

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**АРТИКОВА МАВЛУДА АБДУРАХМАНОВНА**

**БОЛАЛАР ЦЕРЕБРАЛ ФАЛАЖЛИГИДА ЭПИЛЕПСИЯ**  
**ЖАРАЁНИНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК ТАВСИФИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

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

**Артикова Мавлуда Абдурахмановна**

Болалар церебралфалажлигида эпилепсия  
жараёнининг клиник-диагностик тавсифи..... 3

**Артыкова Мавлуда Абдурахмановна**

Клинико-диагностическая характеристика эпилептического  
процесса при детском церебральном параличе..... 29

**Artikova Mavluda Abdurahmanovna**

Clinical-diagnostic characteristics of epileptic process in children'  
cerebral paralysis..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 59

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**АРТИКОВА МАВЛУДА АБДУРАХМАНОВНА**

**БОЛАЛАР ЦЕРЕБРАЛ ФАЛАЖЛИГИДА ЭПИЛЕПСИЯ**  
**ЖАРАЁНИНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК ТАВСИФИ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2017.3.DSc/Tib199 рақам билан руйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

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

**Илмий маслаҳатчи:**

**Гафуров Бахтияр Гафурович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Садикова Гулчехра Кабуловна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Рахимбаева Гульнора Саттаровна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Заваденко Николай Николаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия)

**Етакчи ташкилот:**

**Қозғистон миллий тиббиёт университети (Алмата)**

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01. рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 10007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел/факс: (+998 71) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтидаги Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақами билан руйхатга олинган). (Манзил: 10007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел/факс: (+998 71) 268-17-44).

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2019 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги № \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Х. А. Акилов**

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

**Н.Н. Убайдуллаева**

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

**Г.С.Рахимбаева**

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

## КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

**Дисертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, болалар церебрал фалажлиги (БЦФ) болалар ногиронлигида бошқа касалликлар орасида етакчи бўлиб, «...16 ёшгача бўлган жисмоний ва ижтимоий имконияти чекланган болалар сони ер шари аҳолисининг қарийб 10% ташкил этмоқда. Дунёда сўнгги 50 йилда БЦФ натижасида ногиронлик сони барқарор ошганлиги кўрсатилган: XX асрнинг ўрталарида ҳар 1000 нафар янги туғилган чақалоқлар орасида 0,4 ҳолатда учраган бўлса, XXI асрнинг бошида бу кўрсаткич 13-15 ҳолатга кўпайган, яъни ногиронлик кўрсаткичи 35-37 бараварга ошганлиги кузатилмоқда»<sup>1</sup>. Ҳозирги кунда жаҳонда кўпроқ БЦФнинг симптоматик эпилепсия (СЭ) асоратли шакллари қайд этилиб, касалликни янада зўрайтирмоқда. СЭнинг учраш ҳолатлари 18-80% ташкил этади.

Жаҳон миқёсида БЦФнинг клиник-неврологик кўринишларини замонавий ташҳислаш ва даволашнинг мукамал усулларини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада БЦФда эпилепсияни барвақт ташҳислаш; учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш; болаларнинг руҳий ва интеллектуал ривожланишида эпилептик жараён ролини аниқлаш; эпилепсия келиб чиқишининг патогенетик хусусиятларини аниқлаш, касалликнинг клиник шакллари билан нейровизуализацион боғлиқликни аниқлаш, қон зардоби ҳамда орқа мия суюқлиги (ОМС)да биокимёвий, иммунологик кўрсаткичлар орасидаги боғлиқликни аниқлаш; эпилепсияга хос бўлган генетик маркёрларни топиш; тутқаноқларнинг юзага келишига сабаб бўладиган нейромедиаторлар миқдорини аниқлаш; мия пўстлоғи ва пўстлоқ остида ҳосил бўлган глиал чандикли эпилептик ўчоқлар шаклланишини аниқлаш; амбулатория ва стационар шароитида даволаш ва реабилитация тизимини ишлаб чиқиш; асоратларни камайтириш, касаллик профилактикасига тизимли ёндашиш, болалар ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган кенг қамровли дастурий чора-тадбирларни амалга ошириш устувор йўналиш бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан болаларда асаб тизими касалликларини эрта ташҳислаш ва асоратларини камайтириш бўйича қатор тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада

---

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

кенгроқ амалга ошириш вазифалари»<sup>2</sup> белгиланган. Бу борада болалар саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса БЦФ ва эпилепсия жараёнини ташхислаш ҳамда даволашнинг юқори технологияли замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ПФ-4947-сон Фармони, 2017 йил 1 декабрдаги «Ногиронлиги бўлган шахсларни давлат томонидан қўллаб-қувватлаш тизимни тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ПФ-5270-сон Фармони ва 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи**<sup>3</sup>. БЦФда эпилепсия жараёнини ташхислаш ва даволашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Center for Fetal Diagnosis and Treatment, Children's Hospital of Philadelphia and the University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania (АҚШ); University of Sheffield (Буюк Британия); Bonn University (Германия); Center for Epilepsy at the Motol University (Чехия); University of Washington (АҚШ); Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg (Швеция); Martinos center for biomedical imaging (АҚШ); Harvard medical school (АҚШ); Neurospin research center (Франция); Н. П. Бехтерев номидаги Инсон мияси институти (Россия), Болалар психоневрология илмий-амалий маркази (Россия) ҳамда Тошкент врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда БЦФ оқибатида эпилепсия жараёни пайдо бўлиш механизмларини аниқлаш, ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш тадқиқотлари бўйича қатор, жумладан куйидаги илмий натижалар олинган: БЦФ да бош мия пўстлоғи, пўстлоқости ва пирамида йўли мотор зонаси фаолияти бузилиши аниқланган (Center for Fetal Diagnosis and Treatment, Children's Hospital of Philadelphia and the University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, АҚШ);

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: [www.pediatrics.kz](http://www.pediatrics.kz) ; <https://www.aans.org/>; <https://www.chop.edu/centers-programs/center-fetal-diagnosis-and-treatment>; <https://www.university-directory.eu/United-States-USA/Childrens-Hospital-of-Philadelphia-and-the-University-of-Pennsylvanias-School-of-Medicine--Research-Institute.html>; <https://www.gradschools.com/programs/neuroscience>; <http://www.unifesp.br>; <https://www.nsi.ru/>; <http://www.almazovcentre.ru>; <http://neuro.uz> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди

перивентрикуляр лейкомаляция - бош мия ярим шарлари оқ моддасида некрозли ўчоқлар, гипоксия ва ишемия ривожланиши исботланган (Center for Epilepsy at the Motol University, Чехия); БЦФ турли шаклларида антиэндотоксин иммунитетининг ҳолати ўрганилган (University of Sheffield, Буюк Британия); церебрал фалажликни пренатал ташхислаш усули ишлаб чиқилган (Н.П. Бехтерев номидаги Инсон мияси институти, Россия); БЦФ ривожланишига сабабчи турли генетик маркёрлар аниқланган (Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Швеция); БЦФнинг асоратли ҳолатларида мияда биоэлектрик фаоллик ва чуқур когнитив бузилишлар кузатилиши исботланган (University of Sheffield, Буюк Британия).

Ҳозирги пайтда олинган натижалар юзасидан пайдо бўлган саволлар тадқиқотларни давом эттиришни талаб этади. Олдингидек, диққат марказида пренатал патология ташҳисини оптималлаштириш; БЦФга учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш; беморларнинг рухий ва интеллектуал ривожланишида эпилептик жараён ролини аниқлаш; эпилепсия келиб чиқишининг патогенетик хусусиятларини белгилаш; БЦФнинг турли клиник шакллари ва эпилепсия орасидаги нейровизуализацион боғлиқликни аниқлаш; БЦФнинг оғир кечувчи шакллари ва эпилепсия ривожланишига хос бўлган генетик маркёрларни топиш ва кўпгина бошқа масалалар шулар жумласидандир.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Саноати ривожланган мамлакатларда БЦФнинг кенг тарқалганлиги болалар асаб касалликларининг муҳим муаммосига айланди. Нейровизуализация усуллари (МРТ, КТ) БЦФ бўлган беморлар тириклигида марказий асаб тизимининг патоморфологик бузилишини аниқлаш имконини берди (Bazilevich С.Н., Odinak М.М, 2008; Andres P., Xavier S., 2014; Zheng X.N et al., 2014; Siegert R.J., 2015). Илгари бу ташҳис фақатгина аутопсияда топилар эди. Эпилептик пароксизмларнинг юзага келишида бош миянинг экстрапирамида соҳасидаги онтогенетик тузилманинг етилиш жараёнини орқада қолиши муҳим аҳамиятга эга (Алиханов А.А., Рыжков Б.Н., 2010; Икромов А.И., 2013).

Перивентрикуляр лейкомаляция, бош мия пўстлоғи атрофияси ва туғма аномалиялар эпилепсиянинг юзага келишининг асосий сабаби деб белгиланди (Deng W., 2012; Le Bihan D., 2012; Wolfgang G. et al., 2014). Бироқ, СЭ шаклланишида бош мия тузилишининг морфологик ўзгариши билан боғлиқлиги тўлиқлигича аниқланмаган (Белоусова Е.Д., 2012; Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2014; Литовченко Т.А., 2015; Батышева Т.Т, 2016; Омельченко Н.Н., 2017). Айниқса, патологик жараённинг эрта босқичларида нейровизуализация натижаларининг таҳлили эпилепсия ривожланишининг бирламчи бўғимини аниқлаш имконини бермайди.

Болаларда турли клиник кўринишли ва оғирликда кечувчи церебрал фалажликда юзага келадиган эпилепсия сабабларини аниқлаш, эрта ташхислаш, патогенетик хусусиятларини белгилаш (Семёнова К.А., 2009; Евтушенко С.К., 2012; Заваденко Н.Н., Немкова С.А., 2016; Содиқова Г.К., 2016), иммунологик ҳолатини текшириш, наслий мойиллик ва генетик

хусусиятларини аниқлаш борасида қатор муаллифлар (Aronson E., Stevenson S.B., 2012; Houwink M., Kits A., 2012; Novak I., Morgan C. et al., 2017) томонидан илмий тадқиқотлар ҳар томонлама батафсил амалга оширилган.

БЦФда СЭнинг шаклланиши бош мия тузилмаси ва микротузилмасининг бузилиши оқибатида ҳосил бўлишини исботлаш фақатгина мукамал ташҳисий услубларни яратгандагина мумкин бўлади. Адабиётларнинг таҳлили ушбу касалликни даволашдаги салбий натижалар ташҳиснинг анча кеч аниқланиши билан боғлиқлигини кўрсатди. Буларнинг барчаси БЦФда СЭни эрта ташҳислаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришни талаб этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасинингилмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институтиилмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Ўзбекистоннинг ҳудудий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг янги технологиялари» (2012-2016йй.) мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** БЦФда эпилепсия ва эпилептик тутқаноқларнинг клиник-диагностик хусусиятларини тансифлаш, прогнозлаш ва даволаш тамойилларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари** куйидагилардан иборат:

СЭнинг БЦФ клиник шаклига боғлиқ бўлган хусусиятлари ва учраш ҳолатини тавсифлаш;

беморларда БЦФнинг оғирлик даражасини баҳоловчи (балларда) асосий омилларни аниқлаш;

БЦФ бўлган беморларнинг руҳий ривожланиши ва интеллектуал фаолиятида эпилептик жараённинг ролини баҳолаш;

БЦФ бўлган беморларда электроэнцефалография (ЭЭГ) усулида эпилепсиянинг электрофизиологик маркёрларини аниқлаш;

СЭ асоратли БЦФ беморларда клиник-нейровизуализацияли корреляция ҳолатини аниқлаш;

СЭ асоратли БЦФ беморларда нейроморфологик, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришини аниқлаш;

тадқиқот натижалари асосида БЦФда СЭни даволаш ҳамда профилактикасининг оптимал ва дифференцирланган алгоритмларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Бухоро вилоят болалар психоневрология шифохонасида 1-16 ёшдаги 308 нафар БЦФ ташҳиси билан даволанган болалар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети:** вена қони зардоби, орқа-мия суюқлиги (ОМС), бош мия.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник-инструментал, анамнестик, генеалогик, нейрофункционал, биокимёвий, морфологик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор БЦФда СЭ асорати бош мия морфологик тузилмасининг ўзгаришлари: субарахноидал соҳанинг кенгайиши ҳамда бош миянинг туғма аномалиялари билан фарқланиши аниқланган;

илк бор БЦФда ирсий белгилар аниқланиб, гаптоглобин Нр2-2 фенотипи оғир кечувчи қўшалок гемиплегия ва атоник-астатик шакллар ривожланишининг хавfli омили эканлиги исботланган;

илк бор БЦФ беморларда липидларнинг перекисли оксидланиши (ЛПО) ва малон диальдегид (МДА) миқдорининг ортиши СЭ билан асоратланиб, унинг кучайиши касалликнинг клиник шакли ва гаптоглобин фенотипига боғлиқлиги аниқланган;

БЦФ беморларда ацетилхолин миқдори пасайиши натижасида мияда нейромедиаторлар мувозанатининг бузилиши СЭни ривожланиши билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор БЦФ ва СЭли беморлар гомеостазида электролитларнинг пасайишга мойиллиги ҳамда ОМСда бу кўрсаткичлар ўта паст эканлиги аниқланган;

нейромедиаторлар миқдорининг етишмовчилиги БЦФ ва СЭ оғирлик даражасига боғлиқлиги исботланган;

патологик жараённинг зўрайишини кўрсатадиган яллиғланиш (ўсма некрози омили альфа (ЎНО $\alpha$ ) ва интерферон гамма (ИФН $\gamma$ )) ва яллиғланишга қарши (интерлейкин (ИЛ-10)) цитокинлар миқдорининг иккала биологик муҳитда ҳам ортиши СЭ асоратли БЦФ беморларга хос эканлиги аниқланган;

илк бор аутопсияда бош мия тузилмасининг морфометрик хусусиятлари таснифланиб, мия пўстлоғи ва пўстлоқ остида ҳосил бўлган глиал чандик глианинг эпилептик ўчоқлар шаклланишида муҳимлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

БЦФда эпилепсиянинг ривожланиши ва учраш ҳолати оналик омилларига, жумладан: оналар саломатлигининг бузилиши, оғир акушерлик анамнези ҳамда болада фебрил тутқаноқларга наслий мойиллик бўлиб, кейинчалик СЭга трансформацияланишига боғлиқлиги исботланган;

БЦФда болаларнинг психомотор ривожланишида орқада қолиши (ПРОК) даражаси билан генерализациялашган эпилептик хуружлар ҳолати орасида узвий боғлиқлик аниқланган;

когнитив ривожланишни аниқлашнинг самарали усулларида бири психоневрологик тест эканлиги асосланган;

БЦФда эпилепсияни даволашда энг аввало вальпроатларни қўллаш кераклиги исботланиб, иммунмодуляторлар, сўрилтирувчи дори воситалари ва стероид гормонларни ҳам қўшиш мақсадга мувофиқ деб топилган;

церебрал фалажликнинг оғирлик даражасини аниқлаш, терапия самарадорлигини даволашдан олдин ва ундан кейинги ҳолатини баҳолаш ва зарурат туғилганда уни ўзгартириш шкаласи таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар назарий маълумотларнинг натижалари билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг

етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан изоҳланиб, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, изланувчи диссертациянинг асосий ҳолатлари, хулосалари ва таклифлари билан БЦФда эпилепсия жараёнини ташҳислаш, клиник-неврологик хусусиятларини очиш ва даволашнинг комплекс усуллари ишлаб чиқиш борасидаги билимларни тўлдиради. Гаптоглобиннинг Нр2-2 фенотипи қўшалок гемиплегия ва атоник-астатик шакллари ривожланишининг хавфли омили эканлиги, ЛПОнинг кучайиши, МДА микдорининг ортиши гаптоглобин фенотипига ва БЦФнинг клиник шаклига боғлиқлиги, миёда нейромедиаторли мувозанатининг бузилиши СЭ ривожланиши билан боғлиқлиги, микроэлементлар микдорининг ўзгариши СЭнинг оғирлик даражасига боғлиқлиги, иммунно-морфологик ўзгаришлар бош миёда патологик жараённинг зўрайиши билан боғлиқлиги ушбу касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти БЦФда болаларнинг ПРОҚ даражаси ва генерализациялашган эпилептик хуружлар ҳолати орасидаги узвий боғлиқлик аниқланганлигида. Беморларда когнитив ривожланишни аниқлашнинг самарали усулларида бири психоневрологик тест эканлиги белгиланди. БЦФда эпилепсияни даволашда энг аввало вальпроатларни қўллаш кераклиги исботланди. Иммунодуляторлар, сўрилтирувчи дори воситалари ва стероид гормонларни ҳам қўшиш мақсадга мувофиқ деб топилди. Терапия самарадорлигини даволашдан олдин ва ундан кейинги ҳолатини баҳолаш ва зарурат туғилганда уни ўзгартириш шкаласи таклиф этилди. Ушбу шкаланинг афзаллиги - унинг церебрал фалажликнинг оғирлик даражасини (балларда) кўшимча текширувларсиз аниқ кўрсатишида.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болалар церебрал фалажлигида эпилепсия жараёнини ташҳислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш буйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болалар церебрал фалажлигида симптоматик эпилепсияни ташҳислаш ва даволашда янгича ёндашувлар» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 27 февралдаги №8н-р/31-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма барвақт ташҳислаш, хавфли гуруҳни аниқлаш, касаллик асоратларини олдини олиш ва даволаш самарадорлигини оширади;

«Симптоматик эпилепсия асоратли болалар церебрал фалажлигида бош миёанинг морфологик хусусиятлари» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 25 сентябрдаги №8м/87 маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма БЦФнинг турли клиник шаклларида бош миёанинг ҳар хил соҳаларида патоморфологик ўзгаришлар эпилептик ўчоқлар шаклланишига боғлиқлигини аниқлашда хизмат қилади;

БЦФда эпилепсия жараёнини ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш буйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, Бухоро вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази неврология бўлими ҳамда Бухоро вилояти руҳий-асаб касалликлари диспансери болалар бўлимлари амалиётида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 06 мартдаги 8н-д/10-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини ошириш, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали БЦФда эпилепсия хуружларини 1,6 мартага камайтириш, беморлар умумий ҳолатини 15,4%га яхшилашга эришиш натижасида уларни ижтимоий ҳаётга мослаштиради. Беморларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш, болалар ногиронлигини камайтириш ҳисобига тиббий хизматнинг иқтисодий самарадорлигини оширади ва болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 12та, жумладан 4та халқаро ва 8та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 37 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 19 та мақола, жумладан, 16 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 7 боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилмаси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Церебрал фалажлиги бўлган болаларда эпилепсиянинг клиник патогенетик хусусиятларига замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида диссертация мавзусига оид замонавий ва маҳаллий нашрлар шарҳи берилган. Касалликнинг клиник-морфологик турлари, этиопатогенетик жиҳатлари ёритилган, БЦФ билан оғриган, СЭ билан асоратланган беморларни комплекс ташхислаш ва даволаш усуллари таҳлил қилинган. Батафсил ўрганишни талаб этувчи саволлар аниқланган, тадқиқотнинг долзарблиги ва ушбу мавзунини ишлаб чиқиш зарурати асосланган.

Диссертациянинг «БЦФ беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида беморлар ҳақида маълумот ва тадқиқот усуллари келтирилган.

