялар (ЎРК, ЎРВИ, грипп, ичак)	121(79,0)	72 (70,6)	p<0,001
TORCH - инфекция	75 (49,0)	23 (22,5)	p<0,001
Презклампсия	78 (50,9)	71 (69,6)	p<0,001
Ҳомила тушиш хавфи ва қон кетиш	45 (29,4)	58 (56,9)	p<0,001
Эгизакларнинг мавжудлиги	7 (4,6%)	19 (18,6)	p<0,001
Психо-эмоционал ташвишланиш, стресс	57 (37,2)	32 (31,4)	p<0,001
Она ва боланинг резус номутаносиблиги	11 (7,2)	4 (3,9)	p<0,001
Яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳ	13 (8,5)	18 (17,6)	p<0,001
Эпилепсия бўйича наслийлик	18 (11,8)	20 (19,6)	p<0,001

6-жадвал

Интранатал даврда БМФ ва СЭ ривожланишининг сабаблари, нафар (%)

Сабаб	БМФ (n=153)	СЭ билан БМФ (n=102)	P
Апгар шкаласи бўйича балл<7	78 (50,9)	71 (69,6)	p<0,001
37 ҳафтагача эрта туғруқ	66 (43,1)	79 (77,4)	p<0,001
Туғилгандаги вазни 2,5 кг дан кам	59 (38,6)	75 (73,5)	p<0,001
Кесарча кесиш ва бошқ.	18 (11,8)	11 (10,8)	p<0,001
Чўзилган туғруқ	86 (56,2)	65 (63,7)	p<0,001
Туғруқни жадаллаштириш	82 (53,6)	70 (68,6)	p<0,001
Туғруқ травмалари	64 (41,8)	32 (31,4)	p<0,001

Постнатал даврда БМФ нинг ва СЭ ривожланишининг асосий сабаби муддатидан эрта туғруқ, 37 ҳафтагача боланинг туғилиши бўлган (7-жадвал).

7-жадвал

Постнатал даврда БМФ ва СЭ ривожланишининг сабаблари, нафар (%)

Сабаб	БМФ (n =153)	СЭ билан БМФ (n =102)	P
Муддатидан олдинги туғруқ<37 ҳафта	69 (45,1)	69 (67,7)	p <0,001
Муддатидан ўтган ҳомиладорлик> 40 ҳафта	3 (2,0)	14 (13,7)	p >0,05
Аниқланмаган (37-40 ҳафта)	81 (52,9)	19 (18,6)	p <0,001

Кўпчилик ҳолларда болалар гестацион даврнинг 38-40-ҳафтасида туғилган бўлган. Афсуски, касалликнинг ривожланиш сабаблари аниқланмаган. Мия фалажининг ва эпилепсиянинг айнан шу айрим ҳолатлари, айниқса сабаблари номаълум бўлганлари, генетик ва генетик бўлмаган этиологияга эга бўлиши мумкин.

Ген мутацияларининг БМФ фенотипининг ривожланиши билан боғлиқлиги, монозиготали эгизаклар жуфтлигида БМФ фенотиби ва эпилепсия ривожланишининг юқори хавфи, яқин қариндошлар никоҳидан туғилган болаларда БМФ нинг ривожланишининг юқори хавфи, эпилепсиянинг наслилиги, отанинг ёши - бу геном бузилишлар ривожланишининг юқори эҳтимолини белгилайдиган омиллардир. Сабаб-оқибат муносабатларини ўрнатиш учун кўпроқ асосланган молекуляр-генетик тадқиқотларни кўпроқ асосланган ҳолда ўтказиш керак.

БМФ да СЭ ли болаларда миянинг биоэлектрик фаоллиги ҳолати. ЭЭГ бош миянинг функционал биоэлектрик фаоллигини (БМБЭФ)

визуализациялайди. Айниқса муҳим жиҳати, ЭЭГ миянинг эпилептик фаоллик ўчоғини кўрсатади.

Барча беморларга 255 (100%) кишида стандарт ЭЭГ бажарилди. Сўнгра, биз асосий гуруҳдаги БМФ билан СЭ ли беморларнинг ва таққослаш гуруҳи – СЭ сиз БМФ ва назорат гуруҳининг соғлом болаларининг мунтазам-ЭЭГ хусусиятларини таққосладик. Бунда Е.А. Жирмунская бўйича паттернлар ва ЭЭГ гуруҳларини тавсифлашнинг стандарт тизимидан фойдаландик. Бу тизим нейровизуализация учун асос бўлиб ҳисобланади, боланинг ёшига мос ҳолда ЭЭГ ни баҳолайди (8-жадвал).

8-жадвал

БМФ ли беморларнинг ЭЭГ-мунтазам хусусиятларининг кўрсаткичлари, нафар (%)

ЭЭГ турлари	СЭ сиз БМФ n=153	СЭ билан БМФ n=102	Соғлом болалар n=50	P
I. Уюшган	4 (2,6)	2 (1,9)	31 (62,0)	p>0,05
II. Гиперсинхрон	11 (7,2)	3 (2,9)	13 (26,0)	p<0,001
III. Десинхрон	14 (9,2)	5 (4,9)	6 (12,0)	p<0,001
IV. α-фаолликнинг устунлик ёилиши билан уюшмаган	58 (37,9)	32 (31,4)	-	p<0,001
V. θ- ва δ-фаолликнинг устунлик ёилиши билан уюшмаган	66 (43,1)	60 (58,9)	-	p<0,001

I-III типлар моҳиятига кўра ЭЭГ меъёрига тааллуқли α-, θ- ва δ-фаоллигининг устунлик қилиши билан IV-уюшмаган типлар ЭЭГ нинг патологик вариантлари ҳисобланади. Бизнинг тадқиқотларимизда IV – тип соғлом болалар орасида рўйхатга олинмаган. IV – тип ҳар иккала гуруҳнинг болаларининг учдан бир қисмида аниқланган, V – эса пациентларнинг ярмида аниқланган. Соғлом гуруҳ болалари орасида V типдаги бирорта ҳам ҳолат аниқланмаган. V типдаги ЭЭГ нинг мавжудлиги СЭ билан янада чуқурлашадиган миянинг кўпол деструктив зарарланишларини кўрсатади.

ЭЭГ эпилептиформ фаоллигининг турини аниқлаш, айниқса пациентнинг тутқаноқлари пайтида катта аҳамиятга эга. Хуружлар орасидаги даврда ташҳисот қиймати бироз камаяди. Биз ҳар доим ҳам стандарт ЭЭГда эпилептик фаолликни қайд эта олмадик, чунки у кўпинча кундузи бола уйғоқ даврида юзага келмайди. Шунинг учун эпилептик фаолликни видео ЭЭГ мониторинги бўйича аниқладик. Олинган фаолликларни Америка нейрофизиологлар ассоциацияси томонидан қабул қилинган ЭЭГ патологияларининг халқаро таснифи (2001) асосида тизимлаштирдик.

ЭЭГ патологик ва “шартли патологик” эпилептиформ фаоллиги юқори ишончлилиқ билан иккала гуруҳда ҳам эпилепсия учун ирсиятли болаларда қайд этилган (P<0,001). Таққослаш гуруҳининг беморларида (СЭ сиз БМФ) “шартли эпилептик фаоллик” пациентларнинг учдан бир қисмида

аниқланган. Бу болалар кузатувга олинган, чунки бундай фаоллик патологик ҳолатга трансформацияланиши мумкин ва эпилептик тутқаноқлар ривожланишининг юқори хавфи мавжуд.

Диссертациянинг “СЭ ли ва СЭли Болалар мия фалажи бўлган пациентларда фолат кислотаси метаболизмининг полиморф генларини МТНFR (С677Т), МТНFR (А1298С), МTR (А2756G), МTRR (А66G) уларнинг касалликнинг ривожланиш хавфининг ошишига қўшган ҳиссасини ўрганиш билан таҳлил қилиш” деб номланган тўртинчи бобида соғломларда ва СЭсиз ва СЭ ли БМФ ли беморларда ўтказилган молекуляр-генетик таҳлил натижалари тақдим этилган. Кўрсатилган полиморф генларнинг кузатилган (Н_о) ва кутилган (Н_е) генотип частоталарининг БМФ ли пациентлар ва соғлом болалар гуруҳларида тақсимланишининг мослигини таҳлил қилинган ҳолда, уларнинг Харди-Вайнберг мувозанатига (РХВ) кўра каноник тақсимоти ўрнатилди (P>0,05).

МТНFR (С677Т) гени полиморфизмининг молекуляр-генетик таҳлили натижалари назорат гуруҳида ва БМФ ли пациентларда унинг аллел (С ва Т) ва генотипик вариантларини (С/С, С/Т ва Т/Т) аниқлаш имконини берган (9-жадвал).

9-жадвал

БМФ бўлган беморлар ва соғломлар гуруҳларида МТНFR гени (677СТ) полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тақсимоти

Гуруҳ	Аллел				Генотип					
	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Жами, n=100	154	77,0	46	23,0	62	62,0	30	30,0	8	8,0
СЭ сиз БМФ, n=81	128	79,0	34	21,0	51	63,0	26	32,1	4	4,9
СЭ билан БМФ, n=19	26	68,4	12	31,6	11	57,9	4	21,0	4	21,1
Назорат, n=103	172	83,5	34	16,5	74	71,8	24	23,3	5	4,9

МТНFR (С677Т) генетик полиморфизмига кўра аллел ва генотип частоталарининг кўрсаткичларини БМФ ли умумий пациентлар гуруҳида ва соғломлар ўртасида таққослаш шуни кўрсатдики, Т минор аллелининг частотаси БМФ да меъёрдан 1,5 баравар юқори ($\chi^2=2,7$; P=0,1; OR=1,5; 95%CI: 0,92-2,47). Шу билан бирга, БМФ ли пациентларда учта генотипик вариант ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар топилмаган (С/С учун: $\chi^2=2,2$; P=0,2; OR=0,6; 95%CI: 0,36-1,15; С/Т учун: $\chi^2=1,2$; P=0,3; OR=1,4; 95%CI: 0,76-2,63 ва Т/Т генотиби учун: $\chi^2=0,8$; P=0,4; OR=1,7; 95%CI: 0,54-5,34).

МТНFR (С677Т) полиморфизми учун аллел ва генотип частоталарини СЭ сиз БМФ ли гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида таққослаш Т минор аллелининг частотасининг 1,3 мартага статистик жиҳатдан ишончсиз ўсишини ($\chi^2=1,2$; P=0,3; OR=1,3; 95%CI: 0,79-2,28) ва С/Т гетерозиготали генотипининг-1,6 мартага ($\chi^2=1,8$; P=0,2; OR=1,6; 95%CI: 0,81-2,98)

ошганлиги аниқланган. Ёввойи С/С генотипининг частотаси эса ($\chi^2=1,6$; $P=0,3$; $OR=0,7$; $95\%CI: 0,36-1,24$) мутант Т/Т генотипининг бир хил частотасида ($\chi^2<3,84$; $P=0,99$; $OR=1,0$; $95\%CI: 0,26-3,92$) биров камайган.

БМФ ва СЭ ли пациентларда ва соғлом болаларда ўтказилган шунга ўхшаш тадқиқотлар назоратга нисбатан Т минор аллелини ташиш улушининг 2,3 баравар ($\chi^2=4,8$; $P=0,05$; $OR=2,3$; $95\%CI: 1,0-5,0$) ва Т/Т генотиби 5,2 мартага ($\chi^2=6,2$; $P=0,03$; $OR=5,2$; $95\%CI: 1,42-19,29$) ошишини ишончли аниқлаш имконини берди.

Шу билан бирга, асосий С/С ($\chi^2=1,5$; $P=0,3$; $OR=0,5$; $95\%CI: 0,2-1,46$) ва гетерозиготали С/Т ($\chi^2<3,84$; $P=0,9$; $OR=0,9$; $95\%CI: 0,27-2,89$) генотипларнинг ташиш нисбати меъёрий қийматлардан ишонарли фарқ қилмади. Бинобарин, БМФ ва СЭ ли пациентларда Т минор аллели ва Т/Т генотипининг ташувчилари улушининг сезиларли даражада ошиши уларнинг БМФ фониди СЭ шаклланиши механизмларида иштирок этишини ишончли кўрсатади ва уларни СЭ ли БМФ ривожланиш хавфини оширадиган мустақил генетик маркерлар сифатида кўриб чиқиш имконини беради.

Полиморф МТНFR гени (С677Т) бўйича аллел ва генотипик вариантлар ташувчанлигида фарқларнинг аҳамиятини СЭ сиз ва СЭ сиз БМФ ли беморлар гуруҳлари ўртасида таққослаб, биз статистик аҳамиятли фарқларни топмадик.

Шундай қилиб, биз ноқулай Т аллели ва полиморфик МТНFR генининг (С677Т) Т/Т генотиби ўртасида ассоциация мавжудлигини аниқладик, бу СЭ ли БМФ нинг ривожланиш хавфини оширади. Шунинг учун уларни БМФнинг ушбу шаклининг ривожланиш хавфи ортисининг мустақил генетик маркерлари сифатида кўриб чиқилиши мумкин (10-жадвал).

