

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

СОБИРОВА ДОНОХОН САИДАСҚАРХАНОВНА

ИНСУЛТДАН КЕЙИНГИ ЭПИЛЕПСИЯНИ ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Собирова Донохон Саидаскархановна

Инсултдан кейинги эпилепсияни ташхислаш

ва даволашни оптималлаштириш..... 3

Собирова Донохон Саидаскархановна

Диагностика постинсультной эпилепсии

и оптимизация терапии..... 29

Sobirova Donokhon Saidaskarkhanovna

Diagnosis and optimization of treatment

of post-stroke epilepsy..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 60

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

СОБИРОВА ДОНОХОН САИДАСҚАРХАНОВНА

ИНСУЛТДАН КЕЙИНГИ ЭПИЛЕПСИЯНИ ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.4.PhD/Tib4082 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Раҳимбаева Гулнора Саттаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Аликулова Нигора Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расулова Хуршидахон Абдубориевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Абу Али ибн Сино номидаги
Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-28, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99871) 214-82-90.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси)

Р.Ж. Магмуродов

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

Р.Б. Азизова

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

Д.К. Хайдарова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра (2024)¹, дунёда эпилепсияга чалинган беморлар сони тахминан 50 млн. кишини ташкил қилади. 25-30% ҳолларда эпилепсия фармакотерапияга резистент ҳолатда кечади. Барча эпилепсия ҳолатларининг тахминан 10% ҳамда кексаларда илк бор аниқланган хуружларнинг 55%га цереброваскуляр касалликлар (ЦВК), айниқса миёда қон айланишининг ўткир бузилишлари (БМҚАЎБ) сабаб бўлган (Mafla-Mendoza A.P. et al., 2023). 90% ҳолатда инсулт ишемик турда, қолганлари эса геморрагик турда булади. Инсултдан кейинги эпилепсия (ИКЭ) охир-оқибатда ҳар йили инсулт утказган беморларнинг 3-6 миллионидан 6% ривожланади. (Pezzini A. et al., 2024; Tanaka T. et al., 2024).

Жаҳонда инсулт ногиронланишнинг асосий сабаби бўлиб, асосий ўлим сабаблари орасида иккинчи ўринни эгаллайди. Гарчи ўткир инсултни даволашдаги ютуқлар умр давомийлигининг ошишига олиб келган бўлса-да, инсулт билан боғлиқ эпилепсия ҳолатлари сони тобора ортиб бормоқда (Григолашвили М.А., Жуанишева Э.М., 2021). Инсултдан кейинги эпилепсия (ИКЭ) орттирилган таркибий эпилепсия шаклларида бири бўлиб, унинг асоратлари турмуш сифатини пасайтиради, ўлим кўрсаткичларини оширади ҳамда тиббий ёрдамга харажатларни кўпайтиради (Liang M. et al., 2021). Дунё миқёсида инсулт хавфининг юқорилиги ҳисобга олинса, ИКЭ инсултга чалинган одамлар учун жиддий муаммодир (Tanaka T. et al., 2024). Бундан ташқари, кеч бошланган эпилепсияда 40% ҳолатлар ИКЭ билан боғлиқ, бундай кеч бошланган эпилепсияда кўпинча инсулт рецидиви кузатилади, бу мазкур масаланинг ҳам глобал, ҳам миллий даражада муҳимлигини кўрсатади.

Мамлакатимизда, соғлиқни сақлаш тизимини тубдан яхшилашга қаратилган ислохотлар билан бир қаторда, ИКЭ ва эпилепсия сабабларини аниқлаш, даволаш самарадорлигини ошириш ва ушбу касалликларнинг олдини олишга ҳам алоҳида эътибор берилмоқда. Шунга кўра, «...касалликларнинг олдини олиш ва ташҳислаш, замонавий технологияларни фаол татбиқ этиш ҳамда юқори малакали, сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш»² мақсадлари қўйилган. Ҳозирги кунда эпилепсияни барвақт ташҳислаш, дифференциал ташҳислаш ва даволаш тактикаси кўплаб саволларни туғдирмоқда. Эпилепсияга чалинган беморларда ноотропларни қўллашга қарши кўрсатмалар мавжудлиги ҳақидаги фикрлар бўлса-да, касалликнинг баъзи бир этиологик вариантларида, хусусан, ИКЭда, метаболик таъсирга эга воситаларни тутқаноққа қарши препаратлар билан бирга қўллаш ўзини тўлиқ оқлаши мумкин. Ташҳисни нотўғри қўйиш ҳамда ИКЭни нотўғри даволаш касалликнинг оғирлиги, давомийлиги ва

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018-йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони.

беморларнинг турмуши сифатига таъсир кўрсатиши тадқиқотнинг долзарблигини белгилаб беради.

Мазкур диссертация иши кўп жиҳатдан Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чоратадбирлар тўғрисида», 2023 йил 11 сентябрдаги ПФ-158-сонли «Ўзбекистон – 2030» стратегияси тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 30 августдаги ПҚ-3925-сонли «Аҳолига неврологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чоратадбирлари тўғрисида»ги қарорида, шунингдек мазкур фаолият соҳасида қабул қилинган бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни ҳал қилишга хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганли даражаси. Инсултни бошидан кечирган беморларда эпилептик ҳужжатлар ривожланиши частотаси 3-6% дан 55% гача ташкил этади (Mafla-Mendoza A.P. et al., 2023). Аксарият ҳолларда инсултлар 45 ёшдан катта одамларда юз беради. M. Liang ва ҳаммуаллифларнинг (2021) фикрича, инсултдан кейинги эпилептик ҳужжатларнинг 30 % 60 ёшдан катталарда биринчи марта ташхисланади.

Кенг кўламли мета-таҳлил (J.Z. Wang et al. (2017)) натижаларига кўра, инсултни бошидан кечирган беморларда ИКЭ ривожланишининг ўртача частотаси 5,7%ни ташкил қилади. Касалланиш даражаси мияга паренхиматоз қон қуйилиши ёки субарахноидал қон қуйилиши кузатилган беморларда юқори. Қон қуйилиши тутканок ҳужжат хавфини 10-16 % оширади (Pezzini A. et al., 2024).

Ишемик инсултнинг кечки муддатида юзага келадиган эпилепсиянинг, беморларда ривожланиши хавфи энг юқоридир (Galovic M. et al., 2021; Stefan H., Michelson G., 2024). Эрта эпилептик ҳужжатлар инсултдан кейинги дастлабки 2 кун ичида кузатилади, кеч ҳужжатлар эса инсултдан кейинги 6 ойдан 1 йилгача бўлган муддатда пайдо бўлиши мумкин, буни М.Ҳ. Хи тадқиқотлари (2018) тасдиқлаган. G.S. Varolin таснифига (1962) кўра, инсултдан сунг эрта ҳужжатлар биринчи 7 кун ичида, кечги ҳужжатлар 8чи кундан 21 кун ичида, даракчи тутканок ҳужжатлар (инсултга олиб келувчи)га булинади. A. Pezzini et al. (2024), H. Stefan, G. Michelson (2024) маълумотларига мувофиқ, инсултдан кейин беморларда эрта эпилептик ҳужжатлар частотаси 2–33% дан 50–78% гача, кеч инсултдан кейинги ҳужжатлар частотаси эса –3–4,5% дан 67% гача қайд этилган. Бироқ ушбу тасниф бўйича ажратилган ҳужжатларнинг ИКЭ юзага келиши хавфига нисбатан патогенетик аҳамияти яхши ўрганилмаган. Шу пайтгача ИКЭ шаклланиши механизмлари, инсултдан кейинги эпилептик ҳужжатларнинг асосий предикторлари ҳамда

уларнинг патогенезида турли биомаркерларнинг роли ва касаллик якунига таъсири ҳали ноаниқ бўлиб қолмоқда.

Ишемик инсултдан кейин эпилепсиянинг ривожланишига турли хил биомаркерлар ишора қилиши мумкин, уларни миқдорини аниқлаш мумкин. Биологик нейрояллиғланиш жараёнида простагландинлар, хемокинлар, цитокинлар каби яллиғланиш медиаторлари, комплемент компонентлари, ўсиш омиллари ва шикастланишга боғлиқ молекуляр паттернлар ажралади (ингл. damage-associated molecular patterns, DAMPs) (Vezzani A. et al., 2019; Wang M. et al., 2022; Misra S. et al., 2023). Юқори қўзғалувчанлик, синаптик узатишдаги ўзгаришлар, глиоз, гематоэнцефалитик тўсиқ (ГЭТ) функциясининг бузилиши ва аномал нейрогенез – буларнинг ҳаммаси узок нейрояллиғланиш оқибатларидир (Abraira L. et al., 2020, 2024; Ebner L. et al., 2024). Қонда биомаркерлар концентрациясининг ўзгариши касаллик мавжудлиги ёки унинг ривожланаётганлигидан далолат бериши мумкин (Bronisz E. et al., 2016), уларнинг баъзилари эса нейропротектор хусусиятига эга (Tröscher A.R. et al., 2021), шу сабабли уларни тадқиқ қилиш долзарб аҳамият касб этади.

Марказий нерв тизимининг (МНТ) турли нейродеструктив касалликларини, шу жумладан, эпилепсияни ташхислашда нейроспецифик энлазани(ингл. neuron-specific enolase, NSE) ўрганиш нейроиммунологиянинг истиқболли йўналишига айланди. Хуружлар тез-тез такрорланадиган беморларда NSEнинг энг юқори қийматлари кузатилган. Бу айниқса ёшроқ одамларга хос, бу ҳақда Н. Eriksson et al. (2021), Х. Bai et al. (2022) тадқиқотларида ҳам айтилган. Томирлар эндотелийсининг ўсиш омиллари (ингл. vascular endothelial growth factor, VEGF) – бош миёда гематоэнцефалик барьер дисфункцияси билан боғлиқ яна битта молекула (Ogaki A. et al., 2020; Zabrodskaya Y. et al., 2023). Томирдаги нуқсонларнинг (малформациялар каби) юзага келиши ва авж олиши негизида локал ўта юқори VEGF экспрессияси ётади (Park S.J., Park S.H., 2016; Li P. et al., 2018; Guo D. et al., 2024). Аниқланишича, эпилепсияли беморларга гиппокампада томирларнинг зичлиги, эпилепсиясиз назорат гуруҳидагилар гиппокампидагига қараганда тахминан икки баравар юқори. Бироқ VEGF га боғлиқ ГЭБ дисфункцияси эпилепсия ривожланишига ва эпилептик тутқаноқларга қандай таъсир қилиши маълум эмас.

Мамлакатимизда инсултдан кейинги эпилепсияли беморлар қони зардобиди NSE миқдорини Г.С. Рахимбаева, Н.С. Рашидовалар тадқиқ қилишган, тадқиқотлар натижаларига кўра бу миқдор кон-томирли эпилепсияли беморларга қараганда юқори чиққан. Ё.Н. Маджидова, А.А. Солихзода, Х.Н. Максудова, А.Э. Халиловалар фармакорезистент эпилепсияли беморларда, шу жумладан болаларда, клиник-неврологик хусусиятлар ва терапияни оптималлаштириш масалаларини ёритиб беришган, Б.Г. Гафуров, Л.М. Зупарова ИКЭ нинг клиник хусусиятларини ва нейропротекторли даволашни кўрсатиб беришган, Х.М. Халимова, Н.А. Аликулова эпилепсиянинг аёлларда кечишининг ўзига хос хусусиятларини ўрганишган, Н.М. Туйчибаева ЭЭГ видео-

полисомнографиянинг ролини ва фармакорезистент эпилепсиянинг генетик хусусиятларини тадқиқ этган, Д.П. Изюмов, Азимова Н.М., Нурмухамедова М.А., Самадов Ф.Н. Оролбўйи минтақасида эпилепсиянинг эпидемиологик ва клиник тавсифларини ўрганишган, Р.Б. Азимова эпилепсияда нейробиомаркерлар (табiiй нейротроп аутотаначалар) ролини аниқлади ҳамда катталарни эпилепсияга қарши препаратлар (АЭП) билан даволаш масалалари билан шуғулланди, Х.А. Расулова инсултдан кейинги эпилепсияни клиник-нейрофизиологик хусусиятларини, VEGF-боғлиқ ангиогенез, физиологик ҳолатларда ҳамда ИИ ва ИКЭ каби патологик ҳолатларда аввалги мавжуд томирлардан янгиларининг ҳосил бўлиши жараёнини, шу жумладан, тажрибалар йўли билан ўрганди, А.Т. Джурабекова, З.К. Амонова, К.В. Шмирина эпилепсияни гипоталамо-гипофизар тизим дисфункцияси негизида гендер фарқлар нуктаи назаридан ўрганилган.

Шундай қилиб, инсултни бошидан кечирган беморларни даволашдаги ютуқлар туфайли, ИКЭ тарқалганлиги тобора ортиб бормоқда. ИКЭ юзага келиши, унинг олдини олиш в эрта ташҳислаш юзасидан огоҳликни ошириш муҳим амалий аҳамият касб этган. Ишемик инсулт асоратларини ва ИКЭ ривожланишини башорат қиладиган биомаркерларни излаш, ташҳислаш протоколини ишлаб чиқиш ва унинг асосида кейинги ИКЭ терапияси тактикасини белгилаш илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг 02-4974-сонли илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, “Ўзбекистон Республикасида аҳоли саломатлигини, яшаш муҳитини тиббий муҳофаза қилиш, касалланиш хавфи омилларини барвақт аниқлаш ва аҳолини тиббий-профилактик даволаш сифатини яхшилаш” (2018-2022й.) мавзуси доирасида бажарилган(давлат руйхатга олиш рақами №01.1800229)

Тадқиқотнинг мақсади инсултдан кейинги эпилепсияли беморларнинг клиник-неврологик, нейрофизиологик ва нейроиммунологик тавсифларини касалликни ташҳислаш ва даволаш усулларини яхшилаш мақсадида ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ишемик инсулт оқибатлари бўлган беморларнинг клиник-анамнестик, соматик маълумотлари ва неврологик ҳолатини ИКЭ мавжудлигига қараб киёсий таҳлил қилиш;

ИКЭ беморларда касалликнинг оғирлигини, ҳуружлар турини ва эпилепсия шаклини клиник шкалалар, нейровизуаллаштириш ва электроэнцефалография (ЭЭГ) ёрдамида аниқлаш;

ИКЭли беморларнинг қон зардобидида NSE ва VEGF миқдорларини текшириш ва клиник-нейроиммунологик корреляцияларни тадқиқ қилиш ;

ишемик инсултдан кейинги кеч ҳуружларни эрта ташҳислаш ва башорат қилишда беморларнинг қон зардобидида NSE ва VEGF миқдорлари кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда мослаштирилган шкалалар имкониятларини аниқлаш;

клиник-нейроиммунологик тадқиқотлар негизида ИКЭни ташҳислаш ва даволаш схемасини ишлаб чиқиш ҳамда ИКЭли беморларни эдаравондан фойдаланиб комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 28-84 ёшгача бўлган 170 нафар бемор олинди, уларнинг 70 нафари ишемик инсултдан кейинги ҳолат ва кеч эпилептик хуружлари бўлган беморлар (асосий гуруҳ), 70 нафари ишемик инсултдан кейинги ҳолат, эпилепсиясиз (таққослаш гуруҳи) ва 30 нафари бошқа оғир соматик ва неврологик касалликлари булмаган худди шундай ёш ва жинсдаги остеохондроз ва астено-невротик синдромли беморлар (назорат гуруҳи) ташкил қилди.

Тадқиқотнинг предметини қон зардоби, баҳолаш шкалалари, клиник-неврологик ва иммунологик тадқиқотлар натижалари ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Илмий тадқиқотни бажариш жараёнида умумий клиник ва махсус текшириш усуллари: неврологик текширув, Глазго комалар шкаласи бўйича ҳуш даражасини, NIHSS бўйича инсултнинг оғирлигини баҳолаш, модификацияланган Рэнкин шкаласи, (mRS), Бартел шкаласи (индекси), ишемик инсултдан кейинги кечги хуружларни башорат қилиш учун SeLECT шкаласи, эпилепсия оғирлигини баҳолаш учун К. Lühdorf таснифи, нейрофизиологик (ЭЭГ), нейровизуаллаштириш усуллари (бош КТ, МРТси), NSE ва VEGF миқдорларини текшириш учун ИФА ҳамда математик-статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

клиник-нейрофизиологик ва нейровизуалогик усуллар ҳамда беморларни халқаро SeLECT шкаласи (Se – инсулт оғирлиги, L – йирик артерия атеросклерози, E – эрта хуружлар, C – кортексга таъсир, T – мия қаватининг зарарланиши) бўйича тестдан ўтказишга асосланган ишемик инсултни ўтказган беморларда кечиккан эпилептик хуружларнинг ривожланишини прогноз қилиш илмий асосланган;

ишемик инсултдан кейинги кечиккан эпилептик хуружларнинг ривожланишида этиологик сабаблар ва хавф омилларининг ўрни ҳамда нейронлар зарарланиши ва ангиогенез омилларини қўшимча баҳоланганда постинсулт эпилепсиясини эрта аниқлаш мезонлари ишлаб чиқилган;

постинсулт эпилепсия ривожланишида нейронларнинг зарарланиш омиллари – NSE (нейрон-специфик энолаза) ва VEGF (ангиогенез омиллари)нинг патогенетик, диагностик ва прогнозик аҳамияти, уларнинг даражалари билан беморларнинг функционал ҳолатини баҳолайдиган шкала кўрсаткичлари ўртасида корреляцион боғлиқлик исботланган;

нейрофизиологик ва нейроиммунологик тадқиқотлар асосида постинсулт эпилепсияси бўлган беморларни комплекс даволашда когнитив ва неврологик дефицитни камайтиришга ёрдам берувчи эдаравон дори воситасини қўллашнинг клиник-патогенетик самарадорлигини баҳолаш орқали эпилептик хуружларни қўзғатмасдан инсултни даволаш такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат.

Инсултдан кейинги эпилепсияда асосий хавф омиллари ва клиник хусусиятлари тўғрисидаги маълумотлар ўз вақтида ташҳис қўйиш ва ишемик инсултдан кейинги асоратларни олдини олишга эришилган.

Ўткир ишемик инсулт билан оғриган беморларни текшириш учун ва инсултдан кейинги эпилепсияда эрта ва кеч шаклланадиган тутқаноқ хуружларини олдиндан башорат қилиш ва олдини олиш учун диагностик схема яратилган.

Инсултдан кейинги эпилепсия билан оғриган беморларнинг қон зардобидан нейронларнинг шикастланиш омиллари NSE ва ангиогенез омиллари VEGF ўрганилган, касаллик патогенезида аниқлик киритилган. Бу эса инсултдан кейинги эпилепсия билан касалланган беморларни патогенетик асосланган даволаш протоколини оптималлаштириш ва бунинг натижасида беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имкони яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертация ишида фойдаланилган назарий ёндашув ва усуллар ҳамда ўтказилган тадқиқотларнинг илмий-услубий нуқтаи назардан тўғрилиги, тўпланган материалларнинг етарлилиги, танланган усулларнинг замонавийлиги ва бири-иккинчисини тўлдирганлиги, объектив клиник, нейрофизиологик, нейровизуализацион, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари ўзига хос тарзда қўлланганлиги, уларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, олинган хулоса ва натижаларнинг ваколатли тузилмалар ва органлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шу билан белгиланадики, олинган хулоса ва таклифлар назарий аҳамиятга эга бўлиб, ИКЭли беморларда клиник-иммунологик ва нейрофизиологик ўзгаришларни баҳолаш орқали клиник-нейроиммунологик бузилишлар патогенези ва сабаб-оқибат алоқаларини ўрганишга жиддий хисса қўшади.