1-16 ёшгача бўлган 308 нафар БЦФ бемор кузатув остида бўлди. СЭ ривожланиш хавфини аниқ прогностлаш ва болаларга ўз вақтида малакали тиббий ёрдам кўрсатиш учун ретроспектив тадқиқот ўтказилди: БЦФ ташхисланган барча беморларнинг касаллик тарихи таҳлил қилинди, уларнинг оналарида махсус анкета бўйича сўров ўтказилди, болаларда СЭ шаклланишида турли пренатал ва интранатал омиллар таъсири таҳлил қилинди. Касаллик анамнези маълумотлари: хомиладорликнинг кечиши, ёндош касалликлар, зарарли одатлар, туғруқ тарихи, интранатал патология ва боланинг тўлиқ хомила муддатида кўтарилишини ҳисобга олдик. Биз БЦФ бўлган беморларда эпилепсия ривожланиш хавфини башоратлашнинг асосий омилини белгиладик. Боланинг психомотор ривожланишини, патологик белги ва контрактуранинг шаклланиш хусусиятлари, юриш стереотипи, олиб борилган терапия ва унинг самарадорлиги ўрганилди. Беморнинг ота-онасидан анамнез йиғилди ва тиббий хужжат маълумотларига қўшилди (ота-оналар шикоятлари, мутахассислар текшируви, илгари ўтказилган инструментал ва лаборатор текширувлар). Клиник-неврологик текширув ўтказилди, жумладан бош чанок нервлар ҳолати, пирамида ва эстрапирамида йўллар фаолияти, сезувчанлик ва мушак тизими фаолияти, фебрил тутқаноқ ёки эпилепсия мавжудлиги, интеллектуал ривожланиш текширилди.

Тадқиқотга 176 та (57,1%) ўғил бола ва 132 нафар (42,9%) қиз бола камраб олинди. Барча болалар ёшига нисбатан, уларнинг жисмоний хусусиятларини инобатга олган ҳолда 4та гуруҳга бўлинди: 1-3, 3- 6, 7-11, 12-16 ёшликлар. Тутқаноқ мавжудлиги ёки йўқлигига кўра болалар икки гуруҳга бўлинди:

1) асосий гуруҳ – тутқаноқли, яъни СЭли БЦФ бўлган 114 та бола.

2) таққослаш гуруҳи – тутқаноқсиз, яъни СЭси бўлмаган БЦФ билан хасталанган 194 нафар бола.

Клиник ташхислашнинг анъанавий усуллари ҳар доим ҳам олиб бориладиган терапияни миқдорий баҳолашга, неврологик бузилиш даражасининг тўлиқ ҳолатини белгилашга имкон бермайди. Шунинг учун қулай ва самарали ёндашув, яъни клиник мезонлар асосида, балларда белгиланадиган баҳолаш усули (шкаласи) ишлаб чиқилди. Бу шкала бемор ҳолатининг сифатли ўзгаришини миқдорий баҳолашга имкон беради. Бундай шкалалар бугунги кунда клиник тиббиётнинг турли соҳаларида (акушерлик, травматология, реаниматология, психиатрия), жумладан неврологияда ҳам кенг қўлланилган. Ушбу усуллар жисмоний ҳолатнинг максимал даражасини баҳолашга имкон берса (масалан, Апгар шкаласи янги туғилганлар ривожланиш даражасини баҳолайди), бошқалари патологик ривожланишнинг оғирлик даражасини баҳолайди. Биз эса БЦФ бўлган беморларда касаллик даражаси ва динамикасини миқдорий баҳолаш имконини берувчи клиник балли шкалани ишлаб чиқиб, уни амалиётга жорий этишга ҳаракат қилдик.

БЦФ бўлган беморларда бош миянинг эрта органик шикастланиши билан боғлиқ психик ривожланишнинг ўзига хос аномалияси мавжуд. Ривожланиш даражасини белгиловчи усуллардан бири Равеннинг тест-стандартли прогрессив матрицаси (SPM) бўлиб, унинг ёрдамида интеллектуал ривожланиш даражаси аниқланади. Унда 60та вазифа 5та қисмга тақсимланган (ҳар бирида 12тадан вазифа). Тест вазифалари уларни ечишдаги мураккабликнинг ошиши бўйича тартибланган, яъни ҳар бир вазифа олдингисидан мураккаброқ бўлади. Тест натижаси – тўғри ечилган вазифаларнинг умумий сонидан иборат бўлади. Юқори кўрсаткичлар белгиларнинг чекланган миқдорига эга график объектлар қаторини тартиб билан тузишда мантиқий қонунни аниқ белгилаш билан аниқланади. Тестни ўтказишда синовдаги болалар «секин фикрлашларини» инобатга олган ҳолда вақт чегараланмайди.

Электронеурофизиологик усуллар – эпилепсияни ташҳислашда етакчи ҳисобланади. Улар айнан пароксизмнинг эпилептик табиатини тасдиқлаш ва эпилептик ўчоқ жойлашувини белгилаш имконини беради. Мия тузилишининг функционал ҳолати ва унинг тўлиқ етилганлигини электроэнцефалограмма (ЭЭГ) маълумотлари асосида аниқланади. Унинг ёрдамида асаб тўқималари биоэлектрик фаоллиги ўрганилди. Провокацион синамалардан фойдаланиб, ЭЭГда патологик фаоллик ўчоғи жойлашган майдонлар топилди ва компьютерда ёзиб олиниб таҳлил этилди. ЭЭГ-видеомониторинг тадқиқотларнинг кенг қўлланиладиган ноинвазив самарали усули бўлиб ҳисобланади.

Барча болаларда анъанавий услубдаги ЭЭГ амалга оширилди. «Энцефалан 131-03» (Россия) энцефалография амалга оширилди, паллали электродлар «10-20» халқаро тизимли «Мицар» ва тарқалиш тезлиги 30 мм/сек. ЭЭГ маълумотларини моно- ва биполяр ажратишда ўргандик. Функционал синамаларни қўлладик (2-50 Гц частотали фотостимуляция). Артефактлардан холи ЭЭГ текшируви баҳоланди.

Магнит резонансли томография (МРТ) – СЭли ва СЭсиз БЦФ бўлган беморларни текширишнинг биринчи усули ҳисобланади. IЛАЕ тавсияларига кўра, оғир даражадаги ёки даволаш қийин бўлган (фармакорезистентли) тутқаноғи бўлган болаларда албатта МРТ ва КТ орқали бош миянинг фаолиятини текшириш зарур.

СЭли БМФ ташҳисланган 94 та беморда ва эпилепсиясиз БЦФ ташҳисли 100 та беморда GEObation (USA) 1,5 Тесла магнит майдонли МРТ текшувидан ўтказилди. Текширилди: анъанавий МРТ (Т1- ва Т2- муаллақ тасвир) спинаксининг импульсли изчилликдан (ИИ) фойдаланиб, шунингдек, ИИ инверсия-тикланиш – TIRM, градиентли акс-садо — (GRE)ни қўлланди. Учта ўзароперпендикуляр проекциялар: аксиал, фронтал ва сагиттал проекциялар, асосий орбита-меатал кесик билан стандарт аксиал шарҳли дебютдан фойдаланиб ўргандик.

ОМСнинг цитологик текшируви С. Г. Марданли, Ю. В. Первушин, В. Н. Иванов услубига кўра, болалар нейрохирургларининг даволаш тадбирлари давомида Самарқанд тиббиёт институтининг болалар

неврологияси кафедраси томонидан ишлаб чиқилган, кислородни эндолюмбал юбориш учун олдин люмбал суюқлик (3-4мл) олинди ва текширишда ишлатилди.

Лабораториявий биокимёвий тадқиқот усуллари. Гаптоглобин фенотиплари ва унинг миқдорини UNIMATE 3 HAPT (Россия) тўплами ёрдамида аниқланди. Полиакриламид (ПААГ)да дискэлектрофарез усулида [138] Н. А. Осина томонидан модификациялаган Devis усули бўйича қон зардобиди Нр ни фенотипларга ажратдик. Бу усул Нр-Нв – мажмуи ва эркин гемоглобин электрофоретик ҳаракатчанлигининг фарқланишига асосланади.

Қон плазмасидаги МДА миқдорини Л. И. Андреев ва ҳаммуаллифлар усули бўйича аниқланди. У 2-3 диенли алканларга эга тўйинмаган ёғ кислоталарни қайта оксидланишидан ҳосил бўладиган малон диальдегидини тиобарбитур кислота билан ўзаро бирикишига асосланади. МДА кўрсаткичини СФ-46 (Россия) спектрофотометрда 535 нм тўлқин узунлигида ўлчанди. Тиобарбитур кислота билан киришадиган маҳсулотлар миқдорини  $1,56 \cdot 10^6$  моль см<sup>-1</sup>га тенг моляр экстинкциясини ҳисобга олиб ҳисобладик ва нмоль МДА/мг оксилда ифодаладик.

Қон зардобиди холинэстераза фаоллигини колориметрик усулда UNIMATE 3 HAPT тўплами (Россия) ёрдамида аниқланди. Қон зардобиди ва ОМСда тиреотроп гормони (ТТГ) ва электролитлар: кальций (Ca), магний (Mg), калий (K), фосфор (Ph) миқдори Orto Clinical Diagnostics Johnson & Johnson (АҚШ) компаниясининг замонавий юқори технологияли ускунаси ёрдамида VITROS DIAGNOSTICS лабораториясида аниқланди. Цитокинлар концентрацияси: ИЛ-10, ИФН $\gamma$  ва ўсимта некрози фактори (ЎНО $\alpha$ )ни - ООО «Цитокин» (СПб.) биотестлар ёрдамида иммунофермент усулида аниқланди.

Бош миянинг морфологик ва морфометрик текшируви Соғлиқни сақлаш вазириликка қарашли Республика патологоанатомия марказида амалга оширилди. БЦФ ташхиси билан ўлган 33 та боланинг аутопсияси ўрганилди: уларнинг 18 тасида эпилепсия бўлган. Бош мия ярим шарининг ҳолати, уларнинг симметриклиги, юзасининг ҳолати ва бурма жойлари, уларнинг симметриклиги ва миқдори текширилди. Миянинг пўстлоқости бўлими, қоринчалари, мияча ва узунчоқ мия ҳолати текширилди. Бош мияни Шор усули бўйича препаратладик. Мия ярим шари пўстлоғи, пўстлоқости бўлимларинингҳар биридан  $1,5 \times 1,5$  см ўлчамли бўлакчалар олиниб 10%ли нейтрал формалин эритмасида тўйинтирилди ва парафинга солинди, улардан 5-6 мкм қалинликдаги гистологик кесиклар тайёрланиб цитокимёвий текширувлар ўтказилди. Морфометрик текширувларда пўстлоқ қатлами қалинлиги, қатлам бўйлаб нейронларнинг узунлиги ва кенглиги ҳамда нейроглия кўрсаткичлари 1 мм<sup>2</sup> ҳажмли кесикда аниқланди.

Тадқиқот натижалари статистик жиҳатдан Pentium-IV шахсий компьютерда Microsoft Office Excel-2016 дастур пакети ёрдамида қайта ишланди. Вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усули ёрдамида ўртача арифметик кўрсаткич (M), ўртача квадратик оғишма ( $\sigma$ ), ўртача стандарт хато (m), нисбий катталикларни ҳисобланди. Ўлчамларнинг статистик аҳамиятни Стъюдент (t) ва Фишер (F) мезони бўйича хатолар

эҳтимоли (P)ни ҳисобланди. Ишончлилиқ даражаси учун  $P < 0,05$ ни қўлланилди. Миқдорий катталиқлар статистик қиймат  $\chi^2$ - (хи-квадрат) ва z-мезон ёрдамида ҳисобланди.

Диссертациянинг «Симптоматик эпилепсияли БЦФ турли клиник шаклларининг хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида БЦФнинг клиник кўринишларида СЭнинг учраш ҳолати ва алоҳида хусусиятлари, беморларнинг нейрпсихологик тавсифи, уларда эпилепсия ривожланиш хавфининг клиник-анамнестик омиллари келтирилган.

Биз 1-16 ёшгача бўлган болаларда БЦФ учраш ҳолатини ЎзР ССВнинг статистик маълумотлари асосида таҳлил қилдик. Бухоро вилояти болалар психоневрология шифохонасида 2004-2016 йй. мобайнида даволанган БЦФнинг турли клиник кўринишида бўлган 308 нафар бемор болалар текширилди. Касалликнинг клиник кўриниши ҳар бир муайян ҳолатда К. А. Семенова таснифи бўйича, ҳамда Халқаро касалликлар классификациясининг болалар неврологиясида ташҳислаш ва даволаш стандартларига мос равишда белгиланди. БЦФнинг энг кўп учрайдиган спастик диплегия шакли 109 та болада, гемиплегик шакл - 77 тада, қўшалок гемиплегия - 59 та, атоник-астатик шакли - 33 ва гиперкинетик шакли - 30 та болада аниқланди. БЦФ учраши кўпроқ (176 нафар, 57,1%) ўғил болаларда кузатилган.

Биз, шунингдек, ёшдан келиб чиқиб болалар мия фалажлигининг турли клиник кўринишларини ўргандик ва касаллик 1-3 ёшли болаларда кўпроқ, 12-16 ёшли беморда камроқ кузатилишини аниқладик. Церебрал фалажликнинг энг кўп тарқалган тури спастик диплегия бўлиб, текширилган болаларнинг учдан бир қисмида белгиланди. Айниқса у 3-6 ёшли болалар гуруҳида кўпроқ учради. Ушбу шакл тетрапарези юқори спастик парапарезнинг қуйи спастик парапарези, баъзан оёқда кескин устунлик қилувчи пастки параплегияси билан уйғунлашуви билан тавсифланади. БЦФнинг гемиплегик шакли учраш ҳолати бўйича иккинчи ўринда туради. Ушбу шаклни текширилганларнинг тўртдан бир қисми 3-6 ёшда бўлиб, улар 1-3; 7-11 ва 12-16 ёшлиларга нисбатан 1,3; 2,3 ва 3,5 марта мос равишда кўпроқ аниқланди. Ушбу кўриниш бош мия ривожланиши эрта босқичларида ярим шарларнинг биттасида, кўпинча доминантида, гипоксик-ишемик жиҳатдан шикастланиши оқибатида юзага келади. БЦФда қўшалок гемиплегия асосан 1-6 ёшда кузатилди: касалликнинг ушбу шакли беморларнинг умумий сонининг 83%ни ва бошқа ёшдаги гуруҳларга нисбатан 5,8; 7,7 ва 7,7 марта мос равишда кўпроғини ташкил этади. Атоник-астатик шакл максимал энг кичик ёш гуруҳида (1-3 ёш), гиперкинетик шакл – 3-6 ёшли болаларда кузатилди. СЭнинг кўшилиши БЦФ кечиши ва прогнозини қийинлаштиради ва мавжуд психо-неврологик бузилишни чуқурлаштиради. Церебрал фалажликда эпилепсия 114 та (37%); эпилепсиясиз - 194 нафар (63%) болаларда кузатилди. БЦФда эпилепсия ривожланишида беморлар ёш муҳим прогностик аҳамиятга эга. Илк ёшда СЭнинг намоён бўлиши кўпроқ (кечроқ даврга қараганда) нутқ, когнитив ва рухий бузилишлар пайдо бўлишига сабаб бўлади, бу эса касалликнинг кечиши ва уни даволашни анча қийинлаштиради.

БЦФда интеллектуал ривожланишнинг асосий кўриниши турли оғирлик даражасидаги аклий қолоқлик ва психомотор ривожланиш чегарасида бўлган, қайта тиклаш мумкин бўладиган бирмунча енгилроқ интеллектуал етишмовчиликлардир. Равен (SPM) тести орқали аклий ривожланишни белгилаш учун психомотор ривожланишда орқада қолган беморларда интеллектуал даража касаллик шаклига кўра меъёрдан биров (1,2-2 марта) пастроқ бўлган. Бу тест СЭ мавжудлиги ва йўқлигидан келиб чиқиб, 6-9 ёшли болалар орасида интеллектини аниқлаш учун ўтказилганда СЭ бўлмаганда юқори кўрсаткичлар аниқланди. Бунда интеллектуал функциялар сақланганлик даражасига кўра кўпроқ ва сезиларли фарқ гиперкинетик шакл, спастик диплегияли беморларда кузатилди; бирмунча камроқ касалликнинг атоник-астатик, қўшалок гемиплегия ва гемиплегик шаклларида намоён бўлди.

Шундай қилиб, эпилепсия интеллектуал ривожланиш функциясини сезиларли секинлаштиради. Генерализацияланган эпилептик тутқаноқлар мавжудлигида аклий қолоқлик (олигофрения) максимал даражада акс этиши аниқланди.

Тадқиқотларимиз БЦФ пайдо бўлишида ҳомиладорликнинг турли муддатларида нормал кечишини бузилиши муайян роль ўйнашини кўрсатди. СЭли беморлар гуруҳида СЭ бўлмаган гуруҳга нисбатан кўпроқ муддатдан аввал туғилган болалар борлиги аниқланган. Бунда муддатдан аввал туғилиш барча БЦФ беморлар гуруҳларида устун бўлган. Айрим эпидемиологик тадқиқотлар БЦФ ривожланиши она ёшига боғлиқлигини кўрсатди, яъни туққан аёлларнинг энг кўпи 30 ёшдан катта бўлган. Тадқиқотимизда шунингдек, эрта ёшда она бўлиш ҳам муҳим роль ўйнаши кўрсатилган (18 ёшгача). Туққан аёл ёшининг катталиги – БЦФ ривожланиш омилларидан бири, деб ҳисобланиб, СЭ асоратланиши учун хавфли деб ҳисобланмайди. Биз перинатал наслий омилларни таққослаганда онанинг сурункали экстрагенитал касалликлари (семириш, қандли диабет), перинатал хавфнинг оналик омиллари (ҳомиладорликда дори ичиш, стресс ва рухий дискомфорт), шунингдек, эпилепсияга налий мойиллик БЦФ бўлган болаларда эпилепсия ривожланишига катта таъсир кўрсатишини аниқладик.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг нейрофизиологик ва невровизуал тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобида БЦФда СЭнинг ЭЭГда акс этган хусусиятларини текшириш натижалари, МРТ-семиотикаси БЦФ ва унинг СЭ асоратларида бош мия тузилишининг ўзгариши таҳлил қилиш натижалари келтирилган.

Биз БЦФ бўлган 162та беморда ЭЭГ текширувларини ўтказдик: 77тасида СЭ бўлиб ва 85тасида эса СЭ бўлмаган. Визуал таҳлилни умумий қабул қилинган усулда ёшни ҳисобга олган ҳолда амалга оширдик. Барча миждорларда мианинг функционал ҳолатини миқдорий баҳолашни асосий нейрофизиологик ритмларнинг спектр қуввати бўйича олиб бордик. Мезонлар сифатида 4 та белгилар гуруҳи танланди: меъёр варианты, ўртача ўзгаришлар, яққол ва кўпол ўзгаришлар (1-жадвал). Мианинг биоэлектрик фаоллиги (МБФ) диффузиявий ўзгаришларини таҳлил қилганда БЦФ ва СЭ

бўлган болаларда бош миянинг кўпол ва ўртача ўзгаришлари СЭ бўлмаган гуруҳга нисбатан 1,4 ва 6 марта кўп бўлганини кўрсатди. Яққол ўзгаришлар эса иккала гуруҳда ҳам тахминан бир хил бўлган.

### 1-жадвал

#### СЭ мавжудлиги ва йўқлиги билан БЦФ бўлган болаларда бош мия биоэлектр фаоллигининг диффузиявий ўзгаришлари (%)

Гуруҳ	СЭли БМФ бўлган беморлар (n=77)	СЭсиз БМФ бўлган беморлар (n=85)	$\chi^2$	P
Меъёр	2 (2,6)	5 (5,9)	1,05	>0,05
Ўртача ўзгаришлар	3 (3,9)	18 (21,2)	10,69	<0,001
Яққол ўзгаришлар	25 (32,5)	28 (32,9)	0,00	>0,05
Кўпол ўзгаришлар	47 (61,0)	34 (40,0)	7,15	<0,01

Шундай қилиб, БЦФда МБФ ўрганганда дезорганизация даражасини аниқладик. Кўпроқ кўпол дезорганизация СЭли БЦФ бўлган беморларга хос бўлиб, СЭ бўлмаган кўпчилик болаларда БМФ нормал бўлган. Ёш билан боғлиқ ритм етилишининг умумий орқада қолиши, СЭли БЦФ бўлган беморлар орасида альфа-ўхшаш ритм СЭ бўлмаган беморларга нисбатан 1,5 баробар кўпроқ бўлган. Бош мия ярим шарига турғун бўлмаган боғлиқлик билан фокал секин тўлқинли фаоллик иккала гуруҳда ҳам бир хил бўлган. Генерализацияланган фокал фаоллик СЭда устунлик қилган (2 мартадан кўпроқ). Ва ниҳоят, МБФ амплитудаси бўйича биортмларнинг умумий акс этишида мия ярим шарлари ўртасида асимметрия иккала гуруҳда ҳам аниқланди, даврий жиҳатдан ҳар бир мия ярим шарда устун бўлган. Яъни мия ярим шарлари ўртасидаги динамика фокал секин тўлқинли фаоллик каби бўлган.