10-жадвал

БМФ бўлган беморлар ва соғломлар гуруҳларида МТНFR гени (1298АС) полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тақсимооти

Гуруҳ	Аллеллар				Генотиплар					
	А		С		А/А		А/С		С/С	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Жами, n=100	156	78,0	44	22,0	65	65,0	26	26,0	9	9,0
СЭсиз болалар мия фалажи, n=81	124	76,5	38	23,5	51	63,0	22	27,2	8	9,8
СЭ билан ИСП, n=19	32	84,2	6	15,8	14	73,7	4	21,0	1	5,3
Назорат, n=103	168	81,5	38	18,5	71	68,9	26	25,2	6	5,9

Умумий гуруҳда полиморф МТНFR генининг (А1298С) аллеллари ва генотиплари частоталарининг тақсимланишидаги фарқларнинг табиатини ўрганиш, назорат гуруҳи билан солиштирганда, С минор аллели

частотасининг статистик жиҳатдан аҳамиятсиз 1,2 бараварга ($\chi^2=0,8$; $P=0,4$; $OR=1,2$; 95%CI: 0,77-2,03) ошиши аниқланди. Шу билан бирга, БМФ ли пациентларда асосий А/А генотипининг частотаси бир бирликдан паст бўлган ($\chi^2=0,4$; $P=0,6$; $OR=0,8$; 95%CI: 0,47-1,5). Шунингдек гетерозиготали А/С ($\chi^2<3,84$; $P=0,95$; $OR=1,0$; 95%CI: 0,55-1,95) ва мутант гомозиготали С/С генотипларининг ($\chi^2=0,7$; $P=0,4$; $OR=1,6$; 95%CI: 0,55-4,63) частоталаридаги фарқлар ҳам статистик жиҳатдан ишончсиз бўлди.

СЭ сиз БМФ ли беморларда С минор аллел улушини аниқлашда биз унинг назоратдан 1,4 бараварга ишончсиз ўсишини ($\chi^2=1,4$; $P=0,3$; $OR=1,4$; 95%CI: 0,82-2,24). Ушбу гуруҳдаги беморларда назорат билан таққослаганда гетерозиготали А/С генотиби ($\chi^2=0,1$; $P=0,8$; $OR=1,1$; 95%CI: 0,57-2,14) ва С/С мутант генотиби ($\chi^2=1,1$; $P=0,4$; $OR=1,8$; 95%CI: 0,6-5,27) частотасининг ошишини аниқладик, лекин бу ишончсиз бўлди.

БМФ ва СЭ ли пациентлар ва назорат гуруҳи болалари ўртасида ҳам паст аҳамиятли фарқлар аниқланди.

Касал ва соғлом болалар гуруҳларидаги фарқларни қиёсий таҳлил қилишдан ташқари, биз СЭ мавжудлиги ёки йўқлигига кўра МТНFR полиморф генининг (A1298C) аллақачон ўрганилган аллеллари ва генотиплари частоталаридаги фарқлар даражасини баҳоладик. Бироқ, бу натижалар ҳам аҳамиятли даражадаги фарқлар билан ажралиб турмаган (С аллели учун: $\chi^2=1,1$; $P=0,4$; $OR=1,6$; 95%CI: 0,64-4,17); А/С генотиплари учун: $\chi^2=0,3$; $P=0,6$; $OR=1,4$; 95%CI: 0,42-4,66); 95%CI: 0,42-4,66 ва гомозигот С/С мутант генотип учун: $\chi^2=0,4$; $P=0,6$; $OR=2,0$; 95%CI: 0,24-16,2).

Шундай қилиб, МТНFR генининг (A1298C) полиморфизмига кўра аллел ва генотипик вариантларнинг тақсимланишини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, беморларнинг умумий гуруҳида С минор аллел ва С/С генотип частоталари БМФ гуруҳида ва СЭ сиз БМФ бўлган гуруҳда ва аксинча, назоратдан СЭ фонида уларнинг камайиши, бу кўрсаткичлар статистик аҳамиятлиликка етмаган.

Шунинг учун МТНFR генининг (A1298C) полиморфизми БМФ нинг ҳам СЭ ли, ҳам СЭ сиз ривожланишининг эҳтимолий хавфи билан ассоциирланган генетик предиктори сифатида кўриб чиқилиши мумкин эмас.

Тадқиқот натижалари соғлом одамлар ва БМФ билан касалланган беморлар гуруҳларида полиморф МTR (A2756G) гени учун аллел ва генотип частоталарининг тарқалиши табиатини аниқлаш имконини берди (11-жадвал).

БМФ ли пациентларнинг умумий гуруҳида ва назорат гуруҳида МTR (A2756G) гени полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини ташишдаги фарқларнинг статистик аҳамиятлилик даражасини таҳлил қилиб, минор нокулай G аллел частотасининг статистик жиҳатдан аҳамиятсиз 1,3 мартага ($\chi^2=1,1$; $P=0,3$; $OR=1,3$; 95%CI: 0,79-2,25), А/G генотипининг гетерозигот вариантининг 1,2 мартага ошишини ($\chi^2=0,2$; $P=0,7$; $OR=1,2$; 95%CI: 0,6-2,27) ва G/G нинг 1,5 мартага ($\chi^2=0,4$; $P=0,6$; $OR=1,5$; 95%: 0,46-4,78) ошишини аниқладик.

**БМФ бўлган беморлар ва соғломлар гуруҳларида MTR гени (2756AГ)
полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тақсимооти**

Й ў .	Гуру	аллеллар				Генотиплар					
		А		Г		А/А		А/Г		Г/Г	
		н	%	н	%	н	%	н	%	н	%
1	Жами, н=100	163	81.5	37	18.5	70	70,0	23	23.0	7	7.0
2	СЭсиз болалар мия фалажи, н=81	130	80.3	32	19.7	56	69.1	18	22.3	7	8.64
3	СЭ билан ИСП, н=19	33	86.8	5	13.2	14	73.7	5	26.3	0	0,0
4	Назорат, н=103	176	85.4	30	14.6	77	74.8	21	20.4	5	4.8

СЭ бўлмаган БМФ ли беморлар гуруҳида ўтказилган шунга ўхшаш тадқиқотлар натижалари назорат натижалари билан солиштирганда, ноқулай аллел варианты G частотасининг статистик жиҳатдан аамиятсиз 1,4 бараварга ($\chi^2=1,7$; $P=0,2$; $OR=1,4$; $95\%CI: 0,84-2,49$) ошишини кўрсатган. Бундан ташқари, гетерозигот А/Г ($\chi^2=0,1$; $P=0,8$; $OR=1,1$; $95\%CI:0,55-2,27$) ва генотипларнинг гомозигот G/G вариантлари частоталарида ($\chi^2=1,1$; $P=0,4$; $OR=1,9$; $95\%CI: 0,57-5,98$) статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар бўлмаган.

СЭ бўлган ва бўлмаган гуруҳларда худди шу кўрсаткичларни ўрганиш ҳам меъёрдан аҳамиятли фарқларни кўрсатмади.

Кейинчалик, биз СЭ ли ва СЭ сиз БМФ ли беморлар гуруҳларида полиморф MTR (A2756G) генининг аллел ва генотипик вариантлари частоталаридаги фарқларни баҳолашни ўтказдик.

Натижалар яна аллел (G: $\chi^2=0,9$; $P=0,4$; $OR=1,6$; $95\%CI: 0,59-4,46$) ва генотипик вариантлар (А/А: $\chi^2=0,2$; $P=0,7$; $OR=0,8$; $95\%CI: 0,26-2,46$); ва А/Г: ($\chi^2=0,1$; $P=0,8$; $OR=0,8$; $95\%CI: 0,25-2,52$), ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни кўрсатмади, бу полиморф MTR гени (A2756G) бўйича СЭ сиз БМФ га нисбатан СЭ ли БМФ нинг ривожланиш хавфи юқори эмаслигини исботлайди.

Шундай қилиб, БМФ билан касалланган беморлар ва соғлом болаларнинг ўрганилаётган гуруҳларида MTR (A2756G) генетик полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантларининг частотали хусусиятларини ўрганишнинг таҳлил қилинган натижалари улар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларнинг йўқлиги аниқланди. Олинган маълумотлар MTR (A2756G) генетик полиморфизмининг СЭ ли ва СЭ сиз БМФ ривожланиш хавфини ошириш механизмларида иштироки йўқлигини исботлайди.

БМФ ли беморлар ва соғломлар гуруҳларида MTRR (66A/G) полиморф гени бўйича аллеллар ва генотипларнинг тақсимот табиати ҳам баҳоланди (12-жадвал).

БМФ бўлган беморлар ва соғломлар гуруҳларида MTRR (66AG) генининг полиморфизмнинг аллеллари ва генотипларининг тақсимооти

Гуруҳ	Аллеллар				Генотиплар					
	A		A		G		A/A		A/G	
	n	%	n	%	n	%	%	n	%	N
Жами, n=100	136	68,0	64	32,0	50	50,0	36	36,0	14	14,0
СЭ сиз БМФ, n=81	113	69,7	49	30,3	43	53,1	27	33,3	11	13,6
СЭ билан БМФ, n=19	23	60,5	15	39,5	7	36,8	9	47,4	3	15,8
Назорат, n=103	177	85,9	29	14,1	77	74,8	23	22,3	3	2,9

MTRR A66G (Ple22Met) генининг полиморф варианты учун аллеллар ва генотиплар сонидаги белгиланган фарқларнинг аҳамиятини аниқлаш учун биз гуруҳлар орасидаги кўрсаткичларни солиштирдик.

БМФ ли пациентларнинг умумий гуруҳида имкониятлар нисбати (OR) аниқланганда, G аллелнинг мутант вариантынинг ташувчилигида БМФ ривожланиш хавфи 2,9 бараварга ($\chi^2=18,5$; $P=0,01$; OR=2,9; 95%CI: 1,77-4,65) статистик жиҳатдан ишонарли даражада ошгани аниқланди.

Бундан ташқари, соғлом одамлар билан солиштирганда, БМФ ли пациентларда - гетерозиготли A/G генотипининг ташувчилари орасида ушбу патологиянинг ривожланиш хавфи 2,0 бараварга юқори ($\chi^2=4,6$; $P=0,5$; OR=2,0; 95%CI: 1,06-3,61) ва мутант G/G ташувчилиги - 5,4 бараварга оширди ($\chi^2=8,1$; $P=0,01$; OR=5,4; 95%CI: 1,7-17,36).

СЭ сиз БМФ ли пациентларда MTRR A66G (Ple22Met) ген полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг частоталарини аналогик текширувлари мутант G аллел частотасининг назоратга нисбатан 2,6 бараварга ($\chi^2=14,2$; $P=0,01$; OR=2,6; 95%CI: 1,64-4,39) ошишини кўрсатган, гетерозигот A/G генотипининг ташувчилик улушининг 1,7 бараварга кўпайиши ($\chi^2=2,8$; $P=0,1$; OR=1,7; 95%CI: 0,91-3,34), G/G мутант генотипининг ташувчилик улушининг 5,2 бараварга ($\chi^2=7,3$; $P=0,01$; OR=5,2; 95%CI: 1,58-17,36) ошишини кўрсатди.

БМФ ва СЭ гуруҳида ўрганилганда, соғлом болаларга нисбатан БМФ ва СЭ ривожланиш хавфи янада юқори эканлигини аниқладик: мутант аллел G ташувчиларда 4 мартага ($\chi^2=14,0$; $P=0,01$; OR=4,0; 95%CI: 1,93-8,21), A/G гетерозиготали генотипида - 3 мартага ($\chi^2=5,2$; $P=0,03$; OR=3,1; 95% CI: 1,17-8,35), G/G мутант генотипининг ташувчиларида - 6,3 мартага ($\chi^2=5,7$; $P=0,03$; OR=6,3; 95% CI: 1,39-28,18).

Шундай қилиб, MTRR 66A/G ген полиморфизми учун ноқулай аллеллар (G) ва (A/G и G/G) генотипларни ташувчанлиги нисбатида БМФ ва СЭ ли пациентлар гуруҳида аниқланган фарқлар уларнинг касалликнинг ушбу шаклининг ривожланиш механизмларида иштирокини исботлайди. Хусусан, ҳисобланган OR коэффициентига кўра мутант аллел G ($\chi^2=14,0$; $P=0,01$), A/G ($\chi^2=5,2$; $P=0,03$) ва G/G генотиплар ($\chi^2=5,7$; $P=0,03$) СЭ билан БМФ

ривожланиш хавфини 4,0; 3,1 ва 6,3 мартага оширишади. Шунинг учун уларни СЭ билан БМФ нинг ривожланиш хавфининг ортиши билан боғлиқ бўлган мустақил генетик маркёрлар сифатида кўриб чиқиш мумкин.

Шунингдек, СЭ ли БМФ гуруҳининг кўрсаткичлари ўртасидаги таҳлил аллеллар ташувчанлиги (G - $\chi^2=1,2$; P=0,3; OR=1,5; 95% CI: 0,73-3,12) ва генотипик вариантларда (A/G - $\chi^2=1,3$; P=0,3; OR=0,6; 95% CI: 0,2-1,52 и G/G - $\chi^2=0,1$; P=0,9; OR=0,8; 95% CI: 0,21-3,35) аҳамиятли фарқларни аниқламади.

Биобарин, ген полиморфизмининг (MTRR 66A/G) номақбул аллел ва генотипик вариантларининг ташувчилигида БМФ нинг иккала шаклининг ривожланишининг бир хил даражадаги юқори хавфи мавжуд.

Шундай қилиб, БМФ нинг турли шакллари бўлган беморларда фолат метаболизми генларининг аллел генетик полиморфизмларининг тарқалиши ва ассоциатив боғланиш хусусиятларидан MTHFR (C677T) ва MTRR (A66G (Pc22Met) генларининг полиморф вариантлари касаллик ривожланишининг патогенетик механизмларида муҳим рол ўйнайди деган хулосага келиш мумкин. Буни Ўзбекистонда ушбу патологиянинг тарқалишининг олдини олиш бўйича профилактика тадбирларини ўтказишда ҳисобга олиш муҳим.