Олинган натижаларнинг амалий аҳамияти ИКЭни ташҳислаш ва даволаш усулларини оптималлаштиришдан иборат. ИКЭни ташҳислашнинг далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига асосланиб ишлаб чиқилган диагностик клиник-нейроиммунологик бузилишларни ҳисобга олишни таъминлайди, бу эса ишемик инсултдан кейинги кеч хуружларни прогноз қилиш ва олдини олиш учун шарт-шароитлар яратади. Бундан ташқари, диагностик матрицада ИКЭни орттирилган таркибий эпилепсия шакллари билан бири сифатида дифференциал ташҳислаш учун фойдаланиш мумкин. ИКЭни даволаш усулларини такомиллаштириш ортиқча дорилар ишлатилишини камайтириши ва беморлар турмуш сифатини ошириши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Инсултдан кейинги эпилепсия ташҳиси қўйилган беморларда тутқаноқ хуружларининг клиник кечиши ва уни даволаш хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Биринчи илмий янгилик: клиник-нейрофизиологик ва нейровизуалогик усуллар ҳамда беморларни халқаро SeLECT шкаласи (Se – инсулт оғирлиги, L – йirik артерия атеросклерози, E – эрта хуружлар, C – кортексга таъсир, T –

мия қаватининг зарарланиши) бўйича тестдан ўтказишга асосланган ишемик инсултни ўтказган беморларда кечиккан эпилептик хуружларнинг ривожланишини прогноз қилиш илмий асослаб берилгани Тошкент шаҳар 5-сон шаҳар клиник шифохонаси 13.08.2024 йилдаги 135-сон буйруғи ва Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматика шифохонаси 17.08.2024 йилдаги 01-98-сон буйруғи томонидан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* олиб борилган тадқиқотлар натижаларини амалиётга жорий этиш ишемик инсулт оқибатлари бўлган беморларда кеч эпилептик хуружларни ташҳислаш ва эпилепсия оғирлигини баҳолаш, охириги яқунни прогноз қилиш ва стационарда даволаниш муддатларини қисқартириш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* ИКЭли беморларни комплекс текширишни тизимлаштириш ташҳислашга ўз вақтида дифференциал ёндашувни қўллаш ва ишемик инсулт кеч реабилитация даврида беморларни олиб бориш, барвақт ўлимни камайтириш ва стационарда даволаниш муддатларини 4-5 кунга қисқартириш имконини берган, бу эса ҳар бир беморга тежаладиган 880000-1020000 сўмни ташкил қилган. *Хулоса:* ишемик инсулт оқибатлари бўлган беморларда кеч эпилептик хуружларни ва эпилепсия оғирлигини аниқлаш учун махсус шкала ва усуллардан фойдаланиш беморларнинг яшаб қолиши кўрсаткичларини оширди ва шу тариқа ўлим, ногиронлик кўрсаткичларини, стационарда даволаниш муддатларини камайтирди, молиявий харажатларни қисқартирди.

Иккинчи илмий янгилик: ишемик инсултдан кейинги кечиккан эпилептик хуружларнинг ривожланишида этиологик сабаблар ва хавф омилларининг ўрни ҳамда нейронлар зарарланиши ва ангиогенез омилларини қўшимча баҳоланганда постинсулт эпилепсиясини эрта аниқлаш мезонлари ишлаб чиқилгани Тошкент шаҳар 5-сонли шаҳар клиник шифохонаси 13.08.2024 йилдаги 135-сон буйруғи ва Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматика шифохонаси 17.08.2024 йилдаги 01-98-сон буйруғи томонидан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* ишемик инсултдан кейинги эрта ва кеч юзага келадиган эпилептик хуружлар, ҳар хил турдаги талвасаларни ўз вақтида ташҳислашдан иборат бўлиб, бу функционал яқунни яхшилашга имкон берадиган ИКЭни даволаш тактикасини танлаш учун муҳимдир. *Иқтисодий самарадорлиги:* ўтказилган тадқиқот натижаларини жорий этиш ишемик инсулт оқибатларига эга беморларда кеч юзага келадиган эпилептик хуружларни ташҳислаш ва прогнозлашга долзарб ёндашувларни ишлаб чиқишга таъсир кўрсатди ҳамда тиббий ёрдам кўрсатишга молиявий харажатларни камайтириш, ходимларнинг иш вақтини қисқартириш имконини берди. *Хулоса:* ишемик инсулт оқибатлари бўлган беморларда кеч эпилептик хуружлар ривожланишининг олдини олиш учун 1 беморга бюджет маблағларининг тежалиши 2 813 943 сўмни ташкил қилган.

Учинчи илмий янгилик: постинсулт эпилепсия ривожланишида нейронларнинг зарарланиш омиллари – NSE (нейрон-специфик энолаза) ва VEGF (ангиогенез омиллари)нинг патогенетик, диагностик ва прогнозик аҳамияти, уларнинг даражалари билан беморларнинг функционал ҳолатини баҳолайдиган шкала кўрсаткичлари ўртасида корреляцион боғлиқлик

исботлангани Тошкент шаҳар 5-сонли шаҳар клиник шифохонаси 13.08.2024 йилдаги 135-сон буйруғи ва Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматика шифохонаси 17.08.2024 йилдаги 01-98-сон буйруғи томонидан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* ўрганилган биомаркерлар иммунологик таҳлилини амалиётга жорий этиш Ишемик инсултдан кейин эпилепсия ривожланиши ёки авж олиши эҳтимолини олдиндан айтиш имконини берди. Нерв тўқимасининг шикастланганини ҳамда ангиогенез жараёнини тавсифлайдиган кўрсаткичлар билан беморлардаги касалликнинг оғирлик даражаси, ногиронланиш, реабилитацион салоҳияти, кундалик ҳаётдаги фаоллиги ўртасидаги корреляция даражаси аниқланди. *Иқтисодий самарадорлиги:* нейроиммунологик маркерларни клиник шкалалар кўрсаткичлари билан боғлаб таҳлил қилиш орқали ИКЭ кечишининг оғирлигини аниқлашга комплекс диагностик ёндашув эрта якунини прогноз қилиш ва жон сақлаш даражасини ошириш имконини берди, бу барвақт ўлим, ногиронланиш, беморларнинг стационарда бўлиши муддатларини камайтиришга ҳамда ҳар бир беморга молиявий харажатларни 950000 сўмга қисқартиришга хизмат қилди. *Хулоса:* ўрганилган биомаркерлар қийматларини амалий қўллаш ИКЭ якунини прогноз қилиш ҳамда беморларнинг ўлими, ногиронланиши ва стационарда бўлиш муддатларининг қисқариши тарзида унинг клиник якунининг яхшиланишини таъминлади;

Тўртинчи илмий янгилик: нейрофизиологик ва нейроиммунологик тадқиқотлар асосида постинсулт эпилепсияси бўлган беморларни комплекс даволашда когнитив ва неврологик дефицитни камайтиришга ёрдам берувчи эдаравон дори воситасини қўллашнинг клиник-патогенетик самарадорлигини баҳолаш орқали эпилептик ҳуружларни қўзғатмасдан инсултни даволаш такомиллаштирилгани Тошкент шаҳар 5-сонли шаҳар клиник шифохонаси 13.08.2024 йилдаги 135-сон буйруғи ва Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматика шифохонаси 17.08.2024 йилдаги 01-98-сон буйруғи томонидан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* ИКЭ ли беморларни комплекс даволашнинг ишлаб чиқилган схемаси унинг самарадорлигини сезиларли оширади, беморлар саломатлигининг тезроқ тикланишига, клиник-нейрофизиологик ва иммунологик ҳолатининг меъёрга қайтишига, эпилептик ҳуружлар қайталаниши (рецидив) частотасининг камайишига ёрдам беради. Дориларнинг қўлланилган комбинацияси синергик самарага, антиоксидант фаолликка эга бўлиб, оқибатларини ва кеч юзага келадиган эпилептик ҳуружларни даволашда самарали ҳисобланади. *Иқтисодий самарадорлиги:* ИКЭни даволашнинг янги усулини амалиётда қўллаш ҳар бир клиник ҳолатда энг оптимал ёндашувни аниқлашга, даволаш тактикасининг нотўғри танланганлиги ҳисобига эпилепсиянинг қайтарилиши эҳтимолини истисно этишга ёрдам беради. *Хулоса:* ИКЭли беморларни даволашга харажатлар самарадорлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ИКЭни даволашнинг оптималлаштирилган усулини қўллаш беморлар жонлантириш, интенсив терапия ва неврология бўлимларида бўлганда бюджет маблағларининг тежалишига олиб келди. Ишемик инсулт оқибатлари бўлган

беморларда кеч эпилептик хуружларни даволаш, қайталанишларнинг олдини олиш ва касаллик якутини яхшилаш учун бюджет маблағларининг 1 беморга нисбатан тежалиши 2813943 сўмни ташкил қилди.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини нашр этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертация ҳажми 118 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети таърифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб ўтилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши ёритиб берилган ҳамда нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Инсултдан кейинги эпилепсия эпидемиологияси, клиник кечиши ва терапияси масалалари (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи берилган, эпилепсия эпидемиологияси, таснифи, ИКЭ хавфи омиллари ва клиник-ташҳисот хусусиятлари ҳақидаги охирги адабиётлар маълумотлари келтирилган. ИКЭ патогенезига замонавий қарашлар баён қилинган. ИКЭ комплекс терапиясига турли ёндашувлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Инсултдан кейинги эпилепсия билан оғриган беморларнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморлар ва тадқиқот усулларининг клиник тавсифи келтирилган. 2021 йилдан 2024 йилгача бўлган даврда Тошкентдаги 7-сон шаҳар клиник шифохонасида ҳаммаси бўлиб 28 - 84 ёшгача бўлган 170 нафар бемор текширилди. Тадқиқот когортасини тузишда *киритиши мезонлари* ҳисобга олинган, бу мезонлар: 18 ёшдан катта; кеч тикланиш даври ва ишемик инсулт қолдиқ белгилари даври (ишемик инсултли гуруҳлар учун).

Тадқиқотдан чиқариш мезонлари: болалар ва ўсмирлар; ишемик инсултнинг энг ўткир ва ўткир даври; геморрагик инсулт; мия қон айланишининг бошқа ўткир ва вақтинчалик касалликлари: гипертоник кризлар ва транзитор ишемик ҳужумлар; инсултдан олдин бошланган

эпилепсия; ҳар хил турдаги кенг кўламли органик патологиялар, шу жумладан ўсимталар, бош мия жароҳатлари, токсик заҳарланишлар, клиник ўлим ва бошқа шу каби ҳолатлар, психик бузилишлар.

Ишемик инсултни бошидан кечирган беморлар уларда эпилепсия ташҳислангани ёки ташҳисланмаганига қараб икки гуруҳга ажратилди. Асосий (1-чи) гуруҳга ҳаётидаги биринчи ишемик инсултдан кейинги кеч эпилептик ҳуружли 70 нафар бемор (42 нафар эркак (60%) ва 28 нафар аёл (40%)) киритилди. Беморларнинг ёши $62,95 \pm 9,98$ ни ташкил қилди (28 дан 79 ёшгача, медиана 63 ёш). Таққослаш гуруҳи (2-гуруҳ) ҳам эпилептик ҳуружсиз ИИ оқибатлари мавжуд 70 нафар бемордан шакллантирилди (51 нафар (72,86%) эркак ва 19 нафар (27,14%) аёл). Ўртача ёш $62,24 \pm 11,55$ ни ташкил қилди (30 дан 84 ёшгача, медиана 62 ёш). Назорат гуруҳига ИИ, эпилепсия ёки бошқа жиддий соматик ва неврологик касалликлари бўлмаган астено-нефротик синдром ва дорсопатияли 30 нафар бемор (9 нафар (42,9%) эркак ва 12 нафар (57,1%) аёл) киритилди. Ўртача ёш $55,18 \pm 10,48$ ни ташкил қилди – (45 дан 59 ёшгача, медиана 55 ёш).

Олинаётган терапияга қараб асосий гуруҳдаги беморлар ($n=70$) 2та кичик гуруҳга ажратилди: 1а гуруҳ (даволанаётган таққослаш гуруҳи) – ишемик инсулт ни даволаш учун анъанавий комплекс терапия, эпилептик ҳуружларни даволаш учун ушбу эпилепсия шакли учун биринчи танлов бўлган АЭПдан бири билан монотерапия (бошланғич ёки кейинги, шу жумладан ноадекват политерапиядан кейин) олаётган 35 нафар ИКЭли бемор; 1б гуруҳ (асосий даволаш гуруҳи) – ишемик инсултга қарши анъанавий комплекс терапия таркибида кўшимча эпилептик ҳуружларга қарши АЭП ва антиоксидант хоссали нейропротектор - эдаравон (ксаврон) қабул қилаётган 35 нафар ИКЭли бемор. Эдаравон (ксаврон) биз ишлаб чиққан схема бўйича 10 кун давомида 100,0 мл изотоник натрий хлорид эритмасида 20 мл дан 1,5 мг/мл инъекция вена ичига ҳар 12-24 соатда 30 дақиқа давомида томчилатиб юборилди. Даволаш жараёнида ҳамда препаратларни юбораётганда мунтазам жигар, буйрак фаолияти таҳлиллари ва қон таҳлили ўтказилди, таҳлиллар кўрсаткичларида аномал ўзгаришлар ёки олигурия аниқланганда препарат юбориш дарҳол тўхтатилди ва тегишли чоралар кўрилди. Бундан ташқари, беморнинг ҳолатини синчковлик билан кузатиш инъекциялар тўхтатилгандан кейин ҳам давом эттирилди. Терапия самарадорлиги эпилептик ҳуружлар частотасининг пасайиши кўрсаткичи бўйича бошланғич частотага ва неврологик танқислик тикланишига нисбатан фоизларда стандарт мезонлар бўйича баҳоланди. Клиник ва неврологик текширув бирламчи кўриқда ўтказилди, сўнг 6-12 ой давомида кузатилди.

Шунингдек, фойдаланилган клиник-неврологик, анамнестик, шу жумладан эпилептик анамнез, лаборатор-инструментал, нейрофизиологик (ЭЭГ) ва нейровизуализацион (бош мия КТ, МРТси) текширув усуллари батафсил баён этилди. ИИ ташҳиси ва унинг оқибатларига МКБ-10 га (ИИ оқибатлари учун код I69.3), Европанинг инсулт ташкилоти (ингл. European Stroke Organisation, ESO) ва Халқаро Эпилепсияга қарши лига (ХЭҚЛ, ингл. International League Against Epilepsy, ILAE) каби умумэтироф этилган

ташкilotларнинг дастурий хужжатларидаги тавсияларга мувофиқ таъриф берилди. ИИ нинг патогенетик кичик турини аниқлаш Н.В. Верешагин (2002), З.А. Суслина, М.А. Пирадов (2008) томонидан ишлаб чиқилган тасниф ва услубий тавсияларга мувофиқ ҳамда Х.А. Расулованинг (2014) ишемик инсултнинг патогенетик кичик турларининг дифференциал ташхислаш усули бўйича амалга оширилди. Натижада ишемик инсултнинг асосий кичик типлари аниқланди: атеротромботик (АТИ), лакунар (ЛИ), кардиоэмболик (КЭИ) ва криптоген (КИ) инсулт.

Эпилептик хуружлар ва эпилепсия турини аниқлаш учун хуружлар турларининг ишчи таснифлагичи ва ILAE (2017) бўйича эпилепсия дефинициясидан фойдаланилди. Шунингдек, эпилепсия ташхисини қўйиш учун МКБ-10га мурожаат этилди, унда эпилепсия G40 коди билан белгиланган.

Хушда бўлиш ва онг бузилишининг ифодаланганлик даражаси Глазго шкаласи бўйича баҳоланди. ишемик инсулт оғирлик даражасини баҳолаш учун Миллий соғлиқни сақлаш институтлари (ингл. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) инсулт шкаласи, ногиронланиш даражасини баҳолаш учун – модификацияланган Рэнкин шкаласи (ингл. modified Rankin scale, mRS), беморни парваришлаш самарадорлиги ва базавий функционал фаоллигини баҳолаш учун – Бартел шкаласидан (Barthel scale, Barthel Activities of daily living Index) фойдаланилди.

ИИдан кейинги кеч хуружларни прогноз қилиш учун SELECT score шкаласидан (ингл. SEverity of stroke, Large artery atherosclerosis, Early seizure, Cortical involvement, Territory of the middle cerebral artery) фойдаланилди. Эпилепсиянинг оғирлик даражасини аниқлаш учун К. Lühdorf ва ҳаммуаллифлар (1986) таснифидан фойдаланилди: юмшоқ кечиши (енгил даража) – бир йилда 3 ва ундан кам хуруж, ўрта даража – бир йилда 12 ва ундан кам хуруж, оғир кечиши (оғир даража) – бир йилда 13 ва ундан кўп хуруж.

Стандарт таҳлилларга қўшимча тарзда, 6 ойдан кўп вақт утган ИИни бошидан кечирган асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳидаги барча кузатилаётган беморларга ҳамда назорат гуруҳидагиларга иммунофермент таҳлил (ИФА) ёрдамида NSE миқдорлари «НСЕ-ИФА» («Хема» МЧЖ, Россия) реагентлар тўпламидан ҳамда VEGF миқдори VEGF-ИФА-БЕСТ («Вектор-Бест» АЖ, Россия) реагентлар тўпламидан ишлаб чиқарувчилар қўлланмалари бўйича фойдаланган ҳолда аниқланди. Олинган маълумотлар асосида «logit-log» координаталарида калибровкалаш намуналари учун NSE (нг/мл) ва VEGF А (пг/мл) концентрацияларининг корреляцион жадвали тузилди.

Беморларда нейровизуаллаштириш (бош мия МРТ ва КТси), нейрофизиологик текширувлар (ЭЭГ) бажарилди. МРТ-текширув Phillips American G аппаратида (магнит майдони кучланиши 1,5 Тл) T1, T2, FLAIR, FSE-axial, FSE-coronar, T2*/ SWI, DWI режимларида бажарилди. Контрастсиз КТ ва КТ перфузия мультиспирал Revolution 128 срез (Philips, Голландия) компьютер томографида олд-орқани 2,5 мм кесимда сканерлаш орқали бажарилди. Текширувлар Тошкент шаҳридаги хусусий «Медион» клиникасида ўтказилди.

Ҳамма беморларда 19-каналли USB 58 DV 2.3 Вт (Neurosoft, Россия) тизимида ЭЭГ ёзувлар олинди. ЭЭГ графит ва металл электродлардан фойдаланиб стандарт методика бўйича бажарилди, электродлар Халқаро электроэнцефалография ва клиник нейрофизиология федерациясининг халқаро «10-20» схемаси (Jasper Н.Н., 1940, 1958) бўйича эластик қалпоқчага ўрнатилган. Фон ёзуви асосан иккита дастур: I ва IV стандарт (“чакка” ва “марказий”) тармоқлар бўйича олинган. Функционал синамалар ҳам худди шундай бажарилган: беморларнинг ёши катталигини ҳисобга олиб 2-3 дақиқа давомида гипервентиляция, нафасни ушлаб туриб синама, кўзни очиш ва юмиш синамаси, 5 дан 30 м/с гача частотали ритмик фотостимуляция. ЭГГ тури (паттерн) Е.А. Жирмунская (1984, 1991) таснифи бўйича аниқланди, унга кўра ЭЭГнинг бешта тури ажратилади, шунингдек Н. Luders бўйича (2000) батафсил тасниф амалга оширилди.

Ишемик инсултнинг патогенетик кичик турини ва ишемик инсултнинг кардиоген сабабини аниқлаш учун бир/уч каналли электрокардиограф Аxiон ЭК 1Т-1/3-07 (Аксион, Россия) дан фойдаланиб ЭКГ бажарилди. ЭхоЭС-текширув Sonomed 315 В ЗАО аппаратида (Спектротомед, Россия) бажарилди. Брахиоцефал кон-томирларнинг атеросклеротик шикастланганини аниқлаш ва стеноз даражасини белгилаш учун ультратовушли LOGIA-V2 сканеридан (Хитой) фойдаланиб дуплекс сканерлаш амалга оширилди.

Дастлаб маълумотлар ҳар бир беморнинг рўйхатдан ўтказилган картасига киритилди, кейин электрон маълумотлар базасига Excel 2010 (Microsoft, АҚШ) кўчирилди. Таҳлил учун анъанавий вариацион статистика усулларидан фойдаланилди. Натижалар ўртача қиймат ва стандарт оғиш ($M \pm SD$) билан тақдим этилди. Маълумотларнинг нормал тақсимланиши текширилгандан кейин миқдорий қийматлар Стъюдентнинг t-мезони бўйича, сифат кўрсаткичлари эса – χ^2 мезони ёрдамида баҳоланди. Пирсон корреляцияси коэффицентини (r) ҳисоблаш орқали иккита танланган жамланмалар ўртасидаги боғлиқлик баҳоланди. Статистик аҳамиятли фарқлар 95% ($p < 0,05$)дан кам бўлмаган тарзда аниқланди.