Биз 5-8 ва 9-12 ёшли соғлом ва БЦФнинг СЭ бўлмаган ва бўлган: кўшалок гемиплегия, спастик диплегия ва гемиплегик шакллари бўлган болалардамиянинг МБФни ўргандик. Биз дельта-, тэта-, альфа-, бета-1 диапазондаги ва юқори частотали бета-2, ЭЭГнинг асосий ритмлари кучини автоматлашган спектрал таҳлилини ўргандик. Маълумки, ЭЭГнинг спектрал таҳлили – бу тезкор ритм ҳосил бўлишига асосланадиган ЭЭГнинг асосий ритмларининг резонанс тавсифи. Бунда ЭЭГ биортмларининг турли диапазонининг спектрал кучи нисбий бирликларда ўлчанади ва фақатгина ЭЭГ у ёки бу биоритмининг максимал амплитудасигагина эмас, балки у таҳлил қилинадиган давр давомийлигига ҳам боғлиқ. Биз иккала бош мия ярим шарларининг битта давр кесимида спектрал кучини ўргандик, яъни, 10 сония, асосан, ЭЭГни бош мия тепа ва чакка қисмларида текширдик. Соғлом болаларда альфа-ритмнинг спектрал кучи дельта- ва тэта- тебраниш кучига қараганда камроқ эканлиги белгиланди.

БЦФ ва СЭда бош мия тузилишларининг МРТ-семиотикаси. Бош мия тузилиши ва микротузилмаси ўзгаришлари эпилепсия асорати бўлган

94 нафар БЦФ ва пароксизмал тутқаноғи бўлмаган 100та 2-16 ёшдаги болада тадқиқ қилинди. Эпилептик тутқаноқларнинг илк пайдо бўлиши туғилган вақтдан 10 ёшгача белгиланди, ўртача дебют ёши  $3,3 \pm 0,49$  йил.

Барча аниқланган ўзгаришларни бош миёда жойлашувига кўра тақсимладик: бош миё ярим шари тузилмаси ўзгариши, ликвор кўлами патологияси, бош миё ва миёча ривожланиши аномалиялари. Бундай таҳлил БЦФ бўлган 165 та (85%) беморда бош миёнинг морфологик бузилишини аниқлашга имкон берди: СЭ мавжудлигида – 89та (94,7%) беморда, СЭ йўқлигида - 76та (76%) беморда аниқланган. Ногиронликка келтирувчи кўпол шикастланишларга қарамай, 5та (5,3%) СЭли беморда ва 24та (24%) пароксизмал тутқаноқсиз беморда МРТ текширувда патологик ўзгаришлар аниқланмаган. Умумий ахборотсизлик гуруҳда 15%ни ташкил этган. Церебрал фалажликнинг нейровизуализацион манзараси барча клиник гуруҳларда яққол индивидуаллилиги ва турлича кўриниши билан акс этган.

Диссертациянинг «**БЦФда эпилепсия ривожланишининг биокимёвий механизмлари**» деб номланган бешинчи бобида оммавий антиген кўзғатиш шароитида иммунологик жавобнинг баландлиги тадқиқот натижаларида келтирилган, бу бемор болаларда яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори ошганини кўрсатади.

Генетик жиҳатдан гаптоглобиннинг детерминираниланган учта асосий фенотипи тарқалган. Бу Нр1 ва Нр2 бўлиб, иккита аллел генлар комбинацияси билан белгиланади: Нр1-1 гомозигот типлар, Нр2-2 ва гетерозиготали – Нр1-2. Гаптоглобиннинг асосий фенотипларидан ташқари, 20 дан ортиқ камёб вариантлари ҳам тасвирланган. Биз гаптоглобин фенотипидан келиб чиқиб БЦФи ва СЭ асоратли турли клиник шакллари кечишининг хусусиятларини аниқлашга ҳаракат қилдик. Назорат гуруҳи билан таққослаганда БЦФ бўлган болаларда Нр1-1 ва Нр2-2 фенотипларининг гомозигот типларини ортиши, гетерозиготалигини - Нр 2-1 эса сезиларли пасайиши аниқланди. Кўрсаткичларнинг акс этиши БЦФ шаклига боғлиқ бўлди. Гемиплегияда гаптоглобиннинг 1-1, 2-1 ва 2-2 фенотипи учраш частотаси меъёрдан фарқ қилмаган, кўшалок гемиплегияда ушбу нисбат гаптоглобиннинг кечки гомозигота шаклида кўпроқ устун бўлди: 27,3; 18,2 ва 54,5%. Спастика диплегияли беморларда Нр1-1, Нр2-1 ва Нр2-2 тақсимланиши 20; 40 ва 40%, гиперкинетикда – 28,6; 57,1 ва 14,3%, БЦФнинг атоник-астатик шаклида – 9,1; 27,3 ва 63,6%, мос равишда бўлди. Шундай қилиб, Нр2-2 фенотипи БЦФнинг кўшалок гемиплегия ва атоник-астатик каби оғир шакллари ривожланиш хавф омили ҳисобланади. Нр1-2 фенотипини кўпроқ кўшалок гемиплегиява гиперкинетик шаклда аниқланди. Фикримизча, болаларда Нр2-1 фенотипининг мавжудлиги соғлом авлод шаклланиши учун ижобий омил бўлиб ҳисобланади.

Гаптоглобин патологияларда ўз концентрациясини ўзгартириш билан жавоб қайтаради, шунинг учун унинг миқдори организмнинг жисмоний ҳолатига сезувчанлик тести бўлиб хизмат қилиши мумкин. Қизиқарли натижалар БЦФнинг турли шакллари бўлган болалар қон зардобиде унинг миқдорини тадқиқ қилишда олинди. Демак, БЦФнинг СЭсиз барча

гемиплегия, қўшалок гемиплегия, спастик диплегия, гиперкинетик ва атоник-астатик шаклларда у 54,4; 53,2; 43; 105,1 ва 55,7%га мос равишда ошган (2-жадвал).

## 2-жадвал

### БЦФнинг турли шакллари ва симптоматик эпилепсия бўлган болалар қон зардобида гаптоглобин миқдори, (г/л)

Гуруҳ	СЭли	Р	СЭсиз	Р1	Р2
соғлом болалар, n=30	0,79±0,03				
БЦФ беморлар, n=108	1,49±0,05	<0,001	1,29±0,04	<0,001	<0,001
гемиплегия, n=22	1,36±0,08	<0,001	1,22±0,05	<0,001	>0,05
қўшалок гемиплегия, n=21	1,38±0,13	<0,001	1,21±0,04	<0,001	>0,05
спастик диплегия, n=24	1,44±0,13	<0,001	1,13±0,03	<0,001	<0,001
гиперкинетик шакл, n=20	1,80±0,11	<0,001	1,62±0,05	<0,001	>0,05
атоник-астатик шакл, n=21	1,38±0,07	<0,001	1,23±0,03	<0,001	<0,001

СЭли беморларда гаптоглобин миқдори меъёрдан анча кўп ортган: 72,1; 74,7; 82,3; 127,8 ва 74,7%га, мос равишда. Гаптоглобин миқдорининг энг кўп ошиши БЦФнинг гиперкинетик шаклига ҳам хос. СЭсиз болаларда Нр миқдорининг ишончли ортиши фақатгина спастик диплегияда кузатилди. Ёшга кўра Нрнинг ошишини аниқламадик.

Барча болаларда МДА миқдори БЦФ шакли ва СЭ мавжудлигига кўра сезиларли ошган. Беморларнинг умумий гуруҳида МДА 43%га ошган. Бироқ БМФнинг шаклларига кўра ушбу кўрсаткич фарқ қилган: гемиплегия, қўшалок гемиплегия, спастик диплегияда, гиперкинетик ва атоник-астатик шаклларда меъёрдан 51,5; 18,4; 18,4; 37,5; ва 14,7%га мос равишда ортган. Шундай қилиб, БЦФ бўлган болаларда ЛПО кучаяди, гемиплектик ва гиперкинетик шаклларда бу янада кўпроқ акс этади.

Тадқиқот БЦФ бўлган беморларнинг умумий гуруҳида холинэстеразининг фаоллиги меъёрдан 12,2%га ишончли ортганини кўрсатди. Бироқ БЦФ шаклларига кўра фарқлар аниқланди: унинг миқдори гемиплегия ва атоник-астатик шаклда бир неча бор пасайган, қўшалок гемиплегияда ўзгармаган ва спастик диплегия ва гиперкинетик шаклда мос равишда ишончли ортган. Холинэстераза фаоллиги, шунингдек, гаптоглобин фенотипига ҳам боғлиқ бўлган. Гемиплегия шакли бўлган болаларда у Нр1-1 фенотипида пасайган, Нр2-1да – юқори даражада сақланиб қолган. БЦФнинг атоник-астатик шаклида Нр1-1 ва Нр2-2 да холинэстеразининг фаоллиги сезиларли пасайган, Нр2-1да – меъёрдан ортган. Қўшалок гемиплегияда фермент фаоллиги Нр1-1да ишончли равишда ортган.

БЦФ ва СЭ мавжудлигига кўра қон зардобида ТТГмиқдори пасайган. Энг кўп пасайишни биз БЦФнинг қўшалок гемиплегия ва гиперкинетик шаклида меъёрдан 1,7 ва 1,6 марта пасайганини кузатдик; БЦФнинг бошқа шаклларида ўзгариш сезилмади.

БЦФда ва СЭда электролитлар баланси. Барча гуруҳларда кальций миқдори камайгани аниқланмади. Фақат СЭда у бироз ошган. Бу БЦФнинг атоник ва астатик, спастик диплегия ва гиперкинетик шаклида 1,2; 1,1 ва 1,2 марта СЭсиз болалар кўрсаткичларига нисбатан кўпроқ. Меъёрдан ошиш БЦФнинг атоник-астатик ва спастик диплегия шаклида кузатилган. Фосфор миқдори СЭ билан асоратланмаган БЦФ болаларда меъёрдан паст бўлган, айниқса қўшалок гемиплегия ва гиперкинетик шакларида кузатилган. СЭда қон зардобида фосфор миқдори асоратланмаган БЦФнинг қўшалок гемиплегия ва гиперкинетик шаклда кузатилган. Фақат гемиплегия шакли бўлган беморларда биз фосфор миқдорининг давомли. Қон зардобида магний миқдори беморларнинг умумий гуруҳида сезиларли ўзгармади. Фақат гемиплегия ва БЦФ асоратли кечган беморларда у меъёрдан 1,5 ва 1,4 марта мос равишда ошган. Асоратсиз БЦФда калий миқдори атоник-атаксик ва спастик диплегия шакли бўлган болаларда меъёрга нисбатан пастлиги кузатилган, СЭ мавжудлиги калий миқдorigа сезиларли таъсир кўрсатмаган.

Шундай қилиб, макроэлементларнинг қон зардобидаги миқдори пасайишга мойил бўлган, ОМСда эса пасайиш ишончли бўлган. Фикримизча, БЦФ бўлган болаларда ОМСда аниқланган биохимиявий параметрлари дисбаланси БЦФда эпилепсия шаклланишининг патологик асоси бўлиб ҳисобланади.

Биз яллиғланишни келтириб чиқарувчи (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) ва яллиғланишга қарши (IL-10) цитокиноларнинг периферик қон зардобиди ва ОМСда миқдорини урта гуруҳда ўргандик: БЦФ бўлган, БЦФда СЭли ва назорат гуруҳи. БЦФ бўлган болалар периферик қон зардобида TNF $\alpha$  миқдорини меъёрдан 3 баробар ортганлиги аниқланди. Эпилепсия қўшилганда миқдор меъёрдан янада кўпроқ (4,1 марта) ортади, бу кўрсаткич БЦФ гуруҳига нисбатан 1,3 мартага ошади. Қон зардобида IL-10 миқдори назорат кўрсаткичидан ортганлиги, айниқса СЭ мавжудлигида ва СЭ бўлмаганда: 2,3 ва 3,4 марта, мос равишда белгиланди. ОМСда ҳам унинг сезиларли 2,5 ва 3,3 мартага мос равишда ошгани белгиланди. Шундай қилиб, асаб ва иммун тизими ўртасида кўплаб боғлиқликлар мавжуд ва улар физиологик иммун бошқарувини таъминлайди. Нейроиммун ўзаро алоқалар битта умумий функцияни бажаради – организмда гомеостозни таъминлайди, бу ўзаро алоқа мавжудлигини тасдиқлайди.

Юқорида келтирилган далиллардан келиб чиқиб таъкидлаш мумкинки, асоратли ва асоратсиз БЦФ беморлар ёндош асаб ва иммун тизими шикастланишини акс эттиради. Касаллик этиологияси ҳали тўлиқ ўрганилмаган, патогенетик омиллар ва БЦФда эпилепсия қандай шароитда ривожланиши масаласида аниқлик йўқ.

Диссертациянинг «**БЦФва СЭда бош миянинг патоморфологик тавсифи**» деб номланган олтинчи бобида асоратланмаган БЦФва СЭ билан бош миянинг патоморфологик тавсифи натижалари ҳамда бош мия тузилишининг морфометрик хусусиятлари келтирилган.

Мияни очиш макроскопик жиҳатдан турли шаклдаги морфологик ўзгаришларни кўрсатди (қавс ичида эпилептик синдром ҳолатлари

кўрсатилган): 2та (1) ҳолат - микроцефал синдром, 4та (2) - микрополигирия, 3та (2) - гетеротопия, 2та (2) – агирия, 3та (2) – пахигирия, 1та (1) - лизэнцефалия, 3та (2) - порэнцефалия, 5та (2) - дисгенезия ва миянинг алоҳида қисми агенезияси, 6та (3) – чандикли ўзгаришлар, 4та (1) – мия пардаларининг қалинлашуви ва чандиклашиши аниқланди. Эпилепсияда мия тўқимасидаги ушбу аномалия ўзгаришлари билан бирга ўткир патоморфологик шикастланишлар аниқланди: қон қуйилиши, асаб тўқималарининг кўпайиши, гиперемия ва шиш, янги юмшаган ва яллиғланган ўчоқлар. Шунингдек, биз микроцефал синдромли БЦФда баъзи ҳолатларда миянинг барча қисмлари ҳажми симметрик ўсиши бузилиши ҳисобига кичрайганлигини кўрдик (ўртача нормадан 24%га). Катта мия ярим шарлари, айниқса пешона қисмининг атрофияланганини, ўлчами кичиклашганлигини, баъзан асимметриклигини аниқладик. Бунда битта ҳолатда чап бош мия ярим шарининг чакка қисмида қон қуйилган эди.

Микроскопияда мияда глиал чандиқлар, ингичка излар, нотекис шаклларни кўринди. Миянинг чуқурроқ қисмида бир нечта бўлим ёки ковакчаларга бўлинган кистали бўшлиқ аниқланди (миянинг қон-томирлари бузилиши натижасидаги чандикли шикастланишлар). Мия қобиғининг юза қатламида нерв ҳужайраларидан холи эканлиги аниқланди. Чуқур жойлашган қатламларда улар кичрайган ва дистрофияга учраган; улар атрофида глиал ҳужайраларнинг пролиферацияси ва томирлар деворининг қалинлашуви кузатилди. Бундан ташқари, ушбу зоналарда юмшоқ мия пардасининг сезиларли даражада қалинлашганлиги ва буришганлиги, унинг остидаги мия тўқимаси эса анча юмшаганлиги, суюлганлиги ва шишганлиги кузатилди. Миянинг буришган жойларида асаб ҳужайралари тартибсиз жойлашган; мия қобиғининг юзасида катта ҳужайрасиз майдон аниқланди.

Биз пешона бўлаги марказий эгат қобиғининг барча қатламлари қалинлиги СЭсиз БЦФнинг қўшалок гемиплегик шаклида бошқа сабаблар билан ўлган (назорат) болалар кўрсаткичларига нисбатан сезиларли ингичкароқ: V катта пирамидал қатлам қалинлиги - 2 марта, III ўрта пирамидал қатлам – 1,8 марта, I, II, IV қатламлар – 1,5 марта ингичка эди. Бироқ VI, энг ичкари полиморф ҳужайравий қатлам назорат гуруҳига нисбатан 50%га қалинроқ бўлган. СЭли БЦФнинг қўшалок гемиплегик шакли кўрсаткичлари юқорида келтирилган маълумотлардан бир мунча фарқ қилган. Биз III ташқи қобиқ қатламининг бирмунча қалинлашганлигини, IV ва V қатлам қалинлиги эса анчагина юпқалашганини аниқладик. Шикастланган бош мия ярим шарининг пешона қисми қобиғидаги қатламлар қалинлигининг бундай ўзгариши шубҳасиз унинг БЦФ туфайли атрофия оқибатида шикастланишига боғлиқ. СЭнинг қўшилиши шикастланиш жараёнини янада чуқурлаштиради ва глиал ўсишни кучайтиради.

Қўшалок гемиплегияда пўстлоқ қатламларида астроцитлар зичлиги II, III ва IV қатламларда назоратдагидан 30-40%га ошди. СЭли ҳолатларда ушбу кўрсаткич янада кўпроқ ошганлиги туфайли микроглия гиперплазияга учрашидан далолат беради. Бундай салбий ўзгаришлар глиознинг кучайишини ва асаб ҳужайраларининг атрофиясидан далолат беради, унинг

исботи бўлиб пўстлоқ қатламида нейронлар зичлиги камайганлигидир. Бу эса барча қатламларда нейронлар танқислигига олиб келади, айниқса полиморф-хужайравий қатламда – 2 марта, ички пирамидал қатламда – 1,5 марта, ички донадор қатламда – 1,7 марта ва бошқа қатламларда 1,3 марта камайиши кузатилди.

СЭли ва СЭсиз БЦФнинг айрим шаклларида бош миёни морфометрик текширувлари пўстлоқ қатлами қалинлиги, нейронлар зичлиги, астроцитлар ва астроцитар индекснинг (айниқса пирамидал-хужайравий қобик қатламларида юпқалашган) меъёрдан сезиларли фарқланишини кўрсатди. Бу эса пўстлоқ қаватида паренхиматоз элементларнинг атрофияси ва глиал хужайраларининг гиперплазияга учраганлигини кўрсатди. Гиперкинетик шаклда морфометрик кўрсаткичларини сезиларли фарқланишини биз гипоталамусда аниқладик: нейронлар миқдори 2 марта камайган, астроцитлар –1,5 мартага ошган. СЭ ва СЭсиз БЦФда худди шундай астроцитар индекснинг ортишида ҳам кузатилди. Олинган натижалар БЦФнинг турли шаклларида катта ярим шарларининг пўстлоғида ва пўстлоқ ости қисмида атрофия, дегенерация ва глиоз ривожланганлигидан далолат беради. Кўшалок гемиплегияда бу бузилишлар тарқоқ бўлди. Гемиплегик шаклда кўпол бузилишлар қарама-қарши томондаги пўстлоқда ҳам кузатилган бўлса, гиперкинетик шаклда – гипоталамусда ва пўстлоқ ости ядросида ҳам кузатилди. Ушбу маълумотлар назарий ва амалий аҳамиятга эгадир.

Таъкидлаш лозимки, БЦФ бўлган беморларда бош миёни КТ- ва МРТ-текширишларида патологик ўзгаришларни фақатгина 50-75% ҳолатда аниқлаш имконини беради. Шунинг учун СЭ патогенезини ўрганишда ва даволашнинг оптимал комплексини танлашда эпилептик пароксизмлар ва БЦФда ҳаракат функцияларининг бузилиш механизмларини тўла тасаввур қилиш учун ўлган беморлар миёсини гистологик ва морфометрик тадқиқ қилиш натижаларини ҳисобга олиш зарур.