Генетик вариантлар маълумотлар базасини ICPGC Халқаро Церебрал Параличнинг Геном Консорциуми умумлаштиради; <https://www.icpgc.org>). Биз ушбу халқаро илмий базани яратишда иштирок этмоқдамиз. Тадқиқотларимиз натижалари БМФ бўйича консорциумига юборилган. БМФ ва эпилепсия ривожланишига сабаб бўладиган генетик мутациянинг аниқланиши кейинги қиммат ташҳисот муолажаларидан қочиш имконини беради. Келажакда бу эпилепсия учун таргетли даво деб аталадиган янги даволаш усуллари ишлаб чиқишга хизмат қилиши мумкин.

Диссертациянинг **“СЭ ва БМФ билан касалланган беморларни даволаш ва реабилитацияни оптималлаштириш тамойиллари”** деб номланган бешинчи бобида БМФ да симптоматик эпилептик тутқаноқларни даволаш тамойиллари ва қоидалари, комплекс даволашда АЭП ва Леветирацетам (Levetiracetam) нейропротекторини қўллаш самарадорлиги келтирилган. БМФ ли болада эпилепсиянинг биргаликда мавжудлиги ўлим хавфини, шу жумладан SUDEN деб аталадиган - эпилепсияда тўсатдан ўлимни оширади. SUDEN нинг асосий хавф омили генерализацияланган тоник-клоник тутқаноқларнинг юқори частотаси, шунингдек, тунги тутқаноқларнинг мавжудлигидир. Бошқа хавф омиллари орасида эпилепсиянинг эрта бошланиши, эркак жинси, ақлий заифлик, касалликнинг узок давом этиши ва политерапия киради.

Анъанавий АЭП лар БМБЭФ ни бостириш орқали бошқа физиологик жараёнларга (боланинг билиш, когнитив функциялари) салбий таъсир кўрсатади. Миянинг органик шикастланиши мавжуд бўлган бемор ақлий заифликка кўпроқ дучор бўлади. Ушбу қийин вазиятларнинг барчаси хавфсизроқ ва самаралироқ АЭП ни излашни талаб қилган. Тутқаноққа қарши ва нейропротектив Левитирацетам шундай препарат бўлиб чиқди. Самарали АЭП ни танлаш ва унинг дозасини аниқлаш - эпилепсия билан

касалланган беморларни айниқса, когнитив бузилишлар билан бирга келганда муваффақиятли даволашнинг, муҳим шартидир. Леветирацетам ЖССТ томонидан рўйхатга олинган ва Ўзбекистон Республикасида ўзимизда рухсат этилган (ишлаб чиқарувчи: HETERO DRUGS Limited, Ҳиндистон). 3 ёшдан ошган болаларда ва вазни 50 кг дан кам бўлган ўсмирларда (12 ёшдан 17 ёшгача) даволашни 2 қабулга бўлиб тана вазнига 20 мг/кг суткалик дозадан бошлаш керак (тана вазнига 10 мг/кг дан кунига 2 марта).

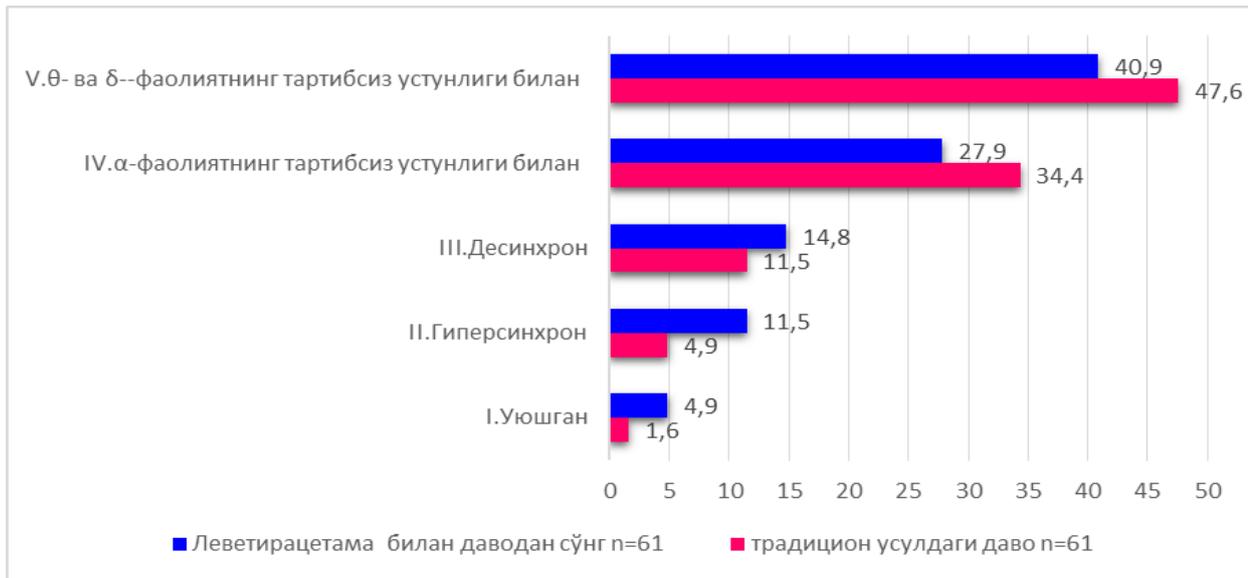
Беморларни даволашда биз имкон қадар фақат битта дори билан монотерапияни танладик. Минимал дозадан бошланган ва тутқаноққа қарши таъсирга эришилгунга қадар оширилган. Самара кузатилмаганда, политерапия қўлланилган: даволашга иккинчи қатордаги АЭП лар минимал дозадан бошлаб киритилган. Самарага эришилганда, дозалар аста-секин камайтирилган. Кейин даволанишнинг самарадорлиги баҳоланган.

Асосий гуруҳдаги 61 нафар болага (СЭ ли БМФ билан 102 бемор) леветирацетамни буюрдик. Илгари улар, барча беморлар каби, базавий ва анъанавий тутқаноққа қарши давони олишган. БМФ нинг шаклига қараб, биз леветирацетамнинг эпилептик тутқаноқ частотасига таъсирини ўргандик. Шунини таъкидлаш керакки, энг тез-тез ва жуда тез-тез кузатиладиган тутқаноқлар икки томонлама гемиплегия шаклида қайд этилган. Ушбу шаклдаги анъанавий тутқаноққа қарши даво фақат беморларнинг 85,3%ида самарали бўлган. Фармакорезистент беморларнинг энг кўп сони 14,7% ни ташкил этган. Икки томонлама гемиплегияда политерапия фониди леветирацетамдан кейин тез-тез ва жуда тез-тез учрайдиган тутқаноқлар сони мос равишда 2 ва 3 бараварга камайган. Спастика диплегияда ҳам леветирацетамнинг юқори самарадорлиги қайд этилган, чунки ундан кейин тез-тез ёки жуда тез-тез хуружлар бўлмаган. Спастика диплегияли болаларда препарат монотерапия кўринишида, учта ҳолатда эса - натрий вальпроат препаратлари билан биргаликда қўлланилган.

Ўтказилган давондан сўнг клиник - инструментал параметрларнинг динамикаси. БМБЭФ нинг сифат хусусиятларини биз леветирацетамни қабул қилгандан кейин ЭЭГ маълумотларига кўра ўргандик: эпилептик хуружнинг клиник ва нейрофизиологик хусусиятларини аниқладик. Динамикада тўғри ташхислаш ва тутқаноққа қарши давонинг тўғри схемасини белгилаш мумкин бўлади.

Леветирацетам билан даволашдан сўнг визуал ЭЭГнинг ижобий динамикаси кузатилди ва ЭЭГ типларининг тузилиши ҳам ўзгарди (2-расм).

Меъёрий вариантлар миқдори; уюшган I-тури 2,5 бараварга, гиперсинхрон II-тури - 4 мартага ва патологик эпилептик фаолликдан шартли эпилептик фаоллика ўтган III-десинхрон шартли чегара тури - деярли 3 бараварга ошди. Бу боланинг билиш ва когнитив қобилиятларини яхшилади. Бундан ташқари, ЭЭГ нинг патологик фаол тартибсиз турлари сонининг камайиш тенденциясини аниқладик. Патологик ЭЭГ турларининг сони, шу жумладан α - фаоллиги устунлик қилган IV уюшмаган тури бироз камайди. Прогностик жиҳатдан энг оғир вариант - θ - ва δ - фаоллигининг устунлиги билан уюшмаган V тип 1,5 баравардан кўпроқ камайди.



2-расм. БМФ фониди СЭ ли беморларнинг ЭЭГ нинг визуал кўриниши динамикасига леветирацетамнинг самарадорлиги, %

Шундай қилиб, леветирацетам болага ҳам тутқаноққа қарши ва нейропротектив таъсир кўрсатадиган энг самарали АЭП ҳисобланади. БМФ фониди СЭ билан касалланган беморни зарур режалаштирилган реабилитация миқдорига самарали таъсир қилади. Беморнинг касалхонада бўлишининг ўртача давомийлигини 5-7 кунга қисартиради.

ХУЛОСА

1. Симптоматик эпилепсия БМФ нинг спастик шакли билан касалланган беморларнинг кўпчилигида (87,3%) ташҳисланади. Тез-тез ва жуда тез учрайдиган эпилептик тутқаноқлар кўпинча икки томонлама гемиплегик ва БМФ нинг гемиплегик шаклларида аниқланди (мос равишда 45,2% ва 28,6%).

2. Ген мутациялари ва БМФ (неврологик нуқсон) фенотипининг ривожланиши ўртасида боғлиқлик борлиги аниқланди, бу БМФ ва эпилепсия патогенезида генетик омилларнинг иштирокини исботлайди. Неврологик етишмовчилик учун ирсиятнинг аутосом-рецессив турида иккала гуруҳда, айниқса СЭ бўлмаган БМФ беморларда (40%) аниқланди.

3. ЭЭГ да патологик ва "шартли патологик" эпилептик фаоллик фенотипик намоён бўлмаган БМФ билан касалланган беморларда (таққослаш гуруҳи) иккала гуруҳда эпилепсия бўйича ирсиятли болаларда 38,5% ҳолларда қайд этилган.

4. Фолат алмашинуви генларининг мутант аллел ва генотипик вариантлари - MTFP (C677T) ва MTRP (A66G) нинг ташқилиши БМФ нинг ривожланиш хавфини ошириши аниқланди. Кўрсатилган ташиш билан СЭ билан биргаликда БМФ нинг ривожланиш хавфи аллел ва генотипик вариантлар учун мос равишда 2,3 ва 5,2 баравар ортади.

5. Полиморф MTRP генининг (A66G) заифлашган аллел (Г) ва генотипик (Г/Г) вариантларини олиб ўтиш СЭсиз БМФ нинг ривожланиш

хавфини 2,6 ва 5,2 баробарга оширади. Бундан ташқари, аллел (Г) ва генотипларнинг (А/Г ва Г/Г) функционал жиҳатдан салбий таъсирли вариантларини юзага келтириб, СЭ билан БМФ ривожланиши хавфи сезиларли даражада 4,0 мартага ошади; мос равишда 3,1 ва 6,3 марта.

6. БМФ нинг шаклланишида MTRF (A1298C) ва MTR (A2756G) фолат метаболизм генларининг мустақил роли йўқлиги аниқланди.

7. Леветирацетам эпилептик тутқаноқларни самарали равишда тўхтатади, БМФ фонида СЭ билан касалланган беморларда визуал ЭЭГ кўринишининг динамикасига таъсир қилади, боланинг когнитив қобилиятини яхшилади, беморнинг касалхонада бўлиш муддатини ўртача 5-7 кунга қисқартиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSC.04/30.04.2022.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

НАБИЕВА НОЗИМА АБДУРАХИМОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
РАЗВИТИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ ДЕТСКОМ
ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
по медицинским наукам**

БУХАРА – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2022.1.PhD/Tib2474

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на узбекском, русском и английском языках (резюме) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и на Информационно-образовательном портале “Ziyonet” (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Садыкова Гульчехра Кобуловна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Джурабекова Азиза Тахировна
доктор медицинских наук, профессор
Раимова Малика Мухаммеджановна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

**Санкт-Петербургский государственнй
педиатрический медицинский университет
(Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в __ час. на заседании Научного совета DSc.04/30.04.2022.TIB.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте
Адрес: 200118, г.Бухара, Проспект Навои, 1. Тел/факс: (+99865) 223-50-00,

Автореферат диссертации разослан “__” _____ 2023 г.

(Реестр протокола рассылки № от _____ 2023 г.).

Д.Т.Ходжиева

Председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней д.м.н. (DSc),
профессор

Н.Ш.Ахмедова

Ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н.(DSc),
доцент

Г.А.Ихтиярова

Председатель Научного семинара при
научном совете по присуждению учёных
степеней, д.м.н. (DSc), профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Детский церебральный паралич (ДЦП) – это нарушение развития нервной системы, характеризующееся аномалиями мышечного тонуса, движений и двигательных навыков. Заболевание связано с повреждением развивающегося мозга; им страдает примерно 1 из 500 новорожденных. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ДЦП наиболее распространенной причиной детской инвалидности: его общемировая распространенность превышает порог в 17 млн. чел¹. Симптоматическая эпилепсия (СЭ) является серьёзным осложнением, ухудшающим клиническое течение при ДЦП в 15 - 94% случаев у детей и взрослых. При этом увеличивается риск внезапной смерти от эпилепсии².

Изучение ДЦП, его клиничко-неврологических аспектов, поиск новых методов диагностики и улучшения результатов лечения ведется целенаправленно, с приоритетным направлением по раннему выявлению заболевания, его частоты риска и патогенетических причин развития СЭ, по определению роли эпилептического процесса в психическом развитии и интеллектуальных функциях больных ДЦП. Исследователи определяли нейрофизиологические и молекулярно-генетические маркёры сочетания этих патологий. Результаты исследований показали, что решающими в диагностике и прогнозе тяжести течения СЭ при ДЦП являются современные молекулярно-генетические методы.