Диссертациянинг «**Инсултдан кейинги эпилепсияли беморларнинг клиник тавсифи**» деб номланган учинчи бобида ИКЭли беморлар таҳлилларининг натижалари тақдим этилди, унда танланмага илк марта бошидан кечирилган ИИнинг оқибатлари мавжуд 70 нафар бемор киритилди, уларда кеч эпилептик ҳуружлар, “чандиқли эпилепсия” деб аталадиган ҳуружлар биринчи марта кузатилган. ИИ ривожланганидан бошлаб биринчи эпилептик тутқаноқ бошланган вақтгача ўтган вақт медианаси 6 ойни, ИИдан беморлар тадқиқотга киритилган пайтгача ўтган вақт – 12 ойни ташкил қилди. Ҳар икки гуруҳда эркаклар бир хил даражада кўпроқ эди, эркак ва аёлларнинг нисбати 1 ва 2 гуруҳда тегишинча 1,5:1 ва 2,66:1 ни ташкил қилди. 1-гуруҳда ўрта (30%), катта ёшдагилар (28,57%) ва қариялар (32,8%) кўпроқ бўлди, ёшлар (29 ёшгача) камроқ (1,42%) учради. 2-гуруҳда ҳам ўрта (41,42%; $\chi^2=1,35$, $p=0,02$), катта (22,85%; $\chi^2=0,37$, $p=0,05$) ёшдагилар ва қариялар (22,85%; $\chi^2=1,1$, $p=0,02$) кўпроқ, 20-49 ёш оралиғидагилар (5,7%; $\chi^2=0,28-0,50$, $p=0,04$) эса камроқ учради, аммо уларнинг сони 1 гуруҳга қараганда кўпроқ

эди (1-жадвал). Тегишлича, ИКЭли беморлар учун эпилепсиянинг кўпрок катта ёшда ва қарияликда ривожланиши хос. Бундан ташқари, барча ёш гуруҳларида инсултдан кейин эпилепсия ривожланиши хавфи эркакларда юқори эканлиги қайд этилди.

1-гуруҳдаги 70 нафар бемордан 59 нафарида (84,29%) ўчоқ КБда ($\chi^2=0,04$, $p=0,82$), 11 нафарида (15,71%) – ВББда ($\chi^2=0,03$, $p=0,08$) жойлашган. Пўстлок соҳасидаги ишемик инсултти (КБдаги ИИ) ва эпилептик тутқаноқли беморларда инсулт ўнг ярим шарда (33 нафар (47,14%) беморда) ва чап ярим шарда (37 нафар (52,86%) бемор) тахминан бир хил частотада ($p=0,14$) кузатилди. 63 нафар бемор (90%) ўнг қўлли, 7 нафар бемор (10%) – амбидекстрлар. 2-гуруҳга нисбатан олганда ИКЭли беморларда КБдаги ИИ частотаси, айниқса чап ярим шар шикастланган ҳолатларда, 1,02 баравар юқори қайд этилди.

1-жадвал

Беморларнинг ёш бўйича тақсимланиши

Ёш	1 гуруҳ (n=70)		2 гуруҳ (n=70)		χ^2	P
	Абс.	%	Абс.	%		
20-29	1	1,42	0	0	0,50	0,47
30-39	0	0	1	1,42	0,50	0,47
40-49	5	7,14	3	4,28	0,28	0,59
50-59	21	30	29	41,42	1,35	0,24
60-69	20	28,57	16	22,85	0,37	0,53
70 ва ундан катта	23	32,8	16	22,85	1,1	0,29

Иккала гуруҳда атеротромботик инсултти (АТИ) беморлар кўпчиликини ташкил қилди: асосий гуруҳда 57,14% (n=40) ва таққослаш гуруҳида 67,14% (n=47). Кардиоэмболик инсулт (КЭИ) асосий гуруҳдаги 27,14% беморларда (n=19) ташҳисланди, бу таққослаш гуруҳига (n=7, 10%) қараганда салкам 3 баравар кўп. Лакунар инсулт (ЛИ) асосий гуруҳдаги 11,43% (n=8) беморда ҳамда таққослаш гуруҳида 15,71% (n=11) беморда аниқланди. Асосий гуруҳдаги 4,29% (n=3) беморда ва таққослаш гуруҳидаги 7,15% (n=5) беморда инсулт кичик турини текширувлар пайтида верификация қилиб бўлмади, шу туфайли улар криптоген инсулт (КИ) гуруҳига киритилди.

Текширилган ИКЭли беморларда этиологик омил артериал гипертензия (АГ) (82,86%, $\chi^2=0,17$, $p=0,67$) ва унга қўшилган атеросклероз (57,14%, $\chi^2=1,2$, $p=0,27$) бўлди. ИКЭли беморлар орасида юрак патологияси (ЮИК, ИККС, аритмия, юрак нуқсони ва х.к.) таққослаш гуруҳига (10,00%) нисбатан ишончли юқори (19 (27,14%, $\chi^2=4,03$, $p=0,04$) эканлиги аниқланди. Бундан ташқари, 10 нафар беморда (14,29%) иккинчи тур КД ($\chi^2=0,14$, $p=0,70$), 58 нафарида (82,86%, $\chi^2=0,37$, $p=0,54$) – семизлик, 40 нафарида (57,14%, $\chi^2=0,21$, $p=0,64$) – буйрак патологиялари ва СЙИ аниқланди. Уларга хос хавф омиллари шунингдек стресслар (94,29%, $\chi^2=0,11$, $p=0,73$), уйқу бузилишлари, уйқусизлик (92,86%, $\chi^2=3,81$, $p=0,05$), нотўғри овқатланиш (85,71%, $\chi^2=0,23$, $p=0,62$), гиподинамия (82,86% $\chi^2=0,37$, $p=0,54$), чекиш (12,86%, $\chi^2=0,13$,

$p=0,71$) ҳамда алкогольни суиистеъмом қилиш (7,14%, $\chi^2=0,71$, $p=0,39$) бўлиб чиқди.

Эпилептик тутқаноқсиз ИКЭли беморларда асосий клиник симптомлардан бош оғриғи, кўпроқ доимий бош оғриқлар (50,00%) 1,2 баравар кўп ($\chi^2=0,75$, $p=0,38$), бош айланишлари (37,14%) 1,62 баравар ($\chi^2=2,21$, $p=0,13$), оёқ-қўлларнинг кучсизлиги (50,00%) 1,75 баравар ($\chi^2=4,69$, $p=0,03$), умумий қувватсизлик (57,14%) 2,22 баравар ($\chi^2=10,07$, $p=0,001$), оёқ-қўлларда ҳаракатлар чекланганлиги (18,57%) 2,17 баравар ($\chi^2=1,69$, $p=0,19$), сезгирликнинг бузилишлари (35,71%) 2,78 баравар ($\chi^2=6,17$, $p=0,01$), нукт бузилишлари (25,71%) 1,5 баравар ($\chi^2=0,92$, $p=0,33$), қадам ташлаш бузилишлари (22,86%) 2,67 баравар ($\chi^2=3,12$, $p=0,07$), ютинишдаги бузилишлар (18,57%) 2,17 баравар ($\chi^2=1,69$, $p=0,01$), кўриш қобилиятининг бузилишлари (12,86%) 2,25 баравар ($\chi^2=1,15$, $p=0,28$), хотира (38,57%) 1,69 баравар ($\chi^2=2,65$, $p=0,10$), уйқу (50,00%) 2,19 баравар ($\chi^2=7,59$, $p=0,005$), пешоб ажралиши бузилишлари (28,57%) 1,67 баравар ($\chi^2=1,59$, $p=0,02$), кўнгил айнаши, қусиш (18,57%) 1,44 баравар ($\chi^2=0,49$, $p=0,04$), АБ кўтарилиши (47,14%) 1,83 баравар ($\chi^2=4,73$, $p=0,02$) кўп кузатилди. ИКЭни ташҳислашда асосий шикоятлардан эпилептик тутқаноқлар (талвасалар) 50,00% ($\chi^2=29,1$, $p<0,001$) беморларда, онг йўқолиши 28,57% ($\chi^2=13,3$, $p<0,001$) беморларда муҳим аҳамиятга эга бўлди. «Аура» пайтида ИКЭли беморларнинг бир қисмида кўнгил айнаши ва қайт қилиш, бош айланиши, бош ва қулоқда шовқин, кўкрак соҳасидаги оғриқлар, томоқдаги нохуш сезгилар, ҳид голлюцинациялари кузатилди. Эпилепсиянинг бевосита ифодаланишлари вегетатив, ҳаракат, таъсирчанлик, нутқ ва психик-ҳиссий бузилишларни ўз ичига олди.

Объектив клиник-неврологик текширувларда барча беморларда синдромларга бирлаштирилган органик неврологик симптомлар аниқланди. ИКЭли беморларда, эпилептик синдромдан (100%) ташқари, эпилептик тутқаноқлар бўлмаган ИИга қараганда пирамидал синдром (90%) 1,05 баравар ($\chi^2=0,56$, $p=0,45$), экстрапирамидал синдром (88,57%) 1,38 баравар ($\chi^2=10,1$, $p=0,001$) кўп кузатилди, шу билан бирга, мияча синдроми (37,14%) ва таъсирчанлик бузилишлари (7,14%) тегишинча 1,04 ($\chi^2=0,02$, $p=0,88$) ва 2,4 баравар ($\chi^2=1,83$, $p=0,17$) кам кузатилди.

ИКЭли беморларнинг асосий гуруҳида клиник феноменология бўйича 34,29% ($n=24$) беморда оддий фокал-ҳуши сакланган (ОФ) тутқаноқлар, 10,00% ($n=7$) беморда – мураккаб фокал -ҳушини ёқотиш билан (МФ) тутқаноқлар кузатилди. 26 нафар (37,14%) беморда билатерал тонико-клоник, фокал дебют билан (БЛТК) тутқаноқ хуружлари қайд этилди, улардан 13 нафаридан (18,56%) ҳолатда ноаник дебютли- ноклассифицирланган тутқаноқлар (НЭ) ривожланди. Шундай қилиб, фокал хуружлар кўпроқ бўлди.

ИКЭли беморларни тадқиқотга қўшган пайтда 32 нафар (45,71%) беморда эпилептик тутқаноқлар биринчи марта юз берган, 38 нафар (54,29%) беморда эса такрорий (кўп марталик) эпилептик хуружлар (ЭХ) кузатилган. Мазкур когортага кеч ЭТли 70 нафар бемор танлаб олинган бўлса-да (G.S. Varolin ва E. Sherzer таснифига мувофиқ инсултдан 7 кун кейин), улардан 9 нафар

(12,86%) беморда анамнезда эрта хуружлар (инсултнинг 1-чи ҳафтаси давомида биринчи марта бошланган) кўпроқ Оддий фокал, мураккаб фокал ёки эпилептик статус кўринишида юз берган, шунингдек 7 нафар (10%) беморда даракчи-тутканоқлар (сурункали бош мия ишемияси (СМИ) туфайли инсулт ривожланишидан олдин юзага келадиган хуружлар) қайд этилди. Охиргиси лакунар инсултли беморларга, шунингдек ўчоқ ВВБда жойлашган ҳолатларга хос эди.

Ишемик инсулт беморларнинг ҳар икки гуруҳида баҳоловчи шкалаларни қўллаш натижалари 2-жадвалда келтирилган. Асосий гуруҳда NIHSS шкаласи бўйича олинган қиймат $20,1 \pm 4,0$ баллни ташкил қилди, бу таққослаш гуруҳидан $1,04$ баравар юқори, таққослаш гуруҳида жами баллар $19,37 \pm 4,46$ ($p=0,3$)ни ташкил қилди. 1-гуруҳда 22,86% беморларда енгил ИИ (NIHSS шкаласи бўйича ўртача балл $9,69 \pm 2,9$), 35,71% беморларда – ўртача оғир (ўртача балл $18,36 \pm 1,65$), 41,43% беморда – оғир ИИ (ўртача балл балл $27,46 \pm 5,93$) ташхисланган. 2-гуруҳда 27,14% беморларда енгил ИИ (ўртача балл $12,00 \pm 2,93$), 45,72% да ўртача оғир ИИ (ўртача балл $19,0 \pm 1,3$), 27,14% да – оғир ИИ (ўртача балл $24,68 \pm 4,07$) қайд этилди. Шундай қилиб, оғир ИИ кўпроқ ИКЭли беморларда учради ($p < 0,05$).

2-жадвал

Ҳар иккала гуруҳидаги беморларда баҳолаш шкалалари натижалари (баллар, $M \pm m$)

Шкалалар	Асосий гуруҳ (n=70)	Таққослаш гуруҳи (n=70)	P
NIHSS	$20,1 \pm 4,0$	$19,37 \pm 4,46$	0,3
Рэнкин	$3,0 \pm 1,0$	$2,27 \pm 0,96$	$< 0,001$
Бартел	$65,0 \pm 12,65$	$65,6 \pm 9,32$	0,7
SeLECT	$3,41 \pm 1,3$	$2,94 \pm 1,3$	0,03

mRS шкаласидан фойдаланилганда ИКЭ ли беморлар ИКЭ сиз беморларга қараганда ногиронланиш даражаси бўйича қуйидаги натижаларни кўрсатди: тегишлича $3,00 \pm 1,00$ ва $2,27 \pm 0,96$ балл ($p < 0,001$) (2-жадвал). Маълумотларимизга кўра, ИКЭли беморларда модификацион Рэнкин шкаласи бўйича ИКЭсиз беморларга қараганда анча жиддий юқори баллар олинди. ИКЭсиз беморлар четдан парваришга муҳтож эмас (Рэнкин шкаласи бўйича < 3 балл), ИКЭли беморлар эса парваришга муҳтож бўлган (Рэнкин шкаласи бўйича 3 ва ундан ортиқ). Шундай қилиб, тахмин қилиш мумкинки, эпилепсия инсултли беморларнинг аҳволини ёмонлаштириши мумкин.

Кундалик ҳаётдаги фаолликни баҳолаш учун Бартел шкаласи бўйича кўрсаткичлар 1-гуруҳда ўртача $65,0 \pm 12,65$ баллни ва 2-гуруҳда $65,6 \pm 9,32$ баллни ташкил қилди (2-жадвал), бу кундалик ҳаётда атрофдагиларга ўртача қарамликдан далолат беради. Текширилаётган гуруҳлар мазкур мезон бўйича статистик аҳамиятли фарқ қилмади ($p=0,7$).

Ишемик инсултдан кейинги кеч хуружларни прогноз қилиш ва олдини олиш учун SeLECT score шкаласи қўлланилади. У эрта хуружлар, инсулт оғирлиги (NIHSS ≥ 11) ҳамда мия қавати шикастланиши (ўрта мия

артериясини ва йирик артериялар атеросклерозини ўз ичига олган ҳолда)ни ҳисобга олиб, 5 йил давомида хуружлар хавфини баҳолаш имконини беради. Эрта хуружлар постинсулт эпилепсияси ташхиси учун асос бўлмайди, бироқ унинг ривожланиш эҳтимолини оширади. E. Veghi ва M. Holtkamp томонидан олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, инсултдан бир ҳафтадан кўпроқ вақт ўтгач юзага келган (кеч, провокация қилинмаган) хуруж такрорий хуружлар хавфини 60% дан ортиққа оширади.

SeLECT шкаласи бўйича даволанишдан олдинги ўртача балл 1-гуруҳда $3,41 \pm 1,30$, 2-гуруҳда – $2,94 \pm 1,30$ ни ($p=0,03$) ташкил қилди (2-жадвал). Ўрганилаётган гуруҳлар ушбу мезон бўйича бир-биридан жиддий – 1,6 баравар фарқ қилди, бу юқорида санаб ўтилган мезонлар мавжудлиги ҳисобга олинганда ИИда кеч хуружлар ривожланиши хавфининг анча юқоригидан далолат бериши мумкин. Мазкур шкаланинг расмий валидацияланган версияси йўқлиги уни Ўзбекистонда қўллашда қийинчиликлар туғдирди, валидациянинг барча зарур босқичларидан ўтмаган версиялардан фойдаланиш эса ИКЭли беморларни текширишда олинган натижаларнинг ишончилигига шубҳа уйғотади. Чунончи, биз биринчи бўлиб ИИдан кейинги кеч хуружларни прогнозлаш учун шкаланинг ўзбек-русийзабон версиясини синовдан ўтказдик ва тавсия қилдик.

Эпилепсия кечишининг оғирлигини баҳолаш учун K. Lühdorf et al. (1986) таснифидан фойдаланганда 32 нафар (45,71%) беморда ИКЖнинг енгил, 12 нафарда (17,14%) – ўртача, а 26 нафарда эса (37,15%) – оғир даражаси аниқланди. K. Lühdorf et al. таснифи фақат эпилептик тутқаноқларнинг частотасини ҳисобга олиб, шакллари (ОФ, МФ, БЛТК ёки НЭ) ҳисобга олмаслиги эътиборга олинса, шубҳасиз, ИКЭнинг оғирроқ кечиши юқори частотали беморларда, биринчи галда, генераллашган шаклларда (МФ,БЛТК) ва НЭда кузатилди. Шундай қилиб, ИКЭли беморларнинг ушбу танланмасида ИКЭнинг енгил ва оғир кечиши кўпроқ қайд этилди, бу эпилептик хуружларнинг частотаси ва шаклига боғлиқ.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг КТ/МРТ суратларини қиёсий таҳлил қилганда кичик ўлчамдаги ўчоқлар 23 ҳолатда (32,86%), ўртача ўлчамдаги ўчоқлар –30 ҳолатда (42,86%) ва катта ўлчамдаги ўчоқлар –17 нафар (24,29%) беморда аниқланган. Такқослаш гуруҳида ўчоқ ўлчамлари кичик бўлган беморлар кўпчиликини ташкил қилди ($n=39$, 55,71%) ($\chi^2=5,34$; $p=0,02$); кейинги ўринда ўрта ўлчамдаги ўчоқлар 25 нафар беморда ташхисланди (35,71%) ($\chi^2=0,52$; $p=0,47$) ва катта ўлчамлар 6 нафар (8,57%) беморда қайд ($\chi^2=3,66$; $p=0,05$) этилди. Биз олган маълумотлар шундан далолат берадики, ИКЭда ҳамма беморларда бош мияда морфологик ўзгаришлар юз беради, аммо кўпроқ инсултдан кейинги чандикли ўзгаришларнинг катта ва ўрта ўлчамлари ташхисланади.

ИКЭли беморларда ўчоқнинг жойлашишини (локализациясини) ўрганганда пешона ($n=26$, 37,14%) ва чакка ($n=22$, 31,43%) соҳалар эпилепсияси кўпчиликини ташкил қилди. Бош суякнинг тепа қисми-энса қисмидаги локализация 9 нафар (12,86%), энса қисмидаги локализация – 7 нафар (10,00%) ва пешона-чакка қисмидаги локализация 6 нафар (8,57%)

беморда кузатилди. Инсултнинг пешона қисмида локализацияси билан ОП тутқаноқ ривожланиши ўртасида корреляцион ўзаро боғлиқлик аниқланди ($r=0,7813$, $p<0,001$). Ўчоқнинг чап ярим шарда жойлашуви (52,86%) ўнг ярим шардаги жойлашувидан (47,14%) кўпроқ қайд қилинди.

Брахиоцефал кон-томирлар ултратовуш текшируви ва Магистрал кон-томирлар траскраниал доплерографияси маълумотларига кўра, Умумий уйку артерияси ва ички уйку артерияси, иккаласининг тез-тез биргаликда турли даражада шикастланиши 57,14–67,14% ҳолатларда кузатилди, кўп ҳолларда (15,71%) олдинги артерия гиперплазияси ва Виллий доираси ривожланишининг туғма аномалиялари ҳам қўшилган. 15,71% беморларда, кўпроқ АГ ва ЛИ мавжуд ёшроқ беморларда атеросклероз қўшилмаган.

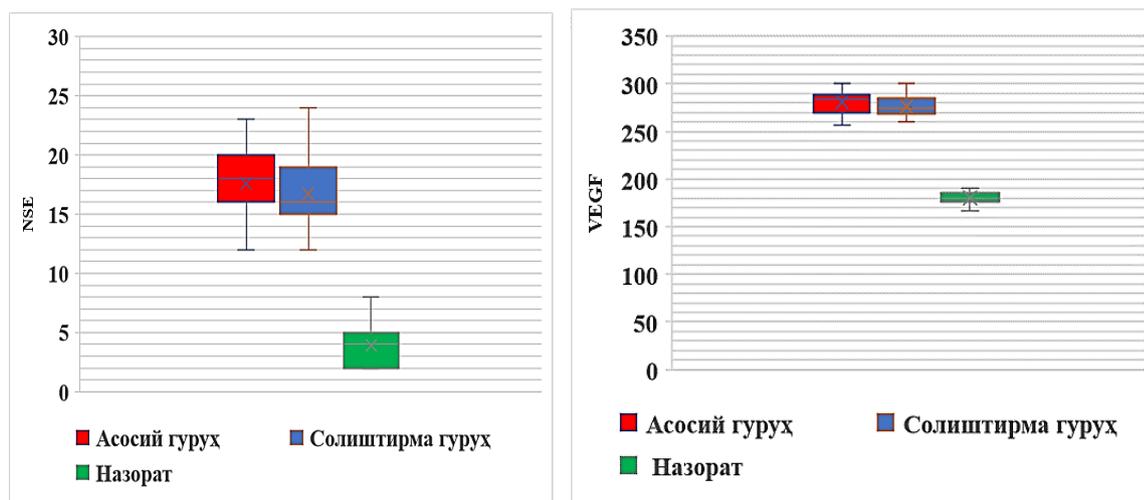
ЭЭГ маълумотлари пароксизмал ва фонли фаоллик позицияларидан қаралди, улар асосий гуруҳда қайд этилган. ИКЭли беморларда нозпилептик тусдаги фонли фаоллик 14 ҳолатда (20,00%), эпилептиформ (чўққили ва/ёки чўққи-тўлқинли) фаоллик 14 нафар (20,00%) беморда қайд этилди, 27 ҳолатда (38,57%) юқори амплитудали секин тўлқинли фаоллик кузатилди, 15 нафар (21,43%) беморда эса нормал фонли фаоллик кузатилди.