Диссертациянинг «**Олиб борилган терапиядан сўнг клиник-инструментал кўрсаткичлар динамикаси**» деб номланган еттинчи бобида БЦФда СЭ тутқаноқлари терапияси тамойиллари ва қоидалари, нейропротектор Кортексинни комплекс даволашда қўллаш самарадорлиги келтирилган.

Болаларда СЭни даволаш ўзига хос қийинчиликка эга, айниқса БЦФда. Биринчидан, бу эпилепсиянинг айнан болалик даврида тутқаноқларнинг турли клиник кўринишлари ва шакллари билан боғлиқ, иккинчидан, антиэпилептик препарат (АЭП) танлашда ёшга боғлиқ чегаранишлар ва БЦФда кузатиладиган когнитив бузилишлар мавжудлиги билан боғлиқ.

АЭПни асосий қоидаларга риоя қилган ҳолда тайинлаш зарур:

1) препарат потенциал зарарлилиги ҳамда тутқаноқ типидан келиб чиқиб танланади; 2) даволаш битта дори воситасидан бошланиб, унинг миқдори тутқаноқлар тўхтамагунга қадар ортиб борилади (препаратнинг кунлик миқдори ҳисобга олган ҳолда); 3) агар дори воситаси тутқаноқларни тўхтата олмаса, у секин-аста бекор қилинади (бошқа препарат тавсия этиб аста секинлик билан миқдори оширилиб борилади).

Даволашни церебрал фалажлиги ва СЭ бўлган 114 та болада олиб бордик. АЭПни касаллик шаклига кўра танладик. Кенг таъсирга эга бўлган асосий АЭПларнинг монотерапияси минимал миқдоридан бошланиб, кейин уни секин-асталик билан ошириб терапевтик самарага эришгунга қадар қўлланилди. Самардорлик эпилептик тутқаноқларни бартараф этиш ва ЭЭГнинг динамик назорати натижаларига кўра баҳоланди.

Карбамазепин – асосий АЭП бўлиб узоқ муддат таъсир кўрсатади, натрий каналлари фаолиятини ва глуматат таъсирини сусайтириш ҳисобига нейронларнинг разрядли фаоллигини пасайтиради. У айниқса фокал ва генерализацияланган талваса тутқаноқларида юқори самарага эга. Бошланғич доза - 15-30 мг/кг/сут., у секин-асталик билан кунига 1-2 мартага оширилади. 4 ёшдан кейин қабул қилиш маъқулроқ, чунки у бирмунча зарарли. Шунинг учун уни болалар амалиётида қўллаш чегараланган.

Карбамазепиннинг зарарсиз варианты окскарбазепин, бўлиб муқобил вариант сифатида хизмат қилади. Биз уни 28 нафар беморда бир ёшдан сўнг фокал тутқаноқларда 8 мг/кг/кун дозада секинлик билан кўпайтириб қўладик. Генерализациялашган хуружларда уни 2-4 ёшли болаларда 20-35 мг/кг/сут дозада (макс. доза - 85), 4 ёшдан сўнг - 20-45 мг/кг/сут. дозада кунига икки марта қўлланилди. Бироқ окскарбазепиннинг самарадорлиги 65%ни ташкил этди, яъни карбамазериндан 1,3 марта камроқ эканлиги аниқланди.

Эпилепсия тури ва шаклини аниқлаш имкони бўлмаганда, аввало вальпрат кислота тузлари танланиши керак. У тутқаноқнинг муайян турига салбий таъсир кўрсатмаслиги туфайли хавфсиз деб қабул қилиб, айниқса улар генерализацияланган тутқаноқларда юқори самарага эгадир. Бунга мисол тариқасида биз депакинни танладик. Шу ўринда аълоҳида таъкидлаш керакки, БЦФ бўлган болаларда бульбар бузилишларнинг кенг таркалиши АЭПнинг таблетка ёки капсула шаклини қабул қилишда жиддий муаммоларни келтиради. Депакин (хроносфера, сироп) ва ковулекс (томчи) ушбу қийин вазиятни бартараф этади. Яхши қабул қилиниши ва хавфсизлиги билан ушбу дори воситаларини жами 82 ҳолатда: депакин – 5,7%-ли, ва ковулекс (томчи)дан қўлланилди. Бу ёш болалар қабул қилишида қулайдир. Депакин энтерикним/июборишни 6 ёшдан тайинладик, у бир нечта қийин вазиятларда муваффақиятли самара кўрсатган. Депакин хроносфера – узайтирилган таъсир кунига бир марта қабул қилиш учун қулайдир. Ўртача доза 15-30 мг/кг/сут.дан ошириб 60 мг/кг/сут.га етказилади. 3-чи (3,6%) ҳолатда препаратга нисбатан фармакорезистентлилик белгиланди. Препаратнинг самарадорлиги 14та (17,1%) беморда тутқаноқнинг тўлиқ тўхташи, тутқаноқлар сони 65та (79,3%) беморда камайиши билан белгиланди, бу 96% ҳолатни ташкил этди.

Этосуксимидни истисно тариқасида абсанс ва миоклоник-астатик кичик тутқаноқларда қўладик. Бошланғич дозаси - 10-15 мг/кг/сут, уни ҳар ҳафта 5-10 мг/кг дан ошириб бордик. Терапевтик натижа 20-40 мг/кг/суткада намоён бўлди. Унинг қарши таъсири ва кўрсатмалари (айниқса бош мияни органик шикастлаши) БЦФда қўллашни чегаралади. Препарат самарадорлиги 62%ни ташкил этди.

Метаболитик терапия сифатида БЦФ бўлган 75 нафар болада (32 киши) ва СЭ кўшилганда (43 киши) L-карнитин (Элькари)ни тайинладик. У оксил ва ёғ алмашинувини яхшилади, жисмоний юкланишларга барқарорликни кучайтиради, кетокислот ва анаэроб гликолиз ҳосил бўлишини бартараф этади. Айниқса бу пароксизмал тутқаноқлар бўлган, вальпроат қабул қиладиган ва карнитин етишмовчилиги мавжуд бўлган беморлар учун зарур. Уларга маълум даврларда 20-100 мг/кг/сут дозада L-карнитин тайинланди. Препарат болаларнинг жисмоний ва психомотор ривожланишига ижобий таъсир кўрсатган. Барча 75та болада ижобий неврологик динамика пайдо бўлди.

БЦФ бўлган беморларда АЭП самарадорлиги касаллик шаклига боғлиқдир. Анъанавий АЭПлар самарадорлиги умумий гуруҳда 82%га етган. Спастик диплегияда тутқаноқларни назорат қилиш 72,4% ҳолатда, гемиплегик шаклда - 85% болада мумкин бўлди. СЭда комплекс ва антиэпилептик терапия олиб борилди. Бироқ унинг етарлича самарадор эмаслиги ва қарши кўрсатмаларининг кўплиги режали ёрдам берувчи ва меъёрлаштирувчи таъсир кўрсатувчи ноотроп воситаларга муурожаат қилишни талаб этди. Бу масалада биз Кортексинни (10 мг лиофилизацияланган кукун) танладик. Уни бир марта мушак орасига юбордик: 20 кг дан енгил бўлган болаларга - 0,5 мг/кг, с 20 кг дан юқори бўлган беморларга 10 мг юборилди. Даволаш курси 10-15 кунни ташкил этиб, терапия 3-6 одан сўнг қайтарилди (3-жадвал). Хулосалар беморларни анъанавий ва Кортексин билан даволашдан сўнг клиник ва ЭЭГ-текширув кўрсаткичларига асосланиб текширилди. Таҳлиллар кортексин қабул қилган гуруҳнинг даволаш натижаларини энг яхши эканлигини кўрсатди.

### 3-жадвал

#### БЦФда СЭни даволашда анъанавий АЭПлар самарадорлиги, (%)

БЦФнинг клиник шакли	Беморлар сони	Фарматерапевтик самарадорлик	Фарматерапевтик самарасизлик	$\chi^2$	P
Гемиплегик	34	29 (85,3)	5 (14,7)	33,88	0,000
Кўшалок гемиплегия	36	22 (61,1)	14 (38,9)	3,56	0,059
Спастик диплегия	29	21 (72,4)	8 (27,6)	11,66	0,001
Атоник-астатик	7	5 (71,4)	2 (28,6)	2,57	0,109
Гиперкинетик	8	5 (62,5)	3 (37,5)	1,00	0,317
Жами	114	82 (71,9)	32 (28,0)	43,86	0,000

Кортексин самарадорлигини эпилептик тутқаноқ типи, уларнинг учраш даражаси ва касаллик давомийлиги, неврологик ҳолатга қараб белгиланди. (4-жадвал). Айниқса, аъло натижа бир йилдан буён СЭ бўлган беморларда, яхши натижалар – эпилептик тутқаноқ 1-3 йилдан бери давом этиб келаётган беморларда кузатилди. Анъанавий терапияда самара 1,3 баробар пастроқ бўлган. Ҳатто касаллик 5 йилдан бери давом этиб келаётган беморда Кортексин анъанавий терапияга нисбатан самаралироқ таъсир кўрсатган.

**Эпилептик тутқаноқларларнинг турли давомлилиги билан СЭли БЦФ бўлган беморларни даволаш натижалари, (%)**

Эпилепсия давомийлиги, йил	Даволаш тури	неврологик ҳолат динамикаси			
		яхшиланиш	ўзгаришсиз	ёмонлашиш	
1 йилгача	анъанавий терапия	6 (85,7)	1 (14,3)	-	-
	Кортексин кўшиб	5 (100)	-	-	-
1-3	анъанавий терапия	8 (66,7)	3 (25,0)	1	8,3
	Кортексин кўшиб	12 (85,7)	2 (14,3)	-	-
3-5	анъанавий терапия	6 (60,0)	3 (30,0)	1	10,0
	Кортексин кўшиб	10 (83,3)	2 (16,7)	-	-
5 йилдан кўп	анъанавий терапия	13 (65,0)	6 (30,0)	1	5,0
	Кортексин кўшиб	6 (75)	1 (12,5)	1	12,5
жами	анъанавий терапия	33 (67,3)	13 (26,4)	3	6,1
	Кортексин кўшиб	33 (84,6)	5 (12,8)	1	2,6

Шундай қилиб, деярли беморларнинг ярмида Кортексин ЭЭГни асосий ритмларнинг частота-амплитуда тавсифини яхшилаш, патологик фаоллик ўчоғи йўқолиши ҳисобига тўлиқ меъёрлаштирди. Кортексин билан даволашни бир йилда икки марта олиб бориш мақсадга мувофиқ бўлиб, бу эпилептик фаоллик қайталаниш эҳтимолини пасайтиради ва АЭП дозасини оширмаслик имконини беради. Бундай натижага эпилепсияни анъанавий воситалар билан даволашда эришиб бўлмайди. Таъкидлаш лозимки, СЭли беморларда Кортексинни қўллашда қарши кўрсатмалар ва асоратлар қайд этилмаган.

СЭ асоратли БЦФ бўлган беморларни Кортексинни кўшиш билан комплекс даволаш натижаларини клиник балли шкала бўйича таҳлил қилиш уларнинг 37,4дан 32,4гача, яъни 15%га пасайганини кўрсатди. Эпилепсия тутқаноғи даражаси 1,4 мартага, Кортексиннинг 4 марта қабул қилишдан бир йил ўтиб 1,75 мартага пасайди. Эришилган натижалар тақдим этилган, бир қатор патогенетик омилларни аниқлашга асосланган бўлиб, у оғир тоифадаги беморларни комплекс даволашда анча самарали ва соғлиқни сақлаш амалиётида қўлланиши мумкин.

Балли шкаланинг ишончилигини Пирсон корреляцияси коэффиценти бўйича БЦФ-нейроиндекс ва турли клиник ва биохимиявий кўрсаткичлар ўртасидаги натижаларга кўра белгиладик (5-жадвал). Таҳлиллар СЭли БЦФ бўлган беморларда боғлиқлик етарлича юқори бўлганини кўрсатди (0,306). Кортексин билан даволашдан сўнг тутқаноқларнинг учраш даражаси пасайди ва боғлиқлик коэффиценти камайди: 0,203 – касалхонадан чиқишда ва 0,143 – бир йилдан сўнг.

**Корреляция коэффиценти бўйича БЦФ беморларни даволашгача ва даволашдан кейинги кўрсаткичлар**

Кўрсаткич	Пирсон услига кўра корреляция коэффиценти	Стьюдент t- мезони	P
n = 308	-0,254	6,391	<0,001
Тутқаноқлар тутишҳолати (СЭ асорати бўлган болаларда), n=114:			
Касалхонага келганда	0,306	6,573	<0,001
Касалхонадан чиқишда	0,203	4,244	<0,0001
Бир йилдан сўнг	0,143	2,957	0,002
Қон плазмаси электролитлари, n=69:			
Магний	0,130	2,538	0,006
Орқа-мия суюқлиги цитози, n=70:			
Лимфоцитлар	-0,320	6,548	<0,0001
Моноцитлар	0,304	6,170	<0,0001
Цитоз	0,229	4,555	<0,0001
Базофиллар	0,113	2,210	0,014
Қон плазмаси цитокинлари, n=40:			
TNF $\alpha$	0,544	12,04	<0,0001
IL-10	0,359	7,140	<0,0001
IFN $\gamma$	0,314	6,144	<0,0001
Орқа мия суюқлиги цитокинлари, n=40:			
TNF $\alpha$	0,595	13,74	<0,0001
IL-10	0,451	9,389	<0,0001
IFN $\gamma$	0,328	6,443	<0,0001

Шундай қилиб, БЦФ-нейроиндекси бўйича асосий патология оғирлик даражаси натижаларининг турли кўрсаткичлар билан ишончли ва етарлича юқори боғлиқлиги усулнинг ишончилигини тасдиқлади ва у амалиётда қўлланиши мумкин. Ишлаб чиқилган клиник балли шкала ва унинг асосидаги БЦФ-нейроиндексларнинг афзаллиги қуйидагилардан иборат:

1) баҳолашнинг объективлиги, асосий паталогия оғирлигининг клиник даражасини бевоста белгиловчи ва невролог шифокор малакасига боғлиқ бўлмаган ҳар қандай таснифдаги невролог шифокор ушбу шкалани қўллаши мумкин;

2) махсус клиник-лабораториявий, клиник инструментал, функционал диагностика усуллари қўллаш зарурати бўлмайди;

3) ўлчаш асбоблари аниқчилиги билан мос келадиган баҳолашнинг юқори ( $\pm 2\%$ ) аниқлигидадир.

## ХУЛОСА

1. Симптоматик эпилепсия (СЭ) БЦФ бўлган 37% беморларда учрайди. Парциал ва генерализацияланган хуружлар 54,4 ва 45,6% беморлар юзага келади. СЭ ва БЦФнинг клиник шакли орасида боғлиқлик бор. Генерализацияланган тутқаноқлар БЦФнинг деярли барча клиник шаклларида: кўшалок гемиплегия, спастик диплегияда ва гемиплегик шаклларда максимал даражада учрайди. Абанслар асосан атоник-астатик ва гиперкинетик шаклларда 42,8 ва 37,5% мос равишда ташхисланади.

2. СЭли БЦФ беморларда интеллектуал бузилиш СЭ бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ акс этади ( $P < 0,05$ ). Иккала патологияда ҳам интеллектуал бузилиш иккиламчи ҳисобланади ва эпилептик тутқаноқ ишемик-гипоксик такрорий бузилишлар даражасига боғлиқ. СЭнинг кўшилиши когнитив бузилишни чуқурлаштиради.

3. Оғир асоратли СЭли БЦФнинг асосий омиллари она саломатлигининг бузилиши, оғир акушерлик анамнези ҳисобланади. Кўпроқ 18 ёшгача бўлган эрта оналик ( $P < 0,001$ ), шунингдек, эпилепсияга наслий мойиллик ва СЭга ўтган фебрил тутқаноқ ҳисобланади.

4. БЦФ миянинг биоэлектрик фаолликнинг пароксизмал фаолликка мойиллигини СЭ кўшилганда яққолроқ кўринади, биоэлектрик ўзгаришларнинг кўпол намоён бўлиши СЭ бўлмаган гуруҳга нисбатан 1,4 марта, ўртача ўзгаришлар эса 6 марта кўпроқ кузатилди. Генерализацияланган фокал фаоллик БЦФ ва СЭ бўлган гуруҳда устунлик қилган, ЭЭГда эпилептоген ўчоқлар қайд этилган; уларнинг тарқалиши ва чуқурлиги пароксизмал тутқаноқлар табиати ва даражасига боғлиқдир.

5. МРТда ўзгаришлар кўпроқ акс этган СЭли 89та ва СЭсиз 76та беморларда аниқланди. СЭда субарахноидал майдоннинг кенгайиши СЭ бўлмаган болаларга нисбатан деярли 2 марта кўпроқ қайд этилган. Болаларда бош мия аномалияси, жумладан, кортикал дисплазиясининг юқори даражаси СЭ мавжуд ва бўлмаган гуруҳларда 15:1 нисбатда учраган. Болаларда бош миянинг органик ўзгаришлари ҳар доим ҳам эпилептик ўчоқларни кўрсатавермайди; улар фақатгина миянинг патологик ҳолатига маркёр ҳисобланишади.

6. БЦФ миянинг турли структурасида нейронларнинг дистрофияси (аутопсив материал) ривожланишига, қобик парда ва қобик остида глиал реакцияда СЭда кўпроқ акс этган глиал чандиқнинг ҳосил бўлишига кўмак беради. Бу эпилептик ўчоқларнинг шаклланишида глиаларнинг ахамиятини кўрсатади. Астроцитлар зичлиги ошади, айниқса СЭ асоратли гиперкинетик шаклда 1,5-3 мартаба ошган.

7. Иккала патологияда ҳам диспротеинемия аниқланган: қон зардобиди гаптоглобиннинг ҳимоя оксили таркиби ошиб, СЭли болаларда бир мунча ( $P < 0,01$ ), айниқса, генерализацияланган шаклда юқори бўлган. СЭли БЦФ беморларда оксидант-антиоксидант тизимда ЛПО кўпроқ акс этиб фаоллашади ва чуқур дисбаланс оксидатив жараёнлар ва антиоксидант тизим танқислигини кўрсатади.

8. Иккала патологиянинг бирлашуви ацетилхолинэстеразани фаоллаштиради: СЭда 32,5% ва СЭсиз гуруҳда 18,2%га ортди. Эпилепсиянинг ривожланишига холинергик медиация етишмовчилиги мембрананинг гиперполяризацияланишига сабаб бўлади.

9. БЦФ беморларқон зардобиди ва ОМСда тиреотроп гормон миқдори пасайган. ТТГ танқислиги миё эволюциясини секинлаштиради ва унинг цитоархитектоникасини бузади. Бу СЭли БЦФ бўлган беморларда ОМСда ТТГ танқислигини тасдиқлайди: қўшалок гемиплегия, спастик диплегия ва гиперкинетик шаклларда меъёрдан 1,6; 1,7; 1,65 ва 1,9 марта пасайган, мос равишда. ТТГнинг пасайиши атоник-астатик шакли бўлган беморларда 1,2 марта деб белгиланди. ТТГ танқислиги ҳужайрада молекуляр тузилишнинг ўзгаришларига олиб келиб, эпилептик тутқаноқнинг юзага келишида нейромедиатор бошқарув бузилиши сабаблардан бири бўлиши мумкин.

10. СЭ ривожланишининг асосий сабаби – бош миёда ионли гомеостазасининг бузилиши бўлиб ҳисобланади. Қон зардобиди кальций, фосфор, магний ва калий миқдори қон зардобиди, айниқса ОМСда ( $P < 0,01$ ) ўта пасайган. БЦФ беморларда ОМС биокимёвий параметрларининг дисбаланси СЭ шаклланишининг патогенетик асоси бўлиб, жараённинг оғирлашиш сабабини кўрсатади.