Здравоохранение Узбекистана внедряет комплекс мер по раннему выявлению перинатальной патологии нервной системы у детей и снижению частоты осложнений. В 2022–2027 гг. разработана программа по совершенствованию системы медико-социальной помощи детям с осложненным ДЦП, включающая вопросы обеспечения их полноценной жизнедеятельности. Поэтому выявление наследственности эпилептического процесса и разработка более прогрессивных методов лечения при ДЦП являются актуальными направлениями научных исследований. Адекватная реабилитация и социальная адаптация этих больных в значительной степени зависят от своевременной диагностики и правильного лечения всех имеющихся нарушений.

Данная диссертационная работа направлена на решение задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан (№УП-4947 от 7 февраля 2017 г.) «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями правительства (№ПП-3071 от 20 июня 2017 г.) «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.», «О государственной программе по охране здоровья матерей, детей и

¹ World Health Organization website, Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://who.int/whr/2014/en/statistics.htm>.

² SUDEN (Sudden Unexpected Death in Epilepsy).

подростков в Республике Узбекистан на 2014-2018 годы³» (№ ПП-2221 от 1 августа 2014 г.), а также другими нормативно-правовыми документами.

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

Степень изученности проблемы⁴. Патогенез, диагностика и лечение эпилептического процесса при ДЦП исследуют во многих медицинских научных центрах мозга и высших учебных заведениях стран мира.

Определение механизмов развития эпилептического процесса, ранняя диагностика, оптимизация методов лечения и профилактики ДЦП - постоянно в центре внимания исследователей медицинских работников. Большую работу по сбору эпидемиологических данных в европейских странах проделал “Эпиднадзор за ДЦП в Европе” (1998) (SCPE). Эта организация определила регистры больных детей из различных европейских центров. В настоящее время SCPE имеет 25 действующих центров в 20 европейских странах (Paravasileiou A., Petra M., 2020).

В последние годы все чаще дискутируются о генетической предрасположенности индивидуума к этой патологии. Учитывая прогресс в определении генетической этиологии значительной части случаев ДЦП и эпилепсии, уместно рассматривать его геномное тестирование в этиологическом исследовании. Все чаще ученые указывают на новый подход, включающий геномную медицину, сохраняя при этом фундаментальные клинические принципы, основанные на унифицирующей структуре диагноза ДЦП (Холин А.А., Заваденко Н.Н., 2019, , Гафуров Б.Г., Артыкова М.А., 2019, Садыкова Г.К., 2020, Маджидова Я.Н., 2021, Гассан М.В., Сединина А.С., 2022).

Но генетическая гетерогенность, аутосомно-рецессивного и доминантного типов наследования болезни пока мало изучены. Высказано предположение о возможности существования X-сцепленных форм ДЦП. Также не изучена проблема наследственных метаболических эпилепсий.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Настоящая диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино (06.2022 PhD 147) на основе научной тематики ВУЗа: «Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарского оазиса в период после COVID19 (2022-2026 гг.)», проводимой в рамках плана научно-исследовательских работ.

Цель исследования - изучить клинические молекулярно-генетические особенности детского церебрального паралича с симптоматической эпилепсией, разработать принципы прогнозирования и оптимизировать реабилитацию.

³ Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 г.

Задачи исследования:

провести клинико-anamнестическое и генеалогическое обследование на наличие неврологического дефицита и эпилепсии у родственников больных ДЦП;

установить нейрофизиологические маркеры эпилепсии у больных детским церебральным параличом;

определить генетическую гетерогенность у больных с разными формами ДЦП по анализу полиморфных генов фолатного метаболизма (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G)) и выявить вероятные кандидатные гены детского церебрального паралича и симптоматической эпилепсии;

оптимизировать тактику лечения и реабилитации симптоматической эпилепсии на фоне детского церебрального паралича .

Объект исследования. Обследовано 255 детей в возрасте 3-14 лет с диагнозом ДЦП, проходивших лечение в Республиканской детской психоневрологической больнице г.Ташкента.

Предмет исследования: сыворотка венозной крови

Методы исследования: клинико-инструментальные, генеалогические, нейрофункциональные, молекулярно-генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлены частые и очень частые эпилептические приступы при спастических формах ДЦП и впервые выявлены аутосомно-рецессивные и рецессивные X-сцепленные типы наследования болезни;

у больных ДЦП установлена связь между ЭЭГ патологической, «условно патологической» эпилептиформной активностью и наследственностью по эпилепсии;

впервые проанализирована генетическая гетерогенность различных форм детского церебрального паралича на основе распределения генов фолатного метаболизма (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G));

впервые выявлены гены-кандидаты, статистически достоверно повышающие риск развития эпилепсии у больных ДЦП без СЭ с MTRR (A66G) и СЭ MTHFR (C677T) и MTRR (A66G).

оптимизирована тактика лечения судорожных приступов на фоне ДЦП препаратом “Леветирацетам”.

Практические результаты исследования:

спастические формы ДЦП следует рассматривать как наиболее часто встречаемые формы появления пароксизмальных судорог;

полученные данные генеалогического исследования аутосомно-рецессивного и рецессивного X-сцепленных типов наследования ДЦП и эпилепсии следует внедрить в практику генетических консультаций;

выявленная условно эпилептическая активность у пациентов с ДЦП фенотипически без СЭ с большой вероятностью трансформируется в эпилепсию. Необходимо динамическое наблюдение за этими больными;

неблагоприятные аллельные и генотипические варианты полиморфных генов MTHFR (C677T) и MTRR (A66G) могут самостоятельно

ассоциироваться с развитием ДЦП. Это важно учитывать при проведении мероприятий по предупреждению развития этой патологии;

научно обоснована целесообразность назначения АЭП леветирацетама в комплексном лечении СЭ при ДЦП.

Достоверность результатов исследования подтверждается применяемыми методами и методологией, соответствием теоретических данных полученным результатом, достаточным числом пациентов, статистическим анализом результатов исследования, а также сопоставлением результатов с зарубежными и отечественными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная и практическая значимость исследования заключается в получении новых данных о механизмах развития СЭ при ДЦП, установлении путей наследственной передачи рецессивных генов, в выявлении генетической гетерогенности, неблагоприятных аллельных и генотипических вариантов полиморфных генов MTHFR (C677T) и MTRR (A66G), которые могут самостоятельно ассоциироваться с развитием ДЦП. Это важно учитывать при проведении профилактических мероприятий по предупреждению развития патологии. Кроме того, выявлены вероятные кандидатные гены церебрального паралича у больных и генетические маркёры эпилепсии при ДЦП. Это серьезно улучшает качество диагностики и антиэпилептической терапии леветирацетамом, оптимизирует реабилитационные мероприятия.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по новым диагностическим и лечебным критериям эпилептического процесса при ДЦП:

утверждены методические рекомендации «Современные подходы к диагностике и лечению симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе» (заключение №23-п/021 от 7 апреля 2023 года). Они позволили диагностировать болезнь на ранних этапах, установить группу риска, улучшать определение точных методов профилактики и лечения основного заболевания и осложнений.

Результаты исследований внедрены в отделении неврологии Бухарского областного детского многопрофильного центра, в детском отделении Бухарского областного психоневрологического диспансера (заключение №23-х/029 от 17 мая 2023г.). Это повысило качество диагностики и лечения, АЭП “леветирацетам”, снизило частоту приступов эпилепсии при ДЦП, а его нейропротекторное воздействие, усилило познавательные, когнитивные функции. Кроме того, затраты на стационар снижены на 5-7 дней.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 4-х международных и 8-ми республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации представлены 28 публикаций: 17 статей в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, 11 из них - в республиканских и 6 - в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, библиографического указателя. Объем диссертация составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность проведенного исследования, указана его цель и задачи, описаны объекты исследования, его соответствие приоритетным направлениям науки и технологий республики, определены научная новизна и практическая значимость полученных результатов для практического применения, опубликованные научные работы и приведены сведения о структуре диссертации.

В первой главе **«Современные взгляды на клинические молекулярно-генетические особенности развития симптоматической эпилепсии у детей с церебральным параличом»** представлен обзор зарубежных и отечественных публикаций по теме диссертации. В соответствии с этим определен круг вопросов, требующих детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость разработки данной темы.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика материалов и методов исследования»** приведены сведения о больных и методах исследования. Для полноты информации показана взаимосвязь клинико-анамнестических, генеалогических исследований с нейрофизиологическими, молекулярно-генетическими параметрами, необходимыми для своевременной диагностики развития СЭ у больных ДЦП и дифференцированного подхода к его лечению и профилактике.

Клинико-инструментальные и анамнестические исследования. В исследование было включено 255 детей в возрасте 3-14 лет с диагнозом «Детский церебральный паралич» находившихся на лечении в отделении детской неврологии Республиканской детской психоневрологической больницы г. Ташкента в 2020 - 2023 гг. Средний возраст детей составил $5,7 \pm 1,25$ года. По статистике считается, что развитию ДЦП больше подвержены лица мужского пола. В данном исследовании различия в показателях были достоверными ($P < 0,05$): мальчиков было 155 (60,8%), девочек – 100 (39,2%).

В зависимости от наличия или отсутствия осложнений, пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа (основная) - 102 больных ДЦП, осложненным СЭ, 2-я группа (сравнения) - 153 больных ДЦП без пароксизмальных судорог, 3-я группа – 50 здоровых детей (контроль).

Были также определены группы в зависимости от клинической формы ДЦП. Диагноз устанавливали на основании Клинической классификации ДЦП К.А. Семеновой (1981), которая соответствует требованиям Международной классификации заболеваний МКБ-10/ICD-10 №7. По ней установлены следующие формы ДЦП: двойная гемиплегия, спастическая диплегия, гемиплегическая, гиперкинетическая и атонически-астатическая формы. Анализ клинических форм ДЦП показал, что двойная гемиплегия была у 81 (31,7%) ребёнка, спастическая диплегия - у 68 (26,7%),

гемиплегическая – у 49 (19,2%), гиперкинетическая - у 31 (12,1%) и атонически-астатическая - у 26 (10,3%) детей (рис.1).

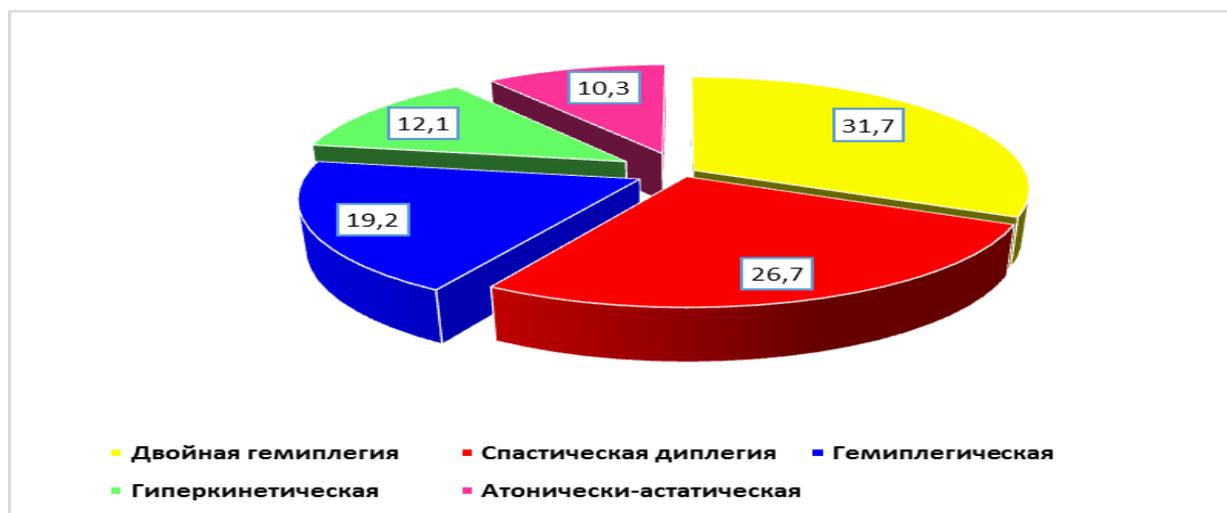


Рис.1. Распределение больных по формам ДЦП.

Кроме того, дети были разделены на 3 возрастные группы, исходя из принятого в педиатрии деления детства на отдельные периоды, предложенного Н.П. Гундобиным (1906) и модифицированного А.Ф. Туром (1974), с учетом их физиологических особенностей: 3- 6, 7-11, 12-14 лет. Группа детей 3-6 лет оказались самой большой - 116 (45,6%) чел.

Общую двигательную сферу у пациентов оценивали по классификации общей моторики (GMFCS). Тяжесть двигательных нарушений определяли по 4 степеням: 0 степень - практически здоровый пациент, может свободно ходить, иногда наблюдаются легкие изменения мышечного тонуса, I степень - пациент ходит самостоятельно с некоторыми (небольшими) ограничениями, чувствует неловкость при ходьбе, II степень - пациент ходит с помощью вспомогательного оборудования, III степень - больной может передвигаться, но с определенными ограничениями; может пользоваться электрической инвалидной коляской, IV степень - больной не может передвигаться самостоятельно; его перевозит в инвалидной коляске сиделка.