41 нафар (58,57%) ИКЭли беморда ЭЭГнинг IV ва V турлари ва секин тўлқинли фаоллик индексининг диффуз ошиши аниқланди. Шунингдек, 27 нафар (38,57%) беморда битта ярим шардаги бир нечта ёки барча тармоқларда 30-100 мкВ амплитудали тета- ва дельта-диапазоннинг секин тўлқинли фаоллиги локал равишда кузатилди. Бу ҳолат ярим шарлар ўртасида асимметриянинг юзага келишига олиб келди, ва кўпроқ пўстлоқда локализациялашган ярим шарли ИИ билан изоҳланиши мумкин.

Пароксизмал эпилептик фаоллик 14 нафар (20,00%) беморда кузатилди, уларнинг 1 нафарида (1,43%) ЭЭГ III тури, 8 нафарида (11,43%) - ЭЭГ IV тури ва 5 нафарида (7,14%) - V тури қайд этилди. Пароксизмал фаоллик, қоида тариқасида, гипервентизацияга синама олинганда аниқланган ва кучайган ҳамда юқори амплитудали (100-200 мкВ) ўткир ва секин тўлқинлардан, патологик «ўткир-секин тўлқин» комплексидан иборат бўлиб, 31 ҳолатда (44,29%) барча тармоқларда фокал, 21 ҳолатда эса (30,00%) – генераллашган тарзда қайд этилди.

Диссертациянинг «Инсултдан кейинги эпилепсияда клиник-нейроиммунологик корреляциялар ва даволаш самарадорлигини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида ИКЭли беморларнинг қон зардобидида NSE ва VEGF миқдорлари таҳлил қилинди ва клиник-нейроиммунологик боғланишлар ўрганилди. ИИни ўрганиш даврида терапия бошланган пайтда NSE концентрациясининг ошгани аниқланди, кўрсаткичлар асосий гуруҳда $18,42\pm 3,0$ нг/мл ($n=70$) ва таққослаш гуруҳида $17,34\pm 3,37$ нг/мл ($n=70$)ни ташкил қилди, назорат гуруҳида: ($n=15$) ($3,9\pm 1,3$ нг/мл), тегишлича 4,72 ва 4,45 баравар паст ($p<0,001$) (5-расм). Шунингдек, 1-гуруҳда NSE миқдори 2-гуруҳга қараганда 1,06 баравар юқори ($p=0,04$) бўлган. NSE нинг энг юқори қийматлари ҳар икки гуруҳда ўртача оғир ва оғир ишемик инсултли беморларда кузатилди ($p<0,05$). Бу эса шундан далолат берадики, мазкур биомаркер неврологик танқислик ва бошдан кечирилган ишемик инсултдан кейин эпилепсия ривожланиши даракчиси дур.

Беморларнинг қони зардобда VEGF концентрациясини ИФА-тадқиқ қилиш унинг назорат қийматларига ($180,1 \pm 2,1$ пг/мл) нисбатан асосий гуруҳда 1,59 баравар ($286,75 \pm 17,40$ пг/мл) ва таққослаш гуруҳида 1,54 баравар ($278,20 \pm 12,08$ пг/мл) статистик аҳамиятли ошганини кўрсатди ($p < 0,001$) (1-расм). Бунда, 1-гуруҳда VEGF миқдори 2-гуруҳдан статистик аҳамиятли –1,03 баравар юқори бўлди ($p < 0,001$). Шунингдек, эпилепсия оғир кечадиган ва ЭСли беморларда унинг ошиши тенденцияси қайд этилди. Бу шуни англатадики, VEGF нафақат ангиогенезда (мавжуд томирлардан янгиларининг шаклланиши), балки эпилептогенезда ҳам иштирок этади. «Кон-томирли эпилепсия» унинг гиперэкспрессияси билан боғлиқ.



1-расм. Текширилган беморлар гуруҳларида қон зардобда NSE (нг/мл) ва VEGF (пг/мл) миқдорлари

ИКЭда VEGF ва NSE миқдорлари ўзгариши ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш учун корреляцион таҳлил ўтказилди, таҳлил тўғридан-тўғри суст корреляцион боғлиқлик ($r=0,38$) мавжудлигини кўрсатди.

NSE миқдорларининг ва баҳолаш шкалалари бўйича олинган балларнинг корреляцион таҳлили натижасида ИКЭли беморларда NSE миқдорлари ва NIHSS шкаласи бўйича баллар ўртасида тўғридан-тўғри кучли боғлиқлик аниқланди ($r=0,71$). Бу, NSE миқдорининг ошиши ишемик инсульт оғир кечиши ва ИКЭли беморларда прогноз ёмонлиги маркери эканлигини англатиши мумкин.

ИКЭли беморларда NSE концентрацияси ва mRS шкаласи бўйича баллар ўртасида тўғридан-тўғри ўртача боғлиқлик кузатилиши мумкин, бундай боғлиқликнинг кейинги кучайиши реабилитация даврига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. NSE кўрсаткичлари ва Бартел шкаласи бўйича баллар ўртасида заиф корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=0,31$). Бартел индекси беморнинг кундалик ҳаётидаги фаоллиги ва қарамлигини кўрсатади. Шундай қилиб, NSE нинг юқори миқдори неврологик танқисликнинг оғирлиги ҳисобига ИКЭли беморларнинг фаоллигига билвосита таъсир кўрсатиши мумкин.

NSE даражаси ва SeLECT шкаласи бўйича баллар ўртасида кучли тўғри корреляция ($r=0,88$) аниқланди, бу уларнинг кеч эпилептик хуружлар предиктори сифатида ўзаро боғлиқлигини тасдиқлайди. SeLECT шкаласининг минимал қиймати 1 йил ичида 0,7% ва 5 йил ичида 1,3% кеч хуружлар хавфини кўрсатса, максимал (9 балл) мос равишда 63% ва 83%ни ташкил этади.

(36.5%±9.0%), хотира пасайиши (30.5%±5.0%), АБ кўтарилиши (36%±7.3%), эпилептик хуружлардан (16.5%±5.7%) шикоятлар камайди, бундан оғир беморлар мустасно, аммо эдаравон олган беморлар гуруҳида таққослама гуруҳга караганда шикоятлар камроқ бўлган.

Иккала гуруҳда, айниқса эдаравон олган гуруҳда, юқори психик функцияларининг анча яққол тикланиши кузатилди: кайфият, хотира ва нутқ яхшиланиб, келгуси реабилитация учун мотивация пайдо бўлди. Барча гуруҳларда эпилептик хуружлар бўйича шикоятлар камайди, бу биринчи навбатда эдаравон қабул қилиш билан боғлиқ бўлди, буни эса билан бирга антиоксидант нейропротектор терапия тайинлаш билан боғлаш мумкин.

NIHSS шкаласи бўйича баҳолаш асосий гуруҳда баллар 49,81%га, солиштирув гуруҳида 38,65%га ($p<0,05$) пасайганини кўрсатди, Рэнкин шкаласи бўйича эса мос равишда 23,7% ва 4,9% ни ташкил этди. Шундай қилиб, эдаравонни мураккаб даволашда қўллаш клиник симптомлар ҳамда ногиронлик даражасининг анча яққол камайишига олиб келди, анъанавий даволашда эса симптомларнинг қисман камайиши кузатилди, кўп ҳолларда ногиронланиш даражаси ўзгармади.

10-14 кундан кейин базавий функционал фаолликни ва беморларнинг турмуш сифатини баҳолаш учун Бартелнинг кундалик ҳаёт фаолияти шкаласидан фойдаланилди. Ушбу шкала бўйича юқори баллар касаллик якунининг ҳамда беморлар турмуш сифатининг яхшиланганидан далолат беради (3-жадвал).

3-жадвал

Турли даволаш гуруҳларида неврологик бузилишлар ва функционал фаоллик динамикасининг шкалалар бўйича қиёсий тавсифи (балларда)

Шкалалар	Асосий даволаш гуруҳи (n=35)		Таққосланадиган даволаш гуруҳи (n=35)	
	Даволанишдан олдин	Даволанишдан кейин	Даволанишдан олдин	Даволанишдан кейин
NIHSS	15,54±2,9	7,8±0,44*^	15,81±0,95	9,7±1,34**^
Рэнкин mRS	3,8±0,43	2,9±0,6*	4,1±0,6	3,9±1,5^
Бартел индекси	65,1±4,5	88,7±2,8	65,6±2,9	80,2±1,3**^
SeLECT score	2,94±0,43	1,8±0,12	3,41±0,84	2,5±0,52**^

Изоҳ: * – терапиядан олдин ва кейинги фарқларнинг ишончилиги - $P<0,001$; ** - терапиядан олдин ва кейинги фарқларнинг ишончилиги $P<0,05$; ^ - асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқлар ишончилиги.

NIHSS шкаласи – инсултнинг оғирлиги шкаласи бўйича балларнинг пасайиши тегишли тарзда ишемик инсултдан кейин кеч эпилептик хуружларни прогноз қилиш учун мўлжалланган SeLECT score шкаласи бўйича ҳам балларнинг пасайишига олиб келди (3-жадвал), бу 1 йилдан 5 йилгача бўлган даврда эпилептик хуружлар юзага келиши хавфининг 0,7% дан 3% гача бўлган эҳтимолликда камайишидан далолат бериши мумкин.

Инсулнинг оғирлиги, ногиронланиш даражаси (Рэнкин шкаласи бўйича) ва функционал якунлар (Бартел индекси) бўйича шкалаларнинг ўсишида аниқ қонуният ва тизимлилик бўлмаса-да, эпилепсия бор-йўқлигига қараб,

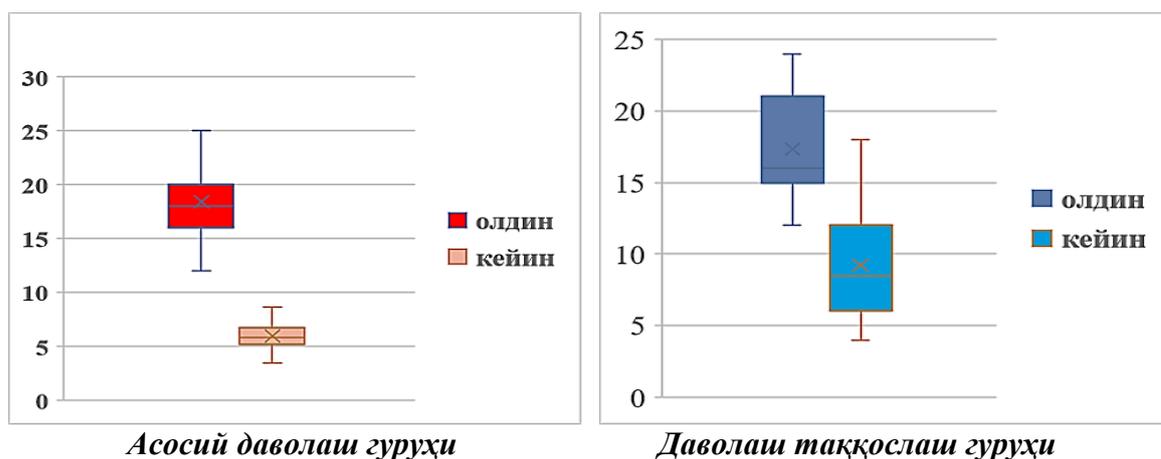
эдаравон препаратининг ИКЭга қарши комплекс реабилитация терапиясига қўшилиши энг самарали бўлиб чиқди.

Шундай қилиб, даволаниш динамикасида баҳолаш шкалаларидан фойдаланиб олинган маълумотларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, терапиянинг охирида ҳар бир шкала бўйича балларнинг ўртача ошиши, айниқса анъанавий терапияга ва эпилепсияга қарши препаратларга қўшимча тарзда эдаравондан фойдаланилганда анча юқори бўлди.

Беморларнинг 95,4%ида (даволашнинг 10–14-кунига келиб) ўтказилган ЭЭГ-тадқиқоти шуни кўрсатдики, эдаравон ва АЭП билан комплекс даволаш анъанавий (АЭП монотерапияси) даволаш билан солиштирганда бош мия ритмларини тезроқ тиклайди, монотерапияда эса эпилептик синдромни тўлиқ ремиссиясига эришиб бўлмайди. Комплекс даволаш фонида клиник кўрсаткичлар анча яхшилангани, ногиронлик даражаси камайгани, ўз-ўзига хизмат қилиш қобилияти тиклангани ва ҳаёт сифати ошгани кузатилди.

Шу билан бирга, ҳатто дори-дармон ёрдамида ремиссия эришилганда ҳам ЭЭГ тўлиқ нормаллашмади: фақат фон фаолияти амплитудасининг пасайиши ва пароксизмал кўринишлар сонини камайиши қайд этилди. Эҳтимол, бу ҳолат постинсулт эпилепсиясининг симптоматик хусусияти билан боғлиқ.

ИКЭли беморларни даволаш давомида уларнинг қон зардобида NSE ва VEGF миқдорларининг фаоллиги динамикаси қизиқиш уйғотади. Анъанавий тарзда олиб борилган фармакотерапия беморлар қон зардобида NSE миқдорининг дастлабки юқори миқдоридан ишончли 2,13 баравар, яъни $8,7 \pm 0,44$ нг/мл гача камайишига олиб келди (3-расм). Шунга қарамай, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги қийматдан 2,23 баравар юқорилигича қолди. VEGFнинг юқори миқдорлари даволанишдан олдинги кўрсаткичлардан 1,22 баравар камайди ($220,95 \pm 1,5$ пг/мл), аммо назорат гуруҳига нисбатан 1,23 баравар юқори бўлиб қолаверди (4-расм).

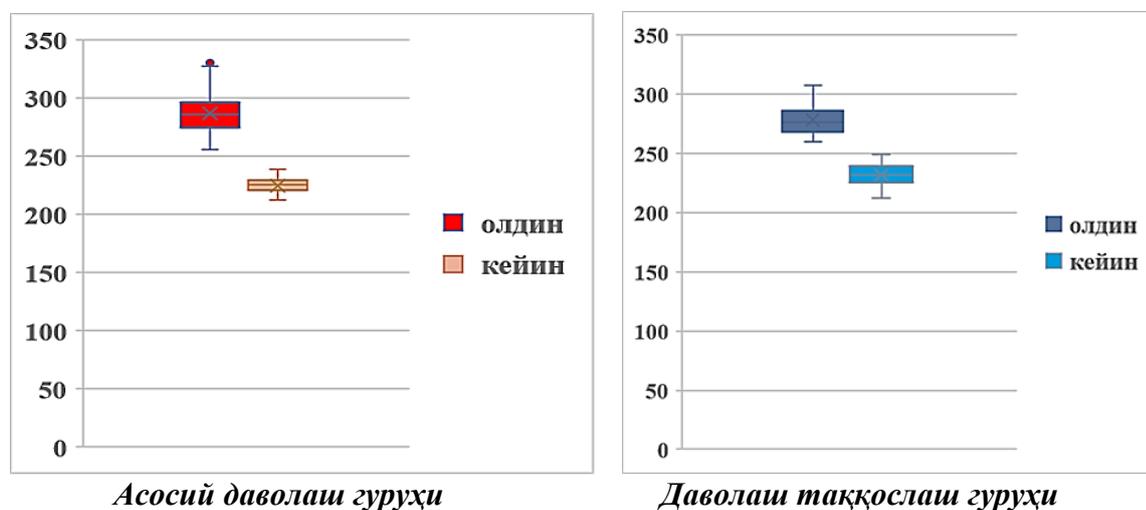


3-расм. Инсултдан кейинги эпилепсияли беморларнинг, таққосланадиган даволаш гуруҳларида терапиядан олдин ва кейинги NSE миқдорлари (нг/мл).

ИКЭда эдаравонни даволаш тадбирлари комплексига киритиш NSE ва VEGF юқори экспрессиясини анча пасайтирди. NSE миқдори даволанишдан олдинги кўрсаткичга қараганда 2,95 баравар, VEGF миқдори эса - 1,3 баравар

пасайди ва тегишинча $5,7 \pm 1,34$ нг/мл ва $215,04 \pm 0,6$ пг/мл ни ташкил қилди ($p < 0,05$). Шунга қарамай, даволанишдан кейин ҳам NSE ва VEGF қийматлари назорат гуруҳи даражасига етмади ва назорат қийматларидан тегишлича 1,46 ва 1,19 баравар юқорилигича қолди ($p < 0,05$). (3 ва 4-расмлар).

Ўтказилган тадқиқот ИКЭли беморларни даволаш учун таклиф этилаётган терапия усулининг юқори самарадорлигини намоён қилиб берди. Бу касалликнинг клиник ва неврологик симптомлари тез яхшиланишида, ЭЭГ кўрсаткичларининг ижобий динамикасида, NSE ва VEGF миқдорларининг пасайишида ҳамда эпидепсия такрорланиши частотасининг камайишида ифодаланди. Бундай даволанишнинг иқтисодий самарадорлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, мазкур ёндашувни қўллаш кутилган клиник натижани берди ва тежамкорлик 2 948 943 сўмни ташкил қилди.



4-расм. Инсултдан кейинги эпилепсияли беморларнинг, таққосланадиган даволаш гуруҳларида терапиядан олдин ва кейинги VEGF миқдорлари (пг/мл).

Юқорида баён этилганларга асосланиб хулоса қилиш мумкинки, таклиф этилаётган ИКЭни даволаш усули юқори самарали, уни клиник амалиётга жорий этиш эса – ўзини оқлайди ва мақсадга мувофиқ. Эдаравон кучли антиоксидант таъсирга эга бўлиб, ишемия ёки реперфузия туфайли шикастланган томирлар эндотелий ҳужайраларининг емирилишини камайтиради, нейронларнинг нобуд бўлишини секинлаштиради, мия шишини камайтиради, ҳамроҳ неврологик танқисликни ва эпилептик хуружлар частотасини камайтиради. Ишемик инсультли беморларга тайинланадиган препаратлар ва уларнинг ўзаро таъсирини яхши тушуниш ноҳўя таъсирларни камайтиришга имкон беради ҳамда функционал тикланишни яхшилайдди, эпилептогенез жараёнларини чеклайди. Инсулт билан боғлиқ хуружларни ўз вақтида ташхислаш ва муносиб даволаш мақбул клиник яқунларни таъминлайди.

ХУЛОСАЛАР

1. Қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, ишемик инсулт оқибатларига чалинган беморларда кеч бошланадиган эпилептик хуружлар ривожланишининг жиддий хавф омиллари қуйидагилар: қариялик ва катта ёш (61,37%), эркак жинси (60,00%), ишемик ўчоқнинг каротид бассейнида локализацияланиши (84,29%), кўпроқ чап яримшарда (52,86%), ишемик инсултнинг АТИ (57,14%) ва КЭИ (27,14%) кичик турлари, улар ИКЭ ривожланишининг предикторлари сифатида қаралиши мумкин. Обьектив клиник-неврологик текширувда ИКЭли беморлар орасида эпилептик хуружларсиз ишемик инсултга нисбатан, эпилептик бузилишлардан (100%) ташқари, қуйидаги ҳолатлар кўпроқ аниқланган: олий мия функцияларининг бузилиши, пирамидал синдром (90%) 1,05 маротаба кўпроқ ($\chi^2=0,56$), мияча синдроми (37,14%) ва сезги бузилишлари (7,14%) 2,4 маротаба камроқ ($\chi^2=1,83$) кузатилган.