11. Иккала тадқиқ этилаётган биологик муҳитда ҳам БЦФда яллиғланиш ( $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$ ) ва яллиғланишга қарши ( $IL-10$ ) цитокинлар ошганда ( $P < 0,01$ ), айниқса иккала патология қўшилганда миё биокимёси «поғонали» ўзгаради. Патологик жараён асосида яллиғланиш цитокини миқдори ошиши ётади, айниқса касалликнинг талвасали шаклида кўпроқ кузатилади.

12. Тадқиқотнинг асосий масаласи махсус ишлаб чиқилган шкала бўйича касалликнинг оғирлик даражасини объектив ва хатосиз баҳолаш имконини беради (иловага қаранг). Унга клиник-неврологик мезонлар киритилиб муайян балл белгиланди. Мезонга кўра бошланғич ва натижа баллари таққосланиб, даволаш самарадорлигини белгилаш мумкин. Шкала валидизацияси уни қўллашнинг самарадорлигини кўрсатди, қўшимча лаборатория-инструментал текширишни талаб этмайди.

13. БЦФда СЭни даволашда авваламбор вальпротларни буюриш керак. Эпилепсия чуқурлашувида яллиғланишни ҳисобга олиб иммунмодуляторлар, стероид гормонлар ва сўрилтирувчи препаратлар тайинлаш лозим.

14. БЦФ беморларни комплекс даволашда мультимодал таъсирга эга бўлган Кортексин препарати самарали натижа кўрсатди: глутамат-кальцийли заҳарланишни йўкотади ва нейронларнинг тикланишига ёрдам беради. СЭда Кортексинни қўллаш натижасида беморларнинг умумий ҳолати 15,4%га яхшиланди. Эпилепсия хуружлари даволаш курсидан сўнг 1,4 марта, бир йилдан кейин 1,6 мартага камайганлиги исботланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ  
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**АРТЫКОВА МАВЛЮДА АБДУРАХМАНОВНА**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ДЕТСКОМ  
ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ**

**14.00.13 – Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2019**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.3.DSc/Tib199.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трех (узбекском, русском и английском(резюме)) языках и размещен на веб-сайте Научного совета ([www.timpe.uz](http://www.timpe.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

<b>Научный консультант:</b>	<b>Гафуров Бахтияр Гафурович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Садикова Гулчехра Кабуловна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Рахимбаева Гульнора Саттаровна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Заваденко Николай Николаевич</b> доктор медицинских наук, профессор (Россия)
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Казахстанский национальный медицинский университет (Алматы)</b>

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_ час. на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей. Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел/факс: (+998 97) 268-17-44, email: [info@timpe.uz](mailto:info@timpe.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института усовершенствования врачей (зарегистрирована за № \_\_\_\_). Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел/факс: (+998 97) 268-17-44).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2019 года).

**Х. А. Акилов**

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н. Н. Убайдуллаева**

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

**Г.С. Рахимбаева**

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), детский церебральный паралич (ДЦП) является ведущим среди болезней, приводящих к детской инвалидности, «...количество детей с ограничением жизненных и социальных функций до 16 лет составляет около 10% населения Земного шара. Отмечен стабильный рост инвалидов вследствие ДЦП за последние 50 лет: в середине XXв. 0,4 случая на 1000 новорождённых, а в начале XXI в. - до 13-15 случаев, т.е. увеличение составило 35-37 раз. В настоящее время всё чаще регистрируются формы ДЦП, осложнённые симптоматической эпилепсией (СЭ), которые усугубляют болезнь. Частота встречаемости СЭ составляет 18-80%»<sup>1</sup>.

В мире проводятся целенаправленные исследования по раннему выявлению заболевания, частоты, риска и патогенетических причин развития СЭ; определению роли эпилептического процесса в психическом развитии и интеллектуальных функциях больных ДЦП; связь между клиническими формами и морфологическими изменениями, сыворотки крови и спинно-мозговой жидкости (СМЖ); выявлению нейроморфологических, биохимических и иммунологических маркёров сочетания этих патологий; установлению нейромедиаторного баланса развития судорог; выявлению корковых и подкорковых глиальных образований; разработке схемы качественного амбулаторно-стационарного лечения и реабилитации больных; снижению осложнений; системному подходу к профилактике заболевания; осуществлению широкомасштабных комплексных мероприятий, направленных на улучшения качества жизни детей.

В настоящее время в здравоохранении Узбекистана осуществляется комплекс мер по раннему выявлению перинатальной патологии нервной системы у детей и снижению частоты осложнений. В этом направлении для совершенствования системы оказания медицинской помощи и улучшения качества диагностики требуются научно-обоснованные результаты. В стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 г.г. определены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи детскому населению для обеспечения их полноценной жизнедеятельности. В соответствии с этим выявление клинико-диагностических критериев и разработка современных методов лечения эпилептического процесса при ДЦП являются актуальными направлениями научных исследований. Адекватная реабилитация и социальная адаптация этих больных в значительной степени зависят от своевременной диагностики и комплексного лечения всех имеющихся нарушений.

Настоящая диссертационная работа направлена на решение задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от

---

<sup>1</sup> WorldHealthOrganizationwebsite, Geneva: WorldHealthOrganization. Available from URL: <http://who.int/whr/2014/en/statistics.htm>.

7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями правительства №ПП-071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», № ПП-2221 от 1 августа 2014 года «О государственной программе по охране здоровья матерей, детей и подростков в Республике Узбекистан на 2014-2018 годы»<sup>2</sup>, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации**<sup>3</sup>. Научные исследования патогенеза, диагностики и лечения эпилептического процесса при ДЦП проводятся в ведущих медицинских научных центрах и высших учебных заведениях многих стран мира, в том числе Center for Fetal Diagnosis and Treatment, Children’s Hospital of Philadelphia and the University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania (США); University of Sheffield (Великобритания); Bonn University (Германия); Center for Epilepsy at the Motol University (Чехия); University of Washington (США); Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg (Швеция); Martinos center for biomedical imaging (США); Harvard medical school (США); Neurospin research center (Франция); Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева (Россия), Детском психоневрологическом научно-практическом центре (Россия); Ташкентском институте усовершенствования врачей (Узбекистан).

В настоящее время ведутся научные исследования по определению механизмов развития эпилептического процесса, ранней диагностике, оптимизации методов лечения и профилактики ДЦП. Установлено, что наряду с непосредственным поражением моторной зоны коры головного мозга, подкорковых образований и пирамидного тракта (Center for Fetal Diagnosis and Treatment, Children’s Hospital of Philadelphia and the University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, США), большое значение имеет перивентрикулярная лейкомаляция – появление очагов некроза белого вещества головного мозга вокруг боковых желудочков (Center for Epilepsy at the Motol University, Чехия). Определено состояние антиэндотоксинного иммунного статуса при различных клинических формах ДЦП (University of Sheffield, Великобритания); разработаны методы ранней пренатальной диагностики церебрального паралича (Институт мозга

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони.

<sup>3</sup> Обзор международных исследований по теме диссертации проведен на основании: [www.pediatrics.kz](http://www.pediatrics.kz); <https://www.aans.org/>; <https://www.chop.edu/centers-programs/center-fetal-diagnosis-and-treatment>; <https://www.university-directory.eu/United-States-USA/Childrens-Hospital-of-Philadelphia-and-the-University-of-Pennsylvanias-School-of-Medicine--Research-Institute.html>; <https://www.gradschools.com/programs/neuroscience>; <http://www.unifesp.br>; <https://www.nsi.ru/>; <http://www.almazovcentre.ru>; <http://neuro.uz> и других сайтов.

человека им. Н.П. Бехтерева, Россия); выявлены различные генетические маркёры в развитии ДЦП (Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Швеция); изучены особенности биоэлектрической активности головного мозга при ДЦП и выявлены глубокие когнитивные нарушения при осложнениях эпилепсией (University of Sheffield, Великобритания).

Полученные результаты ставят новые вопросы и требуют продолжения исследований. По-прежнему, в центре внимания остаются вопросы оптимизации диагностики пренатальной патологии; определения частоты развития и причин, приводящих ДЦП; роли эпилептического процесса в психическом развитии и интеллектуальных функциях больных ДЦП; патогенетических особенностей развития эпилепсии; установления нейроморфологических корреляционных связей между различными клиническими формами ДЦП и эпилепсии, генетических маркёров тяжёлых форм ДЦП и СЭ и многие др.

**Степень изученности проблемы.** Большая распространённость ДЦП в индустриальных странах стала важной проблемой детской неврологии. Методы нейровизуализации (МРТ, КТ) позволили уточнить патоморфологические нарушения ЦНС у больных ДЦП при жизни, что было возможным только при аутопсии (Bazilevich C.N., Odinak M.M, 2008; Andres P., Xavier S., 2014; Zheng X.N. et al., 2014; Sieger tR.J., 2015). В развитии эпилептических пароксизмов важную роль играет онтогенетическое недоразвитие экстрапирамидальных структур головного мозга (Алиханов А.А., Рыжков Б.Н., 2010; Икрамов А.И., 2013).

Перивентрикулярная лейкомаляция, корковая дисплазия и другие врожденные аномалии развития головного мозга являются основой развития эпилепсии (Deng W., 2012; Le Bihan D, 2012; Wolfgang G et al., 2014). Но основные причины формирования СЭ, а также морфологические нарушения структуры головного мозга окончательно ещё не уточнены (Белоусова Е.Д., 2012; Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2014; Литовченко Т.А., 2015; Батышева Т.Т., 2016; Омельченко Н.Н., 2017). Анализ результатов нейровизуализации далеко не всегда позволяет однозначно определить патологический механизм развития эпилепсии, особенно на ранних стадиях.

Проведены исследования частоты встречаемости, характера судорожных припадков при различных формах ДЦП, диагностики, патогенеза, прогноза и лечения СЭ (Семёнова К.А., 2009; Евтушенко С.К., 2012; Заваденко Н.Н., Немкова С.А., 2016; Садыкова Г.К., 2016), иммунного статуса, наследственной предрасположенности и генетической особенности (Aronson E., Stevenson S.B., 2012; Houwink M., Kits A., 2012; Novak I., Morgan C. et al., 2017).

Изучение структурных и микроструктурных нарушений головного мозга, лежащих в основе формирования СЭ при ДЦП возможно только после разработки оптимального комплекса диагностических методов. Анализ публикаций показал, что неблагоприятные исходы лечения заболевания в значительной степени связаны с его поздним выявлением. Это требует дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения СЭ при ДЦП.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей «Новые технологии охраны здоровья матери и ребёнка с учётом региональных особенностей Узбекистана» (2012-2016гг.).

**Цель исследования:** изучить клинико-диагностические особенности эпилепсии и эпилептических приступов при ДЦП, разработать принципы прогнозирования и лечения.

**Задачи исследования:**

изучить особенности, частоту и характер СЭ в зависимости от клинической формы ДЦП;

определить основные критерии (в баллах) оценки степени тяжести ДЦП у больных;

оценить роль эпилептического процесса в психическом развитии и интеллектуальных функциях больных ДЦП;

выполнить динамическое электроэнцефалографическое обследование (ЭЭГ) у больных ДЦП для выявления электрофизиологических маркеров эпилепсии;

определить клинико-нейровизуализационную корреляцию у больных ДЦП с СЭ;

установить особенности нейроморфологических, биохимических и иммунологических изменений у больных ДЦП с СЭ;

по результатам исследований разработать оптимальный и дифференцированный алгоритм лечения и профилактики СЭ на фоне ДЦП;

**Объект исследования.** Обследовано 308 детей в возрасте 1-16 лет с диагнозом ДЦП, проходивших лечение в Бухарской областной детской психоневрологической больнице.

**Предмет исследования:** сыворотка венозной крови, спинно-мозговая жидкость (СМЖ), головной мозг.

**Методы исследований.** В исследовании применяли клинико-инструментальные, анамнестические, генеалогические, нейрофункциональные, биохимические, морфологические и статистические методы.

**Научная новизна исследования:**

у детей с ДЦП, в зависимости от наличия и отсутствия СЭ, впервые выявлены структурно-морфологические различия в головном мозге - расширение субарахноидального пространства, аномалии развития головного мозга;

впервые определены генетические признаки ДЦП: фенотип Нр2-2 является фактором риска развития тяжелых форм - двойной гемиплегии и атонически-астатической формы;

впервые установлено, что у детей с различными формами ДЦП, особенно, с СЭ, интенсифицируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), повышается уровень малонового диальдегида (МДА), выраженность которых зависит от формы церебрального паралича, фенотипа гаптоглобина;

показано, что при снижении содержания ацетилхолиновой медиации нарушается нейромедиаторный баланс в мозге, что и запускает развитие СЭ при ДЦП;

впервые исследованы показатели ионного гомеостаза в сыворотке крови и СМЖ больных ДЦП и с СЭ. Содержание электролитов в сыворотке крови имеет тенденцию к снижению, в СМЖ это снижение более выраженное;

степень дефицита основных нейромедиаторов коррелировала с тяжестью ДЦП и СЭ;

показано, что повышение содержания провоспалительных (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в обеих средах, особенно выражено у детей с СЭ при ДЦП, что подтверждает прогрессирование патологических процессов в мозгу;

впервые изучены морфометрические особенности структуры головного мозга на аутопсивном материале, образование глиального рубца в коре и подкорке, что указывает на определенное значение глии в формировании эпилептических очагов.

#### **Практические результаты исследования:**

установлена взаимосвязь развития и частоты эпилептических припадков между ДЦП и материнскими факторами: нарушение состояния здоровья матери, отягощённый акушерский анамнез и наследственная предрасположенность ребёнка к возникновению фебрильных судорог с дальнейшей их трансформацией в СЭ;

выявлена тесная взаимосвязь степени задержки психомоторного развития (ЗПМР) детей с ДЦП с частотой генерализованных форм эпилептических припадков;

одним из эффективных методов определения когнитивного развития следует рассматривать психоневрологическое тестирование;

препаратами выбора при лечении эпилепсии на фоне ДЦП следует считать вальпроаты, а также целесообразно добавлять иммуномодуляторы, рассасывающие препараты и стероидные гормоны;

применение предложенной шкалы оценки критериев до и после терапии позволяет определить эффективность лечения и, при необходимости, скорректировать его.

**Достоверность результатов исследования** объясняется использованными подходами и методами, соответствием теоретических данных с полученными результатами, правильностью исследований с точки зрения методологии их ведения, достаточным количеством пациентов, обработкой результатов исследования методом статистического анализа, а также, сопоставлением результатов с зарубежными и отечественными данными, подтверждением выводов и полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследований.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что положения, выводы и предложения соискателя существенно дополняют знания по диагностике, клинико-неврологическим особенностям, комплексному лечению эпилепсии при ДЦП. Фенотип Нр2-2 гаптоглобина

является фактором риска развития тяжелых форм ДЦП: двойной гемиплегии и атонически-астатической формы; у детей с различными формами ДЦП и, особенно, с СЭ, интенсифицируется ПОЛ: повышается уровень МДА с выраженностью, зависящей от формы церебрального паралича, фенотипа Нр; при снижении ацетилхолиновой медиации нарушается нейромедиаторный баланс в мозге, что и запускает развитие СЭ при ДЦП; содержание электролитов в сыворотке крови имеет тенденцию к снижению, в СМЖ это снижение более выраженное; степень дефицита основных нейромедиаторов коррелировала с тяжестью ДЦП и СЭ; повышение содержания провоспалительных (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в обеих средах, особенно выражено у детей с СЭ при ДЦП. Это указывает на прогрессирование патологических процессов в мозгу, и, соответственно на новые патогенетические аспекты данного заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в установлении тесной взаимосвязи степени ЗПМР детей с ДЦП с частотой генерализованных форм эпилептических приступов. Одним из эффективных методов определения когнитивного развития следует рассматривать психоневрологическое тестирование; препаратами выбора при лечении эпилепсии на фоне ДЦП следует считать вальпроаты, целесообразно добавить иммуномодуляторы, рассасывающие препараты и стероидные гормоны. Применение предложенной шкалы оценки критериев до и после терапии позволяет определить эффективность лечения и, при необходимости, скорректировать его, основное достоинство шкалы - точная (в баллах) оценка степени тяжести ДЦП без дополнительных методов исследования.

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

методические рекомендации «Новые подходы к диагностике и лечению эпилепсии при детском церебральном параличе» (Заключение МЗ №8Н - Р/31 от 27 февраля 2017 года). С их помощью болезнь диагностируют на ранних этапах, выявляют группу риска, улучшают эффективность профилактики и лечения основного заболевания и осложнений;

методические рекомендации «Морфологические особенности головного мозга у больных детским церебральным параличом осложнённым эпилепсией» (Заключение МЗ №8м/87 от 25 сентября 2012 года). На их основе выявляют патогенетические механизмы развития эпилептического очага при различных клинических формах ДЦП;

результаты исследований внедрены в отделении неврологии Бухарского областного детского многопрофильного центра, в детском отделении Бухарского областного психоневрологического диспансера (Заключение МЗ №8Н-д/10 от 06 марта 2017г.). Результаты внедрения повышают качество диагностики и лечения, снижают частоты приступов эпилепсии при ДЦП в 1,6 раза, улучшают общее состояние больных на 15,4%, тем самым, обеспечивают социальную адаптацию. Это позволяет снизить затраты стационара, частоту детской инвалидности и улучшить качество их жизни.

**Апробация научных результатов.** Результаты исследования были обсуждены на 4-х международных и 8-ми республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность научных результатов.** По теме диссертации представлены 37 публикации, в том числе 19 статей в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, 16 из них республиканских и 3 - в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Состоит из введения, 7 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертация составляет 200 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Современные взгляды на клинко-патогенетические особенности эпилепсии у детей с церебральным параличом»** диссертации представлен обзор современных и отечественных публикаций по теме диссертации. Обсуждены клинические формы, этиопатогенетические особенности, методы комплексной диагностики и лечения больных ДЦП, осложненных СЭ. В соответствии с этим определен круг вопросов, требующих детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость разработки данной темы.

Во второй главе **«Клиническая характеристика материалов и методов исследования»** диссертации приведены сведения о больных и методы исследования. Под наблюдением находились 308 детей в возрасте от 1-16 лет. Выполнено ретроспективное исследование для прогнозирования риска развития СЭ и оказания специализированной квалифицированной медицинской помощи детям: анализ истории болезни всех пациентов с диагнозом ДЦП, опрос их матерей по специальным анкетам, анализ влияния различных перинатальных и интранатальных факторов на формирование СЭ у детей. Учитывали данные анамнеза заболевания: течение беременности, сопутствующие заболевания, вредные привычки, историю родов, интранатальные патологии и доношенность ребёнка. Далее мы определили основные факторы прогнозирования риска развития эпилепсии у больных ДЦП. Изучали психомоторное развитие ребёнка, особенности формирования патологических установок и контрактур, стереотип ходьбы, проводимую терапию и её эффективность. Анамнез собирали у родителей больного и дополняли данными медицинской документации (жалобы родителей,

осмотры специалистами, результаты проводимых ранее инструментальных и лабораторных исследований). Выполняли клинико-неврологическое обследование, в том числе исследование функции черепно-мозговой иннервации, пирамидной, экстрапирамидной, чувствительной и мышечной систем, наличие фебрильных судорог и эпилепсии, наличие патологических рефлексов, интеллектуальное развитие больных.

В исследование были включены 308 детей, из них 176 (57,1%) мальчиков и 132 (42,9%) девочек. Все дети были разделены на 4 возрастные группы, с учётом их физиологических особенностей: 1-3 года, 3- 6, 7-11, 12-16 лет. В зависимости от наличия или отсутствия судорог детей разделили на 2 группы:

- 1) основная группа - 114 детей с ДЦП с судорогами, т.е. с СЭ.
- 2) группа сравнения - 194 детей с ДЦП без судорог, т.е. без СЭ.