С целью прогнозирования риска развития СЭ выполнено ретроспективное исследование: анализ истории болезни всех пациентов с диагнозом ДЦП, опрос их матерей, поиск наследственной патологии, в том числе эпилепсии, составление родословного (генеалогического дерева) для определения пути передачи дефектного гена, анализ состояния женщины до зачатия, влияния различных пре-, интра- и постнатальных факторов на формирование СЭ у детей. Изучен анамнез заболевания: возраст матери и отца, течение беременности, сопутствующие заболевания, вредные привычки, история родов, наличие близнецов, особенно монозиготных, срок рождения и вес ребёнка при рождении. Определены основные факторы прогнозирования риска развития эпилепсии у больных ДЦП. Изучено психомоторное развитие ребёнка, определены степени тяжести двигательных нарушений. По результатам установлен клинический диагноз больного.

Анамнез был собран у родителей и других близких родственников больного и дополнен данными медицинской документации (осмотры специалистами, результаты проводимых ранее инструментальных и лабораторных исследований). Выполнено клинико-неврологическое обследование, в том числе исследование функции черепно-мозговой иннервации, пирамидной, экстрапирамидной, чувствительной и мышечной систем, наличие эпилепсии.

Генеалогический метод исследования. Его применяли для выявления закономерностей распространения наследственных заболеваний. Генеалогическим анализом мы выясняли: имеют ли наследственный характер ДЦП и эпилепсия. Если у наших больных такая связь определялась, то мы изучали тип наследования, генотип пробанда, вероятность рождения в семье еще другого больного ребенка или вероятность носительства им патологического признака. Технически генеалогию изучали в два этапа: 1 этап – изучение распространенности признака или заболевания в данной семье и составление родословного дерева. 2 этап - анализ родословной.

Электроэнцефалографический метод. В исследованиях электрофизиологические (ЭЭГ) методы – главные в диагностике эпилепсии. Они позволяют подтвердить именно эпилептический характер пароксизмов и установить локализацию эпилептического очага. Функциональное состояние и зрелость мозговых структур изучали по биоэлектрической активности нервной ткани.

Всем детям выполняли рутинную ЭЭГ. Исследования проводили на энцефалографах «Энцефалан 131-03» (Россия), «Мицар» с международной системой наложения чашечковых электродов «10-20» и скоростью развёртки 30 мм/сек. Данные ЭЭГ изучали в моно- и биполярном отведении. Применяли функциональные пробы (фотостимуляция с частотой 2-50 Гц). При анализе ЭЭГ учитывали возрастные особенности биоэлектрической активности мозга (БЭАГМ) детей. Ритмическую активность ЭЭГ описывали по трём критериям идентификации ритма: частотного диапазона, топографической локализации фокуса активности, связи ритмических колебаний с поведением (функциональная реактивность). Электроэнцефалограммы позволяли получить объективную оценку состояния БЭАГМ у обследуемых больных.

В ходе выполнения работы было исследовано 4 полиморфных гена. Для молекулярно-генетического анализа генов фолатного цикла (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G) у больных ДЦП (100 чел.) и здоровых (103 чел.) забирали венозную кровь в пробирки с ЭДТА К2. Гены типировали с помощью ПЦР в стандартном режиме: выделяли геномную ДНК из лимфоцитов, измеряли ее чистоты (1.7/1.8) и концентрацию на спектрофотометре (NanoDrop 2000 США) при длине волны A260/280 нм. Затем, проводили амплификацию на термоциклерах (GeneAmp PCR-system 2720; Applied Biosystems, США и CG1-96 «Corbett Research» QUAGEN, Германия). Количество и специфичность фрагментов амплификации ДНК гена оценивали с помощью электрофореза в 1-2%-ном агарозном геле и анализа с УФ-трансиллюминатором со встроенной камерой.

Последовательность нуклеотидов детектированных генов определяли по программе «Oligo v.6.31», США.

Статистические методы исследований. Результаты исследования статистически обрабатывали на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2016. Применяли методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчётом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическую значимость измерений определяли по критериям Стьюдента (t) и Фишера (F) с вычислением вероятности ошибки (P). За уровень достоверности принимали $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычисляли с помощью χ^2 - (хи-квадрат) и z-критерия.

В третьей главе диссертации «**Особенности клинического течения и диагностики симптоматической эпилепсии при ДЦП**» описаны особенности, частота и характер СЭ в зависимости от клинической формы ДЦП, клинико-anamnestические факторы риска развития СЭ на фоне ДЦП. СЭ является серьёзным осложнением, ухудшающим клиническое течение при ДЦП.

Частота встречаемости СЭ при ДЦП по данным различных исследователей составляет 18-80%. Среди наших обследованных 255 детей с ДЦП в 40% (102 ребёнка) случаев наблюдалась СЭ (табл.1). При этом, важное значение имеет время появления эпилептических приступов, чем раньше - тем хуже прогноз заболевания.

Таблица 1

Распределение больных по формам ДЦП и частоте встречаемости эпилепсии, чел.(%)

Формы ДЦП	Общее кол-во больных n=255,%	ДЦП с СЭ n=102,%	P
1.Двойная гемиплегия	81 (31,8)	42 (41,2)	p<0,001
2.Спастическая диплегия	68 (26,7)	20 (19,6)	p<0,001
3.Гемиплегическая	49 (19,2)	27 (26,5)	p<0,001
4.Гиперкинетическая	31 (12,1)	7 (6,8)	p<0,001
5.Атонически-астатическая	26 (10,2)	6 (5,9)	p<0,001

Спастические синдромы возникают из-за поражения пирамидных путей головного мозга, контролирующих движение. В контексте ДЦП, они характеризуются повышенным мышечным тонусом и усилением рефлексов. Их можно разделить на следующие; двойная гемиплегия, спастическая диплегия, гемиплегическая формы ДЦП. В нашем исследовании, наибольшую численность составляла именно спастическая форма заболевания. СЭ встречается чаще всего при спастических формах ДЦП. Например, при двойной гемиплегии частота СЭ превышает другие формы в 1,6-6 раз. Самую большую группу составили спастические формы – 198 случаев, среди которых зарегистрировано - 87,3 % случаев эпилепсии.

Частоту эпилепсии мы определяли по классификации частоты припадков: очень редкие – 1 раз в течение года; редкие – 1 раз в месяц; средней частоты – 2-5 раз в месяц или 1 раз в неделю; частые – более 5 раз в месяц; очень частые – ежедневно. Частые и очень частые эпилептические приступы вызывают умственную отсталость, ухудшают двигательную способность и нарушают речевое развитие ребёнка. Частые приступы достоверно регистрировали на 30% больше у детей с двойной гемиплегией. Очень редкие и редкие эпилептические приступы являются благоприятным прогнозом болезни, они были выявлены у 4-х больных детей со спастической диплегией ДЦП.

Изучение эпилептических приступов, классификация синдромов и соответствующее лечение были основаны на рекомендациях Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy — ILAE). Наиболее частыми были генерализованные припадки, которые наблюдались у 54 (52,9%) пациента, затем фокальные - у 37 (36,3%) и с неизвестным началом у 11 (10,8%) больных. При наличии СЭ в анамнезе учитывали возраст дебюта эпилепсии, тип и частоту приступов, характер и локализацию, виды нарушений ЭЭГ с целью проведения соответствующей антиэпилептической терапии.

Общую двигательную сферу у пациентов с ДЦП оценивали по Классификации общей моторики (GMFCS). В соответствии с ней, двигательные навыки пациентов разделили на четыре уровня: где уровень I - самые легкие нарушения, а уровень IV - самые тяжелые. Легкая I степень наблюдалась у незначительного числа детей, как с эпилепсией, так и без неё. IV степень встречалась у больных ДЦП с эпилепсией, и это подтверждает тот факт, что присоединение эпилепсии утяжеляет течение ДЦП.

Большинство исследователей оценивают наследственный фактор в возникновении ДЦП как предрасполагающий. Характер распространения наследственных признаков в семье изучали генеалогическим методом. Мы обследовали 255 семей I степени родства (родители, сибсы) детей с ДЦП: 1-я группа - 102 ребёнка с ДЦП, осложненным СЭ, 2-я группа - 153 больных ДЦП без СЭ. Контрольная группа - 50 здоровых детей, без каких либо наследственных патологий. Все дети были одного возраста 3-14 лет. Наследственными признаками были приняты: неврологический дефицит, встречающийся при ДЦП и эпилепсии. Анамнез болезни выясняли у обоих родителей (перекрестный опрос), а в некоторых случаях - у бабушек и дедушек. Критериями были выбраны два признака: 1) распространение в исследуемой семье, какого - либо неврологического дефицита; 2) наличие эпилепсии в исследуемой семье. В нашем исследовании пробандом (исследуемый человек) являлся больной ДЦП с наличием и без СЭ. Для родословной мы собирали сведения о наличии неврологического дефицита и эпилепсии в 3-х поколениях семьи больного. Оба признака анализировали отдельно. Было установлено, что в обеих группах, в основном, было два типа наследственности: аутосомно-рецессивный и рецессивный, сцепленный X-хромосомой. Патологические признаки при рецессивном типе наследования встречались относительно редко, не во всех поколениях.

Неврологический дефицит выявляли преимущественно у мужчин, женщины болели редко и только тогда, когда болел их отец (табл.2). Этим объясняется тот факт, что в общей группе детей с ДЦП мальчиков было больше, чем девочки.

Таблица 2

Характер распространения наследственности по неврологическому дефициту при ДЦП, чел.(%).

Тип наследования	ДЦП с СЭ	ДЦП без СЭ	t	P
Аутосомно-рецессивный	31 (30,4)	61 (39,9)	23,8	p<0,001
Рецессивный, сцеплённый X-хромосомой	29 (28,4)	22 (14,4)	25,7	p<0,001
Неустановленный	42 (41,2)	70 (45,7)	33,9	p<0,001
Всего	102 (100)	153 (100)		

Аутосомно-рецессивный тип наследования по неврологическому дефициту встречался в обеих группах, но с большой достоверностью - в группе больных ДЦП без СЭ. У 112 (43,9%) больных из общего числа тип наследования установить не удалось. Вероятно, что неврологический дефицит в виде ДЦП в этих случаях развивался на фоне других не наследственных факторов.

Установлено также наличие эпилепсии в семьях пробандов в обеих группах при каждом типе наследственности (табл.3). Чаще всего случаи наследственности по эпилепсии встречались в группе больных ДЦП с СЭ по рецессивному типу, сцеплённому X-хромосомой.

Таблица 3.

Характер распространения наследственности по эпилепсии при ДЦП, чел.(%)

Тип наследования	ДЦП с СЭ	ДЦП без СЭ	t	P
Аутосомно-рецессивный	30 (29,4)	35 (22,9)	15,9	p<0,001
Рецессивный, сцеплённый X-хромосомой	45 (44,1)	30 (19,6)	25,9	p<0,001
Неустановленный	26 (25,5)	88 (57,5)	6,5	p<0,001
Всего	102 (100)	153 (100)		

У большого числа детей – 114 (44,7%) из обеих групп ДЦП эпилепсию установить не удалось. Возможно, в этих случаях эпилепсия не имела наследственного характера, а было симптоматической, т.е. осложнением основного заболевания – ДЦП

Факторы риска развития церебрального паралича и симптоматической эпилепсии. Полной клинической картины и исхода заболевания невозможно без установления патогенеза повреждения мозга на раннем этапе онтогенеза, а также без выявления факторов риска развития СЭ при ДЦП. Мы исследовали факторы, способствующие повреждению развивающегося мозга. Их разделили на факторы до наступления зачатия, в период беременности, во время родов и после рождения ребенка (табл.4).

Таблица 4.

Причины развития ДЦП и СЭ в зависимости от состояния здоровья матери до зачатия, чел.(%)

Заболевание	ДЦП (n=153)	ДЦП с СЭ (n=102)	P
Органов дыхания	16 (10,4)	5 (4,9)	p<0,001
Крови и кроветворения	121(79,0)	79 (77,4)	p<0,001
Сердечно-сосудистой системы	11 (7,2)	18 (17,6)	p<0,05
Органов пищеварения	14 (9,2)	7 (6,9)	p<0,001
Мочеполовой системы	15 (9,8)	6 (5,9)	p<0,001
Эндокринной системы	21 (13,7)	12 (11,8)	p<0,001
Костно-суставной системы	6 (3,9)	2 (1,3)	p<0,01
Возраст матери <18	8 (5,2)	17 (11,1)	p>0,05
Возраст матери >40	25 (16,3)	5 (4,9)	p<0,001
Возраст отца >55	11 (7,2)	15 (14,7)	p<0,001
Вредные привычки (курение, алкоголь, психотропные препараты и др.)	12 (7,8)	14 (13,7)	p<0,001

Болезни крови и кроветворения явились весомой причиной рождения большинства детей ДЦП, причем не зависимо от наличия или отсутствия СЭ.

Исследование иммунитета матери и связанных с ним материнских инфекций и факторов помогло установить ассоциацию между материнскими инфекциями до беременности и церебральными параличами у потомства (табл.5).

Таблица 5.

Причины развития ДЦП и СЭ в зависимости от пренатального периода беременности, чел.(%)

Причина	ДЦП (n=153)	ДЦП с СЭ (n=102)	P
Распространенные инфекции (ОРЗ, ОРВИ, грипп, кишечные)	121(79,0)	72 (70,6)	p<0,001
TORCH - инфекция	75 (49,0)	23 (22,5)	p<0,001
Преэклампсия	78 (50,9)	71 (69,6)	p<0,001
Угроза выкидышей и кровотечение	45 (29,4)	58 (56,9)	p<0,001
Наличие близнецов	7 (4,6%)	19 (18,6)	p<0,001
Психо-эмоциональное переживание, стресс	57 (37,2)	32 (31,4)	p<0,001
Резус несовместим. матери и плода	11 (7,2)	4 (3,9)	p<0,001
Кровнородственный брак	13 (8,5)	18 (17,6)	p<0,001
Наследственность по эпилепсии	18 (11,8)	20 (19,6)	p<0,001

В пренатальном периоде беременности матерей больных ДЦП и осложненным СЭ чаще всего встречались различные инфекции (ОРЗ, ОРВИ, грипп, кишечные инфекции).