2. Клиник феноменология бўйича фокал хуружлар устунлик қилган. Бунда 34,29% ҳолларда оддий фокал-хуши сакланган, 10,00% ҳолларда – мураккаб фокал-хушини ёқотиш билан тутқаноқлар ривожланган. 37,14% ҳолларда- билатерал тонико-клоник, фокал дебют билан хуружлар кузатилган. 18,56% ҳолларда ноаник дебютли - ноклассифицирланган тутқанок хуружлар кузатилган. Бир марталик эпилептик тутқаноқлар 45,71% ҳолларда, кўп марталик – 54,29% ҳолларда кузатилди. Бунда 12,86% беморларда анамнезда эрта хуружлар кўпроқ ОФ, МФ ёки БЛТК кўринишида бўлган, 10% беморларда эса ЛИ ли беморларга ва ўчоқ ВВБда локализацияланишига хос даракчи тутқаноқлар қайд этилган.

3. Нейронларнинг шикастланиш омили NSE ва томирларнинг ўсиши омили VEGF миқдорларининг иммунофермент таҳлили уларнинг ИКЭни ташхислаш ва прогноз қилишдаги аҳамиятини тасдиқлади. ИКЭда NSE ($18,42\pm 3,0$ нг/мл) ва VEGF ($286,75\pm 17,4$ пг/мл) миқдорлари назорат гуруҳига ва эпилепсиясиз ишемик инсултга чалинган беморларга қараганда ишончли юқори бўлади ($p<0,05$). Бу шундан далолат берадики, ҳар иккала биомаркер эпилептогенезда иштирок этади ва ишемик инсултдан кейинги неврологик танқисликнинг купайиши, кон-томир эпилепсиясининг оғирлашиши билан боғлиқ номақбул прогностик омилларга айланади.

4. Олиб борилган корреляцион таҳлил NSE миқдори билан SeLECT шкаласи ($r=0,88$), ва NIHSS шкаласи бўйича баллар ўртасида ($r=0,71$) кучли ижобий боғлиқлик мавжудлигини аниқлади. Рэнкин шкаласи бўйича баллар билан ўртача боғлиқлик ($r=0,50$), Бартель шкаласи бўйича баллар билан суст боғлиқлик ($r=0,31$) аниқланди, бу шундан далолат берадики, NSE миқдорининг ошиши ишемик инсултдан кейин кеч эпилептик хуружлар ривожланиши хавфи предиктори, инсултнинг оғир кечиши маркери ҳамда ИКЭли беморларда номақбул прогноз даракчиси бўлиши ва реабилитация даврига салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

5. Эдаравонни ИКЭни комплекс даволашга киритиш нафақат беморлар неврологик статусининг клиник яхшиланишига олиб келди, балки ЭЭГ

кўрсаткичлари ва ИКЭда нерв ва васкулоэндотериал тизимлар шикастланиши патогенезини ақс эттирадиган маркерларнинг ижобий динамикасини таъминлади. Бу комплекс терапияни қўлаганда 71,4 % ҳолларда ремиссияга эришиш имконини берди. Препаратларни қўшиб қўллаш синергик самарага эга бўлиб, бу ишемик инсулт оқибатлари ва кеч эпилептик ҳужуларни даволаш учун самарадорликни оширади. Бунда томирлар эндотелий ҳужайраларининг ишемик шикастланиши камаяди, мия шиши, ҳамроҳ неврологик танқислик ҳамда эпилептик ҳужулар частотаси камаяди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

СОБИРОВА ДОНОХОН САИДАСКАРХАНОВНА

**ДИАГНОСТИКА ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером №B2023.4.PhD/Tib4082.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Рахимбаева Гульнора Саттаровна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Аликулова Нигора Абдукадировна
доктор медицинских наук, профессор

Расулова Хуршидахон Абдубориевна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2025 г. в _____ час на заседании Научного совета DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 по присуждению ученых степеней при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Олмазарский район, улица Фараби, дом 2 Тел./факс: (+99878) 150-78-28; e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за № _____). Адрес: 100109, г.Ташкент, Олмазарский район, улица Фараби, дом 2. Тел.: (+99871) 214-82-90.

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2025 года).

Р.Ж. Матмуродов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Р.Б. Азизова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.К. Хайдарова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2024)¹, число больных с эпилепсией в мире составляет около 50 млн. человек. В 25-30% случаев течение эпилепсии является резистентным к фармакотерапии. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), особенно острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), становятся причиной примерно 10% всех случаев эпилепсии и 55% впервые выявленных приступов у пожилых людей (Mafla-Mendoza A.P. et al., 2023). До 90% инсультов являются ишемическими, остальные – геморрагическими. ПИЭ в конечном итоге развивается примерно у 6% из 3-6 миллионов человек, ежегодно перенесших инсульт (Pezzini A. et al., 2024; Tanaka T. et al., 2024).

Во всем мире инсульт является основной причиной инвалидизации и занимает второе место среди ведущих причин смертности. Количество случаев эпилепсии, связанных с инсультом, продолжает расти, несмотря на то, что прогресс в лечении острого инсульта привел к увеличению продолжительности жизни (Григолашвили М.А., Жуанышева Э.М., 2021). Постинсультная эпилепсия (ПИЭ), одна из форм приобретенной структурной эпилепсии, может привести к осложнениям, которые ухудшают качество жизни, повышают смертность и увеличивают затраты на медицинскую помощь (Liang M. et al., 2021). Учитывая значительное бремя инсульта во всем мире, ПИЭ является серьезной проблемой для людей, переживших инсульт (Tanaka T. et al., 2024). Кроме того, 40% случаев позднего начала эпилепсии связаны с ЦВЗ, и эпилепсия с поздним началом часто сопровождается рецидивом ОНМК, что показывает важность данного вопроса как на глобальном, так и на национальном уровнях.

В нашей стране, помимо больших усилий по улучшению системы здравоохранения, особое внимание уделяется выявлению причин ЦВЗ и эпилепсии, а также повышению эффективности лечения и профилактики этих заболеваний. В этой связи поставлены цели, касающиеся «...профилактики и диагностики заболеваний, активного внедрения современных технологий и предоставления высококвалифицированной, качественной медицинской помощи»². В настоящее время ранняя диагностика, дифференциальная диагностика и тактика лечения эпилепсии после инсульта вызывает много вопросов. Несмотря на существующие мнения о наличии противопоказаний к применению ноотропов у больных эпилепсией, при некоторых этиологических вариантах заболевания, в частности при ПИЭ, применение средств метаболического действия в сочетании с противосудорожными препаратами может быть вполне оправданным. Неправильная постановка диагноза и лечение ПИЭ существенно влияет на тяжесть заболевания,

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

продолжительность и качество жизни больных, что представляет актуальность исследования.

Данная диссертационная работа в значительной степени отвечает выполнению задач, упомянутых в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, №УП-158 «О стратегии «Узбекистан – 2030»» от 11 сентября 2023 года, №ПП-3925 от 30 августа 2018 года «О мерах по совершенствованию неврологической помощи населению», а также в прочих нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Частота развития эпилептических приступов у пациентов, перенесших инсульт, колеблется от 3-6 до 55% (Mafla-Mendoza A.P. et al., 2023). В большинстве случаев инсульты происходят у людей старше 45 лет. Согласно M. Liang et al. (2021), 30% случаев эпилептических приступов после инсульта впервые диагностируются у людей старше 60 лет.

Согласно результатам масштабного мета-анализа, проведенного J.Z. Wang et al. (2017), у пациентов, перенесших инсульт, средняя частота развития ПИЭ составляет 5,7%. Показатели заболеваемости выше у пациентов с внутричерепным, то есть внутримозговым или субарахноидальным кровоизлиянием. Кровоизлияние увеличивает риск судорог до 10-16% (Pezzini A. et al., 2024).

Риск последующего развития эпилепсии самый высокий у пациентов с отдаленными последствиями ишемического инсульта (Galovic M. et al., 2021; Stefan H., Michelson G., 2024). Ранние эпилептические приступы наблюдаются в течение первых 2 дней после инсульта, в то время как поздние приступы могут проявляться между 6-м месяцем и 1-м годом после инсульта, согласно исследованию M.Y. Xu (2018). Первоначальные приступы, как правило, возникающие в течение первых 7 дней острого периода инсульта, поздние приступы (с 8-го по 21-й день острой стадии инсульта) и предвестники (приступы, предшествующие инсульту) классифицируются в соответствии с классификацией G.S. Barolin (1962). По данным A. Pezzini et al. (2024), H. Stefan, G. Michelson (2024), после инсульта частота ранних эпилептических приступов у пациентов колеблется от 2–33% до 50–78%, а поздних постинсультных приступов – от 3–4,5% до 67%. Однако патогенетическая значимость выделенных приступов по отношению к риску возникновения ПИЭ недостаточно изучена. До сих пор остаются неясными механизмы формирования ПИЭ, основные предикторы постинсультных эпилептических

приступов и роль различных биомаркеров в их патогенезе и влиянии на исход заболевания.

На развитие эпилепсии после ишемического инсульта могут указывать различные биомаркеры, которые можно измерить. При биологическом процессе нейровоспаления высвобождаются воспалительные медиаторы, такие как простагландины, хемокины, цитокины, компоненты комплемента, факторы роста и молекулярные паттерны, связанные с повреждением (англ. damage-associated molecular patterns, DAMPs) (Vezzani A. et al., 2019; Wang M. et al., 2022; Misra S. et al., 2023). Повышенная возбудимость, изменения в синаптической передаче, глиоз, нарушение функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и аномальный нейрогенез – все это последствия длительного нейровоспаления (Abraira L. et al., 2020, 2024; Ebner L. et al., 2024). Изменения концентрации биомаркеров в крови могут указывать на наличие или развитие заболевания (Bronisz E. et al., 2016), а некоторые из них обладают нейропротекторными свойствами (Tröscher A.R. et al., 2021), поэтому их исследование является актуальным.

Для диагностики различных нейродеструктивных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), таких как эпилепсия, исследование нейронспецифической энolahзы (англ. neuron-specific enolase, NSE) стало перспективным направлением в нейроиммунологии. Пациенты с более частыми приступами имели самые высокие значения NSE. Это особенно верно для молодых людей, о чем сообщается также в работах Н. Eriksson et al. (2021), Х. Bai et al. (2022). Фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) – еще одна молекула, связанная с дисфункцией ГЭБ в головном мозге (Ogaki A. et al., 2020; Zabrodskaya Y. et al., 2023). В основе формирования и прогрессирования сосудистых пороков (как мальформации) лежит локальная сверхэкспрессия VEGF (Park S.J., Park S.H., 2016; Li P. et al., 2018; Guo D. et al., 2024). установили, что плотность сосудов в гиппокампе у пациентов с эпилепсией примерно в два раза выше, чем в гиппокампе у неэпилептических контрольных групп. Однако остается неясным, каким образом VEGF-индуцированная дисфункция ГЭБ влияет на развитие эпилепсии и эпилептических припадков.

В нашей стране Г.С. Рахимбаева, Н.С. Рашидова исследовали уровень NSE в сыворотке крови пациентов с посттравматической эпилепсией, который был выше, чем у больных с сосудистой эпилепсией, Ё.Н. Маджидова, А.А. Солихзода, Х.Н. Максудова, А.Э. Халилова описали клинико-неврологические особенности у больных с фармакорезистентной эпилепсией и оптимизацию терапии, в том числе у детей, Б.Г. Гафуров, Л.М. Зупарова продемонстрировали клинические особенности и вопросы комплексного нейропротекторного лечения ПИЭ, Х.М. Халимова, Н.А. Аликулова описали особенности течения эпилепсии у женщин, Н.М. Туйчибаева изучила роль ЭЭГ видео-полисомнографии и генетические особенности фармакорезистентной эпилепсии, Д.П. Изюмов, Азимова Н.М., Нурмухамедова М.А., Самадов Ф.Н. изучили эпидемиологическую и клиническую характеристику эпилепсии в Приаралье, Р.Б. Азизова

определила роль нейробиомаркеров (естественные нейротропные антитела) при эпилепсии и вопросы лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП) у взрослых, Х.А. Расулова исследовала клинико-нейрофизиологические особенности ПИЭ, VEGF-индуцированный ангиогенез, процесс образования новых сосудов из ранее существовавших, при физиологических и патологических состояниях, таких как ишемического инсульта и ПИЭ, в том числе в эксперименте, А.Т. Джурабекова, З.К. Амонова, К.В. Шмырина изучили эпилепсию на фоне дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы с позиции гендерных различий.

Таким образом, в связи с прогрессом в лечении пациентов, перенесших инсульт, распространенность ПИЭ увеличивается. Важное практическое значение имеет настороженность по поводу возникновения ПИЭ, ее профилактика и ранняя диагностика. Поиск биомаркеров, определяющих прогноз осложнений ишемического инсульта и развитие ПИЭ с разработкой протокола диагностики, позволяющим в последующем определить тактику терапии ПИЭ, представляет научный и практический интерес.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 02-4974 в рамках темы «Медицинская охрана здоровья населения, среды обитания, улучшение здоровья, раннее выявление факторов риска заболеваний и улучшение качества медико-профилактического лечения населения Республики Узбекистан» (2018-2022 гг.). (государственный регистрационный номер №01.1800229)

Целью исследования явилось изучение клинико-неврологических, нейрофизиологических и нейроиммунологических характеристик пациентов с постинсультной эпилепсией с целью улучшения методов диагностики и лечения.

Задачи исследования:

провести сравнительный анализ клинико-анамнестических, соматических данных и неврологического статуса пациентов с последствиями ИИ в зависимости от наличия ПИЭ в сравнительном аспекте;

определить тяжесть заболевания, тип приступов и форму эпилепсии у пациентов с ПИЭ с помощью клинических шкал, нейровизуализации и электроэнцефалографии (ЭЭГ);

исследовать уровни NSE и VEGF в сыворотке крови пациентов с ПИЭ с изучением клинико-нейроиммунологических корреляций;

определить возможности адаптированных шкал в ранней диагностике и прогнозировании поздних приступов после ИИ с учетом показателей NSE и VEGF в сыворотке крови больных;

разработать схему диагностики и лечения ПИЭ на основе клинико-нейроиммунологических исследований и оценить эффективность комплексного лечения пациентов с ПИЭ с использованием эдаравона.

Объектом исследования явились 170 пациентов в возрасте от 28 до 84 лет, среди них 70 пациентов с последствиями ишемического инсульта и поздними эпилептическими приступами (основная группа), 70 больных с последствиями ишемического инсульта без эпилепсии (группа сравнения), 30 пациентов контрольной группы с остеохондрозом и астено-невротическим синдромом без ОНМК, эпилепсии и других тяжелых соматических и неврологических заболеваний аналогичного возраста и пола.

Предмет исследования. Сыворотка крови, оценочные шкалы, результаты клиничко-неврологических и иммунологических исследований.

Методы исследования. В процессе выполнения научной работы были использованы общеклинические и специальные методы исследования: неврологический осмотр, оценка сознания по шкале ком Глазго, тяжести инсульта по NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина (mRS), шкала (индекс) Бартела, шкала SeLECT для прогнозирования поздних приступов после ИИ, классификация К. Lühdorf для оценки тяжести эпилепсии, нейрофизиологические (ЭЭГ), нейровизуализационные методы (КТ, МРТ головы), ИФА на исследование NSE и VEGF, а также математико-статистические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

научно обосновано прогнозирование развития поздних эпилептических приступов у пациентов, перенесших ишемический инсульт, на основе клиничко-нейрофизиологических и нейровизуализационных методов, а также тестирования пациентов по международной шкале SeLECT (Se – тяжесть инсульта, L – атеросклероз крупных артерий, E – ранние приступы, C – поражение коры, T – повреждение мозговых слоев);

разработаны критерии раннего выявления постинсультной эпилепсии при дополнительной оценке повреждения нейронов и факторов ангиогенеза, а также роли этиологических причин и факторов риска в развитии поздних эпилептических приступов после ишемического инсульта;

доказана патогенетическая, диагностическая и прогностическая значимость факторов повреждения нейронов – NSE (нейрон-специфическая эндолаза) и VEGF (факторы ангиогенеза) – в развитии постинсультной эпилепсии, а также установлена корреляционная связь между их уровнями и показателями шкал, оценивающих функциональное состояние пациентов;

на основе нейрофизиологических и нейроиммунологических исследований усовершенствован подход к лечению инсульта без провокации эпилептических приступов путем оценки клиничко-патогенетической эффективности применения в комплексной терапии препарата эдаравон, способствующего снижению когнитивного и неврологического дефицита у пациентов с постинсультной эпилепсией.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Данные, полученные на основании изучения факторов риска и клинических особенностей развития ПИЭ, способствуют к своевременной

диагностики и снижении уровня осложнений у больных после перенесенного ишемического инсульта;

Создана диагностическая схема прогнозирования ранних и поздних эпилептических приступов и снижения уровня осложнений у пациентов с острым ишемическим инсультом в постинсультном периоде;

Определена патогенетическая роль фактора повреждения нейронов NSE и фактора ангиогенеза VEGF в сыворотке больных с ПИЭ, что позволило глубже понять патогенез заболевания, что позволило разработать патогенетически обоснованный оптимизированный протокол лечения больных с ПИЭ и улучшить качество жизни данной категории больных.

Достоверность результатов исследования основана на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической правильности проведенных исследований, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, объективности клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, иммунологических и статистических методов исследования, дополняющих каждый из них при определении роли комплексного подхода методами диагностики, сравнение с международным и отечественным опытом, выводами, подтверждении полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в изучение патогенеза и причинно-следственных связей клинико-нейроиммунологических нарушений у пациентов с ПИЭ посредством оценки клинико-иммунологических и нейрофизиологических изменений.

Практическая значимость полученных результатов состоит в оптимизации методов диагностики и лечения ПИЭ. Разработанный алгоритм диагностики ПИЭ, основанный на принципах доказательной медицины, позволит учитывать при диагностике клинико-нейроиммунологические расстройства, создаст предпосылки для прогнозирования и профилактики поздних приступов после ИИ, также может использоваться при дифференциальной диагностике ПИЭ как одной из форм приобретенной структурной эпилепсии. Совершенствование методов лечения ПИЭ поможет избежать излишней лекарственной нагрузки, улучшить качество жизни пациентов с ПИЭ.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оценке клинического течения приступов и особенностей их лечения у больных с диагнозом постинсультная эпилепсия:

Первая научная новизна: научно обосновано прогнозирование развития поздних эпилептических приступов у пациентов, перенесших ишемический инсульт, на основе клинико-нейрофизиологических и нейровизуализационных методов, а также тестирования пациентов по международной шкале SeLECT (Se – тяжесть инсульта, L – атеросклероз крупных артерий, E – ранние приступы, C – поражение коры, T – повреждение

мозговых слоев), внедрены в практику Городской клинической больницы №5 г. Ташкента приказ №135 от 13.08.2024 год и Ташкентской областной специализированной соматической больницы приказ №01-98 от 17.08.2024 года. *Социальная эффективность научной новизны:* внедрение результатов проведенных исследований в практику позволило диагностировать поздние эпилептические приступы и тяжесть эпилепсии у больных с последствиями ишемического инсульта, что, в конечном итоге, позволило прогнозировать исход и сократить сроки стационарного лечения. *Экономическая эффективность научной новизны:* систематизация комплексного обследования пациентов с ПИЭ способствовала своевременному дифференцированному подходу к диагностике и ведению больных в позднем реабилитационном периоде ишемического инсульта и сокращению ранней смертности и сроков стационарного лечения на 4-5 дня, что составило 880 000-1 020 000 сум на каждого пациента. *Заключение:* применение специальных шкал и методов для определения поздних эпилептических приступов и тяжести эпилепсии у больных с последствиями ишемического инсульта улучшило показатели выживаемости пациентов и, тем самым, снизило показатели летальности, инвалидности, сроков пребывания на стационарном лечении и сократило финансовые затраты.

Вторая научная новизна: разработаны критерии раннего выявления постинсультной эпилепсии при дополнительной оценке повреждения нейронов и факторов ангиогенеза, а также роли этиологических причин и факторов риска в развитии поздних эпилептических приступов после ишемического инсульта и внедрены в практику Городской клинической больницы №5 г. Ташкента приказ №135 от 13.08.2024 г. и Ташкентской областной специализированной соматической больницы приказ №01-98 от 17.08.2024 года. *Социальная эффективность научной инновации* заключается в своевременной диагностике ранних и поздних эпилептических приступов после ишемического инсульта, различных типов судорог, считающихся важными в выборе тактики лечения ПИЭ, позволяющим улучшить функциональный исход. *Экономическая эффективность научной инновации* заключается в следующем: результаты внедрения проведенного исследования оказали содействие в разработке актуальных подходов к диагностике и прогнозированию поздних эпилептических приступов у пациентов с последствиями ишемического инсульта, а также позволили уменьшить финансовые затраты на оказание медицинской помощи и сократить время работы персонала. *Заключение:* для профилактики развития поздних эпилептических приступов у пациентов с последствиями ишемического инсульта экономия бюджетных средств на 1 пациента составила 2 813 943 сумов.