Традиционные методы клинической диагностики, являясь качественными, не позволяют количественно оценить эффект проводимой терапии, определить полную картину степени выраженности неврологических нарушений. Но есть удобный и эффективный подход - оценка на основе клинических критериев, измеряемых в баллах. Такая шкала позволяет количественно оценить качественные изменения состояния больных. Этот метод сегодня широко применяется в разных отраслях клинической медицины (акушерство, травматология, реаниматология, психиатрия), в том числе и в неврологии. Эти шкалы позволяют оценивать уровень физиологического состояния, у которого есть максимум (например, шкала Апгар оценки уровня развития новорождённого), другие - оценивают уровень развития и тяжести патологии. Мы попытались разработать и применять в практике клиническую балльную шкалу, по которой можно количественно оценивать степень тяжести и её динамику у больных ДЦП.

Больным ДЦП характерна своеобразная аномалия психического развития, обусловленная ранним органическим поражением головного мозга. Одним из методов определения развития являются тест-стандартные прогрессивные матрицы Равена (SPM), с помощью которых дифференцируют испытуемых по уровню интеллектуального развития. В них 60 заданий распределены по пяти сериям (12 задач в каждой). Задачи теста упорядочены по возрастанию трудности их решения, т.е. каждая последующая задача сложнее предыдущей. Результат теста - общее количество правильно решённых заданий. Высокие показатели выявляют тех, кто точнее определяет логические закономерности в построении упорядоченного ряда графических объектов, имеющих ограниченное количество признаков. Тестирование не ограничивается временем, чтобы не дискриминировать испытуемых с «медленным стилем мышления».

Электронеурофизиологические методы, ведущие в диагностике эпилепсии. Они позволяют подтвердить именно эпилептический характер пароксизмов и установить локализацию эпилептического очага. Функциональное состояние и зрелость мозговых структур изучают по биоэлектрической активности нервной ткани, определяемой по данным

электроэнцефалографии (ЭЭГ). ЭЭГ с провоцирующими пробами, компьютерный анализ ЭЭГ с пространственной локализацией очага патологической активности и ЭЭГ-видеомониторинг представляют наиболее широко используемые неинвазивные методы исследования.

Всем детям выполняли рутинную ЭЭГ. Исследования проводили на энцефалографах «Энцефалан 131-03» (Россия), «Мицар» с международной системой наложения чашечковых электродов «10-20» и скоростью развёртки 30 мм/сек. Данные ЭЭГ изучали в моно- и биполярных отведениях. Применяли функциональные пробы (фотостимуляция с частотой 2-50 Гц). Оценивали ЭЭГ, свободные от артефактов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – первый метод обследования больных ДЦП с СЭ или без неё. По рекомендациям ILAE, детей с тяжёлыми или труднокурабельными (фармакорезистентными) припадками, обязательно обследуют методом МРТ, даже если КТ головного мозга в норме.

У 94 больных с диагнозом ДЦП и СЭ и 100 больных с ДЦП без эпилепсии проведено МРТ-исследование на томографе GEOvation (USA) с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла. Исследовали: традиционную МРТ (T1- и T2-взвешенные изображения) с использованием импульсных последовательностей (ИП) спинного эха, а также применение ИП инверсия-восстановление - TIRM, градиентного эха - (GRE). Изучали три взаимоперпендикулярные проекции – аксиальную, фронтальную и сагиттальную, используя стандартный аксиальный обзорный дебул с базовым орбито-меатальным срезом.

Цитологическое исследование СМЖ проводили на пробах (3-4 мл) по методике С. Г. Марданлы, Ю. В. Первушина, В. Н. Иванова. В ходе лечения детскими нейрохирургами по методике, разработанной кафедрой детской неврологии Самаркандского медицинского Института. Перед введением кислорода эндолюмбально извлечена СМЖ и использована в исследованиях.

Лабораторные биохимические методы исследования. Фенотипы Нр и его уровень определяли с помощью наборов UNIMATE 3 НАРТ (Россия). Типировали Нр в сыворотке крови методом дискэлектрофореза в ПААГ по методу Devis в модификации Н. А. Осинной. Метод основан на различии электрофоретической подвижности Нр-Нб - комплекса и свободного гемоглобина.

Содержание МДА в плазме крови определяли по методу Л. И. Андреева и соавт. Он основан на взаимодействии тиобарбитуровой кислоты с МДА, образующийся при переокислении ненасыщенных жирных кислот, которые имеют 2-3 диеновые связи. Уровень МДА измеряли при длине волны 535 нм на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, рассчитывали с учетом молярной экстинкции МДА, равной 1,56-106 моль см<sup>-1</sup> и выражали в н/моль МДА/мг белка.

Активность холинэстеразы в сыворотке крови определяли с помощью наборов UNIMATE 3 НАРТ (Россия) колориметрическим методом с субстратом ацетилхолина хлорида и индикатором - феноловым красным.

Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) и электролитов: кальция (Ca), магния (Mg), калия (K), фосфора (Ph) в сыворотке крови и СМЖ определяли в лаборатории VITROS DIAGNOSTICS на современном высокотехнологичном оборудовании компании Orto Clinical Diagnostics Johnson & Johnson (США).

Концентрацию цитокинов: ИЛ-10, ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$  определяли методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов ООО «Цитокин» (СПб.).

Морфологические и морфометрические исследования головного мозга выполняли в Республиканском патологоанатомическом Центре МЗ РУз. Изучали аутопсию 33-х детей, умерших с диагнозом ДЦП: 18 из них - с эпилепсией. Исследовали состояние полушарий, их симметричность, состояние поверхности и извилин, их симметричность и количество. Оценивали состояние подкорковых отделов и желудочков, состояние мозжечка и продолговатого мозга. Мозг препарировали по методу Шора. Из каждого полушария, подкорковых отделов отбирали кусочки размером 1,5×1,5 см, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином-эозином по методу Ниссля на кислые мукополисахариды и импрегировали серебром для глиальных клеток и нервных волокон. Пробы для морфометрических исследований отбирали из симметричных участков височной доли обоих полушарий головного мозга и из передней гипоталамической области. Серийные срезы толщиной 8-10 мкм ориентировали во фронтальной проекции. Определяли толщину слоёв коры, длину и ширину нейронов по слоям, плотность нейронов и нейроглий на площади среза в 1 мм<sup>2</sup>.

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

В третьей главе «**Особенности различных клинических форм ДЦП с симптоматической эпилепсией**» диссертации описаны особенности, частота и характер СЭ в зависимости от клинической формы ДЦП, нейропсихологическая характеристика больных, клиничко-анамнестические факторы риска развития СЭ при ДЦП.

Мы проанализировали статистические данные МЗ РУз о частоте встречаемости ДЦП у детей в возрасте 1-14 лет. В 2004-2016 гг. в Бухарской областной детской психоневрологической больнице мы обследовали 308 детей с ДЦП различных клинических форм. В каждом конкретном случае клиническая форма была уточнена по классификации К. А. Семеновой, соответствующей стандартам диагностики и лечения по детской неврологии МКБ. Наиболее встречаемой формой ДЦП оказалась спастическая диплегия -

у 109 детей, гемиплегическая форма выявлена у 77, двойная гемиплегия - у 59, атонически-астатическая – у 33 и гиперкинетическая - у 30 детей. Считается, что развитию ДЦП больше подвержены лица мужского пола, в нашем исследовании различия в показателях были значительными: мальчиков было 176 чел. (57,1%), девочек – 132 (42,9%).

Мы изучали также различные клинические формы церебрального паралича в зависимости от возраста и установили, что заболеванию более всего подвержены дети в 1-3 года, менее всего - в 12-16 лет. Самой распространённой формой церебрального паралича оказалась спастическая диплегия, которая выявлена у трети обследованных детей. Особенно часто она встречалась у 3-6 летних больных. Для данной формы характерен тетрапарез с резким преобладанием в ногах, вплоть до сочетания нижней спастической параплегии с верхним спастическим парапарезом. Второй по частоте встречаемости явилась гемиплегическая форма ДЦП. Её мы установили у четверти обследованных, и чаще всего – в возрасте 3-6 лет: в 1,3; 2,3 и 3,5 раза чаще, чем в группах 1-3; 7-11 и 12-16 лет, соответственно. Эта форма развивается при поражении одного из полушарий, чаще доминантного, на фоне гипоксически-ишемического поражения головного мозга на раннем этапе развития.

Двойная гемиплегия при ДЦП в основном встречалась в возрасте 1-6 лет: 83% от общего числа больных этой формой и в 5,8; 7,7 и 7,7 раза чаще, чем в других возрастных группах, соответственно. Атонически-астатическая форма максимально встречалась в самой младшей возрастной группе (1-3 года), а гиперкинетическая – у 3-6 летних детей. Присоединение СЭ утяжеляет течение и прогноз ДЦП и усугубляет уже имеющиеся нервно-психические нарушения. Эпилепсия при церебральном параличе наблюдалась у 114 (37%) детей; её отсутствие - у 194 (63%) детей. Возраст развития эпилепсии при ДЦП имеет важное прогностическое значение. При манифестации СЭ в первый год жизни чаще (чем в более поздний период) возникают приступы, речевые, когнитивные и психические нарушения, что усугубляет течение и лечение болезни.

Основными видами нарушений интеллектуального развития при ДЦП являются умственная отсталость различной степени тяжести и пограничные формы интеллектуальной недостаточности: более лёгкие, в значительной степени обратимые нарушения познавательной деятельности, задержка психического развития. Определение интеллектуального развития по тест-матрицам Равена (SPM) показало, что у больных с задержкой психомоторного развития (ЗПМР) интеллектуальный уровень был намного ниже нормы – в 1,2-2 раза, в зависимости от формы. Применение теста у 6-9-летних детей, для установления их интеллекта в зависимости от наличия и отсутствия СЭ выявило наиболее высокие оценки при отсутствии СЭ. При этом, наиболее выраженные и значимые различия по степени сохранности интеллектуальных функций оказались у больных гиперкинетической формой, спастической диплегией; наименее выраженные - при атонически-астатической, двойной гемиплегией и гемиплегической форме заболевания.

Таким образом, эпилепсия существенно замедляет развитие интеллектуальных функций. Проявления умственной отсталости (олигофрении) максимально выражены при наличии генерализованных эпилептических припадков.

Наши исследования показали, что определённая роль в возникновении ДЦП отводится нарушению нормального течения беременности в различные её сроки. В группе с СЭ оказалось больше недоношенных детей, чем в группе без СЭ. При этом недоношенность в целом по группе больных ДЦП доминирует. Некоторые эпидемиологические исследования показали зависимость развития ДЦП от возраста матери: наибольшее число рожениц были старше 30 лет.

В наших же исследованиях оказалось, что значительно большую роль играет раннее материнство (до 18 лет). Более старший возраст рожениц - независимый фактор риска ДЦП - не является значимым фактором риска для осложнения его СЭ. Мы сравнили значение перинатальных наследственных факторов и установили, что хронические экстрагенитальные заболевания матери, (ожирение, сахарный диабет), материнские факторы перинатального риска (приём лекарств во время беременности, стресс и психологический дискомфорт), а также наследственная отягощённость по эпилепсии очень часто влияет на развитие эпилепсии у детей с ДЦП.

В четвертой главе «**Нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики обследованных больных**» диссертации представлены результаты анализа особенностей ЭЭГ при ДЦП с симптоматической эпилепсией, МРТ-семиотика структурных изменений головного мозга при ДЦП с симптоматической эпилепсией и без неё.

Мы провели ЭЭГ-исследование у 162 пациентов с ДЦП: у 77 - с СЭ и у 85 - без неё. Визуальный анализ осуществляли по общепринятой методике с учётом возраста (Благосклонова Н. К.). Количественную оценку функционального состояния мозга у всех пациентов выводили по мощности спектра основных нейрофизиологических ритмов. В качестве критериев было выбрано 4 группы признаков: вариант нормы, умеренные изменения, выраженные изменения и грубые изменения (табл.1).

**Таблица 1**

**Диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга у детей ДЦП с наличием СЭ и без неё, (%)**

Группа	Больные ДЦП с СЭ (n=77)	Больные ДЦП без СЭ (n=85)	$\chi^2$	P
Норма	2 (2,6)	5 (5,9)	1,05	>0,05
Умеренная дезорганизация	3 (3,9)	18 (21,2)	10,69	<0,001
Выраженная дезорганизация	25 (32,5)	28 (32,9)	0,00	>0,05
Грубая дезорганизация	47 (61,0)	34 (40,0)	7,15	<0,01

Анализ диффузных изменений БЭА мозга показал, что у детей с ДЦП и СЭ грубых дезорганизованных изменений БЭА головного мозга было в 1,4 раза больше, чем в группе без СЭ, умеренных же изменений было в 6 раз больше в группе без СЭ. Частота выраженных общемозговых изменений в обеих группах была примерно одинаковой.

Таким образом, мы установили, что при ДЦП в целом, преобладают дезорганизованные изменения. Наиболее грубая дезорганизация оказалась характерной для больных ДЦП с СЭ, у большинства же детей без СЭ БЭА мозга была нормальной. Следующим критерием общей оценки ЭЭГ у больных ДЦП с наличием или отсутствием СЭ были локальные органические изменения БЭА головного мозга. Общая задержка созревания возрастного ритма, альфа-подобного ритма среди больных ДЦП с СЭ оказалась в 1,5 раза больше, чем без СЭ. Фокальная медленно-волновая активность без чёткой привязки к полушариям головного мозга была примерно одинаковой в обеих группах. Генерализованная фокальная активность, как и ожидалось, преобладала (более чем в 2 раза) при СЭ. И, наконец, межполушарная асимметрия в плане общей представленности биоритмов по амплитуде БЭА мозга выявлялась в обеих группах, периодически доминируя в каждом из полушарий. Т.е. динамика межполушарных различий оказалась такой же, что и при фокальной медленно-волновой активности.

Мы изучали БЭА головного мозга у здоровых детей (контроль) в 5-8 и 9-12 лет и у больных ДЦП с наличием или отсутствием СЭ с формами: двойной гемиплегии, спастической диплегии и гемиплегической. Мы ориентировались на автоматизированный спектральный анализ мощности основных ритмов ЭЭГ в диапазоне дельта-, тэта-, альфа-, а также, бета-1- и высокочастотном бета-2. Известно, спектральный анализ ЭЭГ – это пиковая резонансная характеристика основных ритмов ЭЭГ на основании быстрого преобразования ритмов спектральной мощности. При этом спектральная мощность различного диапазона биоритмов ЭЭГ измеряется в относительных единицах и зависит не только от максимальной амплитуды того или иного биоритма ЭЭГ, но и от длительности эпохи, в течение которой она анализируется. Мы изучили спектральную мощность в обоих полушариях в отрезке одной эпохи, т.е. 10 сек., в основном, в теменно-височных отведениях ЭЭГ. У здоровых детей установлена максимальная спектральная мощность альфа-ритма и незначительная мощность дельта- и тэта-колебаний.

Исследование структурных и микроструктурных изменений головного мозга проведено у 94 детей с ДЦП, осложнённой эпилепсией, и у 100 детей без пароксизмальных приступов в возрасте 2-16 лет. Дебют эпилептических приступов отмечался с момента рождения до 10 лет, средний возраст дебюта  $3,3 \pm 0,49$  года. Все выявленные изменения мы распределили в зависимости от их локализации в головном мозге; от изменения структуры полушарий мозга, патологии ликворных пространств, аномалии развития головного мозга и мозжечка. Такой анализ позволил выявить морфологические нарушения головного мозга у 165 (85%) больных ДЦП: с наличием СЭ у 89 (94,7%), без

СЭ - у 76 (76%) детей. Причем, несмотря на грубые инвалидизирующие повреждения, у 5 (5,3%) больных с СЭ и у 24 (24%) - без пароксизмальных судорог, патологические изменения на МРТ-исследовании не были выявлены. Общая неинформативность в группе составила 15%. Нейровизуализационная картина церебральной патологии отличалась выраженной индивидуальностью и разнообразием во всех клинических группах.

В пятой главе «**Биохимические механизмы развития эпилепсии при ДЦП**» диссертации приведены результаты исследования напряжённости иммунного ответа в условиях массивной антигенной стимуляции, что определяется повышением уровня цитокинов провоспалительной направленности у больных детей. Наиболее распространены три основных генетически детерминированных фенотипа Hр, которые определяются комбинацией двух аллельных генов Hр1 и Hр2: гомозиготные типы Hр1-1, Hр2-2 и гетерозиготный – Hр1-2. Кроме основных фенотипов гаптоглобина, описано более 20 его редких вариантов.

Мы пытались выяснить особенности течения различных клинических форм ДЦП без эпилепсии и осложнённых СЭ в зависимости от фенотипа гаптоглобина. Оказалось, что, по сравнению с контролем, у детей с ДЦП возрастает доля гомозиготных типов фенотипов Hр1-1 и Hр2-2, на фоне заметного снижения гетерозиготного Hр 2-1. Выраженность показателей зависела от формы ДЦП. При гемиплегии частота встречаемости фенотипов гаптоглобина 1-1, 2-1 и 2-2 не отличалась от нормы, а при двойной гемиплегии отмечено преобладание в сторону более поздней гомозиготной формы гаптоглобина: 27,3; 18,2 и 54,5%. Распределение Hр1-1, Hр2-1 и Hр2-2 у больных со спастической диплегией составило 20; 40 и 40%, гиперкинетической – 28,6; 57,1 и 14,3%, а с атонически-астатической формой ДЦП – 9,1; 27,3 и 63,6%, соответственно. Следовательно, фенотип Hр2-2 является фактором риска развития таких тяжёлых форм ДЦП, как двойная гемиплегия и атонически-астатическая форма. Фенотип Hр1-2 чаще выявляли при двойной гемиплегии и гиперкинетической форме. На наш взгляд, наличие Hр2-1 фенотипа у детей является благоприятным для формирования здорового поколения.

На патологию гаптоглобин реагирует изменением своей концентрации, поэтому его содержание может служить чувствительным тестом оценки физиологического состояния организма. Интересные результаты были получены при исследовании его содержания в сыворотке крови детей с различными формами ДЦП. (табл. 2).

Так, при всех формах ДЦП без СЭ оно повышалось на 54,4; 53,2; 43; 105,1 и 55,7%, соответственно при гемиплегии, двойной гемиплегии, спастической диплегии, при гиперкинетической и атонически-астатической формах ДЦП.

Таблица 2

**Содержание гаптоглобина (г/л) в сыворотке крови детей с различными формами ДЦП и симптоматической эпилепсией, М±m**

Группа	с СЭ	P	без СЭ	P1	P2
Здоровые дети, n=30	0,79±0,03				
Больные ДЦП, n=108	1,49±0,05	<0,001	1,29±0,04	<0,001	<0,001
Гемиплегическая, n=22	1,36±0,08	<0,001	1,22±0,05	<0,001	>0,05
Двойная гемиплегия, n=21	1,38±0,13	<0,001	1,21±0,04	<0,001	>0,05
Спастическ. диплегия, n=24	1,44±0,13	<0,001	1,13±0,03	<0,001	<0,001
Гиперкинетическая, n=20	1,80±0,11	<0,001	1,62±0,05	<0,001	>0,05
Атонически-астатичес., n=21	1,38±0,07	<0,001	1,23±0,03	<0,001	<0,001

У больных с СЭ уровень гаптоглобина ещё больше превышает норму: на 72,1; 74,7; 82,3; 127,8 и 74,7%, соответственно. Наибольшее повышение уровня гаптоглобина также было характерно для гиперкинетической формы ДЦП. Достоверное превышение уровня Нр у детей без СЭ отмечено только при спастической диплегии. Зависимости от возраста мы не выявили.

У всех детей значительно увеличивалось содержание МДА, в зависимости от формы ДЦП и наличия СЭ. В общей группе больных средний уровень МДА повышался на 43%, однако по формам ДЦП эти показатели отличались: при гемиплегии, двойной гемиплегии, спастической диплегии, при гиперкинетической и атонически-астатической формах они превышали норму на 51,5; 18,4; 18,4; 37,5; и 14,7%, соответственно. Следовательно, у детей с ДЦП интенсифицируется ПОЛ, более выражено при гемиплегической и гиперкинетической формах ДЦП.