Самыми частыми причинами развития СЭ на фоне ДЦП в интранатальном периоде являлись рождение детей по шкале Апгара меньше 7 баллов, преждевременные роды до 37 недель, затяжные роды и агрессивная родостимуляция (табл.6).

Таблица 6.

Причины развития ДЦП и СЭ в интранатальном периоде, чел.(%)

Причина	ДЦП (n=153)	ДЦП с СЭ (n=102)	P
По шкале Апгар < 7 баллов	78 (50,9)	71 (69,6)	p<0,001
Преждевременные роды до 37 недель	66 (43,1)	79 (77,4)	p<0,001
Масса тела при рождении менее 2,5 кг	59 (38,6)	75 (73,5)	p<0,001
Кесарево сечение и др.	18 (11,8)	11 (10,8)	p<0,001
Затяжные роды	86 (56,2)	65 (63,7)	p<0,001
Родостимуляция	82 (53,6)	70 (68,6)	p<0,001
Родовые травмы	64 (41,8)	32 (31,4)	p<0,001

В постнатальном периоде основной причиной развития ДЦП и СЭ являлась недоношенность, рождение ребёнка до 37 нед. (табл.7). В большинстве случаев дети были рождены в 38-40 нед. гестационного срока. К сожалению, причины развития болезни, не были установлены. Именно эти отдельные случаи церебрального паралича и эпилепсии, особенно с неустановленными причинами, могут иметь как генетическую, так и негенетическую этиологию.

Таблица 7.

Причины развития ДЦП и СЭ в постнатальном периоде, чел. (%)

Причина	ДЦП (n=153)	ДЦП с СЭ (n=102)	p
Недоношенность<37 нед.	69 (45,1)	69 (67,7)	p<0,001
Переношенность>40 нед.	3 (2,0)	14 (13,7)	p>0,05
Неустановленные (37-40 нед.)	81 (52,9)	19 (18,6)	p<0,001

Связь генных мутаций с развитием фенотипа ДЦП, высокий риск развития фенотипа ДЦП и эпилепсии в монозиготных парах близнецов, особенно высокий риск развития ДЦП у детей из кровнородственных браков, наследственность эпилепсии, возраст отца – вот факторы, определяющие высокую вероятность развития геномных нарушений. С целью установления

причинно-следственной связи необходимо более обоснованно выполнять молекулярно-генетические исследования.

Состояние биоэлектрической активности мозга у детей симптоматической эпилепсией при ДЦП. ЭЭГ визуализирует функциональную биоэлектрическую активность головного мозга (БАГМ). Особенно важно, что ЭЭГ указывает на очаг эпилептической активности головного мозга.

Всем больным 255 (100%) чел. было выполнено стандартное ЭЭГ. Затем, мы сравнили ЭЭГ-рутинных характеристик больных основной группы - ДЦП с СЭ и группы сравнения – ДЦП без СЭ и контрольных здоровых детей. При этом использовали стандартную систему описания паттернов и групп ЭЭГ по Е.А. Жирмунской. Эта система является основой для нейровизуализации, оценивает ЭЭГ в соответствии с возрастом ребёнка (табл.8).

Таблица 8.

Показатели ЭЭГ-рутинных характеристик больных ДЦП, чел.(%)

Типы ЭЭГ	ДЦП без СЭ n=153	ДЦП с СЭ n=102	Контроль n=50	P
I. Организованный	4 (2,6)	2 (1,9)	31 (62,0)	p>0,05
II. Гиперсинхронный	11 (7,2)	3 (2,9)	13 (26,0)	p<0,001
III. Десинхронный	14 (9,2)	5 (4,9)	6 (12,0)	p<0,001
IV. Дезорганизованный с преобл. α-активности	58 (37,9)	32 (31,4)	-	p<0,001
V. Дезорганизованный с преобл θ- и δ-активности	66 (43,1)	60 (58,9)	-	p<0,001

I- III типы по существу относятся к норме ЭЭГ. IV дезорганизованные типы с преобладанием α-, θ- и δ-активности являются патологическими вариантами ЭЭГ. В наших исследованиях IV тип не регистрировался среди здоровых детей. IV тип выявлен у трети детей обеих групп, а V – у половины пациентов. У здоровых не было установлено ни одного случая V типа. Наличие ЭЭГ V типа указывает на органические грубые деструктивные поражения мозга, которые ещё больше усугубляется СЭ.

Установление типа эпилептиформной активности ЭЭГ имело большую ценность, особенно во время приступов у пациента. Между приступами диагностическая ценность несколько снижается. Нам не всегда удавалось зарегистрировать эпилептическую активность на стандартном ЭЭГ, так как часто она не проявляется в дневное время, когда ребёнок бодрствует. Поэтому эпилептиформную активность мы выявляли по видео ЭЭГ мониторингу. Полученные активности мы систематизировали по Международной классификации патологий ЭЭГ (2001), принятой Американской ассоциацией нейрофизиологов.

ЭЭГ патологическая и «условно патологическая» эпилептиформная активности были зарегистрированы у детей с наследственностью по эпилепсии в обеих группах ($P < 0,001$). У больных групп сравнения (ДЦП без СЭ) «условно эпилептическая активность» установлена у более трети пациентов. Эти дети были взяты под наблюдение, поскольку такая активность может трансформироваться в патологическую. Вероятно, имеется большой риск развития эпилептических приступов.

В четвертой главе диссертации «Анализ полиморфных генов обмена фолатов (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G) у пациентов с ДЦП без и с СЭ с изучением их вклада в повышенный риск формирования заболевания» приведены результаты молекулярно-генетических исследований у здоровых и пациентов с ДЦП без и с СЭ. Анализируя соответствие распределения наблюдаемых (H_0) и ожидаемых (H_e) частот генотипов указанных полиморфных генов в группах пациентов с ДЦП и здоровых детей, мы установили их канонические распределение, согласно равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) ($P > 0,05$).

Результаты молекулярно-генетического анализа полиморфизма гена MTHFR (C677T) в группах контроля и пациентов с ДЦП позволили определить частоты распределения его аллельных (С и Т) и генотипических вариантов (С/С, С/Т и Т/Т) (табл.9).

Таблица 9

**Распределение аллелей и генотипов полиморфизма
Гена MTHFR (677CT) в группах пациентов с ДЦП и здоровых.**

Группа	Аллель				Генотип					
	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Общая, n=100	154	77,0	46	23,0	62	62,0	30	30,0	8	8,0
ДЦП без СЭ, n=81	128	79,0	34	21,0	51	63,0	26	32,1	4	4,9
ДЦП с СЭ, n=19	26	68,4	12	31,6	11	57,9	4	21,0	4	21,1
Контрольная, n=103	172	83,5	34	16,5	74	71,8	24	23,3	5	4,9

Сравнение показателей частот аллелей и генотипов по генетическому полиморфизму MTHFR (C677T) между общей группой больных с ДЦП и здоровыми выявило, что частота минорного аллеля Т при ДЦП в 1,5 раза превышает норму ($\chi^2=2,7$; $P=0,1$; $OR=1,5$; $95\%CI: 0,92-2,47$). В то же время, у пациентов с ДЦП не обнаружено статистически достоверных различий между тремя генотипическими вариантами (для С/С: $\chi^2=2,2$; $P=0,2$; $OR=0,6$; $95\%CI: 0,36-1,15$; для С/Т: $\chi^2=1,2$; $P=0,3$; $OR=1,4$; $95\%CI: 0,76-2,63$ и генотипа Т/Т: $\chi^2=0,8$; $P=0,4$; $OR=1,7$; $95\%CI: 0,54-5,34$).

Сравнение показателей частот аллелей и генотипов по полиморфизму MTHFR (C677T) между группой с ДЦП без СЭ и контрольной определило статистически недостоверное повышение частоты минорного аллеля Т в 1,3

раза ($\chi^2=1,2$; $P=0,3$; $OR=1,3$; $95\%CI$: 0,79-2,28) и гетерозиготного генотипа С/Т - в 1,6 раза ($\chi^2=1,8$; $P=0,2$; $OR=1,6$; $95\%CI$: 0,81-2,98). Частота же дикого С/С генотипа снижалась незначительно ($\chi^2=1,6$; $P=0,3$; $OR=0,7$; $95\%CI$: 0,36-1,24) при одинаковой частоте мутантного генотипа Т/Т ($\chi^2<3,84$; $P=0,99$; $OR=1,0$; $95\%CI$: 0,26-3,92).

Подобные исследования у пациентов с ДЦП и СЭ и здоровых детей позволило достоверно обнаружить увеличение доли носительства минорного аллеля Т в 2,3 раза от контроля ($\chi^2=4,8$; $P=0,05$; $OR=2,3$; $95\%CI$: 1,0-5,0) и генотипа Т/Т в 5,2 раза ($\chi^2=6,2$; $P=0,03$; $OR=5,2$; $95\%CI$: 1,42-19,29).

Между тем, доли носительства основного С/С ($\chi^2=1,5$; $P=0,3$; $OR=0,5$; $95\%CI$: 0,2-1,46) и гетерозиготным С/Т ($\chi^2<3,84$; $P=0,9$; $OR=0,9$; $95\%CI$: 0,27-2,89) генотипами достоверно не отличались от показателей нормы. Следовательно, значительное увеличение доли носителей минорного Т аллеля и Т/Т генотипа у пациентов с ДЦП и СЭ достоверно указывает их участие в механизмах формирования СЭ на фоне ДЦП и позволяет рассматривать самостоятельными генетическими маркерами, повышающими риск развития ДЦП с СЭ.

Сравнивая показатели носительства аллельных и генотипических вариантов по полиморфному гену МТНFR (С677Т) между группами больных ДЦП без и с СЭ статистически значимых различий мы не обнаружили.

Таким образом, мы установили наличие ассоциации неблагоприятных аллеля Т и генотипа Т/Т полиморфного гена МТНFR (С677Т) определяет повышенный риск развития ДЦП в сочетании с СЭ. Поэтому их можно рассматривать в качестве самостоятельных генетических маркеров повышенного риска развития этой формы ДЦП (табл.10).

Таблица 10.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена МТНFR (1298С) в группах пациентов с ДЦП и здоровых

Группа	Аллель				Генотип					
	А		С		А/А		А/С		С/С	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Общая, n =100	156	78,0	44	22,0	65	65,0	26	26,0	9	9,0
ДЦП без СЭ, n=81	124	76,5	38	23,5	51	63,0	22	27,2	8	9,8
ДЦП с СЭ, n=19	32	84,2	6	15,8	14	73,7	4	21,0	1	5,3
Контрольная, n=103	168	81,5	38	18,5	71	68,9	26	25,2	6	5,9

Изучая характер различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного гена МТНFR (А1298С) в общей группе в сравнении с контролем, мы установили незначительное повышение частоты минорного аллеля С в 1.2 раза ($\chi^2=0,8$; $P=0,4$; $OR=1,2$; $95\%CI$: 0,77-2,03). Наряду с этим, частота основного А/А генотипа среди пациентов с ДЦП оказалась ниже единицы ($\chi^2=0,4$; $P=0,6$; $OR=0,8$; $95\%CI$: 0,47-1,5). Также различия в частотах

гетерозиготного А/С ($\chi^2 < 3,84$; $P = 0,95$; $OR = 1,0$; $95\%CI: 0,55-1,95$) и мутантного гомозиготного С/С ($\chi^2 = 0,7$; $P = 0,4$; $OR = 1,6$; $95\%CI: 0,55-4,63$) генотипов оказались статистически недостоверными.

Определяя долю минорного аллеля С у больных с ДЦП без СЭ, мы установили его недостоверное увеличение - в 1.4 раза ($\chi^2 = 1,4$; $P = 0,3$; $OR = 1,4$; $95\%CI: 0,82-2,24$) от контроля. Среди больных этой группы регистрировалось повышение частоты гетерозиготного генотипа А/С ($\chi^2 = 0,1$; $P = 0,8$; $OR = 1,1$; $95\%CI: 0,57-2,14$) и мутантного генотипа С/С ($\chi^2 = 1,1$; $P = 0,4$; $OR = 1,8$; $95\%CI: 0,6-5,27$) от контроля, но оно было недостоверным.

Еще менее значимые различия были установлены между группами пациентов с ДЦП и СЭ и контрольными детьми.

Помимо сравнительного анализа различий в группах больных и здоровыми детей, мы оценили степень различий в частотах уже исследованных аллелей и генотипов полиморфного гена МТНFR (А1298С) в зависимости от наличия или отсутствия СЭ. Однако, эти результаты также не отличались значимыми различиями (для аллеля С: $\chi^2 = 1,1$; $P = 0,4$; $OR = 1,6$; $95\%CI: 0,64-4,17$); для генотипов А/С: $\chi^2 = 0,3$; $P = 0,6$; $OR = 1,4$; $95\%CI: 0,42-4,66$); $95\%CI: 0,42-4,66$ и для гомозиготного мутантного генотипа С/С: $\chi^2 = 0,4$; $P = 0,6$; $OR = 2,0$; $95\%CI: 0,24-16,2$).

Таким образом, результаты исследования распределения аллельных и генотипических вариантов по полиморфизму гена МТНFR (А1298С) показали, что несмотря на повышение частот минорных аллеля С и генотипа С/С в общей группе больных с ДЦП и в группе с ДЦП без СЭ, и, наоборот, их снижение на фоне СЭ от контроля, статистической значимости эти показатели не достигали.