Третья научная новизна: доказана патогенетическая, диагностическая и прогностическая значимость факторов повреждения нейронов – NSE (нейрон-специфическая эналаза) и VEGF (факторы ангиогенеза) – в развитии постинсультной эпилепсии, а также установлена корреляционная связь между их уровнями и показателями шкал, оценивающих функциональное состояние

пациентов и внедрены в практику Городской клинической больницы №5 г. Ташкента приказ №135 от 13.08.2024 года и Ташкентской областной специализированной соматической больницы приказ №01-98 от 17.08.2024 года. *Социальная эффективность научной новизны:* внедрение в практику иммуноанализа изученных биомаркеров позволит предсказать развитие или прогрессирование эпилепсии после ишемического инсульта. Определен уровень корреляционных взаимосвязей между показателями, которые характеризуют повреждение нервной ткани и процесс ангиогенеза, и степенью тяжести, инвалидизации, реабилитационного потенциала, активности пациентов в повседневной жизни. *Экономическая эффективность научной новизны:* комплексный диагностический подход в определении тяжести течения ПИЭ на основании корреляционного анализа нейроиммунологических маркеров с показателями клинических шкал позволило прогнозировать ранний исход и повысить выживаемость, что способствовало снижению ранней летальности, инвалидизации, сроков пребывания пациентов в стационаре и снижению финансовых затрат на 950 000 сум на каждого пациента. *Заключение:* практическое применение значений исследованных биомаркеров обеспечило прогнозирование и улучшение клинического исхода ПИЭ в виде снижения летальности, инвалидизации пациентов и сроков пребывания в стационаре.

четвертая научная новизна: обоснована клинико-патогенетическая значимость включения эдаравона в комплексное лечение больных с ПИЭ на основе нейрофизиологических и нейроиммунологических исследований усовершенствован подход к лечению инсульта без провокации эпилептических приступов путем оценки клинико-патогенетической эффективности применения в комплексной терапии препарата эдаравон, способствующего снижению когнитивного и неврологического дефицита у пациентов с постинсультной эпилепсией, внедрены в практику Городской клинической больницы №5 г. Ташкента приказ №135 от 13.08.2024 года и Ташкентской областной специализированной соматической больницы приказ №01-98 от 17.08.2024 года. *Социальная эффективность научной новизны:* разработанная схема комплексного лечения больных с ПИЭ значительно повышает ее эффективность, способствуя более быстрому улучшению самочувствия пациентов, сокращая сроки нормализации клинико-нейрофизиологического и иммунологического статуса, снижая частоту рецидивов эпилептических приступов. Используемая комбинация лекарств обладает синергетическим эффектом, антиоксидантной активностью и является эффективным для лечения последствий ишемического инсульта и поздних эпилептических приступов. *Экономическая эффективность научной новизны:* применение на практике нового метода лечения ПИЭ помогает определить наиболее оптимальный подход в каждом клиническом случае, исключить вероятность развития рецидивов эпилепсии за счет правильного выбора тактики лечения. *Заключение:* анализ эффективности затрат на лечение больных с ПИЭ показал, что применение оптимизированного метода лечения ПИЭ позволило

сэкономить бюджетные средства при нахождении пациентов в отделениях реанимации, интенсивной терапии и неврологии. Для лечения поздних эпилептических приступов у больных с последствиями ишемического инсульта, профилактики рецидивов и улучшения исхода заболевания экономия бюджетных средств на 1 пациента составила 2 813 943 сумов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5-ти научно-практических конференциях, в том числе, на 2-х международных и 3-х республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 4 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **Введении** диссертации обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Вопросы эпидемиологии, клинического течения и терапии постинсультной эпилепсии (обзор литературы)»** приведен обзор литературы, подробно описаны последние литературные данные об эпидемиологии, классификации эпилепсии, факторах риска и клинико-диагностических особенностях ПИЭ. Описан современный взгляд на патогенез ПИЭ. Проведен анализ различных подходов к комплексной терапии ПИЭ.

Во второй главе **«Общая характеристика больных с постинсультной эпилепсией и методов обследования»** описана клиническая характеристика обследованных пациентов и методы исследования. В период с 2020 по 2024 гг. в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии и Городской клинической больнице № 7 г. Ташкента было проведено обследование всего 170 пациентов в возрасте от 28 до 84 лет. При составлении когорты исследования учитывались критерии включения: возраст старше 18 лет; поздний восстановительный период и период остаточных явлений ишемического (для групп с ишемическим инсультом).

Критерии исключения из исследования: детский и подростковый возраст; острейший и острый период ишемического инсульта; геморрагический инсульт; другие острые и временные заболевания мозгового кровообращения, такие как гипертонические кризы и транзиторные ишемические атаки; эпилепсия, предшествовавшая инсульту; крупномасштабные органические патологии разного типа, включая опухоли, травмы головного мозга, токсические поражения, клиническая смерть и другие подобные состояния, психические нарушения.

Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, были разделены на две группы в зависимости от того, диагностирована у них эпилепсия или нет. В основную (1-ю) группу вошли 70 пациентов (42 (60%) мужчины и 28 (40%) женщин) с поздними эпилептическими приступами после первого ИИ. Возраст больных составил $62,95 \pm 9,98$ года (от 28 до 79 лет, медиана 63 года). Группу сравнения (2-ю) составили 70 пациентов (51 (72,86%) мужчина и 19 (27,14%) женщин) с последствиями ИИ без эпилептических приступов. Средний возраст составил $62,24 \pm 11,55$ года (от 30 до 84 лет, медиана 62 года). В контрольную группу включены 30 пациентов (9 (42,9%) мужчин и 12 (57,1%) женщин) с астено-невротическим синдромом и дорсопатией, у которых не было ишемического инсульта, эпилепсии или других серьезных соматических и неврологических заболеваний. Средний возраст составил $55,18 \pm 10,48$ лет – (от 45 до 59 года (медиана 55 лет)).

В зависимости от получаемой терапии больные основной группы ($n=70$) были подразделены на 2 подгруппы: 1а группа (лечебная группа сравнения) – 35 пациентов с ПИЭ, принимавшие традиционную комплексную терапию для лечения ишемического инсульта и дополнительно АЭП для лечения эпилептических приступов в виде монотерапии одним из АЭП первого выбора для данной формы эпилепсии (стартовая или последующая, в том числе после неадекватной политерапии); 1б группа (основная лечебная группа) – 35 больных с ПИЭ, принимавшие в составе традиционной комплексной терапии ишемического инсульта дополнительно АЭП против эпилептических приступов и нейропротектор с антиоксидантными свойствами эдаравон (ксаврон) в виде раствора для инъекций 1,5 мг/мл по 20 мл в 100,0 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно на протяжении 30 минут каждые 12-24 часа в течение 10 дней по разработанной нами схеме. В процессе лечения и при введении препаратов регулярно проводились анализы функционирования печени, почек и анализы крови, и в случае, если были обнаружены аномальные изменения в показателях анализов или олигурия, прием препарата немедленно прекращался и принимались соответствующие меры. Кроме того, тщательные наблюдения за состоянием пациента продолжались и после окончания инъекций. Эффективность терапии оценивалась согласно стандартных критериев по показателю снижения частоты эпилептических приступов в процентах от исходной частоты и восстановлению неврологического дефицита. Клиническое и неврологическое обследование проводилось на момент первичного осмотра с последующим наблюдением в течение 6–12 месяцев.

Также подробно описаны использованные клинико-неврологические, анамнестические, в том числе эпилептический анамнез, лабораторно-инструментальные, нейрофизиологические (ЭЭГ) и нейровизуализационные (КТ, МРТ головного мозга) методы исследования. Формулировка диагноза ИИ и его последствий осуществлялась в соответствии с МКБ-10 (код I69.3 для последствий ИИ), общепринятыми рекомендациями, такими как руководящие документы Европейской организации инсульта (англ. European Stroke Organisation, ESO) и Международной Противэпилептической Лиги (МПЭЛ, англ. International League Against Epilepsy, ILAE). Определение патогенетического подтипа ИИ проводилось в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными Н.В. Верецагином (2002), З.А. Суслиной, М.А. Пирадовым (2008), а также по способу дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта(ИИ) Х.А. Расуловой (2014). В результате определялись основные подтипы ишемического инсульта : атеротромботический (АТИ), лакунарный (ЛИ), кардиоэмболический (КЭИ) и криптогенный (КИ) инсульт.

Для определения типа эпилептических приступов и эпилепсии использовалась рабочая классификация типов приступов и дефиниция эпилепсии, представленные ILAE (2017). Также для установления диагноза эпилепсии применялась МКБ-10, где эпилепсия обозначена кодом G40.

Оценку сознания и степень выраженности его нарушения проводили по шкале ком Глазго. Для оценки степени тяжести ишемического инсульта использовали шкалу инсульта Национальных институтов здравоохранения (англ. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), степени инвалидизации – модифицированную шкалу Рэнкина (англ. modified Rankin scale, mRS), эффективности ухода и базовой функциональной активности пациента – шкалу Бартела (Barthel scale, Barthel Activities of daily living Index).

С целью прогнозирования поздних приступов после ишемического инсульта применяли шкалу SeLECT score (англ. SEverity of stroke, Large artery atherosclerosis, Early seizure, Cortical involvement, Territory of the middle cerebral artery). Для определения степени тяжести течения эпилепсии использовали классификацию К. Lühdorf et al. (1986): мягкое течение (легкая степень тяжести) – 3 и менее эпилептических припадков в год, средняя степень – 12 и менее припадков в год, тяжелое течение (тяжелая степень тяжести) – 13 и более припадков в год.

Помимо стандартных анализов в образцах сыворотки крови всех наблюдавшихся пациентов основной группы и группы сравнения, перенесших ишемический инсульт более 6 месяцев назад, а также контрольной группы с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни NSE с использованием набора реагентов «НСЕ-ИФА» (ООО «Хема», Россия) и VEGF с использованием набора реагентов VEGF-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия) по инструкции производителей. В координатах «logit-log» построили для калибровочных проб график зависимости концентрации NSE (нг/мл) и VEGF А (пг/мл) в калибровочных пробах.

Пациентам выполнялась нейровизуализация (МРТ и КТ головного мозга), нейрофизиологическое исследование (ЭЭГ). МРТ исследование проводилось на аппарате Phillips American G (напряженность магнитного поля 1,5 Тл) с выполнением режимов T1, T2, FLAIR, FSE-axial, FSE-coronar, T2*/ SWI, DWI. Бесконтрастная КТ и КТ перфузия проводилась на мультиспиральном компьютерном томографе Revolution 128 срез (Philips, Голландия) путем переднезаднего сканирования толщиной среза 2,5 мм. Исследования проводились в частной клинике «Медион» г. Ташкента.

Всем пациентам осуществлялась запись ЭЭГ на 19-канальной системе USB 58 DV 2.3 Вт (Neurosoft, Россия). ЭЭГ выполняли по стандартной методике с использованием графитовых и металлических электродов, вмонтированных в эластичную шапочку по международной схеме «10-20» Международной федерации электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии (Jasper Н.Н., 1940, 1958). Фоновую запись осуществляли, в основном, по двум программам: I и IV в стандартных отведениях («височная» и «центральная»). Также выполняли функциональные пробы: гипервентиляция в течение 2-3 минут, учитывая пожилой возраст больных, проба с задержкой дыхания, проба на открывание и закрывание глаз, ритмическая фотостимуляция с частотой от 5 до 30 м/с. Тип (паттерн) ЭЭГ определяли по классификации Е.А. Жирмунской (1984, 1991), согласно которой выделяют 5 типов ЭЭГ, а также по детальной классификации Н. Luders (2000).

С целью определения патогенетического подтипа ишемического инсульта и кардиогенной причины ишемического инсульта выполнялись ЭКГ с использованием одно/трехканального электрокардиографа Axion ЭК 1Т-1/3-07 (Аксион, Россия). ЭхоЭС обследование проводилось на аппарате Sonomed 315 В ЗАО (Спектрмед, Россия). Для выявления атеросклеротического поражения БЦС и определения степени стеноза выполнялось дуплексное сканирование с применением ультразвукового сканера LOGIA-V2 (Китай).

Сначала данные были занесены в регистрационные карты каждого пациента, а затем перенесены в электронную базу данных Excel 2010 (Microsoft, США). Для анализа использовали традиционные методы вариационной статистики. Результаты представлены с помощью среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). После проверки нормальности распределения данных количественные значения оценены с применением t-критерия Стьюдента, а качественные показатели – с помощью критерия χ^2 . Расчет коэффициента корреляции Пирсона (r) использовали для оценки взаимосвязи между двумя выборочными совокупностями. Статистически значимую разницу определяли как не менее 95% ($p < 0,05$).

В третьей главе диссертации «**Клиническая характеристика больных с постинсультной эпилепсией**» представлены результаты детального анализа пациентов с ПИЭ, где выборку составили 70 больных с последствиями впервые перенесенного ИИ, у которых в первый раз развились поздние эпилептические приступы, т.н. «рубцовая эпилепсия». Медиана времени, прошедшего от развития ИИ до первого эпилептического припадка, составила

6 месяцев, от ИИ до включения пациентов в исследование – 12 месяцев. В обеих группах одинаково преобладали мужчины, соотношение 1,5:1 и 2,66:1 соответственно в 1 и 2 группе. В 1 группе преобладали пациенты среднего (30%), пожилого (28,57%) и старческого (32,8%) возраста, реже встречались пациенты молодого (до 29 лет) (1,42%) возраста. Во 2 группе также преобладали больные среднего (41,42%; $\chi^2=1,35$, $p=0,24$), пожилого (22,85%; $\chi^2=0,37$, $p=0,05$) и старческого (22,85%; $\chi^2=1,1$, $p=0,02$) возраста, реже встречались пациенты в возрастном промежутке 20-49 лет (5,7%; $\chi^2=0,28-0,50$, $p=0,04$), но их число было больше, чем в 1 группе (табл. 1). Следовательно, для больных с ПИЭ характерно развитие эпилепсии чаще в пожилом и старческом возрасте. Кроме того, во всех возрастных группах отмечается повышенный риск развития эпилепсии после инсульта у лиц мужского пола.

Из 70 больных 1 группы у 59 (84,29%) очаг находился в КБ ($\chi^2=0,04$, $p=0,08$), у 11 (15,71%) – в ВББ ($\chi^2=0,03$, $p=0,08$). У пациентов с ИИ в КБ и эпилептическими припадками правополушарный (33 (47,14%) больных) и левополушарный (37 (52,86%) пациентов) инсульт имел место приблизительно в одинаковом числе случаев ($p=0,14$). 63 пациента (90%) являлись правшами, 7 больных (10%) – амбидекстрами. По сравнению со 2 группой частота ИИ в КБ у больных с ПИЭ была выше в 1,02 раза, особенно в левом КБ.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту

Возраст (годы)	1 группа (n=70)		2 группа (n=70)		χ^2	P
	Абс.	%	Абс.	%		
20-29	1	1,42	0	0	0,50	0,47
30-39	0	0	1	1,42	0,50	0,47
40-49	5	7,14	3	4,28	0,28	0,59
50-59	21	30	29	41,42	1,35	0,24
60-69	20	28,57	16	22,85	0,37	0,53
70 и старше	23	32,8	16	22,85	1,1	0,29

В обеих группах преобладали пациенты с АТИ – 57,14% (n=40) в основной и 67,14% (n=47) в группе сравнения. КЭИ установлен у 27,14% пациентов 1 группы (n=19), что почти в 3 раза чаще, чем во 2 группе (n=7, 10%). ЛИ установлен соответственно у 11,43% (n=8) и 15,71% больных (n=11). У 4,29% (n=3) пациентов 1 группы и 7,15% (n=5) больных 2 группы подтип инсульта на момент обследования не удалось верифицировать, что позволило отнести их к подгруппе с криптогенным инсультом (КИ).

Этиологическим фактором у исследованных больных с ПИЭ явилась артериальная гипертензия (АГ) (82,86%, $\chi^2=0,17$, $p=0,67$) в сочетании с атеросклерозом (57,14%, $\chi^2=1,2$, $p=0,27$). Выявлено достоверное преобладание среди больных с ПИЭ лиц с патологией сердца (ИБС, ПИКС, аритмии, порок сердца и др.) (19 (27,14%) наблюдений, $\chi^2=4,03$, $p=0,04$) относительно

пациентов группы сравнения (10,00%). Кроме того, у 10 больных выявлен (14,29%) СД второго типа ($\chi^2=0,14$, $p=0,70$), у 58 (82,86%, $\chi^2=0,37$, $p=0,54$) – ожирение, у 40 (57,14%, $\chi^2=0,21$, $p=0,64$) – почечная патология и ИМП. Характерными факторами риска оказались также стрессы (94,29%, $\chi^2=0,11$, $p=0,73$), нарушения сна, бессонница (92,86%, $\chi^2=3,81$, $p=0,05$), неправильное питание (85,71%, $\chi^2=0,23$, $p=0,62$), гиподинамия (82,86% $\chi^2=0,37$, $p=0,54$), курение (12,86%, $\chi^2=0,13$, $p=0,71$) и злоупотребление алкоголем (7,14%, $\chi^2=0,71$, $p=0,39$).

Из основных клинических симптомов у больных с ПИЭ чаще в сравнении с ишемическим инсультом без эпилептических припадков наблюдались головная боль, чаще постоянная (50,00%) в 1,2 раза ($\chi^2=0,75$, $p=0,38$), головокружения (37,14%) в 1,62 раз ($\chi^2=2,21$, $p=0,13$), слабость в конечностях (50,00%) в 1,75 раз ($\chi^2=4,69$, $p=0,03$), общая слабость (57,14%) в 2,22 раза ($\chi^2=10,07$, $p=0,001$), ограничение движений в конечностях (18,57%) в 2,17 раз ($\chi^2=1,69$, $p=0,19$), нарушения чувствительности (35,71%) в 2,78 раз ($\chi^2=6,17$, $p=0,01$), речи (25,71%) в 1,5 раза ($\chi^2=0,92$, $p=0,33$), походки (22,86%) в 2,67 раз ($\chi^2=3,12$, $p=0,07$), глотания (18,57%) в 2,17 раз ($\chi^2=1,69$, $p=0,19$), нарушение зрения (12,86%) в 2,25 раз ($\chi^2=1,15$, $p=0,02$), памяти (38,57%) в 1,69 раз ($\chi^2=2,65$, $p=0,01$), сна (50,00%) в 2,19 раз ($\chi^2=7,59$, $p=0,005$), расстройство мочеиспускания (28,57%) в 1,67 раз ($\chi^2=1,59$, $p=0,2$), тошнота, рвота (18,57%) в 1,44 раз ($\chi^2=0,49$, $p=0,07$), повышение АД (47,14%) в 1,83 раз ($\chi^2=4,73$, $p=0,02$). Ведущее значение в диагностике ПИЭ имели жалобы на эпилептические припадки (судороги) у 50,00% ($\chi^2=29,1$, $p<0,001$) пациентов, с отключением сознания у 28,57% ($\chi^2=13,3$, $p<0,001$) больных. Во время «ауры» у части больных с ПИЭ отмечались тошнота и рвота, головокружение, шум в голове и ушах, болезненность в груди, неприятные ощущения в горле, обонятельные галлюцинации. Непосредственные проявления эпилепсии включали вегетативные, двигательные, чувствительные, речевые и психоэмоциональные расстройства.

При объективном клинико-неврологическом обследовании у всех обследованных пациентов были обнаружены органические неврологические симптомы, объединенные в синдромы. Среди больных с ПИЭ, помимо эпилептического синдрома (100%), чаще в сравнении с ИИ без эпилептических припадков выявлены пирамидный синдром (90%) в 1,05 раз ($\chi^2=0,56$, $p=0,45$), экстрапирамидный синдром (88,57%) в 1,38 раз ($\chi^2=10,1$, $p=0,001$), в то время как мозжечковый синдром (37,14%) и чувствительные расстройства (7,14%) наблюдались реже соответственно в 1,04 ($\chi^2=0,02$, $p=0,88$) и 2,4 раза ($\chi^2=1,83$, $p=0,17$).

В основной группе больных с ПИЭ по клинической феноменологии у 34,29% ($n=24$) больных развивались простые фокальные припадки – с сохранением сознания (ПФ), у 10,00% ($n=7$) – сложные фокальные с потерей сознания (СФ). У 26 (37,14%) пациентов наблюдались приступы билатеральные тонико-клонические с фокальным дебютом (БЛТК). У 13 (18,56%) развивался приступ с неуточненным дебютом-

неклассифицированные (НЭ). Таким образом, преобладали фокальные приступы.