Исследование показало, что в общей группе больных ДЦП активность холинэстеразы достоверно возрастала на 12,2% от нормы. Однако, в зависимости от формы ДЦП, выявлены различия: её активности несколько снижалась при гемиплегии и атонически-астатической форме, не изменялась - при двойной гемиплегии и достоверно возрастала на 27,7 и 53,8% при спастической диплегии и гиперкинетической формах ДЦП, соответственно. Активность холинэстеразы также зависела от фенотипа гаптоглобина. У детей с гемиплегией более выражено она снижалась при фенотипе Нр1-1, при Нр2-1 – сохранялась на более высоком уровне. При атонически-астатической форме ДЦП при Нр1-1 и Нр2-2 активность холинэстеразы более выражено угнеталась, а при Нр2-1 – превышала нормативные величины. При двойной гемиплегии активность фермента достоверно возрастала при Нр1-1.

Содержание ТТГ в сыворотке крови снижалось в зависимости от формы ДЦП и наличия СЭ. Наиболее выраженное снижение мы наблюдали у больных двойной гемиплегией и гиперкинетической формой - в 1,7 и 1,6 раза от нормы; при других формах ДЦП изменения были незначительными.

Во всех группах значимых изменений уровня кальция не выявлено. Лишь при СЭ он несколько повышался. Достоверно это проявлялось при атонически-астатической, спастической диплегии и гиперкинетической

форме ДЦП - в 1,2; 1,1 и 1,2 раза отпоказатели детей без СЭ. Превышение нормы установлено при атонически-астатической и спастической диплегии (в 1,2 раза) формах ДЦП. Уровень фосфора у детей с ДЦП неосложнённым СЭ, был ниже нормы. Более выражено снижение проявлялось при двойной гемиплегии и гиперкинетической форме ДЦП - в 1,2 и 1,3 раза, соответственно. При СЭ уровень фосфора в сыворотке крови достоверно возрастал при неосложнённом ДЦП в основном в группах с двойной гемиплегией и гиперкинетической форме. Лишь у больных гемиплегией мы наблюдали продолжающееся снижение уровня фосфора. Уровень магния в сыворотке крови в общей группе больных существенно не менялся. Лишь у пациентов с гемиплегией и осложнённым течением ДЦП он превышал норму в 1,5 и 1,4 раза, соответственно. Содержания калия при неосложнённом ДЦП был несколько ниже нормы у детей с атонически-атаксической форме и спастической диплегии. Наличие СЭ существенно не влияло на уровень калия.

Таким образом, содержание макроэлементов в сыворотке крови имеют лишь тенденцию к снижению, а в СМЖ – снижение было достоверным. На наш взгляд, выявленный дисбаланс биохимических параметров СМЖ детей с ДЦП, является патогенетической основой формирования эпилепсии при ДЦП.

Мы исследовали уровень провоспалительных (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в сыворотке периферической крови и СМЖ в трёх группах (по 20 чел. в каждой): с ДЦП, с СЭ на фоне ДЦП и контроль (норма). Установили, что содержание TNF $\alpha$  в сыворотке периферической крови у детей с ДЦП в 3 раза превышало норму. С при соединением эпилепсии содержание цитокина ещё более увеличивается, превышая нормативные величины в 4,1 раза (ДЦП без СЭ - в 1,3 раза). Уровень IL-10 в сыворотке крови также превышал контроль, особенно при наличии СЭ: в 2,3 и 3,4 раза соответственно без и с СЭ. В СМЖ также установлено его значительное повышение в 2,5 и 3,3 раза, соответственно.

Между нервной и иммунной системой существуют множественные связи, которые обеспечивают физиологическую иммунорегуляцию. Нейроиммунные взаимодействия связаны с выполнением одной общей функции – поддержание гомеостаза в организме, что предполагает наличие тесных взаимодействий. Исходя из вышеизложенного, больные ДЦП с осложнением и без него, представляют особую группу с сочетанным поражением нервной и иммунной систем. Пока ещё этиология заболевания остаётся неизученной, и нет ясности в вопросе, какие патогенные факторы и при каких условиях вызывают развитие эпилепсии при ДЦП.

В шестой главе **«Патоморфологическая характеристика головного мозга при ДЦП и ДЦП, осложнённым симптоматической эпилепсией»** диссертации представлены результаты патоморфологические и морфометрические особенности структур головного мозга при неосложнённом и осложнённом с СЭ ДЦП. Вскрытие мозга макроскопически показало разнообразные морфологические изменения (в скобках указаны

случаи с эпилептическими синдромами): в 2 (1) случаях - микроцефальный синдром, в 4 (2) - микрополигирия, в 3 (2) - гетеротопия, в 2 (2) – агирия, в 3 (2) – пахигирия, в 1 (1) - лизэнцефалия, в 3 (2) - порэнцефалия, в 5 (2) - дисгенезия и агенезия отдельных долей мозга, в 6 (3) - рубцовые изменения, в 4 (1) - утолщение и рубцевание мозговых оболочек. При эпилепсии на фоне указанных аномальных изменений в ткани мозга выявили острые патоморфологические поражения: кровоизлияние, разможнение нервной ткани, гиперемия и отёк, очаги свежего размягчения и воспаления. Мы установили также, что в отдельных случаях при ДЦП с микроцефальным синдромом объём всех отделов мозга симметрично уменьшен за счёт нарушения его роста: в среднем на 24% от нормы. Полушария большого мозга, особенно лобные доли, атрофичны, уменьшены в размерах, иногда асимметричны. На этом фоне в одном случае с СЭ отмечено массивное кровоизлияние в височной доле левого полушария.

Микроскопия показала мозговые глиальные рубцы, узкие извилины, неравномерной формы. В глубине мозга выявлена кистозная полость, разделенная на несколько отделений или пор (рубцовые поражения вследствие сосудистых нарушений мозга). В поверхностных слоях мозговой коры отмечено отсутствие нервных клеток, а в глубинных слоях - они были поражены атрофически и дистрофически; вокруг них наблюдалась пролиферация глиальных клеток и утолщение стенок сосудов. В этих зонах мягкая мозговая оболочка значительно утолщена и извилиста, под ней ткань мозга была несколько разрыхлена, разжижена и отёчна. Кровеносный сосуд мягкой мозговой оболочки несколько расширен, его стенка значительно утолщена с периваскулярным отёком. В мозговых бороздах нервные клетки располагались беспорядочно; на поверхности мозговой коры выявлены бесклеточные зоны.

Мы установили, что толщина всех слоёв коры центральной извилины лобной доли при двойной гемиплегической форме ДЦП без СЭ значительно тоньше, чем у детей, умерших от других причин (контроль): толщина V-го большого пирамидального слоя - в 2 раза, III среднего пирамидального слоя – в 1,8, а I, II, IV слоёв – в 1,5 раза. Но VI, самый внутренний полиморфно клеточный слой был толще контрольного на 50%. Показатели двойной гемиплегической формы ДЦП с СЭ несколько отличались от вышеуказанных данных. Мы выявили некоторое утолщение 3-х наружных слоёв коры, а толщина IV и V слоёв ещё больше истончалась. Такое изменение толщины слоёв коры лобной доли поражённого полушария головного мозга, несомненно, связано с её атрофическими поражениями вследствие ДЦП. Видимо, присоединение эпилепсии ещё более усугубляет процесс поражения и усиливает глиальное перерастание.

Плотность астроцитов в слоях коры при двойной гемиплегии в II, III и IV слоях коры повышалась на 30-40% от контроля. СЭ ещё более увеличивала этот показатель и, кроме того, развивалась гиперплазия микроглии. Такое утяжеление процесса указывает на усиление глиоза и атрофию нервных клеток, на что указывает снижение плотности нейронов в

слоях коры. На этом фоне развивается дефицит нейронов почти во всех слоях коры, особенно в полиморфно-клеточном слое - в 2 раза, внутреннем пирамидальном – в 1,5, внутреннем зернистом слое - в 1,7, в других слоях - в 1,3 раза.

Результаты морфометрического исследования головного мозга при некоторых формах ДЦП с СЭ и без неё показали наличие существенных отклонений от нормы толщины слоёв коры, плотности нейронов, астроцитов и астроцитарного индекса (особенно истончились пирамидально-клеточные слои коры). Это указывает на атрофию паренхиматозных элементов и на гиперплазию глиальных клеток ткани коры. При гиперкинетической форме значительные морфометрические отклонения мы установили в гипоталамусе: содержание нейронов снижалось в 2 раза, астроцитов – повышалось в 1,5 раза. Аналогично увеличивался астроцитарный индекс на фоне СЭ и без неё. Полученные результаты подтвердили тот факт, что при различных формах ДЦП в коре больших полушарий и в подкорковых зонах головного мозга развиваются атрофия, дегенерация и глиоз. При двойной гемиплегии эти нарушения были диффузными. При гемиплегической форме грубые изменения наблюдались в противоположной коре, а при гиперкинетической форме - в гипоталамусе и подкорковых ядрах. Эти данные имеют теоретическое и практическое значение.

Следует отметить, что КТ- и МРТ-исследования головного мозга больных ДЦП позволили выявить патологические изменения только в 50-75% случаев. Поэтому при изучении патогенеза СЭ и выбора оптимального комплексного лечения необходимо учитывать результаты гистологического и морфометрического исследования мозга умерших больных, позволяющие более полно представить механизмы возникновения эпилептических пароксизмов и нарушения двигательных функций при ДЦП.

В седьмой главе «**Динамика клинико-инструментальных параметров после проведённой терапии**» диссертации приведены принципы и правила терапии симптоматических эпилептических припадков при ДЦП, эффективность использования нейропротектора Кортексина в комплексном лечении. Лечение СЭ у детей представляет определённую сложность, особенно при ДЦП. Во-первых, это связано с многообразием клинических приступов и форм эпилепсии именно в детском возрасте, во-вторых, с возрастными ограничениями при назначении антиэпилептических препаратов (АЭП) и наличием когнитивных расстройств при ДЦП. Антиконвульсанты следует назначать, придерживаясь основных правил:

1) препарат выбирают в зависимости от его потенциальной токсичности и типа приступов; 2) лечение начинают с одного препарата, увеличивая его дозу до тех пор, пока приступы не прекратятся (с учётом суточной дозы препарата); 3) если препарат не позволяет контролировать приступы, его постепенно отменяют (по мере назначения другого препарата и увеличения его дозы).

Лечение проводили 114 детям с церебральным параличом и СЭ. АЭП подбирали с учётом формы заболевания. Применяли монотерапию базовыми

АЭП широкого спектра действия, начиная с минимальной дозы, затем постепенно повышая её до достижения терапевтического эффекта. Эффективность оценивали по степени купирования эпилептических приступов и результатам динамического контроля ЭЭГ.

Карбамазепин – базовый АЭП пролонгированного действия, снижающий разрядную активность нейронов за счёт блокады натриевых каналов и ослабления влияния глутамата. Он высокоэффективен при фокальных и генерализованных судорожных приступах. Начальная доза 15-30 мг/кг/сут с постепенным наращиванием 1-2 раза в день. Полное прекращение или уменьшение приступов наступило у 89% больных. Более целесообразно применять после 4 лет, так как он токсичен. Это ограничивает его использование в детской практики.

Альтернативой служил окскарбазепин – нетоксичный аналог карбамазепина. Мы применяли его у 28 больных после 1 года жизни при фокальных приступах в дозе 8 мг/кг/сут с медленным увеличением. При ДЦП с СЭ его применяли у детей 2-4 года в дозе 20-35 мг/кг/сут (макс. доза - 85) после 4 лет - 20-45 мг/кг/сут 2 раза в день. Но эффективность окскарбазепина составила 65%, т.е. в 1,3 раза меньше чем карбамазепина.

Если определить тип припадков и форму эпилепсии оказалось невозможным, то первоочередным выбором были соли вальпроевой кислоты. Их можно применять без риска неблагоприятного воздействия на те, или иные виды припадков, но особенно высокоэффективными они оказались при генерализованных судорожных припадках. В качестве такого средства мы выбрали депакин. В данном случае следует особо подчеркнуть, что высокая частота бульбарных расстройств у детей с ДЦП представляет серьёзную проблему в случае применения таблетированных и капсулированных форм АЭП. Депакин (хроносфера, сироп) и ковулекс (капли) успешно решают этот сложный момент. Из-за хорошей переносимости и безопасности эти препараты применяли чаще всего – в 82 случаях: депакин – 5,7%, и конвулекс (капли). Последний принимали дети младшего возраста. Депакин энтерик назначали в/в вводили в 6-ти, несколько сложных случаях с успешным эффектом. Депакин хроносфера оказывает пролонгированного действие был удобен для применения 1 раз в день. Средняя доза 15-30 мг/кг/сут с увеличением до 60 мг/кг/сут. В 3-х (3,6%) случаях отмечали фармако-резистентность к препарату. Эффективность препарата заключалась в полном прекращении приступов – у 14 (17,1%), снижением их числа – у 65 (79,3%) больных, что составило 96%.

Этосуксимид применяли только в исключительных случаях, т.е. при абсансах, и миоклонико-астатических малых припадках. Стартовая доза 10-15 мг/кг/сут, её постепенно повышали по 5-10 мг/кг еженедельно. Терапевтический эффект достигался при 20-40 мг/кг/сут. Его побочные эффекты и противопоказания (особенно органические поражения головного мозга) ограничивали его назначение при ДЦП. Эффективность препарата составила 62%.

В качестве метаболической терапии 75 детям с ДЦП (32 чел.) и в сочетании с СЭ (43 чел.) назначали L-карнитин (препарат Элькар). Он улучшает белковый и жировой обмены усиливает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокилот и анаэробный гликолиз. Особенно это было необходимо пациентам с пароксизмальными судорогами, принимающим вальпроаты и имеющим признаки карнитиновой недостаточности. Им периодически назначали курсы L-карнитина в дозах 20-100 мг/кг/сут. Препарат положительно повлиял на физическое и психомоторное развитие детей. У всех 75 детей улучшилось общее состояние, появилась положительная неврологическая динамика. Эффективность АЭП у детей с церебральным параличом зависела от формы заболевания и достигла 85-87%. Контроль над приступами при спастической диплегии достигнуто у 72,4%, а при гемиплегической форме - у 85% детей (табл. 3).

**Таблица 3**

**Эффективность традиционных противосудорожных препаратов при лечении различных клинических форм ДЦП, (%)**

Клиническая форма ДЦП	Кол-во	Фарматерапевт. эффективность	Фарматерапевт. неэффектив-ть	$\chi^2$	P
Гемиплегическая	34	29 (85,3)	5 (14,7)	33,88	0,000
Двойная гемиплегия	36	22 (61,1)	14 (38,9)	3,56	0,059
Спастичес. диплегия	29	21 (72,4)	8 (27,6)	11,66	0,001
Атонически-астатич.	7	5 (71,4)	2 (28,6)	2,57	0,109
Гиперкинетическая	8	5 (62,5)	3 (37,5)	1,00	0,317
Всего	114	82 (71,9)	32 (28,0)	43,86	0,000

При СЭ проводили комплексную и антиэпилептическую терапию. Но её недостаточная эффективность и побочные действия заставили обратиться к ноотропным препаратам многоплановым воздействием и выраженным модулирующим влиянием. Мы выбрали Кортексин (табл. 4).

**Таблица 4**

**Результаты лечения больных ДЦП с СЭ различной давностью эпилептических приступов, (%)**

Длит-ность эпилепсии, год	Вид лечения	Динамика неврологическ. статуса			
		улучшение	без изменения	ухудшение	
Менее 1	Традиц. терапия	6 (85,7)	1 (14,3)	-	-
	С добав. кортексина	5 (100)	-	-	-
1-3	Традиц. терапия	8 (66,7)	3 (25,0)	1	8,3
	С добав. кортексина	12 (85,7)	2 (14,3)	-	-
3-5	Традиц. терапия	6 (60,0)	3 (30,0)	1	10,0
	С добав. кортексина	10 (83,3)	2 (16,7)	-	-
Более 5	Традиц. терапия	13 (65,0)	6 (30,0)	1	5,0
	С добав. кортексина	6 (75)	1 (12,5)	1	12,5
Итого	Традиц. терапия	33 (67,3)	13 (26,4)	3	6,1
	С добав. кортексина	33 (84,6)	5 (12,8)	1	2,6

Кортексин (лиофилизированный порошок во флаконах по 10 мг) вводили в/м (1 раз в день): детям с массой тела менее 20 кг - по 0,5 мг/кг, с массой более 20 кг - 10 мг на 1 инъекцию. Курс лечения составил 10-15 дней. При необходимости терапию повторяли через 3-6 мес. Эффективность Кортексина определяли в зависимости от типа эпилептических припадков, их частоты, анамнеза и длительности заболевания, неврологического статуса. Выводы основывали на показателях клинического и ЭЭГ-исследований после лечения больных традиционной терапией и Кортексином. Анализ показал самые лучшие результаты лечения в группе, принимающей Кортексин. Особенно отличный результат был получен у больных с давностью судорог менее 1 года, хорошие результаты - при давности эпилептических припадков 1-3 года. При традиционной терапии эффект оказался в 1,3 раза ниже. Даже при 5-летней давности заболевания Кортексин оказывал большую эффективность, чем традиционная терапия. Таким образом, почти у половины пациентов Кортексин почти полностью нормализовал ЭЭГ за счёт улучшения частотно-амплитудных характеристик основных ритмов, исчезновения очаговой патологической активности. Целесообразно проводить курсы лечения Кортексином не реже 2 раз в год, что снижает вероятность рецидива эпилептической активности и позволяет избежать увеличения дозы антиконвульсантов. Таких результатов невозможно добиться при лечении эпилепсии традиционными средствами. Важно отметить, что при приёме Кортексина у больных СЭ побочных эффектов и осложнений не зарегистрировано.

Анализ результатов комплексного лечения с добавлением Кортексина у больных ДЦП, осложнённым СЭ, по клинической балльной шкале показал их снижение, т.е. с 37,4 до 32,4, т.е. на 15%. Частота приступов эпилепсии снизилась в 1,4 раза, а после 4-разового курса Кортексина через год – в 1,75 раза. Достигнутый результат доказывает, что предложенный нами комплекс лечения этой тяжёлой категории больных, основанный на выявлении ряда патогенетических факторов, эффективен и может быть использован практическим здравоохранением.

Валидность нашей шкалы мы определяли по коэффициенту корреляции Пирсона между результатами оценки ДЦП-нейроиндекса и разных клинических и биохимических показателей (табл. 5). Анализ показал, что у больных ДЦП с СЭ коэффициент корреляции был достаточно высоким (0,306). После лечения Кортексином частота приступов снижалась и коэффициент корреляции уменьшилась: 0,203 - при выписке и 0,143 - через год.

Таким образом, достоверная и достаточно высокая корреляция результатов оценки тяжести основной патологии по ДЦП-нейроиндексу с различными показателями подтвердила валидность метода, и он может быть использован в практической деятельности.

Таблица 5

## Показатели больных до и после лечения по коэффициентам корреляции

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона	t- критерий Стьюдента	P
n = 308	-0,254	6,391	<0,001
Частота приступов (у больных с ДЦП, осложнённых эпилепсией), n=114:			
При поступлении (до лечения Кортексином)	0,306	6,573	<0,001
При выписке (после Кортексином)	0,203	4,244	<0,0001
Через год	0,143	2,957	0,002
Электролиты плазмы крови, n=69:			
Магний	0,130	2,538	0,006
Цитоз спинно-мозговой жидкости, n=70:			
Лимфоциты	-0,320	6,548	<0,0001
Моноциты	0,304	6,170	<0,0001
Цитоз	0,229	4,555	<0,0001
Базофилы	0,113	2,210	0,014
Цитокины плазмы крови, n=60:			
TNF $\alpha$	0,544	12,04	<0,0001
IL-10	0,359	7,140	<0,0001
IFN $\gamma$	0,314	6,144	<0,0001
Цитокины спинно-мозговой жидкости, n=60:			
TNF $\alpha$	0,595	13,74	<0,0001
IL-10	0,451	9,389	<0,0001
IFN $\gamma$	0,328	6,443	<0,0001

Преимуществами разработанной клинической балльной шкалы и ДЦП-нейроиндекса на ее основе являются:

- 1) объективность оценки, непосредственно определяющей клиническую степень тяжести основной патологии, и независимой от квалификации врача – врач-невролог любой квалификации сможет применять данную шкалу;
- 2) отпадает необходимость применения специальных методов клинко-лабораторной, клинко-инструментальной, функциональной диагностики;
- 3) высокая точность оценки ( $\pm 2\%$ ), сопоставимая с точностью измерительных приборов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. СЭ встречается у 37% больных ДЦП. Парциальные приступы возникают у 54,4%, генерализованные – у 45,6%. Клиническая форма СЭ прямо коррелирует с клинической формой ДЦП. Генерализованные судорожные приступы встречаются при всех клинических формах ДЦП, с максимальной частотой - при двойной гемиплегии, спастической диплегии и гемиплегической форме ДЦП. Абсансы в основном диагностируются у больных атонически-астатической и гиперкинетической формами - 42,8 и 37,5%, соответственно.