Следовательно, полиморфизм гена МТНFR (А1298С) нельзя рассматривать в качестве генетического предиктора, ассоциирующегося с повышением вероятного риска развития ДЦП как с СЭ, так и без неё.

Результаты исследования позволили определить характер распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному гену МTR (А2756G) в группах здоровых и пациентов с ДЦП (табл.11).

Таблица 11.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена МTR (2756AG) в группах пациентов с ДЦП и здоровых

Группа	Аллель				Генотип					
	А		G		A/A		A/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общая, n =100	163	81,5	37	18,5	70	70,0	23	23,0	7	7,0
ДЦП без СЭ, n=81	130	80,3	32	19,7	56	69,1	18	22,3	7	8,64
ДЦП с СЭ, n=19	33	86,8	5	13,2	14	73,7	5	26,3	0	0
Контрольная, n=103	176	85,4	30	14,6	77	74,8	21	20,4	5	4,8

Анализируя степень статистической значимости различий в носительстве аллелей и генотипов полиморфизма гена MTR (A2756G) между общей группы пациентов с ДЦП и контролем, мы установили лишь незначительное увеличение частоты минорного неблагоприятного аллеля G в 1,3 раза ($\chi^2=1,1$; $P=0,3$; OR=1,3; 95%CI: 0,79-2,25), гетерозиготного варианта генотипа A/G в 1.2 раза ($\chi^2=0,2$; $P=0,7$; OR=1,2; 95%CI: 0,6-2,27) и G/G в 1.5 раза ($\chi^2=0,4$; $P=0,6$; OR=1,5; 95%: 0,46-4,78).

Аналогичные исследование в группе больных ДЦП без СЭ также показало недостоверное повышение частоты неблагоприятного аллельного варианта G в 1,4 раза ($\chi^2=1,7$; $P=0,2$; OR=1,4; 95%CI: 0,84-2,49). Кроме того, отсутствовали статистически значимые различия и в частотах гетерозиготного A/G ($\chi^2=0,1$; $P=0,8$; OR=1,1; 95%CI: 0,55-2,27) и гомозиготного G/G вариантов генотипов ($\chi^2=1,1$; $P=0,4$; OR=1,9; 95%CI: 0,57-5,98).

Исследование этих же показателей в группах с и без СЭ также не показало значимых отличий от нормы.

Далее, мы оценивали различия в частотах аллельных и генотипических вариантов полиморфного гена MTR (A2756G) между группами больных ДЦП с наличием и отсутствием СЭ.

Результаты вновь показали отсутствие статистически достоверно значимых различий между аллельными (G: $\chi^2=0,9$; $P=0,4$; OR=1,6; 95%CI: 0,59-4,46) и генотипическими вариантами (A/A: $\chi^2=0,2$; $P=0,7$; OR=0,8; 95%CI: 0,26-2,46); и A/G: ($\chi^2=0,1$; $P=0,8$; OR=0,8; 95%CI: 0,25-2,52), что доказывает отсутствие повышенного риска развития ДЦП с СЭ по сравнению с ДЦП без СЭ по полиморфному гену MTR (A2756G).

Таким образом, исследование частотных особенностей аллельных и генотипических вариантов генетического полиморфизма MTR (A2756G) у больных ДЦП и здоровых детей не выявило между ними достоверных различий. Полученные данные доказывают отсутствие участия генетического полиморфизма MTR (A2756G) в механизмах повышенного риска развития ДЦП как с СЭ, так и без неё.

В группах больных ДЦП и здоровых оценен характер распределения аллелей и генотипов по полиморфному гену MTRR (66A/G) (табл.12).

Для определения значимости установленных различий в числе аллелей и генотипов по полиморфному варианту гена MTRR A66G (Ple22Met) мы сравнивали показатели между группами.

Сравнение коэффициента отношения шансов (OR) в общей группе пациентов с ДЦП с статистически достоверное повышение риска развития ДЦП в 2,9 раза ($\chi^2=18,5$; $P=0,01$; OR=2,9; 95%CI: 1,77-4,65) при носительстве мутантного варианта аллеля G.

Таблица 12

**Распределение аллелей и генотипов полиморфизма
гена MTRR (66AG) в группах пациентов с ДЦП и здоровых**

Группа	Аллели				Генотипы					
	A		G		A/A		A/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общая, n=100	136	68,0	64	32,0	50	50,0	36	36,0	14	14,0
ДЦП без СЭ, n=81	113	69,7	49	30,3	43	53,1	27	33,3	11	13,6
ДЦП с СЭ, n=19	23	60,5	15	39,5	7	36,8	9	47,4	3	15,8
Контрольная, n=103	177	85,9	29	14,1	77	74,8	23	22,3	3	2,9

Кроме того, у пациентов с ДЦП - носителей гетерозиготного генотипа A/G риск развития этой патологии оказался в 2 раза выше, чем у здоровых детей, ($\chi^2=4,6$; $P=0,5$; $OR=2,0$; 95%CI: 1,06-3,61), а носительство мутантного G/G генотипа - в 5,4 раза ($\chi^2=8,1$; $P=0,01$; $OR=5,4$; 95%CI: 1,7-17,36).

Аналогичное исследование частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR A66G (Ple22Met) у пациентов с ДЦП без СЭ показало повышение от контроля частоты мутантного аллеля G в 2,6 раза ($\chi^2=14,2$; $P=0,01$; $OR=2,6$; 95%CI: 1,64-4,39), доли носительства гетерозиготного генотипа A/G - в 1,7 раза ($\chi^2=2,8$; $P=0,1$; $OR=1,7$; 95%CI: 0,91-3,34) доли носительства мутантного генотипа G/G в 5,2 раза ($\chi^2=7,3$; $P=0,01$; $OR=5,2$; 95%CI: 1,58-17,36).

При исследовании в группе ДЦП и СЭ мы установили еще большее повышение риска развития ДЦП и СЭ по сравнению со здоровыми детьми: у носителей мутантного аллеля G в 4 раза ($\chi^2=14,0$; $P=0,01$; $OR=4,0$; 95%CI: 1,93-8,21), гетерозиготного генотипа A/G - в 3 раза ($\chi^2=5,2$; $P=0,03$; $OR=3,1$; 95% CI: 1,17-8,35), у носителей мутантного генотипа G/G - в 6,3 раза ($\chi^2=5,7$; $P=0,03$; $OR=6,3$; 95% CI: 1,39-28,18).

Таким образом, установленные различия в доле носительства неблагоприятного аллеля (G) и генотипов (A/G и G/G) по полиморфизму гена MTRR 66A/G у пациентов с ДЦП и СЭ указывает на их участие в механизмах развития данной формы заболевания. В частности, по рассчитанному коэффициенту OR мутантный аллель G ($\chi^2=14,0$; $P=0,01$), A/G ($\chi^2=5,2$; $P=0,03$) и G/G генотипы ($\chi^2=5,7$; $P=0,03$) повышают риск развития ДЦП с СЭ в 4,0; 3,1 и 6,3 раза. Поэтому их можно рассматривать как самостоятельные генетические маркеры, ассоциирующиеся с повышенным риском развития ДЦП с СЭ.

Также анализ между показателями группы ДЦП с СЭ и без неё выявил значимых различий в носительстве аллельных (G - $\chi^2=1,2$; $P=0,3$; $OR=1,5$; 95%CI: 0,73-3,12) и генотипических вариантов (A/G - $\chi^2=1,3$; $P=0,3$; $OR=0,6$; 95%CI: 0,2-1,52 и G/G - $\chi^2=0,1$; $P=0,9$; $OR=0,8$; 95% CI: 0,21-3,35).

Следовательно, существует одинаковый повышенный риск развития обеих форм ДЦП при носительстве неблагоприятных аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена (MTRR 66A/G).

Таким образом, особенностей распределения и ассоциативных связей аллельных генетических полиморфизмов генов фолатного обмена у пациентов с различными формами ДЦП можно сделать вывод о том, что в патогенетических механизмах развития заболевания принимают важное участие полиморфные варианты генов MTHFR (C677T) и MTRR (A66G (Phe22Met)). Это важно учитывать при проведении профилактических мероприятий по предупреждению распространения этой патологии в Узбекистане.

Базу данных генетических вариантов компонует Международный геномный консорциум церебрального паралича ICPGC; <https://www.icpgc.org>). Мы принимаем участие в создании данной международной научной базы. Результаты наших исследований отправлены в консорциум по ДЦП. Обнаружение генетической мутации, вызывающей развитие ДЦП и эпилепсии, позволяет отказаться от проведения дальнейших дорогостоящих диагностических процедур. Возможно, что это в будущем послужит для разработки новых способов лечения – так называемой таргетной терапии эпилепсии.

В пятой главе диссертации **«Принципы терапии и оптимизация реабилитации больных СЭ и ДЦП»** приведены принципы и правила терапии симптоматических эпилептических припадков при ДЦП, эффективность использования АЭП и нейропротектора Леветирацетама (Levetiracetam) в комплексном лечении. Сосуществование эпилепсии у ребенка с ДЦП увеличивает риск смерти, в том числе так называемой SUDEN - внезапной смерти при эпилепсии. Основным фактором риска SUDEN - высокая частота генерализованных тонико-клонических и ночных судорог. К другим факторам риска относят раннее начало эпилепсии, мужской пол, умственную отсталость, длительную продолжительность болезни, а также политерапию.

Традиционные АЭП, подавляя БЭАГМ, отрицательно действуют на другие физиологические процессы (познавательные, когнитивные функции ребёнка). Больной с органическим повреждением головного мозга ещё больше подвергается умственному отставанию. Все эти сложные обстоятельства требовали к поиску безопасного и более эффективного АЭП. Таким препаратом оказался противосудорожный и нейропротекторный Левитирацетам. Выбор эффективного АЭП и определение его дозы - важное условие успешного лечения больных эпилепсией, особенно при сочетании с когнитивными нарушениями. Левитирацетам зарегистрирован ВОЗ и разрешен у нас в Республике Узбекистан (производитель: HETERO DRUGS Limited, Индия). Детям старше 3-х лет и подросткам (12 -17 лет) с массой

тела менее 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки).

В лечении больных мы, по возможности, выбирали монотерапию только одним препаратом. Начинали с минимальной дозы и увеличивали её до достижения противосудорожного эффекта. При отсутствии эффекта, применяли политерапию: в лечение включали АЭП второго ряда, также начиная с минимальной дозы. При достижении эффекта дозы последовательно снижали. Затем оценивали эффективность лечения.

В основной группе (102 больных ДЦП с СЭ) мы назначили леветирацетам 61 ребёнку. Ранее, они, как и все больные, получали базовую и традиционную противосудорожную терапию. В зависимости от формы ДЦП, мы изучили влияние леветирацетама на частоту эпилептических приступов. Важно отметить, что наиболее частые и очень частые приступы отмечались при форме двойной гемиплегии. Традиционная противосудорожная терапия в этой форме была эффективна лишь у 85,3% больных. Самое большое число фармакорезистентных больных составляло 14,7%. Количество частых и очень частых приступов после леветирацетама на фоне политерапии при двойной гемиплегии сократилось в 2 и 3 раза, соответственно. При спастической диплегии была также отмечена высокая эффективность леветирацетама, поскольку после него частых и очень частых приступов не наблюдалось. У детей со спастической диплегией препарат применяли в виде монотерапии, а в трех случаях - вместе с препаратами вальпроата натрия.

Динамика клинико-инструментальных параметров после проведённой терапии. Качественные характеристики БЭАГМ мы, после приема леветирацетама, изучали по данным ЭЭГ: определяли клинические и нейрофизиологические особенности эпилептического приступа. В динамике появляется возможность установить точный диагноз и назначить правильную схему противосудорожной терапии.

После лечения леветирацетамом наблюдалась положительная динамика визуальной ЭЭГ, изменилась и структура типов ЭЭГ (рис.2).

Количество нормальных вариантов; организованного I типа увеличилось в 2,5 раза, гиперсинхронного II типа - в 4 раза и переход из патологической эпилептической активности в условно эпилептическую активность десинхронного условно пограничного III типа ЭЭГ - почти в 3 раза. Это улучшило познавательные и когнитивные способности ребёнка. Кроме того, появилась тенденция уменьшения числа патологически активных дезорганизованных типов ЭЭГ. Несколько сократилось число патологических типов ЭЭГ, в том числе IV дезорганизованного типа с преобладанием α -активности. Прогностически, количество самого тяжёлого варианта - дезорганизованного V типа с преобладанием θ - и δ -активности сократилось более чем в 1,5 раза.

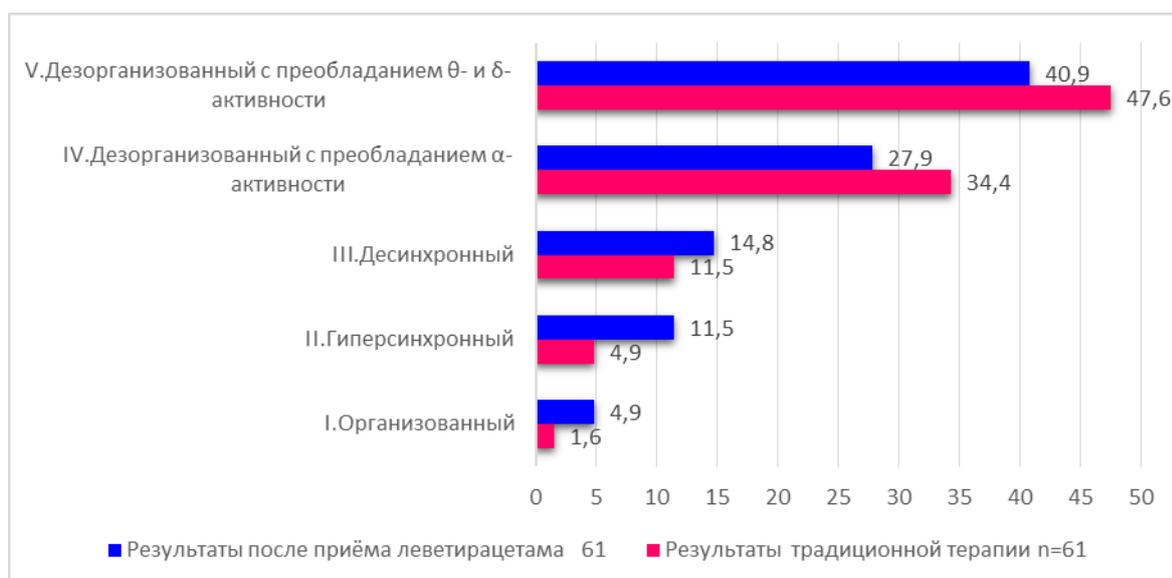


Рис.2. Эффективность леветирацетама на динамику визуальной картины ЭЭГ больных с СЭ на фоне ДЦП, %.