В момент включения больных с ПИЭ в исследование у 32 пациентов (45,71%) эпилептические припадки отмечались в первый раз, у 38 больных (54,29%) наблюдались повторные (многократные) эпилептические припадки (ЭП). Несмотря на то, что в данную когорту были отобраны 70 больных с поздними ЭП (согласно классификации G.S. Varolin и E. Sherzer после 7 дней инсульта), из них у 9 (12,86%) больных в анамнезе были ранние приступы (в дебюте и в течение 1-й недели инсульта) чаще в виде простые фокальные, сложные фокальные или эписитатус, а также у 7 (10%) пациентов отмечались припадки-предвестники (приступы, появившиеся до развития инсульта на фоне хронической ишемии головного мозга (ХИМ)). Последние были характерны для больных с ЛИ, а также при локализации очага в ВВБ.

Результаты применения оценочных шкал в обеих группах больных с ишемическим инсультом представлены в табл. 2. В основной группе значение по шкале NIHSS составило $20,1 \pm 4,0$ балла, что в 1,04 раза выше, чем в группе сравнения, в которой суммарный балл составил $19,37 \pm 4,46$ ($p=0,3$). В 1-й группе у 22,86% пациентов был диагностирован легкий ИИ (средний балл по шкале NIHSS $9,69 \pm 2,9$), у 35,71% – среднетяжелый (средний балл $18,36 \pm 1,65$), у 41,43% – тяжелый (средний балл $27,46 \pm 5,93$). Во 2-й группе у 27,14% больных отмечен легкий ИИ (средний балл $12,00 \pm 2,93$), у 45,72% среднетяжелый (средний балл $19,0 \pm 1,3$), у 27,14% – тяжелый (средний балл $24,68 \pm 4,07$). Таким образом, тяжелый ИИ чаще встречался у пациентов с ПИЭ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Результаты оценочных шкал в обеих группах больных (баллы, $M \pm m$)

Шкалы	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=70)	P
NIHSS	$20,1 \pm 4,0$	$19,37 \pm 4,46$	0,3
Рэнкин	$3,0 \pm 1,0$	$2,27 \pm 0,96$	$< 0,001$
Бартел	$65,0 \pm 12,65$	$65,6 \pm 9,32$	0,7
SeLECT	$3,41 \pm 1,3$	$2,94 \pm 1,3$	0,03

При использовании шкалы mRS больные с ПИЭ показали следующие результаты по уровню инвалидизации по сравнению с пациентами без ПИЭ ($3,00 \pm 1,00$ и $2,27 \pm 0,96$ балла соответственно, $p < 0,001$) (табл. 2). Согласно нашим данным, у пациентов с ПИЭ определена значимо более высокая балльная оценка по модифицированной шкале Рэнкина, чем у пациентов без ПИЭ. Пациенты без ПИЭ не нуждаются в постороннем уходе (< 3 баллов по шкале Рэнкина), в то время как пациенты с ПИЭ – нуждались (3 и более баллов по шкале Рэнкина). Так, можно полагать, что эпилепсия может ухудшать состояние больных с инсультом.

Показатели по шкале Бартела для оценки активности в повседневной жизни составили в среднем $65,0 \pm 12,65$ балла в 1-й группе и $65,6 \pm 9,32$ балла во 2-й группе (табл. 2), что свидетельствует об умеренной зависимости от окружающих в повседневной жизни. Исследуемые группы по данному критерию статистически значимо не отличались ($p=0,7$).

Для прогнозирования и профилактики поздних эпилептических приступов после ИИ применяется шкала SeLECT score. Она учитывает ранние приступы, тяжесть инсульта ($\text{NIHSS} \geq 11$) и поражение корковых зон (включая среднюю мозговую артерию и атеросклероз крупных артерий), позволяя оценить риск приступов в течение 5 лет. Ранние приступы не являются основанием для диагноза постинсультной эпилепсии, хотя повышают вероятность её развития. Исследования (E. Veghi и M. Holtkamp) показали, что приступ, возникший более чем через неделю после инсульта (поздний, неспровоцированный), повышает риск повторных приступов более чем на 60%.

По шкале SeLECT до лечения средний балл в 1-й группе составил $3,41 \pm 1,30$, во 2-й группе – $2,94 \pm 1,30$ ($p=0,03$) (табл. 2). Исследуемые группы по данному критерию значимо отличались в 1,16 раза, что может свидетельствовать о более высоком риске развития поздних приступов при ишемическом инсульте с учетом наличия вышеперечисленных критериев. Отсутствие официально валидированной версии данной шкалы затрудняло ее применение в Узбекистане, а использование версий, не прошедших все необходимые этапы валидации, препятствовало получению достоверных результатов при обследовании пациентов с ПИЭ. Так, нами впервые протестированы и рекомендованы к использованию узбеко- и русскоязычные версии Шкалы для прогнозирования поздних приступов эпилепсии после ИИ.

При использовании классификации K. Lühdorf et al. (1986) для оценки тяжести течения эпилепсии у 32 (45,71%) пациентов определена легкая степень тяжести ПИЭ, у 12 (17,14%) – средняя, а у 26 (37,15%) – тяжелая. Принимая во внимание то, что классификация K. Lühdorf et al. учитывает только частоту и не учитывает форму эпилептических припадков (ПФ, СФ, БЛТК или НЭ), безусловно, более тяжелое течение ПИЭ отмечалось у больных с высокой частотой, в первую очередь, генерализованных форм припадков (СФ, БЛТК) и НЭ. Итак, среди данной выборки больных с ПИЭ наиболее часто регистрировалось легкое и тяжелое течение ПИЭ, зависящее от частоты и формы эпилептических приступов.

При сравнительном анализе КТ / МРТ снимков пациентов основной группы малый размер очага выявлен в 23 (32,86%) случаях, средний размер очага – у 30 (42,86%) и большой размер очага – у 17 (24,29%) больных. В группе сравнения преобладали пациенты с малым размером очага ($n=39$, 55,71%) ($\chi^2=5,34$; $p=0,02$); далее диагностированы очаги среднего размера в 25 (35,71%) ($\chi^2=0,52$; $p=0,47$) и большого размера в 6 (8,57%) случаях ($\chi^2=3,66$; $p=0,05$). Наши данные свидетельствуют о том, что при ПИЭ у всех больных отмечаются морфологические изменения головного мозга, но чаще

диагностируется большие и средние размеры очага постинсультных рубцовых изменений.

При изучении локализации очага у пациентов с ПИЭ преобладали лобная (n=26, 37,14%) и височная (n=22, 31,43%) эпилепсии. Теменно-затылочная локализация наблюдалась в 9 (12,86%), теменная в 7 (10,00%) и лобно-височная в 6 (8,57%) случаях. Выявлена корреляционная взаимосвязь между локализацией инсульта в лобной доле с развитием ПП ($r=0,7813$, $p<0,001$). Левополушарная локализация очага (52,86%) преобладала над правополушарной (47,14%).

По данным УЗДГ БЦС и ТКДГ МАГ было отмечено частое сочетанное поражение обеих ОСА и ВСА различной степени выраженности (57,14-67,14%) в сочетании с гипоплазиями ПА и врожденными аномалиями развития Вилизиева круга (15,71%). У 15,71% не наблюдалось сопутствующего атеросклероза, в основном, у молодых больных с АГ и ЛИ.

Данные ЭЭГ рассматривались с позиций пароксизмальной и фоновой активности, которые были зарегистрированы в основной группе больных. У больных с ПИЭ изменения фоновой активности неэпилептического характера регистрировались у 14 (20,00%), эпилептиформная (пиковая и/или пикволновая) активность у 14 (20,00%) пациентов, в 27 (38,57%) случаях наблюдалась высокоамплитудная медленноволновая активность, у 15 (21,43%) пациентов отмечалась нормальная фоновая активность.

У 41 (58,57%) больных с ПИЭ зарегистрированы IV и V типы ЭЭГ с наличием диффузного повышения индекса медленноволновой активности. При этом, у 27 (38,57%) пациентов отмечалась медленноволновая активность тета- и дельта-диапазона амплитудой от 30 до 100 мкВ локально в нескольких или во всех отведениях одного полушария, способствуя появлению межполушарной асимметрии, обусловленной, в основном, пересеченным полушарным ИИ, больше корковой локализации.

Пароксизмальная эпилептическая активность наблюдалась у 14 (20,00%) больных, из которых III тип ЭЭГ был у 1 (1,43%) пациента, IV тип ЭЭГ – у 8 (11,43%) и V тип ЭЭГ – у 5 (7,14%). Пароксизмальная активность, как правило, выявлялась или усиливалась при пробе на гипервентиляцию и была представлена высокоамплитудными (100-200 мкВ) острыми и медленными волнами, патологическими комплексами «острая-медленная волна» и регистрировалась в 31 (44,29%) наблюдениях фокально, а в 21 (30,00%) – генерализованно по всем отведениям.

В четвертой главе диссертации **«Клинико-нейроиммунологические корреляции при постинсультной эпилепсии и оценка эффективности лечения»** проведено исследование уровней NSE и VEGF в сыворотке крови пациентов с ПИЭ с изучением клинико-нейроиммунологических корреляций. На момент начала терапии в исследованном периоде ишемического инсульта выявлено увеличение концентрации NSE, показатели составили в среднем $18,42\pm 3,0$ нг/мл в основной группе (n=70) и $17,34\pm 3,37$ нг/мл в группе сравнения (n=70), по сравнению с контрольной группой (n=15) ($3,9\pm 1,3$ нг/мл) в 4,72 и 4,45 раза соответственно ($p<0,001$)

(рис. 5). При этом, уровень NSE в 1-й группе превышал таковой во 2-й группе – в 1,06 раза ($p=0,04$). Максимальные значения NSE наблюдались у больных со среднетяжелым и тяжелым ИИ в обеих группах ($p<0,05$). Это свидетельствует о том, данный биомаркер является предвестником неврологического дефицита и развития эпилепсии после перенесенного ишемического инсульта.

ИФА-исследование концентрации VEGF в сыворотке крови больных показало его статистически значимое повышение в 1,59 раза в основной группе ($286,75\pm 17,40$ пг/мл) и в 1,54 раза в группе сравнения ($278,20\pm 12,08$ пг/мл) относительно контрольных значений ($180,1\pm 2,1$ пг/мл) ($p<0,001$) (рис. 1). При этом уровень VEGF в 1-й группе статистически значимо превышал таковой во 2-й группе – в 1,03 раза ($p<0,001$). Также отмечена тенденция к его повышению у больных с тяжелым течением эпилепсии и ЭС. Это означает, что VEGF участвует не только в ангиогенезе (формировании новых сосудов из уже существующих), но и в эпилептогенезе. «Сосудистая эпилепсия» связана с его гиперэкспрессией.

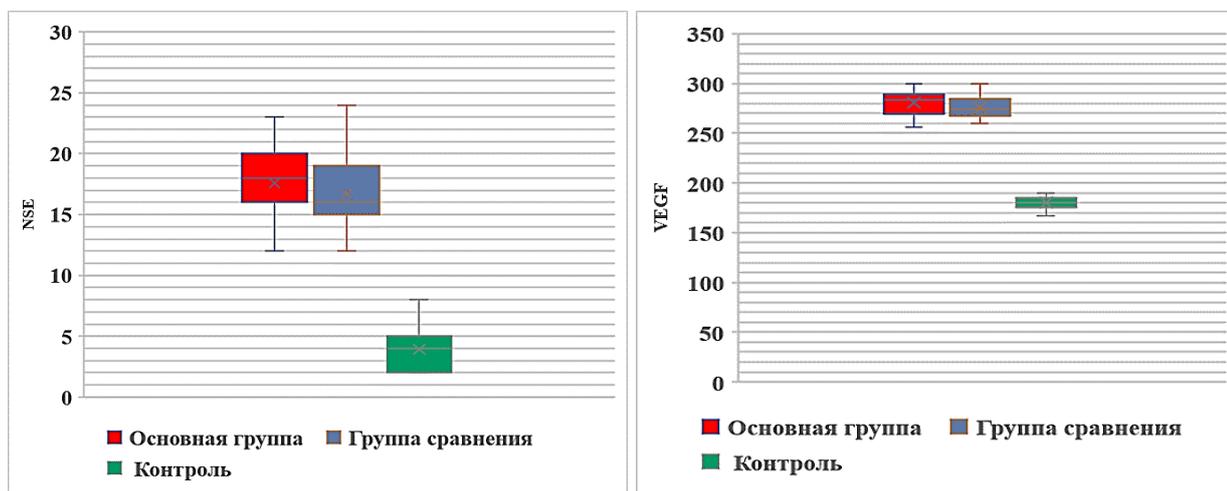


Рис. 1. Уровень NSE (нг/мл) и VEGF (пг/мл) в сыворотке крови обследованных групп больных

Для изучения взаимосвязи уровней VEGF и NSE при ПИЭ проведен корреляционный анализ, показавший слабую прямую корреляционную связь ($r=0,38$).

В результате проведенного корреляционного анализа уровней NSE и баллов по оценочным шкалам у больных с ПИЭ выявлена прямая сильная связь между показателями NSE и баллами по шкале NIHSS ($r=0,71$). Это может означать, что повышение уровня NSE является маркером тяжелого течения ишемического инсульта и неблагоприятного прогноза у пациентов с ПИЭ.

У больных с ПИЭ может наблюдаться умеренная прямая связь между концентрацией NSE и баллами по шкале mRS ($r=0,50$), и его дальнейший рост может негативно влиять на реабилитационный период. Выявлена слабая корреляционная связь между показателями NSE и баллами по шкале Бартеля ($r=0,31$). Индекс Бартеля указывает на активность и зависимость больного в

повседневной жизни. Следовательно, высокий уровень NSE может опосредованно влиять на активность больных с ПИЭ за счет тяжести неврологического дефицита.

Между уровнем NSE и баллами по шкале SeLECT выявлена сильная прямая корреляция ($r=0,88$), что подтверждает их взаимосвязь как предикторов поздних эпилептических приступов. Минимальное значение SeLECT указывает на риск поздних приступов 0,7% на 1 год и 1,3% на 5 лет, максимальное (9 баллов) — 63% и 83% соответственно, а также то, что чем выше баллы по шкале, тем выше уровень NSE и наоборот, можно утверждать о валидности данной шкалы и исследованного биомаркера как предикторов риска развития поздних эпилептических приступов после ОНМК.

Уровень VEGF показал слабую прямую связь с баллами по NIHSS ($r=0,47$), шкале mRS ($r=0,44$), шкале Бартела ($r=0,33$) и SeLECT ($r=0,40$), что свидетельствует о незначительной роли VEGF в тяжести инсульта, степени инвалидизации и развитии поздней эпилепсии. VEGF может играть компенсаторную роль в остром периоде ИИ, однако его уровень мало влияет на прогноз постинсультной эпилепсии.

На основании проведенных клинико-неврологических и нейроиммунологических исследований нами был разработан и предложен для внедрения схема диагностики ПИЭ (рис. 2).



Рис. 2. Схема диагностики постинсультной эпилепсии

Согласно рекомендациям ИЛАЕ, при лечении ПИЭ обязательным является назначение АЭП, который применяют при появлении ранних приступов кратковременно (с последующей переоценкой рисков отмены терапии) и длительно при поздних приступах, которые в настоящее время можно считать дебютом ПИЭ. У всех больных с эпилепсией ($n=70$) из АЭП применялись карбамазепин (CBZ) ($n=31$, 44,3%), вальпроаты (VPA)

(n=24, 34,3%), леветирацетам (LV) (n=15, 21,4%), ламотриджин (LTG) (n=14, 20%), габапентин (GP) (n=11, 15,7%) в виде монотерапии.

Как показали результаты, к концу лечения происходила заметная динамика жалоб церебрального характера, которые уменьшались практически у всех больных: головная боль (на 45.5%±3.4%), головокружение (на 30%± 4.6%), слабость в конечностях (на 39.5%±7.0%), общая слабость (41%±10.6), тошнота, рвота (на 15%±2.0%), ограничение движений в конечностях (на 12%±3.4%), нарушение глотания, фонации (на 12%±3.4%), нарушение походки (на 15.5%±5.0%), нарушение чувствительности (на 23.5%±7.6%), нарушение зрения (на 9%±2.0%) и сна (36.5%±9.0%), расстройства памяти (на 30.5%±5.0%), подъем АД (на 36%±7.3%), эпилептические приступы (на 16.5%±5.7%). Исключение составили тяжелобольные, однако, в группе больных, получавших эдаравон, жалоб было меньше, чем в сравниваемой.

В обеих группах, особенно получавшей эдаравон, отмечалось более выраженное восстановление высших психических функций: улучшались настроение, память, речь, появлялась мотивация к дальнейшей реабилитации. Во всех группах уменьшались жалобы на эпилептические приступы, особенно на фоне эдаравона (вероятно, благодаря сочетанию АЭП и антиоксидантной нейропротекции).

Оценка по шкале NIHSS показала снижение баллов на 49,81% в основной группе и 38,65% в группе сравнения (p<0,05), а по шкале Рэнкина — 23,7% и 4,9% соответственно. Таким образом, применение эдаравона в комплексной терапии привело к более выраженному уменьшению клинических симптомов и степени инвалидизации, тогда как при традиционном лечении улучшение было менее значительным.

Через 10-14 дней для оценки базовой функциональной активности и жизненных качеств пациентов использовалась шкала повседневной жизнедеятельности Бартеля. Высокий балл соответствовал улучшению исхода заболевания и качества жизни пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика неврологических нарушений и функциональной активности по шкалам в динамике лечения в сравниваемых лечебных группах (баллы)

Шкалы	Основная лечебная группа (n=35)		Лечебная группа сравнения (n=35)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
NIHSS	15,54±2,9	7,8±0,44*^	15,81±0,95	9,7±1,34**^
Рэнкина mRS	3,8±0,43	2,9±0,6*	4,1±0,6	3,9±1,5^
Индекс Бартеля	65,1±4,5	88,7±2,8	65,6±2,9	80,2±1,3**^
SeLECT score	2,94±0,43	1,8±0,12	3,41±0,84	2,5±0,52**^

Примечание: * – достоверность различий до и после терапии - P<0,001; ** - достоверность различий до и после терапии P<0,05; ^ - достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

В связи с уменьшением баллов по шкале тяжести инсульта NIHSS соответственно снизились баллы шкале SeLECT score для прогнозирования поздних приступов после ИИ (табл. 3), что может свидетельствовать о снижении риска появления эпилептических приступов в течение от 1 года до 5 лет (риск от 0,7% до 3%).

Несмотря на разрозненность прироста баллов по шкалам тяжести ИИ, а также на степень инвалидности по шкале Рэнкина и исхода ИИ по индексу Бартеля, в зависимости от наличия эпилепсии, включение в комплексную реабилитационную терапию ПИЭ препарата эдаравон оказалось наиболее эффективным.

Таким образом, анализ данных, полученных с применением оценочных шкал в динамике лечения, наглядно продемонстрировал, что к концу лечения средний прирост в баллах по каждой шкале был выше после лечения, особенно при применении эдаравона в составе традиционной терапии с включением АЭП.

У 95,4% пациентов (на 10–14-е сутки лечения) ЭЭГ-исследование показало, что комбинированная терапия эдаравоном и АЭП быстрее восстанавливает ритмы головного мозга по сравнению с традиционным лечением (монотерапией АЭП), при котором не удавалось достичь полной ремиссии эпилептического синдрома. На фоне комплексной терапии отмечалось значительное улучшение клиники, снижение инвалидности, восстановление самообслуживания и повышение качества жизни.

Однако даже при медикаментозной ремиссии ЭЭГ не нормализовалась полностью: регистрировалось лишь снижение амплитуды фоновой активности и уменьшение частоты пароксизмальных проявлений. Вероятно, такая картина связана с симптоматическим характером постинсультной эпилепсии.

Интерес представляла динамика активности NSE и VEGF в сыворотке крови больных ПИЭ на фоне лечения. Традиционная фармакотерапия ПИЭ приводила к достоверному снижению исходно высокого уровня NSE в сыворотке крови больных в 2,13 раза, составив $8,7 \pm 0,44$ нг/мл (рис. 3). Изучаемый показатель в 2,23 раза превышал значения контрольной группы. Высокие значения VEGF снизились в 1,22 раза ($220,95 \pm 1,5$ пг/мл), соответственно, по сравнению с показателями до лечения, сохраняясь высокими в 1,23 раза по отношению к контролю (рис. 4).

Включение в комплекс лечебных мероприятий ПИЭ эдаравона благотворно сказалось на достоверном снижении повышенной экспрессии NSE в 2,95 раза и VEGF в 1,3 раза относительно исходных параметров до лечения, составив $5,7 \pm 1,34$ нг/мл и $215,04 \pm 0,6$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Однако, изучаемые показатели NSE и VEGF после лечения не достигали величин контрольной группы, оставаясь выше контрольных значений лишь в 1,46 и 1,19 раза соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3 и 4).