2. У больных ДЦП с СЭ интеллектуальные нарушения гораздо более выражены, чем у больных без СЭ ( $P < 0,05$ ), сочетание обеих патологий нарушения интеллекта являются вторичными и зависят от степени

ишемически-гипоксических повторных нарушений во время эпилептического припадка. Присоединение СЭ усугубляет когнитивные нарушения.

3. Основными предикторами ДЦП, отягощенного СЭ, являются нарушения состояния здоровья матерей, тяжёлый акушерский анамнез. Большую роль играет раннее материнство - возраст до 18 лет ( $P < 0,001$ ), а также наследственная предрасположенность и фебрильные судороги с дальнейшей их трансформацией в СЭ.

4. ДЦП дезорганизует ритмическую активность мозга с очевидной тенденцией к пароксизмальной активности. Особенно ярко это проявляется с присоединением СЭ: грубые дезорганизованные изменения БЭА головного мозга выявляются в 1,4 раза чаще, умеренные изменения - в 6 раз; преобладала генерализованная фокальная активность. Регистрировался эпилептогенный очаг, его распространённость и глубина зависели от формы, характера и частоты приступов пароксизма.

5. Более выраженные МРТ-изменения чаще всего выявлялись у больных с СЭ. Расширение субарахноидального пространства при СЭ зафиксировано почти в 2 раза чаще, чем у детей без СЭ. Аномалии развития головного мозга у детей были как изолированными, так и сочетались с другими структурными нарушениями мозга. С большой достоверностью выявлялась корковая дисплазия. Органические изменения головного мозга у детей далеко не всегда указывают на эпилептический очаг; в основном они являются лишь маркерами неблагополучия мозга.

6. ДЦП способствует развитию дистрофии нейронов (аутопсивный материал) в различных структурах мозга, в коре и подкорке с глиальной реакцией - образование глиального рубца, более выраженного при СЭ. Это указывает на определённое значение глии в формировании эпилептических очагов. Наиболее достоверно увеличивается плотность астроцитов, астроцитарный индекс при гиперкинетической форме, осложнённой СЭ, увеличивается в 1,5-3 раза по сравнению с группой без СЭ.

7. При обеих патологиях развивается диспротеинемия: увеличивается содержание защитного белка гаптоглобина в сыворотке крови. У детей с эпилепсией содержание Нр было несколько выше ( $P < 0,01$ ), особенно при генерализованной форме. Выявлена интенсификация ПОЛ у больных ДЦП, особенно с СЭ. Это указывает на глубокий дисбаланс в оксидативно-антиоксидативной системе в нейронах.

8. Сочетание обеих патологий активизирует ацетилхолинэстеразу и увеличивает содержание калия в сыворотке крови. При СЭ активность холинэстеразы на 32,6 и 18,2% превышала показатели контроля и больных ДЦП без СЭ. Вероятно, на развитие эпилептического процесса у детей с ДЦП существенно влияет недостаточность холинергической медиации.

9. У больных ДЦП уровень тиреотропного гормона снижен в сыворотке крови и, особенно в СМЖ. Дефицит ТТГ замедляет эволюцию мозга и нарушает его цитоархитектонику. Подтверждает это предположение дефицит ТТГ в СМЖ у больных ДЦП с СЭ: при двойной гемиплегии, гемиплегической, спастической диплегии и гиперкинетической в 1,6; 1,7;

1,65 и 1,9 раза от нормы, соответственно формам заболевания. Наименьшее снижение уровня ТТГ было отмечено у больных с атонически-астатической формой ДЦП. Дефицит ТТГ, возможно, является одной из причин более тонких изменений на клеточном молекулярном уровне, нарушения нейромедиаторной регуляции в возникновении эпилептического приступа.

10. Основная причина развития СЭ - нарушение ионного гомеостаза в головном мозге. Содержание кальция, фосфора, магния и калия в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости достоверно ( $P < 0,01$ ) снижается. Такой дисбаланс биохимических параметров СМЖ больных ДЦП, мы считаем патогенетической основой формирования СЭ и указанием на тяжесть процесса.

11. При ДЦП уровень провоспалительных ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IFN}\gamma$ ) и противовоспалительных ( $\text{IL-10}$ ) цитокинов в обеих исследуемых средах повышен ( $P < 0,01$ ), особенно при сочетании обеих патологий. Биохимия мозга изменяется «каскадно». В основе патологического процесса – повышение содержания воспалительных цитокинов, особенно при судорожных формах заболевания.

12. Главный вопрос исследования – выяснение степени тяжести патологии - мы определяли по данным специально разработанной шкалы оценок (см. Приложение). В шкалу ввели все необходимые стандартные клиничко-неврологические критерии, и каждому из них присвоили определённый балл. По этой шкале можно объективно и безошибочно не только вывести количественную оценку степени тяжести основной патологии, но и, затем, определить эффективность проведенного лечения, сравнивая исходные и итоговые баллы по критериям. Валидизация шкалы показала эффективность её применения, так как она не требует дополнительных клиничко-лабораторных и инструментальных исследований.

13. Препаратом выбора при лечении эпилепсии на фоне ДЦП следует считать вальпроаты. Учитывая роль воспалительного процесса в обострении эпилепсии на фоне ДЦП целесообразно назначать иммуномодуляторы, стероидные гормоны и рассасывающие препараты.

14. В комплексной терапии детей с ДЦП особенно эффективным оказался препарат «Кортексин», который обладает мультимодальным действием: подавляет глутаматно-кальциевую эксайтотоксичность и способствует восстановлению нейрональных структур. Введение Кортексина в комплекс лечения больных ДЦП с СЭ позволил достоверно улучшить общее состояние больных на 15,4%. При анализе частоты приступов эпилепсии выявлено, что она снизилась в 1,4 раза – после курса лечения и в 1,6 раза – через год.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.31.01 AWARDING  
OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT INSTITUTE  
OF DOCTORS' IMPROVEMENT**

---

**TASHKENT INSTITUTE OF DOCTORS' IMPROVEMENT**

**ARTIKOVA MAVLUDA ABDURAHMANOVNA**

**CLINICAL-DIAGNOSTIC CHARACTERISTIC OF EPILEPTIC  
PROCESS IN PEDIATRIC CEREBRAL PALSY**

**14.00.13 – Nervology**

**DOCTORS' ABSTRACT OF DOCTORAL (DSc) THESIS  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2019**

**The subject of the doctoral (DSc) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan, at the number B2017.3.DSc/Tib199.**

Doctors' thesis was completed at Tashken Institute of doctors' Improvement.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page of the Scientific Council ([www.timpe.uz](http://www.timpe.uz)) and Ziyonet information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific consultant:** **Gafurov Bahtiyar Gafurovich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Official opponents:** **Sadikova Gulchehra Kabulovna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Rahimbayeva Gulnora Sattarovna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Zavadenko Nikolai Nikolaevich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Leading organization:** **Kazakhstan National Medical University (Almaty)**

Protection will take place «\_\_\_»\_\_\_\_\_2019. In \_\_\_ on meeting of science Council 16.07.2013.Tib.19.01 in Tashkent Institute of doctors improvement. Address: 100007 Tashkent Mirzo-Ulegbek region Parkentskayz street, 51. Phone/fax: (+998 70) 268-17-44. e/mail: [info@timpe.uz](mailto:info@timpe.uz)).

The doctoral thesis (Dsc) can be found in Information-resource Center of Intitute of Doctors' improvement registration number\_\_\_\_ Address 100007, Mirzo-Ulugbek region, parkent street, 51. Tel/fax: (+998 97) 268-171-44.

The dissertation author's abstract was sent «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2019 y.

(registry of distribution protocol No. \_\_\_\_\_ of «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2019 y).

**H.X. Akilov**

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

**N.N.Ubaydullaeva**

Scientific Secretary of the Scientific Council for the award academic degrees, doctor of medical sciences, docent

**G.S.Rahimbayeva**

Deputy Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the award of scientific degrees doctor of medicine, professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertacion)

**The urgency and relevance of the theme of thesis topic.** According to experts of the World Health Organization (WHO), pediatric cerebral palsy (PCP) is leading among the diseases leading to childhood disability: The stable growth of people with disabilities due to cerebral palsy over the past 50 years has been noted: in the middle of the 20th century. 0.4 cases per 1000 newborns, and at the beginning of the XXI century. - up to 13-15 cases, i.e. an increase of 35-37 times. Nowadays, forms of cerebral palsy, complicated by symptomatic epilepsy (SE), which aggravate the disease, are increasingly registered. The frequency of occurrence of SE is 18-80%.

**The aim of the study:** was to study clinic-diagnostic features of epilepsy and epileptic attacks in PCP, work out principles of prediction and treatment.

### **The object of study:**

A total of 308 children aged 1-16 years old with cerebral palsy who were treated in the Bukhara Regional Children's Psycho-Neurological Hospital were examined.

### **Scientific novelty of the research:**

For the first time were revealed in children with PCP in dependence of presence and absence of SE structural-morphologic differences in brain – expansion of subarachnoid area, anomalies of development of brain;

For the first time was revealed, that phenotype Hp2-2 is factor of risk of severe forms of PCP: double hemiplegia and atonic-astatic form;

For the first time it was established that in children with different forms of PCP especially with SE, lipid peroxidation (LPO) was intensified: level of Malonaldehyde (MDA) was increasing with expression depending on PCP form, haptoglobin phenotype;

It was shown that reduction of content of acetyl choline mediation disorders neuromediator balance in brain that triggers development of SE in PCP;

For the first time indicators of ionic homeostasis in blood serum and cerebrospinal fluid of PCP patients and with SE were studied. Content of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Potassium in blood serum has a tendency to reduce. In cerebrospinal fluid this reduction is more pronounced;

Deficit degree of main neuromediators correlated with gravity of PCP and SE;

It was exhibited that an increase in content of proinflammatory (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) and antiinflammatory (IL-10) cytokines in both media especially expressed in children with SE in PCP, that confirms that pathologic processes in brain are progressing;

For the first time morphometric features of brain structure on autopsy material were studied. Formation of glial scar in cortex and subcortex showed specific value of glia in formation of epileptic nidi.

**Implementation of the research results.** On base of results obtained were confirmed:

Methodical recommendations «New approaches to diagnosis and treatment of epilepsy in PCP» (Conclusion of Ministry of Health, Republic of Uzbekistan

№8H-P/31 dated from 28. Februar 2017). With their help, the disease is diagnosed in the early stages, identifies a risk group, improves the effectiveness of prevention and treatment of the underlying disease and complications;

Methodical recommendations «Morphologic features of brain in PCP patients complicated by epilepsy» (Conclusion of Ministry of Health, Republic of Uzbekistan №8m/87 dated 25. September 2012). On their basis, pathogenetic mechanisms of the development of an epileptic focus in various clinical forms of cerebral palsy are revealed;

Results of studies were implanted in department of Neurology of the Bukhara oblast multiprofile Center, in pediatric department of the Bukhara oblast psychoneurologic dispensary (Conclusion Ministry of Health №8H-д/10 from 06. March 2017).

The results of the implementation improve the quality of diagnostics and treatment, reduce the frequency of epilepsy attacks with cerebral palsy 1.6 times, improve the general condition of patients by 15.4%, thereby ensuring social adaptation. This allows you to reduce hospital costs, the frequency of child disabilities and improve their quality of life.

**Publication of the research results.** On the theme of the dissertation a total of 37 scientific works, including 16 articles were published in republican and 3 in foreign scientific journals recommended by Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing basic scientific results of doctoral dissertations.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation was presented on 200 pages consisting of an introduction, seven chapters, conclusions and a list of used literature.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Гафуров Б. Г., Артыкова М.А. Судорожный синдром при детском церебральном параличе // Неврология. – Ташкент, 2001. – №4. – С.38-39 (14.00.00; №4).

2. Артыкова М. А. Факторы риска развития эпилепсии при детском церебральном параличе // Неврология. – Ташкент, 2005. – №1.(25) (14.00.00; №4)

3. Артыкова М. А., Исроилов Р. И. Туткакоқли синдром билан давом этадиган микроцефалия кўринишидаги болалар церебрал фалажида бош миянинг патоморфологияси // Патология. – Ташкент, 2005. – №3. – С. 51-54 (14.00.00; №13).

4. Артыкова М. А. Некоторые особенности развития эпилепсии при детском церебральном параличе // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2005. – №3. – С. 96-98 (14.00.00; №3).

5. Артыкова М. А. Перекисное окисление липидов при различных формах детского церебрального паралича с судорожным синдромом // Педиатрия. – Ташкент, 2006. – №3-4. – С. 51-53 (14.00.00; №16).

6. Артыкова М. А. Церебрал фалаж бўлган болаларда гаптоглобин фенотипларининг тақсимланиш частотаси // Патология. – 2007. – №1. – С. 54-56 (14.00.00; №13).

7. Артыкова М. А. Состояние перекисного окисления липидов и холинэстеразной активности крови при детском церебральном параличе в зависимости от наличия и отсутствия судорожного синдрома // Неврология. – Ташкент, 2007. – №2(34). – С. (14.00.00; №4)

8. Артыкова М. А. Особенности интеллектуальных расстройств у детей, страдающих детским церебральным параличом с судорожным синдромом, определяемые с помощью прогрессивных матриц Равенна // Неврология – Ташкент, 2007. – №4(36). – С. 26-27 (14.00.00; №4).

9. Артыкова М. А. Структура фенотипов гаптоглобина при детском церебральном параличе // Неврология. – Ташкент, 2008. – №3-4 (39-40). – С. 154 (14.00.00; №4).

10. Артыкова М. А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы при различных формах детского церебрального паралича // Неврология. – Ташкент, 2008. – №3-4 (39-40). – С. 155 (14.00.00; № 4).

11. Артыкова М. А. Роль сопутствующего судорожного синдрома в генезе интеллектуальных нарушений при детском церебральном параличе // Вестник экстренной медицины. – Ташкент, 2014. – №2. – С. 161 (14.00.00; №11).

12. Артыкова М. А. Клинико-анамнестические факторы риска развития симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе // Медицинские новости. – Минск, 2016. – №10 (265). – С. 60-63 (14.00.00; №82).

13. Artikova M. A. Morphological changes in children with cerebral palsy with symptomatic epilepsy // European science Rewiev журнал. – Австрия, 2016. – №7-8. – P. 49-51 (14.00.00; №19).
14. Artikova M. A. Morphological and morphometric features of the brain in children with cerebral palsy complicated by epilepsy // European science Rewiev. – Австрия, 2016. – №7-8. – P. 51-54 (14.00.00; №19).
15. Артыкова М. А., Набиева Н. А. Морфологические особенности головного мозга у детей с детским церебральным параличом, осложнённым эпилепсией // Вестник ТМА. – Ташкент, 2016. – №3. – С. 44-48 (14.00.00; №13).
16. Артыкова М. А. Биохимический дисбаланс в сыворотке крови и ликвора при детском церебральном параличе // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2017. – №1. – С. 99 (14.00.00; №3).
17. Гафуров Б. Г., Артыкова М. А. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике эпилепсии у больных с ДЦП // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2018. – №1. – С.43-48 (14.00.00; №8).
18. Артыкова М. А. Эффективность использования нейропротектора Кортексина в комплексном лечении симптоматической эпилепсии при ДЦП // Неврология. – Ташкент, 2018. – № – С. (14.00.00; №4).
19. Артыкова М. А. Особенности цитологических изменений в спинномозговой жидкости у больных ДЦП с симптоматической эпилепсией // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2018. – №3. – С. 81-84 (14.00.00; №8).

## **И бўлим (II часть; part II)**

20. Артыкова М.А. Способ оценки степени тяжести патологических нарушений при детском церебральном параличе. Заявка на патент изобретения № IAP 20180617 от 13.11.2018г.
21. Артыкова М.А. Детское медицинское кресло № FAP 20180192 Заявка на патент полезной модели от 13.11.2018г. 20.
22. Артыкова М. А. Болалар церебрал фалажлиги: Методическое пособие. - Бухара, 2001. – 12 с.
23. Артыкова М. А. Некоторые особенности судорожного синдрома при детском церебральном параличе // Материалы II Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы нейрохирургии». – Ташкент, 2005. – С. 65.
24. Артыкова М. А., Исроилов Р. И. Случай ДЦП у ребёнка с обызвествлением сосудов головного мозга // Лікарська справа врачебное дело. – Киев, 2005. – №8 (1072). – С.90-91.
25. Гафуров Б. Г., Аликулова Н. А., Артыкова М. А. Некоторые факторы риска развития эпилепсии при детском церебральном параличе // Вісник Епілептології. – Киев, 2005. – № 1(11-12). – С. 45-47.
26. Артыкова М. А., Исроилов Р. Патоморфология головного мозга при ДЦП с судорожным синдромом // Вестник Южно-Казахстанской Медицинской Академии. – Шымкент, 2006. – №3(29). – С. 88-90.

27. Артыкова М. А. Активность холинэстеразы сыворотки крови у больных с ДЦП судорожным синдромом // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика». – Ташкент, 2008. – С. 46.

28. Гафуров Б. Г., Артыкова М. А. Морфологические особенности головного мозга у детей с ДЦП, осложнённым эпилепсией: Методические рекомендации. – Ташкент, 2012. – 29 с.

29. Артыкова М. А. Симптоматическая эпилепсия при детском церебральном параличе // Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей». – Москва, 2014. – С. 13.

30. Артыкова М. А. Клинико-анамнестические факторы риска развития симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе // Детская и подростковая реабилитация. – Москва, 2014. – №2(23). – С. 33-36

31. Артыкова М. А. Морфология головного мозга у детей с детским церебральным параличом, сопровождающимся судорожным синдромом» // Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей». – Москва, 2014. – С. 12

32. Артыкова М. А. Особенности изменения биохимических показателей сыворотки крови и ликвора у детей с ДЦП // Научно-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний». – Ташкент, 2016. – С. 94.

33. Артыкова М. А. Цитологическая характеристика ликвора у детей с ДЦП на фоне эпилептического синдрома // Научно-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний». – Ташкент, 2016. – С. 77.

34. Артыкова М. А. Морфологические изменения головного мозга у детей с симптоматической эпилепсией при детском церебральном параличе // V Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины» 29-30 апреля 2016 г. – Баку, 2016. – С. 46.

35. Артыкова М. А., Набиева Н. А. Состояние биохимических показателей в сыворотке крови и ликворе при симптоматической эпилепсии у детей с ДЦП // Научно-практическая конф. Ассоциация врачей Узбекистана «Влияние факторов риска на показатели здоровья населения и актуальные вопросы их профилактики». – Фергана, 2016. – С. 102-103.

36. Артыкова М. А. Гулямова М. К. Новые подходы к диагностике и лечению эпилепсии при детском церебральном параличе: Методические рекомендации. – Ташкент, 2017. – 22 с.

37. Артыкова М. А. Оценка провоспалительных цитокинов у детей с эпилепсией на фоне церебрального паралича // Иммунологические проблемы в педиатрии. – Санкт-Петербург, 2017, – Том 19. – Спец. выпуск. – С. 237-238.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
тахририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар  
ўзаро мувофиқлаштирилди  
(01.03.2019).

Босишга рухсат этилди: 01.03.2019 йил  
Бичими 60x45 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3,9. Адади: 100. Буюртма: № 29.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.