Таким образом, леветирацетам является наиболее эффективным АЭП, обладающим как противосудорожным, так и нейропротекторным воздействием на мозг ребёнка. Он эффективно влияет на объём необходимой запланированной реабилитации больного с СЭ на фоне ДЦП. Сокращает среднюю длительность пребывания больного в стационаре на 5-7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Симптоматическая эпилепсия диагностируется у большинства больных (87,3%) спастической формой ДЦП. Частые и очень частые эпилептические приступы чаще всего развиваются при двойной гемиплегии и гемиплегической форме ДЦП (45,2 и 28,6%, соответственно).

2. Установлена связь генных мутаций с развитием фенотипа церебральных параличей (неврологический дефект), что доказывает их участие генетических факторов в патогенезе ДЦП и эпилепсии. Аутомно-рецессивный тип наследования по неврологическому дефициту установлен в обеих группах, особенно у больных ДЦП без СЭ (40%).

3. ЭЭГ - патологическая и «условно патологическая» эпилептиформные активности зарегистрированы у 38,5% пациентов с ДЦП без фенотипического проявления (ДЦП без СЭ), у детей с наследственностью по эпилепсии в обеих группах.

4. Установлено, что носительство мутантных аллельных и генотипических вариантов генов метаболизма фолатов - MTHFR (C677T) и MTRR (A66G) увеличивает риск развития ДЦП. При этом риск развития СЭ на фоне ДЦП превышает показатель здоровых детей в 2,3 и 5,2 раза, соответственно аллельным и генотипическим вариантам.

5. При носительстве ослабленных аллельных (G) и генотипических (G/G) вариантов полиморфного гена MTRR (A66G) риск развития ДЦП без СЭ достоверно возрастает в 2,6 и 5,2 раза. Более того, при носительстве

функционально неблагоприятных вариантов аллеля (G) и генотипов (A/G и G/G) риск развития ДЦП с СЭ достоверно повышается в 4; 3,1 и 6,3 раза, соответственно.

6. Установлено, что гены обмена фолатов MTHFR (A1298C) и MTR (A2756G) самостоятельно не участвуют в формировании ДЦП.

7. Леветирацетам эффективно купирует эпилептические приступы, влияет на динамику визуальной картины ЭЭГ больных с СЭ на фоне ДЦП, улучшает познавательные и когнитивные способности ребёнка, сокращает среднюю продолжительность пребывания больного в стационаре на 5-7 дней.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

NABIYEVA NOZIMA ABDURAHIMOVNA

**CLINICAL MOLECULAR - GENETIC ASPECTS OF THE
DEVELOPMENT OF SYMPTOMATIC EPILEPSY IN CEREBRAL PALSY
AND OPTIMIZATION OF REHABILITATION**

14.00.13 – Neurology

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

BUKHARA – 2023

The theme of PhD dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of Republic of Uzbekistan under № B2022.1.PhD/Tib2474.

The dissertation was carried out at Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is published on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information educational portal «ZiyoNet» web-site www.ziyo.net.

Scientific supervisor:

Sadikova Gulchehra Kobulovna
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Djurabekova Aziza Takhirovna
doctor of medical sciences, professor

Raimova Malika Muhammedzhanovna
Doctor of medical sciences, associate professor

Leading organization:

**St. Petersburg State University pediatric medical university
(Russian Federation)**

The defense will be held on " ____ " _____ 2023 y. at _____ o'clock at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, str. Navoi, house 1. Tel / fax: +99865 223-00-50 .

Abstract of dissertation sent out on " ____ " _____ 2023 year.

(Registry record № __ from " ____ " _____ 2023 year.)

D.T. Khodjieva

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical sciences (DSc), professor

N.Sh. Akhmedova

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical sciences (DSc), dotcent

G.A. Ikhtiyarova

Chairman of the Scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical sciences (DSc), professor

INTRODUCTION (abstract of the doctor of philosophy PhD dissertation)

The aim of the research is to study the clinical molecular genetic features of cerebral palsy with SE, to develop the principles of prediction and optimize rehabilitation.

The object of the study: 255 children aged 3-14 years with a diagnosis of cerebral palsy who were treated at the republican children's neuropsychiatric hospital in Tashkent.

The scientific novelty of the study is as follows:

frequent and very frequent epileptic seizures have been established, especially in spastic forms of cerebral palsy, for the first time, autosomal recessive and recessive X-linked types of inheritance of the disease were identified;

the connection between EEG pathological, "conditionally pathological" epileptiform activity and heredity for epilepsy was determined in patients with cerebral palsy;

the genetic heterogeneity of various forms of cerebral palsy was analyzed for the first time based on the distribution of folate metabolism genes (MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G), MTRR (A66G);

candidate genes have been identified for the first time that statistically significantly increase the risk of developing epilepsy in patients with cerebral palsy without CE MTRR (A66G) and with CE MTHFR (C677T) and MTRR (A66G).

the tactics of treatment with Levetiracetam for convulsive seizures against the background of cerebral palsy has been optimized.

Implementation of the research results. On the basis of the obtained results on the new diagnostic and therapeutic criteria of the epileptic process in cerebral palsy, the following have been confirmed:

methodological recommendations "Modern approaches to the diagnosis and treatment of symptomatic epilepsy in cerebral palsy" (Conclusion No. 23-n/021 of April 7, 2023). With using these, the disease is diagnosed at an early stage, a risk group is identified, and the effectiveness of diagnosis, prevention and treatment of the main disease and complications is improved;

the results of the research were implemented in the Department of neurology of the Bukhara regional Children's Multidisciplinary Center, in the children's department of the Bukhara regional Neuropsychiatric Dispensary (Conclusion No. 23-x/029 dated May 17, 2023). The results of the implementation improve the quality of diagnosis and treatment, AED levetiracetam reduces the frequency of epilepsy attacks in cerebral palsy, and its neuroprotective effect increases cognitive functions, provides social adaptation. This allows reduce hospital costs by 5-7 days, the frequency of children's disability and improve their quality of life.

The structure and scope of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, bibliographic index. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Набиева Н.А., Артыкова М.А. Морфологические особенности головного мозга у детей с детским церебральным параличом, осложнённым эпилепсией // Вестник ТМА. – Ташкент. - 2016. - №3. – С. 44-48 (14.00.00. №13).
2. Набиева Н. А., Артыкова М. А. Биохимический дисбаланс в сыворотке крови и ликвора при детском церебральном параличе // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. – 2017. - №1. - С. 99-101 (14.00.00. №3).
3. Nabiyeva N.A., Artykova M.A. Radiated semiotics of perfusion brain disorders in epilepsy in children cerebral paralysis // World Journal of Pharmaceutical Research. - 2020. - Vol. 9. - Issue 5. - P 1556-1564.
4. Nabiyeva N.A., Artykova M.A. Possibilities of Magnetic Resonant Spectroscopy in the Diagnostics of Epilepsy in Patients with Cerebral Palsy // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2020. - N10(6). - P. 388-392 .
5. Nabiyeva N. A., Rakhmatov R. B., Zoyirov S. R.Features of magnetic resonance spectroscopy in children with epilepsy and cerebral palsy. Scopus // Journal of Critical Reviews. - 2020. - Vol 7. - Issue 7. - P.366-370.
6. Набиева Н.А. Электроэнцефалографические особенности детей с церебральным параличом и эпилепсией // Тиббиётда янги кун. – Бухара. – 2020. - № 2(30). - С.642-645. (14.00.00. №22).
7. Набиева Н. А., Артыкова М. А. Нейровизуализационные характеристики структурных изменений головного мозга при детском церебральном параличе и эпилепсии // Журн. неврологии и нейрохирургических исследований. – Ташкент. – 2020. - №1(01). - С.34-39. (14.00.00).
8. Nabiyeva N.A., Artykova M.A. Complicated symptomatic epilepsy, content and distribution of haptoglobin phenotypes in children with cerebral palsy. Scopus // Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. - 2021. - N 32(3). - P.18375-18379.
9. Артыкова М. А., Набиева Н.А., Джураева Д.Н. Основные клинико-анамнестические факторы риска развития симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе // Журнал Тиббиётда янги кун. – Бухара. - 2021. - № 6 (38/1). - С.233-239. (14.00.00. №22).
10. Набиева Н.А. Нейроимунные взаимодействия и уровень цитокинов у детей церебральным параличом // Журнал Тиббиётда янги кун. – Бухара. - 2021. - N3 (35). – С.300-305. (14.00.00. №22).
11. Nabiyeva N.A. Diagnosis of children diagnosed wish symptomatic epilepsy and palsy // European Journal of modern medicine and practice. - 2022. - Vol. - N. 6. - P.67-71.
12. Набиева Н.А. Генетические аспекты развития детского церебрального паралича и симптоматической эпилепсии // Журнал Теоретической и клинической медицины. - 2022. -№3. - С.84-88. (14.00.00. №3).

13. Набиева Н.А. Электроэнцефалография в диагностике симптоматической эпилепсии у больных с детским церебральным параличом // Тиббиётда янги кун. - Бухара. - 2022. - N11(49) . - С.564-568. (14.00.00. №22).
14. Nabiyeva N.A. Features of rehabilitation therapy of patients wish symptomatic epilepsy in infantile cerebral palsy // Scopus Journal of pharmaceutical negative results. - 2022. - Vol.13 Special ISSUE 09. – P.4800-4804.
15. Набиева Н.А. Изучение вклада полиморфного гена MTHFR(C677T) и механизмы развития детского церебрального паралича // Тиббиётда янги кун. – Бухара. - 2023. - N4(54). - С.560-564. (14.00.00. №22).
16. Садыкова Г.К., Набиева Н.А. Состояние биоэлектрической активности головного мозга у детей детским церебральным параличом // Журнал Неврология. - Ташкент. - 2023. - N2 (94). – С.35-37. (14.00.00. №4).
17. Набиева Н.А. Ассоциативная связь полиморфного гена MTRR(A66G) с повышенным риска развития у детей в Узбекистане // Журнал Тиббиётда янги кун. – Бухара. - 2023. – N 5(55). - С.166-172. (14.00.00. №22).

И бўлим (II часть; part II)

18. Набиева Н.А., Артыкова М.А. Электронейрофизиологические особенности эпилепсии при детском церебральном параличе // Научно - практическая конференция «Актуальные вопросы социально-значимых заболеваний». - Бухара. - 2019. - С.17.
19. Набиева Н. А., Артыкова М. А. Нейрофизиологические особенности детей с ДЦП и симптоматической эпилепсией // Материалы научно - практической конференции посвященной 80-летию ТГМУ. - Душанбе. - 2019. - С.255-257.
20. Набиева Н. А., Артыкова М. А. Нейровизуализационные особенности больных детским церебральным параличом и эпилепсией // Сборник научных трудов Международной научной конференции посвященной Курскому ГМУ. – Курск. - 2020. -Т.2. - С.580-584.
21. Nabiyeva N.A. Electroencephalography in the diagnosis of symptomatic epilepsy in patients with infantile cerebral palsy // International Journal of health systems and medical sciences. - 2022. - Vol.1 - N 5. - P.176-179.
22. Набиева Н. А., Артыкова М. А. Иммунологические аспекты развития симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе // Сб.тр. VI национального конгресса с междунар. участием «Здоровые дети – будущее страны». - Росс. Федерация. Спб. - 2022.
23. Набиева Н. А., Артыкова М. А. Медицинская помощь при судорожных состояниях и эпилепсии у детей // Метод.реком. – Бухара. - 2020. - 39 с.
24. Набиева Н. А. Роль тиреотропного гормона в развитии симптоматической эпилепсии у больных детским церебральным параличом // Талаба ва ёш олимлар III халқаро илмий-амалий онлайн анжумани материаллари тўплами. – Бухоро. - 2021. - С.30.
25. Nabiyeva N.A. Neuroimmune interactions and cytokine levels in children with cerebral palsy // Талаба ва ёш олимлар III халқаро илмий-амалий онлайн анжумани материаллари тўплами. – Бухоро. - 2021. – С.29.

- 26.Набиева Н.А., Валиев Н.А., Юлдашев М.З.Электронная программа по клиническим молекулярно-генетическим аспектам развития симптоматической эпилепсии у детей с церебральным параличом и оптимизации реабилитации. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции РУз. от 22.02.2021. - № DGU 10574.
27. Набиева Н. А., Артыкова М. А. Медицинское кресло для детей. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции РУз. от 22.12.2022. - №005710.
28. Садыкова Г.К., Набиева Н.А. Методические рекомендации «Современные подходы к диагностике и лечению симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе».- Ташкент. - 2023. - 25 с.