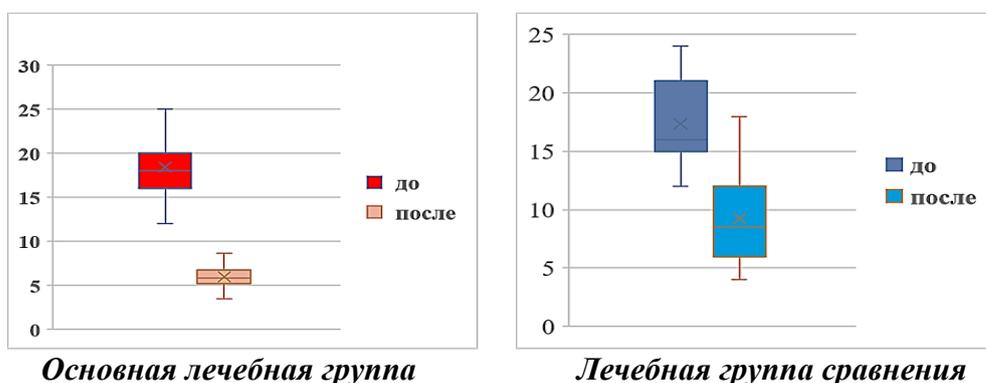


Рис. 3. Уровень NSE в сравниваемых лечебных группах больных с постинсультной эпилепсией до и после терапии (нг/мл).

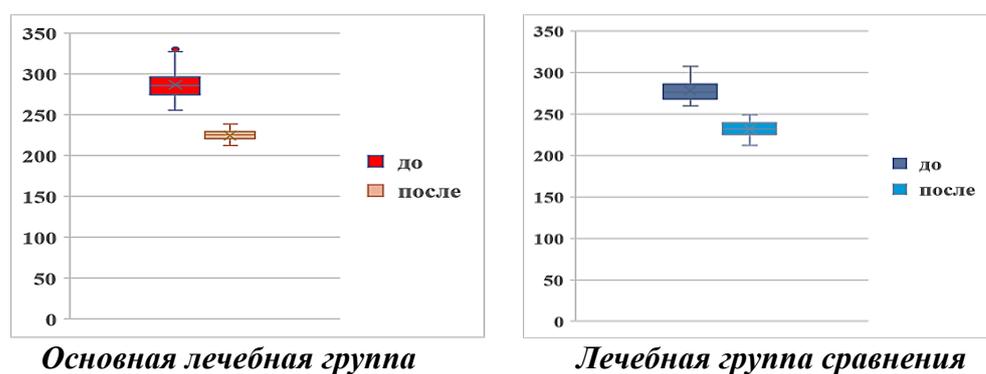


Рис. 4. Уровень VEGF в сравниваемых лечебных группах больных с постинсультной эпилепсией до и после терапии (пг/мл).

Проведенное исследование продемонстрировало несомненную эффективность предлагаемого метода терапии в лечении больных с ПИЭ, которое проявлялось более быстрым улучшением клинических и неврологических проявлений заболевания, улучшением показателей ЭЭГ и снижением уровня NSE и VEGF, а также соответственно снижением рецидивов эпилепсии. Анализ эффективности затрат на лечение больных ПИЭ показал, что стоимость данного лечения с желательным клиническим исходом составил 2 948 943 сумов.

На основании вышеизложенного можно заключить, что внедряемый способ лечения ПИЭ является эффективным, а его внедрение в практику целесообразным. Эдаравон оказывает мощное антиоксидантное действие, уменьшая вызванное ишемией или реперфузией повреждение эндотелиальных клеток сосудов и замедляя гибель нейронов, уменьшая отек мозга, сопутствующий неврологический дефицит и развитие эпилептических приступов. Понимание взаимодействий между лекарствами, назначаемыми больным с ИИ, и АЭП может минимизировать побочные эффекты, способствовать хорошему функциональному восстановлению и ограничению эпилептогенеза. При своевременной диагностике и адекватном подходе к лечению приступов, связанных с инсультом, можно добиться благоприятного исхода.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ показал, что значимыми факторами риска развития поздних эпилептических приступов у больных с последствиями ишемического инсульта явились пожилой и старческий возраст (61,37%), мужской пол (60,00%), локализация ишемического очага в каротидном бассейне (84,29%), чаще в левом полушарии (52,86%), АТИ (57,14%) и КЭИ (27,14%) подтипы ИИ, которые могут считаться предикторами развития ПИЭ. При объективном клинико-неврологическом обследовании среди больных с ПИЭ чаще в сравнении с ишемическим инсультом без эпилептических припадков выявлены, помимо эпилептического (100%), нарушения высших мозговых функций, пирамидный синдром (90%) в 1,05 раз ($\chi^2=0,56$), мозжечковый синдром (37,14%) и чувствительные расстройства (7,14%) в 2,4 раза ($\chi^2=1,83$).

2. По клинической феноменологии преобладали фокальные приступы. При этом в 34,29% случаях развивались простые фокальные- с сохранением сознания в 10,00% – сложные фокальные припадки- с потерей сознания. В 37,14% наблюдениях отмечались билатеральные тонико-клонические с фокальным дебютом. 18,56% наблюдались приступы с неуточнённым дебютом-неклассифицированные. Однократные эпилептические припадки отмечались в 45,71% случаях, многократные – в 54,29%. При этом у 12,86% больных в анамнезе были ранние приступы чаще в виде ПФ, СФ или НЭ, у 10% пациентов отмечались припадки-предвестники, характерные для больных с ЛИ, а также при локализации очага в ВВБ.

3. Иммуноферментный анализ фактора повреждения нейронов NSE и фактора роста сосудов показал их ценность при диагностике и прогнозировании ПИЭ – достоверное увеличение уровня NSE ($18,42\pm 3,0$ нг/мл) и VEGF ($286,75\pm 17,4$ пг/мл) при ПИЭ по отношению к контролю и данным больных ИИ без эпилепсии. ($p<0,05$). Это свидетельствует о том, оба биомаркера участвуют в эпилептогенезе и являются неблагоприятным прогностическими факторами неврологического дефицита, развития и утяжеления сосудистой эпилепсии после перенесенного ишемического инсульта.

4. Проведенный корреляционный анализ показал прямую сильную связь между уровнем NSE и баллами по шкале SeLECT ($r=0,88$), NIHSS ($r=0,71$), среднюю связь с баллами по шкале Рэнкина ($r=0,50$), слабую связь с баллами по шкале Бартеля ($r=0,31$), что может свидетельствовать о том, что повышение уровня NSE является предиктором риска развития поздних эпилептических приступов после ишемического инсульта, маркером тяжелого течения ишемического инсульта и неблагоприятного прогноза у больных с ПИЭ с негативным влиянием на реабилитационный период.

5. Включение в комплекс лечения ПИЭ эдаравона не только способствовало клиническому улучшению в неврологическом статусе пациентов, но и приводило к положительной динамике показателей ЭЭГ и

маркеров, характеризующих патогенез поражения нервной и васкулоэндотелиальной системы при ПИЭ, позволило достигнуть ремиссии на фоне комплексной терапии в 71,4% случаев.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SOBIROVA DONOKHON SAIDASKARKHANOVNA

**DIAGNOSIS AND OPTIMIZATION OF TREATMENT OF
POST-STROKE EPILEPSY**

14.00.13 – Neurology

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

TASHKENT – 2025

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2023.4.PhD/Tib4082.

The dissertation was completed at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tma.uz and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at www.ziynet.uz

Scientific supervisor:	Rakhimbaeva Gulnora Sattarovna Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Alikulova Nigora Abdukadirovna Doctor of Medical Sciences, Professor Rasulova Khurshidaxon Abdurobiyevna Doctor of Medical Sciences, docent
Leading organization:	Bukhara state medical institute after named Abu Ali ibn Sino

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2025, at _____ hours during the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 for the award of academic degrees at the Tashkent Medical Academy (100109, Tashkent, Olmazar District, Farobiy Street No 2. Tel./fax: (+99878)150-78-28, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation is available for review at the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (100109, Tashkent, Olmazar District, Farobiy Street No 2; Tel./fax: (+99871) 214-82-90.

The abstract of the dissertation was distributed on «_____» _____ 2025.
(Registry record No. _____ dated «_____» _____ 2025.)

R.J. Matmurodov

Chairman of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, docent

R.B. Azizova

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

D.K. Khaydarova

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

INTRODUCTION (abstract of the doctor of philosophy (PhD) dissertation)

The aim of the study was to study the clinical, neurological, neurophysiological and neuroimmunological characteristics of patients with post-stroke epilepsy in order to improve diagnostic and treatment methods.

The object of the research was 170 patients aged 28 to 84 years, among them 70 patients with the effects of IS and late epileptic seizures (the main group), 70 patients with the effects of IS without epilepsy (the comparison group), 30 patients in the control group with osteochondrosis and astheno-neurotic syndrome without STROKE, epilepsy and other severe somatic and neurological diseases of a similar age and gender.

The scientific novelty of the dissertation research is as follows:

A scientifically grounded method for predicting the development of late epileptic seizures in patients who have suffered an ischemic stroke has been established. This prediction is based on clinical-neurophysiological and neuroimaging methods, as well as patient assessment using the international SeLECT scale (Se – stroke severity, L – large artery atherosclerosis, E – early seizures, C – cortical involvement, T – tissue injury).

Criteria for the early detection of post-stroke epilepsy have been developed, incorporating additional assessment of neuronal damage and angiogenesis factors, as well as evaluating the role of etiological causes and risk factors in the development of late epileptic seizures after ischemic stroke.

The pathogenic, diagnostic, and prognostic significance of neuronal damage markers—NSE (neuron-specific enolase) and VEGF (vascular endothelial growth factor)—in the development of post-stroke epilepsy has been demonstrated. A correlation between their levels and the scores of scales assessing patients' functional status has been established.

Based on neurophysiological and neuroimmunological studies, an improved approach to stroke treatment without triggering epileptic seizures has been proposed. This approach involves evaluating the clinical-pathogenetic efficacy of edaravone as part of comprehensive therapy, which helps reduce cognitive and neurological deficits in patients with post-stroke epilepsy.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the assessment of the clinical course of attacks and the characteristics of their treatment in patients diagnosed with post-stroke epilepsy:

the first scientific novelty: A scientifically grounded method for predicting the development of late epileptic seizures in patients who have suffered an ischemic stroke has been established. This prediction is based on clinical-neurophysiological and neuroimaging methods, as well as patient assessment using the international SeLECT scale (Se – stroke severity, L – large artery atherosclerosis, E – early seizures, C – cortical involvement, T – tissue injury). High-accuracy statistics confirmed these frequencies. Implemented at Tashkent City Clinical Hospital No. 5 (Order No.135 dated 13.08.2024) and Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital (Order No.01-98 dated 17.08.2024). *Social effectiveness of scientific innovation:* the implementation of the results of the conducted research into practice

made it possible to diagnose late epileptic seizures and the severity of epilepsy in patients with the consequences of ischemic stroke, which ultimately made it possible to predict the outcome and reduce the duration of inpatient treatment. *Economic efficiency* of scientific novelty: systematization of complex examination of patients with PIE contributed to a timely differentiated approach to diagnostics and management of patients in the late rehabilitation period of ischemic stroke and a reduction in early mortality and duration of inpatient treatment by 4-5 days, which amounted to 880,000-1,020,000 sum for each patient. *Conclusion:* The use of special scales and methods for determining late epileptic seizures and the severity of epilepsy in patients with the consequences of ischemic stroke improved patient survival rates and, thereby, reduced mortality rates, disability, length of hospital stay, and reduced financial costs.

Second scientific novelty: Criteria for the early detection of post-stroke epilepsy have been developed, incorporating additional assessment of neuronal damage and angiogenesis factors, as well as evaluating the role of etiological causes and risk factors in the development of late epileptic seizures after ischemic stroke. Implemented at Tashkent City Clinical Hospital No. 5 (Order No.135 dated 13.08.2024) and Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital (Order No.01-98 dated 17.08.2024). *The social effectiveness* of scientific innovation lies in the timely diagnosis of early and late epileptic seizures after ischemic stroke, various types of seizures, which are considered important in choosing the tactics of treating PIE, allowing to improve the functional outcome. *The economic efficiency* of the scientific innovation is as follows: the results of the implementation of the conducted research contributed to the development of relevant approaches to the diagnosis and prognosis of late epileptic seizures in patients with the consequences of ischemic stroke, and also made it possible to reduce the financial costs of providing medical care and reduce the working time of the staff. *Conclusion:* for the prevention of the development of late epileptic seizures in patients with the consequences of ischemic stroke, budget savings per patient amounted to 2,813,943 soums.

Third scientific novelty: The pathogenic, diagnostic, and prognostic significance of neuronal damage markers—NSE (neuron-specific enolase) and VEGF (vascular endothelial growth factor)—in the development of post-stroke epilepsy has been demonstrated. A correlation between their levels and the scores of scales assessing patients' functional status has been established. Implemented at Tashkent City Clinical Hospital No. 5 (Order No.135 dated 13.08.2024) and Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital (Order No.01-98 dated 17.08.2024). *Social effectiveness* of scientific novelty: the introduction of immunoanalysis of the studied biomarkers into practice will allow predicting the development or progression of epilepsy after ischemic stroke. The level of correlation relationships between the indicators that characterize damage to nerve tissue and the process of angiogenesis, and the degree of severity, disability, rehabilitation potential, and activity of patients in everyday life has been determined. *The economic efficiency:* a comprehensive diagnostic approach to determining the severity of PE based on correlation analysis of neuroimmunological markers with indicators of clinical scales made it possible to predict an early outcome and increase

survival, which contributed to a reduction in early mortality, disability, hospital stay and reduced financial costs by 950,000 soums per patient. *Conclusion:* the practical application of the values of the studied biomarkers provided prediction and improvement of the clinical outcome of PE in the form of reduced mortality, disability of patients and hospital stay.

Fourth scientific novelty: Based on neurophysiological and neuroimmunological studies, an improved approach to stroke treatment without triggering epileptic seizures has been proposed. This approach involves evaluating the clinical-pathogenetic efficacy of edaravone as part of comprehensive therapy, which helps reduce cognitive and neurological deficits in patients with post-stroke epilepsy. Implemented at Tashkent City Clinical Hospital No. 5 (Order No.135 dated 13.08.2024) and Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital (Order No.01-98 dated 17.08.2024). *The social effectiveness* of scientific novelty: the developed scheme of complex treatment of patients with PSE significantly increases its effectiveness, contributing to a faster improvement in patients' well-being, reducing the time for normalization of clinical, neurophysiological and immunological status, reducing the frequency of recurrence of epileptic seizures. The combination of drugs used has a synergistic effect, antioxidant activity and is effective in treating the effects of ischemic stroke and late epileptic seizures. *The economic efficiency:* the practical application of a new method of PSE treatment helps to determine the most optimal approach in each clinical case, to eliminate the likelihood of recurrent epilepsy due to the correct choice of treatment tactics. *Conclusion:* cost-effectiveness analysis for the treatment of patients with PE has shown that the use of an optimized PSE treatment method has saved budget funds when patients are in the department.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Собирова Д.С., Рахимбаева Г.С. Клинико-нейровизуализационные параллели при структурной постинсультной эпилепсии // Неврология – Тошкент, 2023. – № 4(96). – С. 2-4.(14.00.00; № 4)
2. Rakhimbaeva G.S., Sobirova D.S. Clinical and neuroimmunological correlations in post-stroke epilepsy illustrated by analyzing serum neuron-specific enolase and vascular endothelial growth factor // Epilepsy and Paroxysmal Conditions. – Russia, 2024. – Vol.16 № 4. – P. 316-326. (14.00.00; (3) Scopus)
3. Рахимбаева Г.С., Собирова Д.С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) у больных постинсультной эпилепсией // Новый день в Медицине. – Бухара, 2025. – №1(75). – С. 214-223. (14.00.00; №22)
4. Rakhimbaeva G.S., Sobirova D.S. Clinical and diagnostic parallels in post-stroke epilepsy, possibilities of therapeutic tactics // Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №1. – P. 51-60 (14.00.00)
5. Собирова Д.С. Динамика уровня нейротрофического фактора NSE и фактора ангиогенеза VEGF в процессе лечения больных с постинсультной эпилепсией. // The Journal of humanities and natural sciences. – 2025. №18(01) – С.190-194 (14.00.00)

II бўлим (II часть; Part II)

6. Sobirova D.S., Raximbayeva G.S. Insultdan keyin yuzaga keladigan epilepsiya kasalligining epidemiologiyasi, klinik kechishi hamda terapiyasiga oid tahlili // «Статистиканинг замонавий муаммолари: назария, услубийёт ва амалиёт». – Халқаро илмий-амалий анжумани. – Тошкент, 26 ноябрь 2022. – 860-863 бет.
7. Собирова Д.С., Рахимбаева Г.С., Ким И.Г. Вопросы эпидемиологии, клинического течения и терапии постинсультной эпилепсии // Journal of neurology and neurosurgery research. – Tashkent, 2023. – Volume 4. Issue 2. – P. 52-55.
8. Sobirova D.S., Kim I.G., Samatov O.R. Post stroke epilepsy: management of diagnosis and introduction patients // Book of abstaracts, 7th International coference on Neurology and brain disorders. – Dubai,UAE, November 08-09, 2023y. – P. 44.
9. Sobirova D.S. Optimization of diagnosis and treatment of post-stroke epilepsy // Journal of neurology and neurosurgery research. – Tashkent, 2023. – Volume 4. Issue 5. – P. 66-69.
10. Собирова Д.С., Рахимбаева Г.С. Особенности локализации эпилептического очага и его нейровизуализационных характеристик при структурной сосудистой эпилепсии // Неврология. – Тошкент, 2023г. – № 4(96). – С. 79-80.

11. Собирова Д.С., Рахимбаева Г.С., Ким И.Г., Когай В.Э., Иброхимова С.Н., Саматов О.Р. Особенности диагностических подходов к структурной эпилепсии при цереброваскулярной патологии // XXV Юбилейный конгресс с международным участием Давиденковские чтения. – Санкт-Петербург, 21-22 сентября, 2023г. – С.329-330.

12. Sobirova D.S., Rakhimbaeva G.S., Kim I.G. Modern technologies for diagnostics of structural epilepsy in cerebrovascular pathology // Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar. – Xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – Toshkent, 18 aprel 2023 yil. – 413-414 bet.

13. Собирова Д.С., Рахимбаева Г.С. Риски и прогнозы в динамике постинсультной эпилепсии от первичных предикторов до клинических исходов. // Конференция «Современные подходы к диагностике и таргетной терапии эпилепсии» – г.Ташкент, 25-26 апреля, 2024г.

14. Sobirova D.S., Rakhimbaeva G.S. Differential approach and optimization of treatment of post-stroke epilepsy // International Journal of Stroke. – UAE, Abu Dhabi, – Volume 19, Issue 9, October 2024. – P.348. (Skopus Q-1)

15. Sobirova D.S., Rakhimbaeva G.S. Assessment of cognitive functions of patients with post-stroke epilepsy // International Journal of Stroke. – UAE, Abu Dhabi, – Volume 19, Issue 9, October 2024. – P.348. (Skopus Q-1)

16. Sobirova D.S., Rakhimbaeva G.S. Comparative assesment of the effectiveness of antiepileptic drugs of different generetions in post-stroke epilepsy // International Journal of Stroke. – UAE, Abu Dhabi, – Volume 19, Issue 9, October 2024. – P.348-349. (Skopus Q-1)

17. Собирова Д.С., Рахимбаева Г.С. Значение фактора роста эндотелия сосудов в развитии постинсультной эпилепсии // Неврология. – Тошкент, 2024г. – № 4(100). – С.80.

18. Рахимбаева Г.С., Собирова Д.С. Способ прогнозирования развития постинсультной эпилепсии при острых ЦВЗ с учетом маркеров нейродегенерации // ЕНМ uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi guvohnoma. – № DGU 30444. – 04.12.2023yil.

19. Собирова Д.С., Рахимбаева Г.С. Способ диагностики и лечения постинсультной эпилепсии // Методические рекомендации. – Ташкент, 2024 г. – 31 с.

20. Рахимбаева Г.С., Собирова Д.С. Insultdan keyingi epilepsiyaning rivojlanishini bashorat qilish usuli // Ratsionalizatorlik taklifi №1512. – Тошкент, 20.12.2024 йил.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 16 апреля 2025 года
Объем – 3,6 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 4626 - 2025. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru