

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУЙЧИБАЕВА НОДИРА МИРАТАЛИЕВНА

**ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТ ТУТҚАНОҚ КЕЧИШИ,
ШАКЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

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

Тошкент–2020

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the doctoral (DSc) dissertation abstract

Туйчибаева Нодира Мираталиевна

Фармакорезистент тутқаноқ кечиши, шаклланишининг клиник-нейрофизиологик ва молекуляр-генетик жиҳатлари

4

Туйчибаева Нодира Мираталиевна

Клинико-нейрофизиологические и молекулярно-генетические аспекты формирования фармакорезистентного течения эпилепсии

29

Tuychibaeva Nodira Miratalievna

Clinical-neurophysiological and molecular-genetic aspects of pharmacoresistant course of epilepsy

55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

59

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТУЙЧИБАЕВА НОДИРА МИРАТАЛИЕВНА

**ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТ ТУТҚАНОҚ КЕЧИШИ,
ШАКЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-НЕЙРОФИЗИОЛОГИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

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

Тошкент–2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1. DSc/Tib85 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Раҳимбаева Гульнара Саттаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Аликулова Нигора Абдукадыровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

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

Мухамедов Рустам Султанович
Биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Н.И. Пирогов номидаги Россия миллий тиббий тадқиқот университети (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc 27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент ш., Яшнобод тумани, Паркент кўчаси 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268–17–44, e-mail: info@tipme.uz).

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент ш., Яшнобод тумани, Паркент кўчаси 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268–17–44.

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ тарқатилди.

(2020 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

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

Б.Г. Гафуров

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Тутқаноқ – кенг тарқалган, ижтимоий аҳамиятга эга бўлган бош мия касаллиги бўлиб, узоқ вақт, 30-40% ҳолларда эса умрбод тутқаноққа қарши воситаларни қабул қилишни талаб қилади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумоти бўйича, «дунё миқёсида 50 миллионга яқин одам тутқаноқ билан касалланган, бу глобал миқёсда энг кўп учрайдиган неврологик касалликлардан бири бўлиб, йилига ҳар 100000 кишига 16-51 янги ҳолат тўғри келади»¹. Дунё бўйлаб эпилептологияда сезиларли ютуқларга, тутқаноққа қарши дориларнинг фармацевтик хусусияти хилма-хиллигига қарамай, тутқаноқ билан касалланган беморнинг 20-35%да медикаментоз коррекцияга берилмайдиган эпилептик тутқаноқлар кузатилади; касалликни бу шакли фармакорезистент ҳисобланади ва паст турмуш тарзи, тўсатдан тушунтириб бўлмайдиган ўлимнинг юқори хавфи билан боғлиқ бўлади.

Дунёда тутқаноқ билан касалланган беморлар диагностикаси, уларни эрта аниқлаш ва даволаш тактикасига ёндашувнинг юқори самарадорлигига эришишга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада тутқаноқ тарқалишининг кўпайиш сабабларини асослаб беришга қаратилган чора-тадбирлар, тутқаноқнинг турли шакллари бўлган беморларни комплекс клиник-нейрофизиологик текшириш ва касаллик фармакорезистент кечувчи беморларни аниқлаш; тадқиқотларнинг янги усуллари асосланган ҳолда унинг прогностик биомаркерларини асослаш; даволашнинг фармакорезистентлигини аниқлаш; даъво терапиясига қониқарли ва қониқарсиз жавоб асосида ётувчи, генетик фарқларнинг ўрнини баҳолаш алоҳида аҳамиятга эга. Ҳар бир этник гуруҳда беморлар генотипини аниқлаш ва баҳолашда қўлланилаётган антиэпилептик воситаларнинг нојўя таъсирини прогноз қилиш ва тутқаноқ фармакотерапияси самарадорлигини ошириб беришга қаратилган даволаш тизимини яратиш кабилар ўзига хос аҳамият касб этади.

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

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

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

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

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

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

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи³. Эпилепсияни, шу жумладан фармакорезистент шаклини ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of South Florida (АҚШ); University of Birmingham (Англия); University of Leeds (Буюк Британия); University Brno (Чехия), University Medical Center Utrecht (Голландия); University Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, University of Saskatchewan (Канада); University Beijing (Хитой); Okayama University (Япония); Chongqing Medical University (Хитой); Umea University (Швеция); Radboud University Nijmegen (Голландия) Pediatric Neurology, University Hospital of Geneva (Швейцария); Department of Neurosurgery, Third Military Medical University (Хитой); Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Германия); Россия миллий тиббий тадқиқот университети (Россия Федерацияси), РТФА Неврология илмий маркази

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: www.uwa.edu.au, www.en.sjtu.edu.cn, www.utoronto.ca, www.case.edu, www.en.uni.lu, www.iso.nbu.edu.cn, www.iums.ac.ir, www.asu.edu, <https://www.aans.org/>; <https://www.nsi.ru/>; <https://www.chop.edu/centers-programs/center-fetal-diagnosis-and-treatment>; <https://www.university-directory.eu/>; <https://www.gradschools.com/programs/neuroscience>; <http://www.unifesp.br>; <http://www.almazovcentre.ru>; <http://neuro.uz> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

(Россия Федерацияси); Белоруссия давлат тиббиёт университети (Белоруссия), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон), Тошкент врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон), Она ва бола Республика скрининги (Ўзбекистон); Гематология ва қон қуйиш ИТИ (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Фармакорезистент тутқаноқ – бу кўп омилли жараён бўлиб, унинг маханизмлари етарли даражада ўрганилмаган бўлиб қолмоқда. (Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Канада). Тутқаноқнинг турли шакллари бўлган беморларни комплекс клиник-нейрофизиологик текшириш ва касаллик фармакорезистент кечувчи беморларни аниқлаш, тадқиқотларнинг янги усулларига асосланган ҳолда унинг прогностик биомаркерларини аниқлаш, замонавий эпилептологиянинг устивор йўналишлари бўлиб ҳисобланади Third Military Medical University (Хитой); Pediatric Neurology, University Hospital of Geneva (Швейцария).

Охирги йилларда резистентликни юзага келиш эҳтимоллигини оширувчи кўпгина омиллар орасида генетик омиллар интенсив тадқиқотлар предмети бўлиб ҳисобланмоқда (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Германия; Department of Neurosurgery).

Охирги маълумотлар бўйича беморларнинг генетик вариациялари 50% ҳолларда дориларнинг самарасизлиги ёки дориларнинг ноўя реакцияларига таъсир кўрсатади (University of Birmingham (Англия); Okayama University (Япония)). Бугунги кунда фармокогенетика клиник фанларнинг ажралмас қисми бўлиб қолмоқда (National Institute of Neurological Disorders and Stroke Bethesda (АҚШ); University of South Florida (АҚШ)).

ЎзРССВ Гематология ва қон қуйиш ИТИ тиббий генетика лабораториясида турли доривор воситаларнинг фармакорезистентлигини аниқлаш бўйича юқори технологик молекулар-генетик текшириш усулларини жорий қилиш ва қўллаш бўйича илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда.

Тутқаноқли беморларни даволаш бўйича ўтказилган қатор илмий тадқиқотлар натижасида илмий натижалар олинган: тутқаноқли беморларда доимий мониторинг зарурати исботланган (University of South Florida, АҚШ); бош мия функцияларини башоратлаш тамойилларини баҳолаган ҳолда тутқаноқ маркерларининг информативлиги (Radboud University Nijmegen, Голландия); тутқаноқ патогенезида генетик омил аниқланди (University of Leeds, Буюк Британия); бош мия эпилептик зарарланишининг патогенетик гетероген концепцияси ишлаб чиқилди (РТФА акад. Н.Н. Бурденко номидаги нейрохирургия ИТИ, Россия).

Бугунги кунда дунёда тутқаноқли беморларни эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини коррекциялаш бўйича қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: фармакорезистент тутқаноқни келиб чиқишига кўмаклашувчи муҳим омилларни аниқлаш; тутқаноқли беморларда уйқусини турли бузилишларини аҳамияти ва диагностик муҳимлигини аниқлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Тутқаноқ таърифида кўп ҳолларда номаълум бўлган “қайталаниш хавфи” мезони мавжуд. Иккита

хуруждан сўнг у 60-90% ни, эпилептиформ ўзгариши бўлган болаларда касалликнинг қайталаниш хавфи ЭЭГ да 56-71% ташкил қилади. Сўнгги хуруждан кейин вақт ўтиши билан хавф аста-секин камаяди (Шамансуров Ш.Ш., 2017, Заваденко Н.Н., 2016). Маълумки, эпилептик тутқаноқли беморларнинг 20-40% кейинчалик резистент тутқаноқли беморлар деб ҳисобланади ва беморларнинг атиги 60-80% да медикаментоз ремиссиясига эришилади (Golyala A., Kwan P., 2017, Noemí Cárdenas-Rodríguez., 2020).

Фармакорезистентликни тўғрилаш мақсадида тутқаноқ билан оғриган беморларнинг рефрактерлигини башоратлаш учун фенотипик белгиларни ажратиб олиш лозим (Авакян Г.Н., 2017., Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., 2018., Рахимбаева Г.С., 2019). Тутқаноқнинг фармакорезистентлик шаклининг фарқ қилувчи жиҳати ҳар қандай, ҳатто турли хил механизмли тутқаноққа қарши воситаларга (ТҚВ) таъсир этмаслигидир (Бурд С.Г., 2018., Peguca E., 2018).

Эпилептик тутқаноқ дефинициясининг этиологик омилларидан бири – мия нейронларининг юқори даражадаги синхронланишига генетик мойиллик таъсир қилиши аниқланган (Malavika Hebbar, Heather C., 2020., Белоусова Э.Д., 2017, Мажидова Е.Н., 2018). Шунингдек, эпилептогенезнинг кўшимча омили бўлиб, 35-38% ҳолатларда учраб турадиган мия пўстлоғининг шикастланиши ёки туғма нуқсонлари ҳисобланади (Ahmadzadeh K.L, 2014). Ушбу омиллар ривожланишнинг кечикиши ва нейронлар дифференциацияси нуқсонларидан ташқари турли хил мия тузилмаларининг дизонтогенези, гипоплазияси ва дисплазияси билан намоён бўлиши мумкин (Корсакова МБ, 2015., К.А. Myers., 2018). Эпилептик энцефалопатияларда метаболик касалликлар, туберкулёзли склероз, ўткир олди энцефалопатиялар, юқорида айтиб ўтилган генетик ҳолат фонида органик мия синдромларининг роли аниқланган (Григорьева А.В., 2020., Oliver Dulac., 2013).

Замонавий адабиётларда марказий асаб тизимининг сигналларини узатишда Р-450 бош мия цитохромининг муҳим аҳамияти исботланган. Р-450 нинг 1000 дан ортиқ изоформ - изоферментлари мавжуд. Тутқаноқ ҳолатида Р-450нинг кўзғалиши нейростероидлар вазифаларини ва миянинг биоэлектрик фаоллигини сусайишига олиб келади, антиконвулсантларга жавобан нейростероидларни, хусусан, андроген ва марказий асаб тизимининг фаолиятини тартибга солувчи муҳим воситачилари ўрганилди (Бурд С.Г., 2018). Бу Р-450нинг нафақат жигарда, балки марказий асаб тизимида дориларнинг фармакологик реакцияси учун муҳим ролини ўйнаши ва антиконвулсантлар метаболизмидаги CYP2C9 ва CYP2C19 цитохром генларининг полиморфизмининг аҳамиятини асослайди (Merve Arici., 2017; Шнайдер Н.А., 2018).

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

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот режасига мувофиқ “Касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича янги технологиялар ва усулларни ишлаб чиқиш орқали аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш” ва “Замонавий ТҚВларнинг фармакогенетикасини ўрганиш орқали Ўзбекистонда фармакорезистент тутқаноқни ташхислаш, башоратлаш ва рационал терапиянинг самарали усулларини ишлаб чиқиш” АДСС 28.1 илмий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади фармакорезистент тутқаноқнинг клиник-нейрофизиологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини ўрганиш ҳамда фармакорезистент тутқаноқнинг прогностик биомаркерларини аниқлаш, даволашни оптималлаштириш алгоритмларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

“сохта резистент” кечувчи тутқаноқнинг сабабларини аниқлаш ва энг кўп учрайдиган эпилептик бўлмаган пароксизмларни ажратиб олиш;

тутқаноқнинг прогностик омилларини аниқлаш билан фармакорезистент кечишининг клиник-инструментал ва нейрофизиологик хусусиятларини ўрганиш;

P450 ва MDR цитохромининг баъзи генларини учраш частотасини ўрганишда детекцияга услубий ёндашувни ишлаб чиқиш ҳамда ТҚВ фармакогенетикасига уларнинг таъсирини аниқлаш;

фармакорезистент тутқаноқ билан оғриган беморларда персонализацияланган жавобни шакллантиришда фармакогенетик тадқиқотларнинг роли ва ўрнини аниқлаш;

терапевтик доривор мониторинг ва фармакогенетик тадқиқотлар натижалари асосида ТҚВ терапиясининг етарли бўлмаган самарадорлигини асосий сабабларини аниқлаш;

терапевтик ёндошувларни оптималлаштириш билан фармакорезистент тутқаноқни клиник кечишини ташхислаш ва башоратлаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида турли хил генезли тутқаноқли ва эпилептик бўлмаган пароксизмли 383 нафар беморлар ҳамда анамнезида тутқаноқ ва пароксизмал касалликлари бўлмаган 60 нафар соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети фармакогенетик ва фармакокинетик параметрларни ўрганиш мақсадида тутқаноқнинг турли шакллари билан касалланган болаларнинг веноз қони ва қон зардобини намуналари, клиник, нейрофизиологик, невровизуал тадқиқотларнинг натижалари ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни бажаришда клиник-неврологик, нейрофизиологик, невровизуал, молекуляр-генетик текшириш усуллари ва натижаларга статистик ишлов берувчи аналитик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор тутқаноқ касаллиги фармокосенситив ва фармокорезистент кечган ўзбек миллатига мансуб донорлар орасида P450 (CYP2C19 *2 ва CYP2C19 *3нинг A/C гени; CYP2C9, CYP3A) цитохром изферментларининг полиморфизм генлари ва P (1236 T/C ва MDR1нинг 3435 T/C гени) гликопротеин транспортёр генлари генотипик вариантларининг учраш частотаси ва популяцион хусусиятлари аниқланган;

илк бор тутқаноқ билан оғриган беморларда ТҚВга бўлган индивидуал фармакологик жавобнинг фармакокинетик ва фармакогенетик параметрлари ўртасидаги корреляцион ўзаро боғлиқлик аниқланган ҳамда “секин” ва “тез” метаболиторларнинг генотиплари дифференцияланган;

бошланғич терапия сифатида иккинчи даражали дориларни қўллаган ҳолда фармакорезистент тутқаноқ билан касалланган беморларни хавф гуруҳлари бўйича персонализацияланган стратификация кетма-кетлиги ишлаб чиқилган;

тутқаноқни фармакорезистент кечишини шаклланишида эпилептогенезнинг патогенетик хусусиятларини белгилаш имконини берувчи, тутқаноқнинг биологик маркерларини (клиник, нейрофизиологик, нейровизуал ва бошқалар) аниқлашда интеграл дифференциал ёндашув такомиллаштириган;

аниқланган фармакорезистентликнинг ташхисий ва эрта прогностик биомаркерлари асосида терапевтик, жарроҳлик ва альтернатив (кетогеник парҳез) даволаниш усуллари учун номзод-беморларни танлаб олиш кетма-кетлиги таклиф қилинган;

тутқаноқ билан оғриган беморлар менежментига персоналлашган ёндашувнинг самарадорлигини оширишга қаратилган тутқаноқнинг фармакорезистент кечишининг оғирлик даражасини, мультифакторлигини баҳоловчи математик модел таклиф қилинган.

Тадқиқотларнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ташхис қўйиш ва даволаш босқичларида фармакорезистент тутқаноқ нотўғри талқин қилинишининг асосий сабаблари аниқланган ҳамда ушбу тоифадаги беморлар ва уларнинг қариндошларини ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида тутқаноқ билан оғриган беморлар учун диагностик ва даволаш чоралари тавсия этилган;

тутқаноқли беморларда хавф гуруҳини аниқлаш имконини берадиган скрининг баҳолаш алгоритми ишлаб чиқилган;

тутқаноқ фармакорезистент кечишини шакллантирувчи прогностик клиник-генетик тамойиллари тадбиқ этилган;

эпилептик синдромларга персоналлашган ёндошув имконини берадиган, фармакорезистент тутқаноқ билан оғриган беморларни даволашнинг терапевтик алгоритмлари такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотнинг услубияти ва дизайни амалий соғлиқни сақлаш даражасида бажарилганлиги; тадқиқотнинг ўзи мазкур иш учун қўйилган мақсад, вазифалар ва предметларга мос ҳолда бажарилганлиги, замонавий апробацияланган, коррект тиббий-статистик усуллардан фойдаланганлиги; ишлаб чиқилган алгоритмни

фармакорезистент тутқаноқ билан оғриган беморларда диагностик ва терапевтик ёндошувларни такомиллаштириш амалиётига самарали жорий этилганлиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти эпилептогенезни клиник-нейрофизиологик ва молекуляр-генетик жиҳатларини аниқлаш ва фармакорезистент тутқаноқнинг прогностик биомаркерларини асослаш бўйича назарий билимлар даражасини кенгайтиришга имкон беради, шунингдек очиб берилган патогенетик механизмлар асосида фармакорезистент тутқаноқнинг хавф гуруҳлари ва кечиш оғирлиги бўйича скрининг-баҳолаш математик модели ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, фармакорезистент тутқаноқнинг персонализацияланган (индивидуал) терапиясида ҳамда жарроҳлик ва альтернатив (кетогеник парҳез) даволаш усулларига беморларни эрта танлашда, бу эса ўз навбатида ТҚВни қўллашдаги (давомийлиги ва юқори дозалари) оғир асоратларнинг олдини олиш имконини беради, шунингдек фармакорезистент тутқаноқ билан оғриган беморларда тутқаноқ хуружларини сезиларли даражада пасайиши ёки йўқотиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Фармакорезистент тутқаноқни даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тутқаноқни фармакорезистент кечишини ташхислаш алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 июндаги 8н-д/145-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома фармакорезистент тутқаноқли беморларда клиник-патогенетик таҳлилнинг замонавий ҳолатини яхшилаш имконини берган;

«Тутқаноқда уйқунинг бузилиши. Клиник-диагностик тамойиллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 июндаги 8н-д/145-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома фармакорезистент тутқаноқли беморларда клиник-патогенетик таҳлилнинг замонавий ҳолатини яхшилаш имконини берган;

фармакорезистент тутқаноқ кечиши, шаклланишининг клиник-нейрофизиологик ва молекуляр-генетик жиҳатларини аниқлашга қаратилган тадқиқот тизимли таҳлили бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан 1-сонли шаҳар клиник шифохонасининг неврологик бўлими, Республика «Она ва бола скрининг» маркази, шунингдек, Самарқанд шаҳридаги «INNOVA» кўп тармоқли диагностика клиникасида амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 13 июлдаги 8н-з/78-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий этилиши тутқаноқ ташхисини аниқлаштириш ва тезлаштиришга, дифференцияланган ёндашув ҳисобига

Ўтказиладиган терапия самарадорлигини оширишга, дифференциал ва персонализацияланган терапияни такомиллаштиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 14 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 10 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 37 илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ҳамда предмети аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон республикаси Фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқот илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, илмий иш апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг таркиби бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи «**Фармакорезистент тутқаноқнинг замонавий тамойиллари**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи берилган ва сўнгги йилларда тутқаноқ ва унинг фармакорезистент шакли бўйича нашр этилган манбалар акс эттирилган. Ўрганилаётган муаммо юзасидан адабиёт маълумотлари асосида ишланмалар талаб этиладиган баҳсли ва ечими талаб этиладиган саволлар ҳавола этилган.

Диссертациянинг «**Илмий ишнинг умумий тавсифлари ва асосий тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилаётган беморлар бўйича тавсифи келтирилган. Тадқиқот объекти сифатида 383 нафар тутқаноғи мавжуд ва онгнинг ноэпилептик пароксизмал бузилишлари билан кечадиган беморлар олиниб ташхисот ва даво учун йўналтирилган. Олдимизга қўйилган мақсад ва вазифаларга мувофиқ, тадқиқотнинг асосий босқичлари аниқланиб олинган. Тутқаноқ ташхиси чуқур анамнестик маълумотларни йиғиш (семиотика ва хуруж эволюцияси), узоқ муддатли ЭЭГ - видеополисомнография, МРТ текшируви асосида қўйилган, клиник ташхисни қўйишда тутқаноқ хуружларининг ICAE 2017 йил таснифи ва кейинчалик 2019 йилдаги пароксизмал ҳодисаларнинг тўрт ўлчовли таснифи таҳлили ёрдамида амалга оширилган, тутқаноқ синдроми ташхиси 320 нафар беморга қўйилган ($83,55 \pm 1,89\%$ ҳолатларда).

1 йил давомидаги кузатувдан сўнг, бизнинг беморларимиз 2 гуруҳга бўлинган. **Асосий гуруҳга** фармакорезистент тутқаноғи мавжуд беморлар киритилган, **иккинчи гуруҳга** эса тутқаноғи мавжуд ва антиэпилептик давога ижобий жавоб берган беморлар киритилган. Беморларнинг жинси ва ёши бўйича тақсимооти 1-жадвалда келтирилган.

Ўз навбатида ҳар бир гуруҳ 2 та кичик гуруҳчаларга бўлинган:

А. Мияда тизимли нуқсон бўлган беморлар.

Б. Мияда тизимли нуқсон бўлмаган беморлар.

Асосий гуруҳга (фармакорезистент кечиш) А - гуруҳчага бош миянинг тузилмавий-органик ўзгаришлари бўлган (мия ичи кисталари, чандиқли-глиоз-кистоз-атрофик шикастланишлар, турли хил МКД лар ва б.) тузилмавий тутқаноғи мавжуд 70 нафар бемор киритилган, МРТ усули орқали аниқланган шу билан бирга **таққослаш гуруҳига (фармакосенситив кечиш) А-гуруҳчага** ўхшаш тавсифларга эга 80 нафар бемор танлаб олинган. Шу билан бирга, **В-гуруҳчага:** мияда структуравий ўзгаришларсиз тутқаноғи мавжуд 80 нафар бемор, **В-гуруҳчага:** шунга ўхшаш кўрсаткичларга эга 90 нафар бемор таққослаш гуруҳига киритилган (2-жадвал).

1-жадвал

Беморларни ёш ва жинс бўйича тақсимооти

Гуруҳлар		I-гуруҳ (n=150)		II-гуруҳ (n=170)	
Жинс		Э	А	Э	А
Беморлар ёши	1-3 ёш	12 (8+2,22%)		15 (8,82+2,18%)	
		(38,9%)	(61,1%)	(48,9%)	(51,1%)
	4-7 ёш	22 (14,67+2,89%)		29 (17,06+2,88%)	
		(52,3%)	(47,7%)	(60,5%)	(39,5%)
	8-12 ёш	50 (33,33+3,85%)		57 (33,53+3,62%)	
		(46,2%)	(53,8%)	(46,8%)	(53,2%)
	13-18 ёш	36 (24+3,49%)		41 (24,12+3,28%)	
		(48%)	(52%)	(50%)	(50%)
	19-25 ёш	21 (14+2,83%)		21 (12,35+2,52%)	
		(43%)	(57%)	(39%)	(61%)
	27-44 ёш	9 (6+1,94%)		7 (4,12+1,52%)	
		(68%)	(32%)	(49%)	(51%)

Текширувлар стационар ва амбулатор шароитда амалга оширилган, барча текширилувчиларда стандарт соматик ва неврологик кўриклар ўтказилган. Беморларни клиник кўриқдан ўтказишда касалликнинг тиббий анамнези батафсил ўрганилиб, сўнгра ишлаб чиқилган индивидуал карта тўлдирилган. Хуружлар оғирлик даражаси NHS3 шкаласи ёрдамида аниқланган (хуружлар оғирлик даражаси бўйича Британия шкаласи, учинчи кўриб чиқиш).

Беморларга видео-электроэнцефалография (ВЭЭГ) 21-каналли «Нейрон-Спектр 4ВПМ» компьютер электроэнцефалографида, дастурий таъминот 1.2 (Нейрософт, Иваново) версиясида амалга оширилган. 2001 йил Халқаро электроэнцефалография ва клиник нейрофизиология Федерацияси

томонидан тавсия этилган 10-20 халқаро узатмалар тизими ишлатилган. ЭЭГ видео полисомнографияси “Энцефалан ЭЭГР-19/26” (“Медиком”, Таганрог) ёрдамида тунги уйқудан қисман маҳрум бўлгандан кейинги уйғониш ва кундузги уйқу ҳолатидаги физиологик сигналларни телеметрик ёки автоном равишда рўйхатдан ўтказилган “АТ-ПСГ-Видео-Поли”, ўтказилган. МРТ текшируви 1,5 Т магнит майдонли GE Signa Execute II магнитли-резонанс томографда (“General Electric Healthcare”, Milwaukee, АҚШ) амалга оширилган.

Қон зардобда ТҚП (тутқаноқга қарши препаратлар) концентрациясини баҳолашнинг асосий усуллари қуйидагилар эди:

- юқори самарадор суюқлик хроматографияси - карбамазепин (КБЗ) учун;
- ион хроматографияси - вальпроат кислотаси учун (ВК).

Лойиҳанинг иккинчи қисмида дори воситалари ва ксенобиотиклар биотрансформациясининг биринчи босқичида иштирок этган P-450 (CYP2C19) цитохромининг изоферментлари (CYP2C19*2 C/T гени ва CYP2C19*3A/C генли полиморфизмларнинг генотип варианты) ҳамда гликопротеинларни ташувчи генларнинг P (1236 T/C ва MDRнинг13435 T/C гени) генетик полиморфизми ўрганилган. Айнан ушбу генлар полиморфизмини ўрганиш, бу ферментлар дори воситаларининг метаболизмида иштирок этиши, шу билан бирга неврологик амалиётда тор терапевтик доирада тез-тез тавсия қилиниши билан асосланган. Генлар полиморфизми икки ўлчамли GeneAmp PCR System 9700 (Applied Bio Systems) асбоби тизими ёрдамида ПЗР стандарт усулида аниқланган.

Клиник материалларни статистик таҳлилида, частотани таҳлил қилишнинг математик статистикаси (%), вариацион статистика (арифметик ўртача (M), стандарт оғиш (σ), стандарт хато (m) ва б.), дисперсион таҳлил қилиш (t -мезон), корреляцион таҳлил (жуфт корреляция коэффиценти r) усуллари ишлатилган. Клиник материални статистик таҳлили “STATISTICA 10.0” амалий дастурининг статистик тўплами ёрдамида амалга оширилган. Диагностик моделнинг тузилиши кўрсаткичларнинг ахбороти асосида амалга оширилган. Модел чизикли алгебра тенгламаси шаклида тузилган.

Беморлар ва назорат гуруҳларидаги аллеллар ва генотипларнинг частоталарини таққослашда χ^2 мезони ишлатилган. 2×2 шартли жадваллар учун жадвалнинг камида битта камерасидаги частота 5 дан кам ёки унга тенг бўлса, узлуксизлик учун Йетс тузатиш χ^2 мезони қўлланилган. Фарқлар $p < 0.05$ да статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланган; $0.05 \leq p < 0,1$ фарқда мойиллик сифатида қаралган.

Диссертациянинг **“Фармакорезистент тутқаноқ мавжуд беморларда электро-клиник ва нейровизуал текширувлар натижалари”** деб номланган учинчи бобида 383 нафар беморнинг электро-клиник ва нейровизуал текширувлар натижалари берилган. Видео ЭЭГ мониторинги ва полисомнографияси (ПСГ) ёрдамида беморларни кенг қамровли текшириш дастлабки ташхиснинг тўғрилигини баҳолашга имкон яратган (3-жадвал).

Натижаларимизни таҳлили шунга аҳамият беришимизни кўрсатдики, ташхисни қўйишдаги мураккабликлар, структуравий тутқаноқ ташхиси

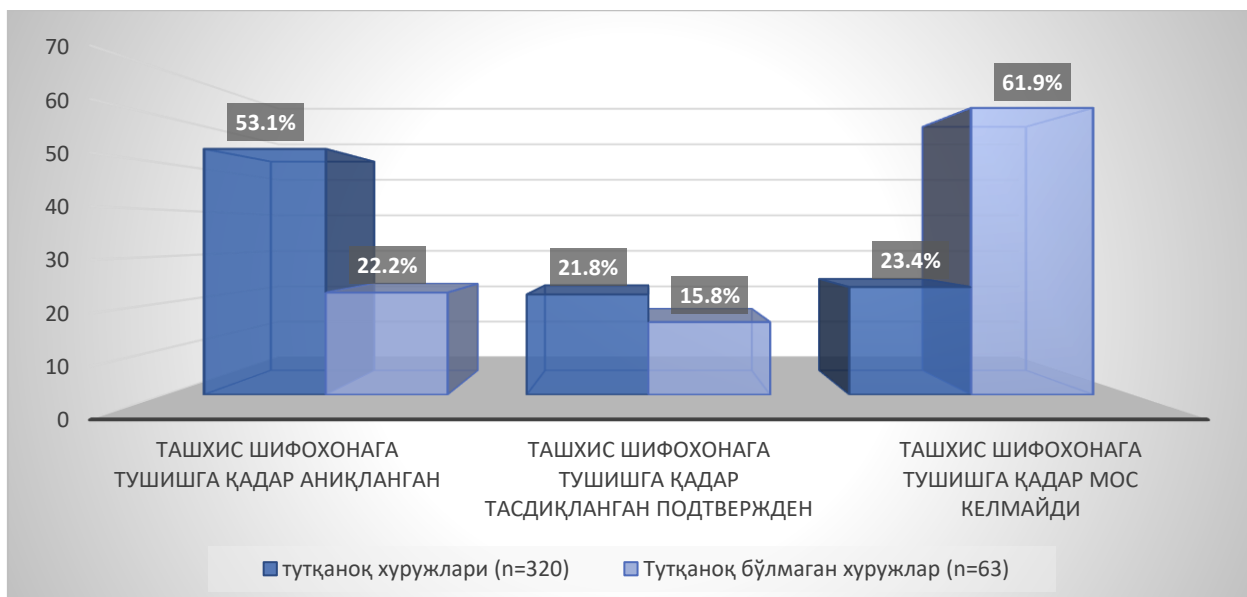
($p < 0.04$) кўпайиш тенденцияси кузатилса, 1,7 марта фебрил хуружлар ташхиси тасдиқланмаган ($p < 0.05$). Натижаларимиз таҳлили шуни кўрсатдики, уйқунинг бузилиши бўлган беморларда юқори ишончлилиқ фоизи кузатилган ($p < 0.001$), бу беморларнинг аксариятига тутқаноқ ташхиси қўйилган ва юқори дозаларда тутқаноқга қарши дори воситалари қабул қилишган, шунингдек, дуотерапия ҳам ўтказилган. Психоген ноэпилептик пароксизмлар ҳам эпилептик хуружлар сифатида қабул қилинган ($p < 0.04$), $20 \pm 8,94\%$ ҳолларда эпилептик синдром ва PNES қўшилиб келганлиги кузатилган. Шунингдек, ТҚПларни номувофиқ танлови тутқаноқнинг аниқланмаган шакли бўлган ЁМТ (ёшлар миоклоник тутқаноғи) мавжуд беморларнинг 37,5%да тутқаноқни псевдорезистент кечишига сабаб бўлган, ва бу субъектив сабаблардан бири ҳисобланади. ТҚП даво танлови таҳлилида (хуружлар эволюцияси) 25,8% ҳолатларда ўртача дозага етиб бормасдан, антиконвульсантларни тез-тез алмаштириш ва паст дозаларда (субтерапевтик) $p \leq 0,05$ қўлланилиши аниқланган.

3-Жадвал

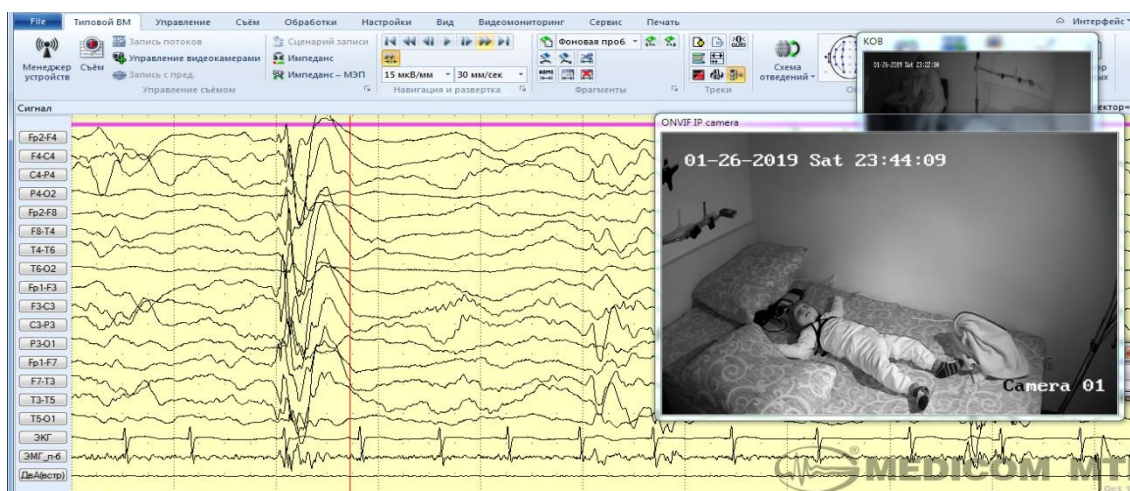
Беморларнинг неврологик шифохонага қабул қилингандан олдинги ва кейинги ташхисларини қиёсий баҳолаш.

Беморларнинг шифохонага қабул қилингандан олдинги ташхиси	Беморлар сони %		T	p
	Беморларнинг шифохонага қабул қилингандан кейинги ташхиси			
Идиопатик (генетик) умумлашган тутқаноқ	52	13,58+1,75%	0,43	$p < 0,70$
	48	12,53+1,69%		
Идиопатик (генетик) фокаль тутқаноқ	34	8,88+1,45%	0,61	$p < 0,73$
	39	10,18+1,55%		
Этиологияси номаълум тутқаноқ?	71	18,54+1,99%	2,96	$p < 0,01$
	42	10,97+1,6%		
Тутқаноқли энцефалопатия?	63	16,45+1,89%	1,87	$p < 0,09$
	45	11,75+1,65%		
Структурали фокал тутқаноқ	86	22,45+2,13%	2,31	$p < 0,04$
	114	29,77+2,34%		
Тутқаноқ?	28	7,31+1,33%	2,04	$p < 0,05$
	15	3,92+0,99%		
Фебрил хуружлар	32	8,36+1,41%	2,06	$p < 0,05$
	18	4,7+1,08%		
Психоген тутқаноқли бўлмаган пароксизмлар (PNES)?	8	2,09+0,73%	2,31	$p < 0,04$
	20	5,22+1,14%		
Парасомния - уйқунинг бузилиши?	9	2,35+0,77%	4,85	$p < 0,001$
	42	10,97+1,6%		
Жами	383	100%		

Шундай қилиб, қўлланилган ташхисот алгоритми тутқаноқ билан оғриган беморларнинг 23,4 % да ташхис хато бўлганлигини, ташхиснинг мос келиши эса 21,8% ҳолатни ташкил этган. Ташхис 53,1% ҳолатларда аниқланган. Тескари кўрсаткич тутқаноқ пароксизми бўлмаган беморларда кузатилган - нотўғри ташхис аксарият ҳолларда (61,9%) қўйилган ва беморларнинг 15,8% да тасдиқланган (1-расм).



Расм.1. Неврологик шифохонага юборилган беморлар ташхисининг тўғрилигини баҳолаш.



Расм. 2. Тутқаноқ спазми.

Беморларни электро-клиник текшируви ёрдамида фокусли пешона соҳаси тутқаноғи $42,5 + 5,53\%$ ҳолатларда, тутқаноқнинг ижобий кечиши кузатилган ва асосий беморлар гуруҳида (фармакорезистент) чакка соҳаси тутқаноғи ($48,57 + 5,97\%$) аниқланган. (2-жадвал).

Жадвал 2

Турли гуруҳлардаги тутқаноқ синдромларини қиёсий жиҳатлари.

Тутқаноқ синдромлари	А гуруҳча			В гуруҳча		
	Асосий гуруҳ n=70	Таққослама гуруҳ n=80	t	Асосий гуруҳ n=80	Таққослама гуруҳ n=90	t
Фокал пешона соҳаси тутқаноғи	25 35,71+5,73%	34 42,5+5,53%	0,85	4 5,0+2,44%	9 10,0+3,16%	1,25
Фокаль чакка соҳаси Тутқаноғи	34 48,57+5,97%	28 35,0+5,33%	1,70	8 10,0+3,35%	6 6,67+2,63%	0,78

Бошқа локализацияда жойлашган тутқаноқ	9 12,86+4,0%	15 18,75+4,36%	1,00	2 2,5+1,75%	-	1,43
Тутқаноқ энцефалопатияси	2 2,86+1,99%	3 3,75+2,12%	0,31	26 32,5+5,24%	14 15,56+3,82% *	2,61
Умумлашган идиопатик тутқаноқ	-	-		17 21,25+4,57%	22 24,44+4,53%	0,50
Фокаль тутқаноқлар(генетик)	-	-		12 15,0+3,99%	26 28,89+4,78% *	2,23
Этиологияси номаълум тутқаноқлар	-	-		11 13,75+3,85%	13 14,44+3,71%	0,13

Изоҳ: * - асосий гуруҳга нисбатан t-критериясининг ($p < 0,05$) ишончлилик фарқи даражаси

Бирок, иккала гуруҳни қиёсий жиҳатдан солиштирганда ишончли фарқ аниқланмаган. Асосий гуруҳдаги беморларнинг натижаларини таҳлили (фармакорезистент кечиш) тутқаноқ спазмлари мавжуд беморлар билан таққослаш гуруҳи ўртасида сезиларли фарқни кўрсатган ($p < 0,05$) (2-расм, 2-жадвал).

Ушбу илмий ишдаги тутқаноқ кечишининг семиотикасини таҳлили шуни кўрсатадики, онгни бузилиши билан кечадиган чакка соҳаси хуружлари тутқаноқга қарши давога рефрактер жавоб берувчи беморларда ($p \leq 0,05$) 2 марта тезроқ қайд этилиши аниқланган, аммо онг бузилишисиз кечадиган пешона соҳаси, марказий ва бошқа шаклдаги хуружлари (фармакорезистент кечиш) мавжуд беморларда эса паст тенденция кузатилган ($p \leq 0,05$). Бирок онгнинг йўқотилиши билан кузатиладиган фокаль тутқаноқ хуружларида фармакорезистент кечишда ушбу локализацияларнинг аҳамияти сезиларли эмас. Шундай қилиб, биз чакка соҳа тутқаноғида онгнинг бузилишини, тутқаноқнинг фармакорезистент кечишида муҳим диагностик белгиларидан бири деб тахмин қилишимиз мумкин.

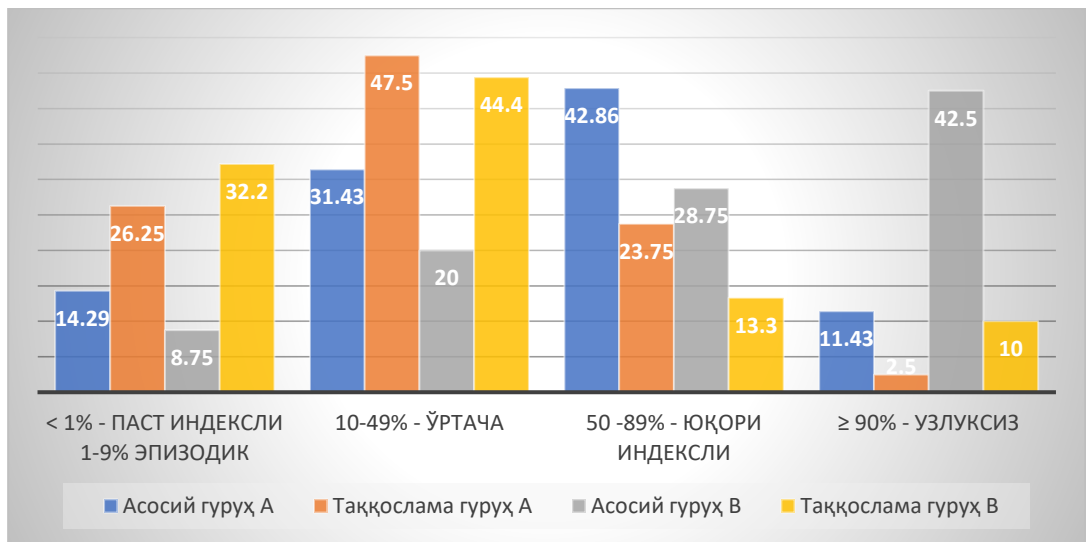
Тутқаноқлар хуружи оғирлик даражасини **NHS3 (The National Hospital Seizure Severity Scale 1996)** шкаласи билан баҳоланган. Ушбу шкала-сўровномасининг максимал бали 27 балдан иборат (4-жадвал).

4-Жадвал

NHS3 шкаласи бўйича беморларда тутқаноқ хуружлари оғирлик даражаси.

	А		В	
	Асосий гуруҳ n=70	Таққослама гуруҳ n=80	Асосий гуруҳ n=80	Таққослама гуруҳ n=90
NHS3	19,3±0,65*	12,2±0,47	21,6±0,7*	11,5±0,41

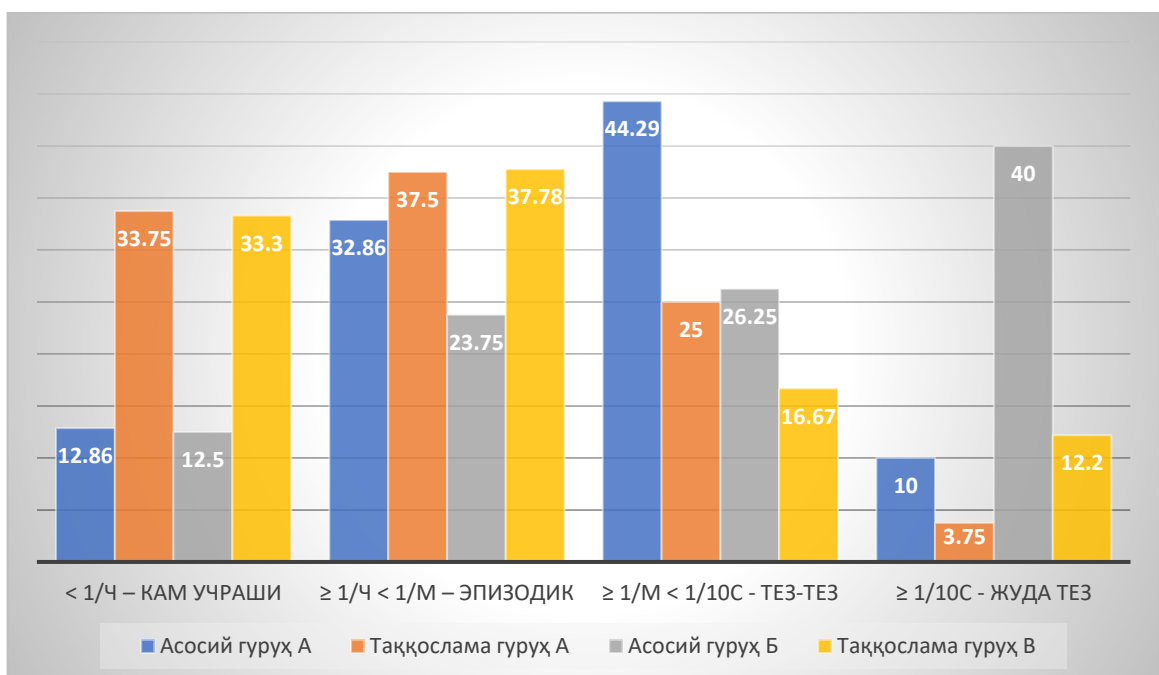
Изоҳ: * - ($p < 0,05$) ишончлилик фарқ даражаси



Расм. 3. Тутқаноқлараро ритмик ва даврий кўринишлар.

Жадвалдан кўришиб турибдики, тутқаноқни фармакорезистент кечишининг иккала гуруҳчаларида хуружлар оғирлик даражаси сезиларли ошган, аммо миёдаги таркибий нуқсони мавжуд бўлмаган беморларнинг (фармакорезистент тутқаноқ) оғирлик даражаси фармакосенситив кечишга эга беморларга қараганда 1,8 баравар юқори кўрсаткичга эга эканлиги кузатилган ($p < 0,05$).

ЭЭГ эгри чизикларининг морфологияси таҳлили шуни кўрсатдики, тутқаноқлараро разрядлар (IEDs) ритмик, даврий чизиклар (кетма-кет б элементдан кўп) ва битта график элементлар шаклида қайд этилган. Структуравий нуқсони бўлмаган фармакорезистент кечувчи беморларнинг узок муддатли ЭЭГ видеомониторингида хуружлар орасидаги даврда $42,5 \pm 5,55\%$ эпилептик фаолликнинг узлуксиз кўринишлари, кўпроқ “типсаритмия” ($p \leq 0,05$) қайд этилган.



4. расм. Тутқаноқлараро эпилептасимон графоэлементлар (разрядлар).

Тутқаноқлараро эпилептасимон графоэлементлар таҳлилини тутқаноқнинг фармакосенситив кечган гуруҳдаги беморлар билан таққослаганда соатига 10 секундда ≥ 1 шаклидаги индивидуал зарядларни рўйхатга олишнинг юқори фоизи ($p \leq 0,01$) аниқланган.

Шундай қилиб, тутқаноқлараро эпилептасимон фаолликни таҳлил қилиш орқали бу шаклларнинг ва алоҳида графоэлементларнинг фармакорезистент тутқаноғи мавжуд беморларда сезиларли ифодаси белгиланган, бу мезонларни фармакорезистент тутқаноқ кечишини олдиндан прогноз қилиш биомаркерлари сифатида талқин қилиши мумкин ($p \leq 0,01$).

Илмий тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичида уйқу тузилишини миқдорий баҳолаш тадқиқ этилган. Назорат гуруҳи сифатида соғлом кўнгиллилар олинган, шу билан бирга, уйқуси бузилган беморлар гуруҳи таҳлил қилинган (сўровномалар асосида ва полисомнография бўйича) таққослашда тутқаноқнинг турли хил кечиши бўлган беморлар олинган. Тутқаноғи мавжуд беморларда ва касалликнинг яхши кечишида уйқунинг сегментар тузилишини таҳлили шуни кўрсатдики, ушбу беморлар маълумотлари бир хил вектор ўзгаришига эга.

Пропилептик II босқич - уйқу сегментлари сонининг кўпайиши кўринишида, назорат гуруҳи (соғломлар) ва уйқунинг бузилиши мавжуд беморларга нисбатан антиэпилептик босқични камайиши (Ds), уларнинг ўртача ва максимал давомийликнинг ошиши ($p < 0,05$) билан кузатилган (жадвал 5).

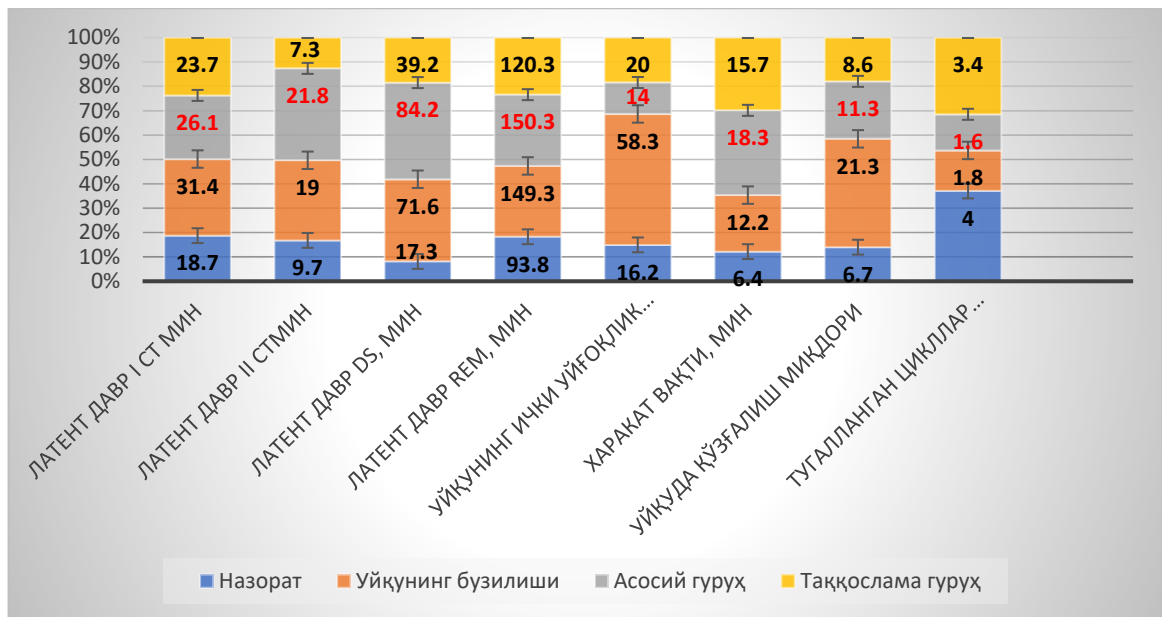
5-Жадвал

Тутқаноқнинг фармакорезистент ва фармакосенситив кечиши кузатилган беморларда ПСГ бўйича уйқунинг хусусиятлари

Кўрсаткичлар	Уйқу бузилиши n=42	Соғломлар n=30	Асосий гуруҳ n=30	Таққослам а гуруҳ n=30
Самарадорлик индекси %	64,8±5,34	97,07±6,21	70,4±7,52	90,8±8,91
I, % даражанинг кўрсаткичи	9,1±0,84	3,4±0,44	5,7±0,56	4,8±0,51
II, % даражанинг кўрсаткичи	42,1±4,39	39,7±5,28*	51,1±5,97*	31,9±3,71*
Ds, % кўрсаткичи	14,6±1,45	24,4±3,10*	11,9±1,18	17,3±1,79
REM, % кўрсаткичи	13,9±1,577	20,2±3,09	19,1±1,81	17,3±1,90

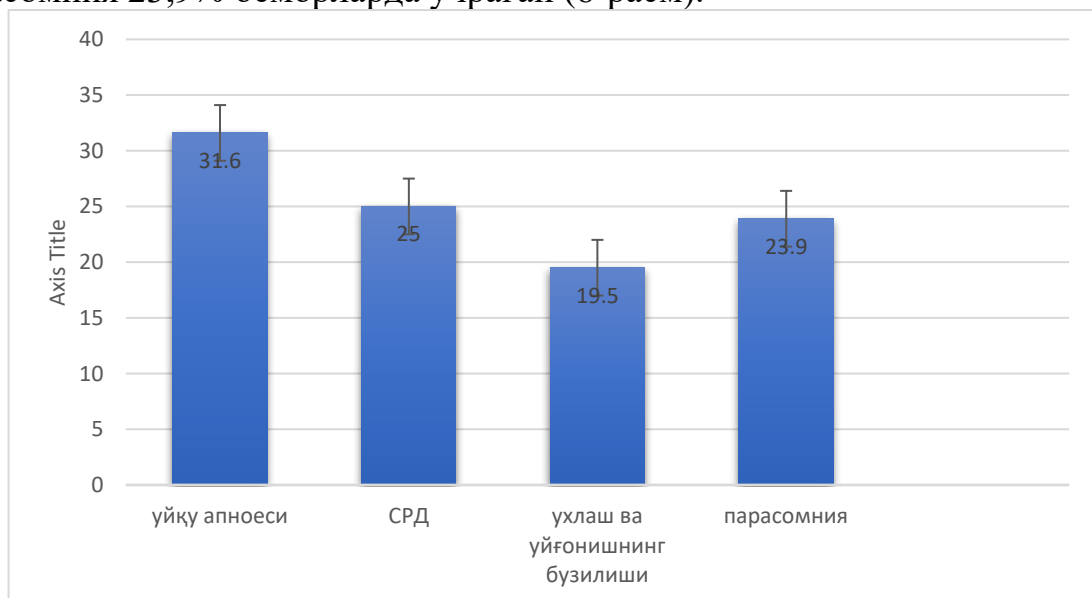
Изох: * - ($p < 0,05$) даражадаги ишончлик фарқи

Ds сифати бўйича II даражага ўхшаш бўлади. Фармакорезистент тутқаноғи мавжуд беморларда уйқунинг II nREM босқичи (150,3±14,52 минутда) таққослаш гуруҳи билан қиёслаганда ($P \leq 0,05$), уйқу делтаси латент даври ошиши (84,2±9,58 минутда), умумий намоён бўлишининг камайиши кузатилган(5-расм).



5-расм. Полисомнография маълумоти бўйича nREM ва REM-уйқунинг латент даври кўрсатилган.

II босқичи nREM даври ошади ($P \leq 0,05$). Турли хил кечувдаги тутқаноғи мавжуд беморларнинг иккала гуруҳида аниқланган уйқу бузилиши натижаларига бўйича таққослаш жиҳатидан ($p < 0,05$) қуйидаги хулосалар чиқариш мумкин: фармакорезистент тутқаноқнинг оғирлик даражаси, эҳтимол, турли хил уйқу бузилишлари билан боғлиқ бўлиб, биринчи ўринда уйқу апноэси 31,6% ҳолларда, тушида ритмик ҳаракатланиш синдроми 25%, парасомния 23,9% беморларда учраган (6-расм).



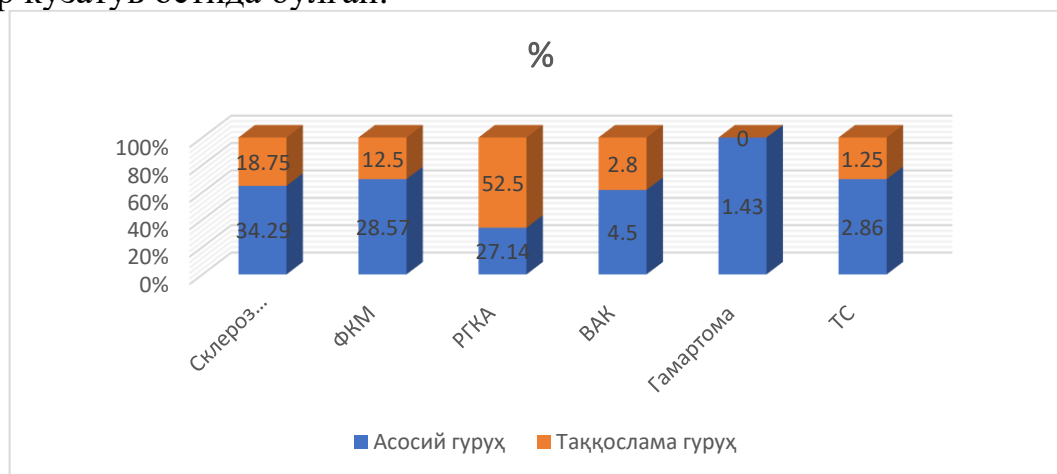
6-расм. Тутқаноқнинг турли хил кечишида беморларда уйқунинг бузилиши.

320 нафар беморнинг бош миясида МРТ текшируви ўтказилган. Улардан 150 нафарида бош миянинг таркибий ўзгаришлари аниқланган. Тутқаноқ синдром кечилишининг хусусиятларига қараб, беморлар гуруҳларга бўлинди. Қиёсий жиҳатдан ТКПларга фармакосенситив жавоби бўлган беморларда 52,5 + 5,58% ҳолатларда чандикли-глиоз-кистоз-атрофик ўзгаришлар кузатилган ($p \leq 0,05$). Фармакорезистент тутқаноғи мавжуд

беморларда бош мия структуравий нуқсонининг тарқалганлиги $34.29 + 5.67\%$ ҳолатларда гипокампа склерози билан, пўстлоқ ривожланиши малформацияси $28.57 + 5,4\%$ ҳолатларда учраган ($p \leq 0,05$) (7-расм).

Ишнинг навбатдаги босқичи эпилептоген зарарланиш соҳаси, симптоматик соҳа (тутқаноқ хуружлари семиотикаси), қўзғалиш соҳаси (тутқаноқлараро паттерналар, разрядлар) ва хуружнинг бошланиш соҳаси ўртасидаги корреляцион ўзаро боғлиқликни ўрганиш. Фармакорезистент кечувчи беморларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, чакка соҳаси зарарланишида эпилептоген зона $48,57 + 5.97\%$ ташкил этса, симптоматик зона беморларнинг $44.29 + 5.94\%$ да намоён бўлган ва таққослама гуруҳида сезиларли фарқ хуружнинг бошланиши зонасида ($r=0,43$) ва қўзғалиш зонасида (IEDs) $r=0,47$ ижобий корреляцияга эга. Аммо, тутқаноқлараро паттерналар пешона соҳаси локализацияда нисбатан энг ишончли кўринишга эгадир ($r=0,83$). ЭЭГ эгри чизиғининг визуал таҳлили шуни кўрсатдики, эпилептосимон графоэлементларни қайд қилиш пешона орқа соҳаси электродларида (F3 и F4) жойлашган, бу эса ўз навбатида бош миянинг медиобазал тузилмаларидан, хусусан, мезиал чакка соҳаси тутқаноғидан далолат бериши мумкин. Фармакосенситив тутқаноқнинг кечишида эпилептоген зарарланиш чакка соҳасида $35,0 + 5.33\%$ ташкил этган, пешона соҳаси тузилиш нуқсонлари эса беморларда $42.5 + 5.53\%$ ҳолатларда учраган. Бош миянинг таркибий чакка соҳаси эпилептоген зарарланишини таҳлилида, хуруж бошланиш зонаси ва симптоматик зона ўртасида ўзаро ишончли корреляцион боғлиқлик аниқланмаган.

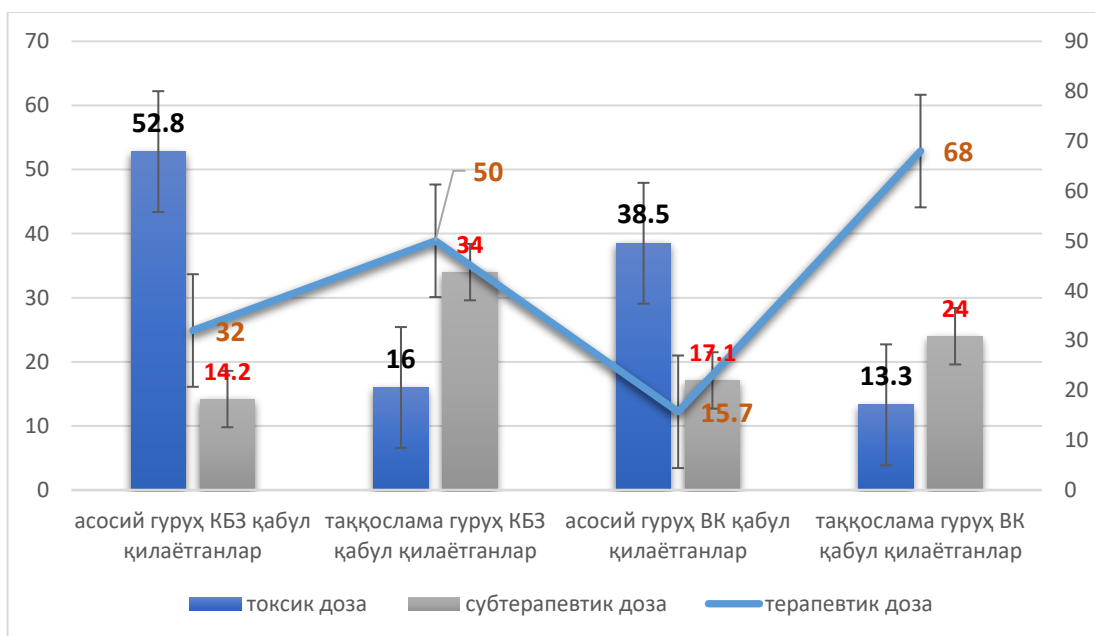
Диссертациянинг **“Беморларда тутқаноқнинг турли хил шаклларида ўтказилган даво самарадорлигини ва терапевтик дори воситалар мониторинги натижаларини таҳлил қилиш”** деб номланган тўртинчи бобда текширилаётган беморларда тутқаноқнинг турли хил шаклларида тавсия қилинган даво самарадорлиги ўрганилди. Камида бир йил давомида тутқаноққа қарши препаратлар (ТҚП) қабул қилаётган 320 нафар бемор кузатуви остида бўлган.



Расм. 7. Текширилаётган гуруҳдаги бош мияни МРТ натижаларини тавсифи.

ТҚПлардан ижобий самарадорлик аксарият тутқаноқларда монотерапияда 67,3 %ни ташкил этган. Аммо ТҚП танлови ва доза коррекцияси IЛАЕ тавсияларига риоя қилган ҳолда амалга оширилиши керак. Дозани индивидуал белгилаш жинс ва ёш, фармакокинетик ва фармакодинамик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда амалга оширилади. Фармакогенетик тадқиқотлар учун текшириляётган беморлар гуруҳига 50 нафар тутқаноқнинг фармакосенситив ва 70 нафар фармакорезистент кечувчи беморлар киритилган. Шунингдек, ТҚП лар концентрациясини ўрганиш учун мавжуд усулларни ҳисобга олган ҳолда, текшириляётган гуруҳга IЛАЕ томонидан тавсия этилган дозаларда вальпроат кислота ва карбамазепин қабул қилаётган беморлар киритилган.

9-расмдан кўриниб турибдики, 50 + 7,07% ҳолатларда фармакосенситив кечувчи тутқаноғи мавжуд беморларда карбамазепин ўртача терапевтик дозада бўлган ва вальпроат кислотада бу кўрсаткич 68 + 6,6% ни ташкил этган. Карбамазепин ва вальпроат кислотага субтерапевтик дозани аниқлашда, титрлашни тавсия қилиш мумкин, аммо клиник ва молекуляр-генетик кўрсаткичларни ҳисобга олиш зарур. Шунингдек, қонда ТҚПнинг токсик контцентрацияси 8 + 3.84% беморларда КБЗ га ва (16 + 5.18%) беморларда ВК га кузатилган, бу эса препаратни шошилиш коррекция қилишни талаб қилади. Фармакорезистент кечувчи беморларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, карбамазепинда токсик таъсир 52,8% ҳолатларда ва 38,5% вальпроат кислотасида аниқланган (8-расм).



8-расм. Тутқаноқнинг фармакорезистент ва фармакосенситив кечувчи беморларда КБЗ ва ВКнинг қон плазмасидаги концентрацияси

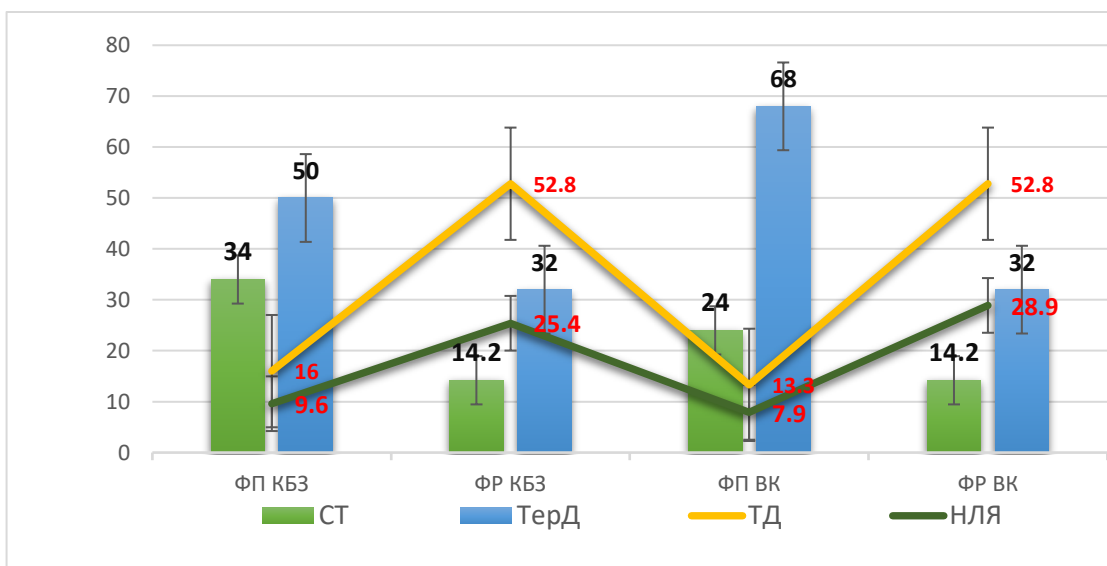
Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, фармакорезистент тутқаноқ гуруҳида дориларнинг ножўя таъсири (ДНТ) кўпроқ учраган. Бош оғриғи, 53,33 + 4,07% ҳолатларда, бу фармакосенситив кечишга эга гуруҳга нисбатан 2,5 баравар кўп; резистент кечувчи беморларда тромбоцитопения 3,3 баравар

юқори ($p \leq 0,01$), хуружларнинг қайталаниши $37,33 + 3,95\%$ ҳолатларда, $5.29 + 1$ да фармакосенситив кечувчи гуруҳга нисбатан, беморларнинг 72% ($p \leq 0,01$) кузатилган.

Шунингдек, олинган натижалар ДНТнинг токсик дозалари ТҚПлар қабули билан боғлиқлигини кўрсатган, шунинг учун ижобий жавобга эга бўлган КБЗнинг токсик дозасида беморларда уйқучанлик, тромбоцитопения ва бош оғриғи кузатилган ($p \leq 0,05$). Фармакорезистент кечишда ҳам аниқ ижобий корреляция кузатилган ($r=0,8$). ВК қабул қилган резистент кечувчи беморларда, ДНТ 3 нафар беморда қонда субтерапевтик миқдорда ҳам кузатилган (11 нафар беморларнинг умумий сонининг $27,2\%$ ҳолатида). Ушбу белгиларнинг пайдо бўлиши, эҳтимол ҳар бир беморнинг ВСга бўлган индивидуал жавоби билан боғлиқдир. Шундай қилиб, корреляцион таҳлилда иккала гуруҳда ҳам КБЗ ва ВК қўлланилишида ДНТ билан тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик мавжуд ($r=0,72$).

Диссертациянинг “Молекуляр генетик тадқиқотлар натижалари” деб номланган бешинчи бобда тутқаноқ билан касалланган беморларда маълум генларнинг полиморфизмининг генотипик вариантларининг тарқалиш частотасини ўрганиш натижалари ёритилган.

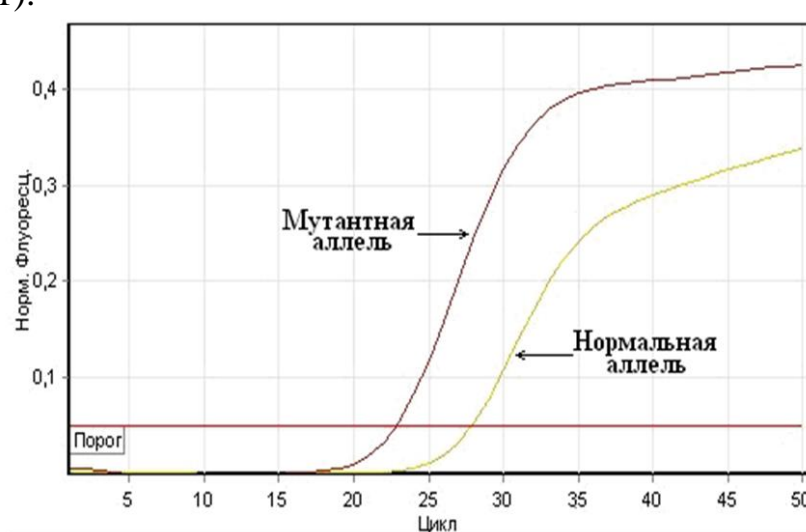
Вальпроат кислота СYP2C19нинг субстрати ҳисобланади, карбамазепин СYP2C19 нинг ингибитори ҳисобланади. СYP2C19 генида бир қатор мутациялар мавжуд. Моддалар алмашинувининг секин турини Европа аҳолиси ўртасида тарқалиш $2-5\%$ ни, осиеликлар орасида - $15-20\%$ ни ташкил қилган.



9-расм. ТҚП концентрациясига ва дори воситаларини ноўя таъсирига қараб беморларни қиёсий баҳолаш

СYP2C19 изоферменти иштирокида P450 цитохроми монооксигеназ тизими томонидан оксидлангандан сўнг, вальпроат кислота метаболитлари глутатион билан бирикади, унинг миқдори вальпроат метаболитларини танадаги элиимнация сифатини белгилайди. Учраш частотаси нуқтаи назаридан функционал фаол генотип полиморф маркер С/Т СYP2C19 *2 гени ТҚП субстратларнинг биотрансформацияси билан боғлиқдир. ТҚПларни

кабул қилаётган беморларда CYP2C19 *3 генининг A/C полиморфизмида ўртача самарали дозада сезиларли фарқлар мавжуд. Юқори OR=3.9 бўлишига қарамасдан, MDR1 генининг 1236 T/C маркери гомозиготли генотипининг учраш частотасида паст статистик аҳамиятга эга фарқлар аниқланган. Эҳтимол, бу нисбатан кам бўлган танлов билан боғлиқ ёки бу полиморфизмининг бизнинг популяциямизда анча юқори даражада тарқалганлигини кўрсатади. Олдиндан биз ушбу мутациянинг ўртача мустақил таъсири натижасида, популяциямизда ФРЭ ривожланиш хавфи ҳақида гапиришимиз мумкин. MDR1 генининг C3435T полиморфизмининг T аллелининг мавжудлиги тутқаноғи мавжуд беморларда фармакорезистент хавфини оширган, иккита T / T аллеллари бўлганларда фармакорезистентликнинг юқори фоизи кузатилган ($X^2 = 11,27$; $P < 0,01$; $OR = 7,078$; $95\% CI = 2,258, 22,191$).

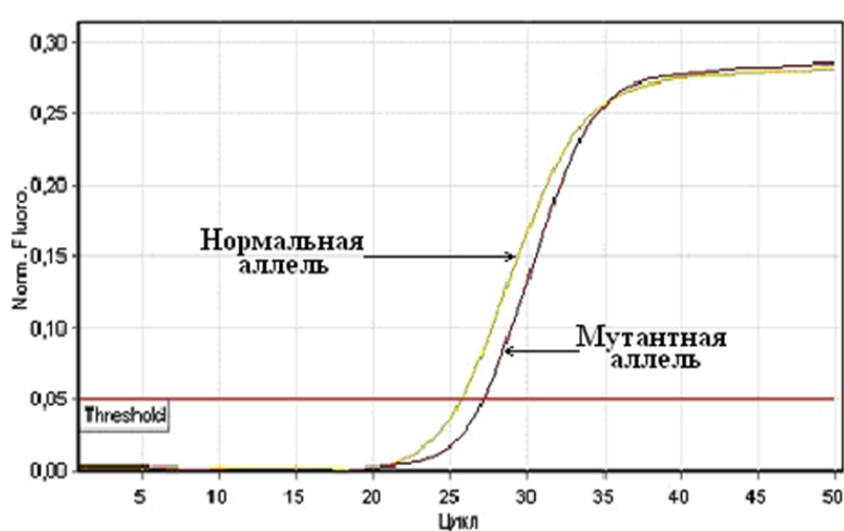


10-расм. MDR1 3435 T/C. генининг гомозигот мутация шакли.

MDR1 генининг C3435T полиморфик маркерининг гаплотип табиати тутқаноғи мавжуд беморларда ТҚПларга нисбатан сезгирлиги, юқори ишончлилилик даражаси билан боғлиқдир (10-расм). Фармакорезистент тутқаноқ учун энг муҳим генетик маркер бу MDR генининг 13435 T/C ва A/G (*1/*3) генининг CYP2C19/*3 мутацияларидир. Шунингдек, CYP2C9 ва CYP2C19 генлари 430C> Tнинг маркер профили ҳисобланади, аммо кузатув даражаси MDR генига нисбатан камроқдир. Биокимёвий кўрсаткичлар ва ДНТ билан қиёсланганда, фармакорезистент тутқаноғи мавжуд гуруҳда 41,4% ҳолатларда 4 хил генларда гетерозиготли мутация мавжуд эканлиги, яхши кечган ҳолатдаги беморларда эса атиги 24% ҳолларда кузатилган ($p \leq 0,05$).

Резистент кечган гомозиготли мутациянинг учраши ТҚП га ижобий жавобга эга гуруҳга нисбатан 5,6 барабар кўп ($p \leq 0,01$). Шунингдек, ТҚПни субтерапевтик дозаларда қўлланилган беморларнинг таҳлили кўрсатдики, ҳар бир беморни индивидуал равишда таққосланганда 8 ($29.63 \pm 8.79\%$) КБЗ қабул қилган беморларда ($n=27$) аниқланган. Тутқаноқнинг фармакорезистент кечишида хуружларнинг оғирлашиши $37,33 \pm 3,95\%$

ҳолатларида қайд этилган ва 5,7% ҳолларда CYP2C19*2 гетерозигот ташувчи беморларда ушбу аллел вариантнинг мутацияси билан 14,2% ҳолларда кузатилган. CYP2C9 (25,83±4%) гетерозиготли ташувчиликда қуйидаги белгилар кузатилган: хуружларнинг оғирлашиши, тромбоцитопения, диплопия, ҳам якка, ҳам комбинацияланган ҳолатда ($p \leq 0,05$).



11 расм . MDR1 3435 T/C генининг гетерозигот мутация шакли

Тутқаноқнинг фармакорезистент кечиши ва гомозиготли мутация (32,86%) ва гетерозиготли (35,71% ҳолатлар) MDR1 1236 ген ташувчи беморларнинг таҳлили кўрсатдики, ушбу беморларда тромбоцитопения, бош айланиши ва кўришнинг иккиланиши кузатилган ($p \leq 0,05$). $41,43 \pm 5,89\%$ ҳолатларда бу белгилар гетерозиготли беморларда ва $55,71 + 5,94\%$ MDR13436 мутант полиморф аллел вариант ташувчи беморларда кузатилган.

Хуружларнинг оғирлашиши 38,2% ҳолатларда юз берди. Бундан ташқари, мутант полиморф аллел вариантларнинг барча ташувчиларида: CYP2C19, CYP2C19*2, CYP2C19*3, MDR1 1236, MDR 13436 ҳам гомозиготли, ҳам гетерозиготли ҳолатларда, стандарт ёндошув асосида қабул қилинаётган карбамазепин ва вальпроат кислота дозаларига барча беморларда ДНТ қайд этилган.

Тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, кўпгина неврологлар томонидан дори воситаси дозасини (карбамазепин ва вальпроат кислота) титрлаш босқичида хуружларни кучайиши (аггравация), препаратнинг дозаси етарли эмаслиги сифатида эмас балки марказий асаб тизими томонида ДНТнинг намоён бўлиши сифатида қабул қилинади ва беморларга кунлик дори воситаларининг дозаси тўсатдан кўпайтирилади, бу эса уларнинг ҳолати кескин ёмонлашишига сабаб бўлади. Умуман олганда, вальпроат кислота ва карбамазепин препаратларининг ўзаро нисбати статистик аҳамиятга эгадир ($p < 0,05$). Бироқ, ишончли корреляция ушбу генларнинг комбинациясида юз берди ($p < 0,01$).

Шунга асосланган ҳолатда вальпроат кислота (ВК) учун “секин” метаболиторлар генотиплари 31,5% ҳолатларда, карбамазепин учун (КБЗ)

26,4% ҳолларда ($p \leq 0,01$) ва “тезкор” метаболизаторлар ВК учун 9,5% ва КБЗ учун 12,6% ҳолатларда ($p \leq 0,05$) ажратиб олинган.

Шундан келиб чиқган ҳолатда, биз беморларни хавф гуруҳлар бўйича таснифлашни таклиф қилдик, бунинг асосида таянч ТҚПларни индивидуал танлаш имконини яратдик.

Шундай қилиб, тутқаноқнинг фармакорезистент кечишини ривожланиши хавфи паст бўлган беморларда вальпроат кислота ва карбамазепинни титрлаш (гомозиготли ва гетерозиготли мутант генини аниқлаш асосида), максимал дозага эришилмасдан, ўртача терапевтик даражага эришиш (карбамазепин учун 20 мг тана вазни кг.га, вальпроат кислота учун 30 мг тана вазни кг.га) тавсия қилинади. Ушбу дозага эришилганда ва дорилар самарасиз бўлганда, янги авлод ТҚПларга алмаштирилади. 2-гуруҳ беморларга (ўртача хавф) таянч ТҚПлар тана вазнига секин 10-15 мг.дан титрланади ва ДНТ ортиши билан бекор қилинади). Янги авлод дори воситаларини дастлабки ҳолатдан қўллашни тавсия қиламиз. 3-гуруҳ беморларга вальпроат кислота ва карбамазепинни бекор қилиш билан фақат янги авлод ТҚПларни қўллаш тавсия этилган. Шунинг эътиборига тутиш керакки, янги авлод ТҚПлар (топирамат, зонисамид) танлов препарати ҳисобланмайди, чунки адабиёт манбаларига кўра улар СҮРС9 изоферментлари томонидан метаболизмга учрайди.

6-Жадвал

Вальпроат кислота ва карбамазепинни қабул қилиш фонида дори воситаларини ноҳўя таъсири бўйича беморларда ривожланган хавф гуруҳлари стратификацияси

Г уруҳ	Хавф	Генотип	ДНТ
1	паст	СҮР2С19*2*3 ва СҮР2С9*2*3 (алоҳида)	++
2	ўрта	СҮР2С9*2*3 комбинацияда СҮР2С19*2*3	+++
3	юқори	1236 Т/С ва 13435 Т/С гени MDR ва 430C>T гени СҮР2С9, СҮР2С19	3 ва ортик

Илмий ишимиз натижаларига кўра биз чизиқли алгебраик тенглама кўринишида тузилган математик моделни ҳам таклиф қилдик, бу тутқаноқнинг фармакорезистент кечишида муҳим прогностик биомаркерлар ҳисобланиб, уларнинг йиғиндиси орқали рефрактер тутқаноқ оғирлигини тахмин қилишимиз мумкин, ҳар бир мезон учун градация (0-6 дан 36 гача) кўрсатилган 30 ёки ундан кўп балл – бу тутқаноқнинг фармакорезистент кечишидаги оғир даражаси ҳисобланади ($p \leq 0,05$) (12-расм).

ФТ мавжуд беморларни бошқарув алгоритмида, уларнинг прогностик биомаркерларига (оғирлик даражаси, индивидуал хусусиятлари), аниқланган фармакорезистентлиликнинг патогенетик механизмларига асосланган ҳолатда, беморларни олиб боришда персоналлашган ёндашувлар таклиф қилинган (13-расм).

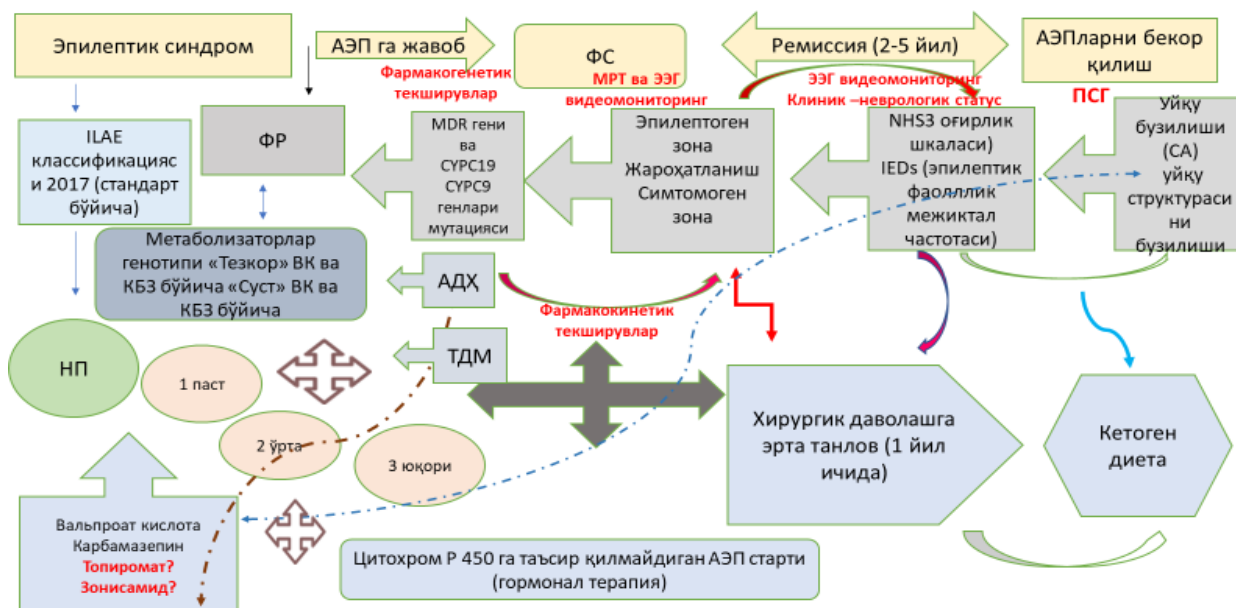
Оценка тяжести фармакорезистентного течения эпилепсии

MDR 1 мутация =	сочетание 2 и более мутационных генов
CYP2C19 мутация =	гомозигот
CYP2C9 мутация =	норма
Шкала тяжести NNS3 (баллы) =	20 и более
Межиктальные эпилептические ритмичные и периодические паттерны =	50 -89% - с высоким индексом
Межиктальные отдельные графоэлементы, разряды, потенциалы =	$\geq 1/m < 1/10c$ - частая
Эпилептогенное повреждение головного мозга =	лобная область
Латентный период II стадии ν REM =	21,1 и более
Представленность II стадии ν REM =	51 и более
Дельта сон =	25 и более
Нежелательные лекарственные явления =	4 и более
Нарушение сна =	сонное апноэ

Сумма баллов = **22,05**

Заключение **средне-тяжелая степень фармакорезистентности**

12-расм. Тутканоқнинг фармакорезистент кечишини оғирлик даражасини баҳолаш



13-расм. Прогностик биомаркерларига қараб ФТ билан касалланган беморларни бошқарув алгоритми

ХУЛОСА

«Фармакорезистент тутканоқ кечиши, шаклланишининг клиник-нейрофизиологик ва молекуляр-генетик жиҳатлари» мавзусидаги докторлик диссертацияси (DSc) бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида куйидаги хулосалар тақдим этилади:

1. Тутканоқнинг псевдофармакорезистент кечишининг асосий сабаблари 37,5% беморларда ТҚПларни тутканоқ шакли ва турига мос эмаслиги ва 22,1% ҳолларда ТҚПларни асосиз алмаштириш ҳисобланади.

Энг кўп учрайдиган тутқаноқ бўлмаган пароксизмлар 42 та ҳолатда параномия ва 20 та ҳолатда психоген тутқаноқ бўлмаган хуружлар билан намоён бўлган (PNES) ($p \leq 0,05$).

2. Фармакорезистент тутқаноқнинг муҳим прогностик клиник ва нейрофизиологик биомаркерлари бўлиб, NHS3 шкаласи бўйича тутқаноқ хуружларининг оғирлик даражаси ($21,6 \pm 0,7$ балл, $p \leq 0,01$) ва тутқаноқлараро эпилептасимон разрядлар (паттерна) ҳисобланади ($p \leq 0,05$).

3. Тутқаноқнинг фармакорезистент кечишида, эпилептоген соҳа гипокамп склероз (34,2%) ва ФКМ (28,5%) билан намоён бўлади; $44,29 \pm 5,94\%$ ҳолатларда симптоматоген соҳага (тутқаноқ хуружлари семиотикаси) тўғри келади, тутқаноқ хуружининг бошланғич зонасида (ЭЭГхуружи) ижобий корреляция мавжуд ($r=0,47$).

4. Тутқаноқнинг фармакорезистент кечиши турли хил уйқу бузилишлари билан кечади: уйқу апноэ синдроми (31,6%), 25% ҳолларда уйқудаги ритмик ҳаракатлар синдроми. Тутқаноқнинг фармакорезистент кечиши мавжуд беморларда уйқунинг сегментал тузилишини таҳлили, nREM уйқусининг II яширин даврининг кўпайиши, унинг ифодаланганлиги ($51,1 \pm 9,3$) ва уйқу делтасининг қисқариши ($14,6 \pm 8,7$) фармакосенситив тутқаноқ ($P \leq 0,05$) ва назорат гуруҳи ($P \leq 0,01$) беморларига нисбатан кузатилган.

5. 13435 T/C генининг MDR1 ($X^2 = 10,82$; $P \leq 0,01$) ва A/G (*1/*3) генининг CYP2C19/*3 ($X^2 = 6,46$; $P \leq 0,025$) полиморфизмлари ўзбек популяциясида юқори тарқалиш фоизига эга. Ушбу генларнинг мутант аллеллари мавжудлиги тутқаноқ билан оғриган беморларда фармакорезистентлик хавфини сезиларли даражада оширади ва бу эса эрта прогностик биомаркер ҳисобланади ($p \leq 0,01$).

6. Дори воситаларини терапевтик мониторинги (ДВТМ) ни ўтказиш, дори воситаларини ноҳўя таъсирини аниқлаш ва фармакогенетик тадқиқотлар, вальпроат кислотаси (ВК) ёрдамида “секин” метаболизаторларни 31,5 ҳолатларда, карбамазепин (КБЗ) билан 26,4 ҳолатларда, ВК учун “тезкор” метаболизаторлар (9,5%) ва КБЗ учун 12,6 ҳолатларда ($p \leq 0,05$) аниқлаш имконини яратган.

7. Аниқланган патогенетик қонуниятлар асосида ва персоналлашган тиббиёт нуқтаи назаридан, клиник, фармакокинетик ва фармакорезистентлик ривожланишидаги молекуляр-генетик биомаркерларларни ҳисобга олган ҳолда беморлар учун хавф гуруҳи стратификация алгоритм яратилди ($p \leq 0,05$).

8. Кўплаб дисперсион таҳлиллар клиник-нейрофизиологик, невровизуал, фармакокинетик ва фармакогенетик кўрсаткичлар асосида 12 та муҳим ($p \leq 0,05$) прогностик биомаркерлари аниқланди, уларнинг маълумотлилиги ($p \leq 0,01$) асосида тутқаноқнинг фармакорезистент кечишини оғирлик даражасини баҳолаш учун, тутқаноғи мавжуд беморларни даволашда персоналлашган ёндашув ва бошқаришда самарадорлигини оширишга ёрдам берадиган математик модел таклиф қилинди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТУЙЧИБАЕВА НОДИРА МИРАТАЛИЕВНА

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1. DSc /Tib85

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской Академии.

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

Научный консультант: **Рахимбаева Гульнара Саттаровна** _____
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Аликулова Нигора Абдукадыровна**
доктор медицинских наук, профессор

Чутко Леонид Семенович
доктор медицинских наук, профессор
(Санкт Петербург)

Мухамедов Рустам Султанович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: **Российский национальный
исследовательский
медицинский университет
имени Н.И. Пирогова
(Россия)**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 г в _____ часов на заседании Научного совета DSc 27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 700007, г. Ташкент, ул Паркентская, 51. Телефон /факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирован за № _____) Адрес: 700007, г. Ташкент, ул Паркентская, 51. Телефон /факс: (+99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2020 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2020 года).

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc).

Актуальность и востребованность темы диссертации. Эпилепсия - широко распространенное социально значимое заболевание головного мозга, требующее многолетнего, а в 30-40% случаях пожизненного приема антиэпилептических препаратов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «во всем мире около 50 миллионов человек страдают эпилепсией, одним из самых распространенных неврологических заболеваний в глобальных масштабах, заболеваемость составляет 16–51 новых случаев на 100 000 / год.»⁴. Несмотря на значительные успехи в эпилептологии во всем мире, расширение фармацевтического многообразия антиэпилептических препаратов, у 20-35% больных эпилепсией сохраняются неподдающиеся медикаментозной коррекции эпилептические припадки; эти формы заболевания считаются фармакорезистентными и связаны с низким качеством жизни, высоким риском внезапной необъяснимой смерти².

Во всем мире ведутся научно-исследовательские работы по изучению фармакорезистентной эпилепсии в ядре которой лежит мультифакториальность процесса, основой которой составляет этиология, коморбидность и фармакогенетика антиэпилептических препаратов. В последнее время в зарубежной литературе накапливаются данные, подтверждающие важность, а в некоторых случаях доминантность генетических различий, лежащих в основе положительного и неудовлетворительного ответа на терапию. Выявление и оценка генотипов пациентов в каждой этнической группе сможет спрогнозировать побочные эффекты применяемых антиэпилептических препаратов, и повысить эффективность фармакотерапии эпилепсии, что несомненно является актуальной задачей медицинской науки.

В нашей стране наряду с широко масштабными мерами, принимаемыми для улучшения системы здравоохранения, большое внимание уделяется повышению эффективности лечения эпилепсии. В этой связи определены задачи, направленные на «...повышения эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также создание системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологических методов диагностики и лечения, а также пропаганда здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»³. Первостепенными задачами, ожидающими своего решения, в настоящее время являются изучение прогностических биомаркеров как самой эпилепсии, так и фармакорезистентного течения. Ранняя диагностика и персонификация терапии тяжелых форм эпилепсии, оказание высококвалифицированной, качественной медицинской помощи за счет расширения применения современных технологий, позволит повысить

⁴WHO Epilepsy Fact sheet. Updated February 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.

²The role of chronobiology in drug-resistance epilepsy: The potential use of a variability and chronotherapy-based individualized platform for improving the response to anti-seizure drugs Assaf Potruch Salim T. Khoury Yaron Ilan Published: July 01, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.032>

³Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

качество жизни, реабилитацию к социальной жизни и приведет к снижению инвалидности.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП–3494 «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 25 января 2018 года, №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.⁴ Научные исследования, направленные на разработку новых методов⁵ диагностики и лечения эпилепсии, в том числе фармакорезистентной проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях, таких как University of South Florida (США); University of Birmingham (Англия); University of Leeds (Великобритания); University Brno (Чехия), University Medical Center Utrecht (Голландия); University Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, University of Saskatchewan (Канада); University Beijing (Китай); Okayama University (Япония); Chongqing Medical University (Китай); Umea University (Швеция); Radboud University Nijmegen (Голландия) Pediatric Neurology, University Hospital of Geneva (Швейцария); Department of Neurosurgery, Third Military Medical University (Китай); Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Германия); Российский национальный исследовательский медицинский университет (Российская Федерация), Научный центр неврологии РАМН (Российская Федерация); Белорусский государственный медицинский университет (Белоруссия), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан), Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан), Республиканский скрининг матери и ребенка (Узбекистан); НИИ гематологии и переливания крови (Узбекистан)

Фармакорезистентная эпилепсия — это многофакторный процесс, механизмы которого остаются недостаточно изученными (Georg Thieme

⁴Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.uwa.edu.au, www.en.sjtu.edu.cn, www.utoronto.ca, www.case.edu, www.en.uni.lu, www.iso.nbu.edu.cn, www.iuims.ac.ir, www.asu.edu <https://www.aans.org/>; <https://www.nsi.ru/> <https://www.chop.edu/centers-programs/center-fetal-diagnosis-and-treatment>; <https://www.university-directory.eu/>; <https://www.gradschools.com/programs/neuroscience> ; <http://www.unifesp.br>; <http://www.almazovcentre.ru>; <http://neuro.uz> и на основе других источников.

Verlag KG, Stuttgart, Канада). Комплексное клинико-нейрофизиологическое исследование больных с различными формами эпилепсии и выявление больных с

фармакорезистентным течением заболевания, определение его прогностических биомаркеров, основанная на новейших методах исследования являются приоритетным направлением в современной эпилептологии Third Military Medical University (Китай); Pediatric Neurology, University Hospital of Geneva (Швейцария);

В последние годы, среди многочисленных таких факторов, повышающих вероятность возникновения резистентности, генетические факторы являются предметом интенсивных исследований (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Германия; Department of Neurosurgery);

По последним данным генетические вариации пациентов влияют на 50% неэффективности лекарств или побочные лекарственные реакции (University of Birmingham (Англия); Okayama University (Япония)). В настоящее время фармакогенетика становится неотъемлемой частью клинических дисциплин (National Institute of Neurological Disorders and Stroke Bethesda (США); University of South Florida (США)).

В лаборатории медицинской генетики НИИ гематологии и переливания крови МЗРУз ведутся научно-исследовательские работы, внедрения и применения, высокотехнологических молекулярно-генетических методов исследования определения фармакорезистентности различных лекарственных препаратов.

В результате проведения серии научных исследований по лечению больных эпилепсией получены научные результаты: доказана необходимость постоянного мониторинга пациентов с эпилепсией (University of South Florida, США); выявлена информативность маркеров эпилепсии с оценкой критериев прогнозирования функций мозга (Radboud University Nijmegen, Голландия); выявлен генетический фактор в патогенезе эпилепсии (University of Leeds, Великобритания); разработана концепция патогенетической гетерогенности эпилептических повреждений головного мозга (НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН).

В настоящее время в мире проводится ряд исследований для координации эффективности ранней диагностики и лечения больных эпилепсией, в том числе: выявление наиболее важных факторов, способствующих возникновению фармакорезистентной эпилепсии, определение значимости и диагностической ценности различных нарушений сна у больных эпилепсией.

Степень изученности проблемы. В определении эпилепсии существует критерий «риск рецидива», который чаще всего не известен. Так, после двух не спровоцированных приступов он равен 60-90%, у детей с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ риск рецидива 56-71%. Риск прогрессивно снижается со временем после последнего приступа (Шамансуров Ш.Ш., 2017., Заваденко Н.Н., 2016). Известно, что 20–40% пациентов с эпилептическими приступами будут в дальнейшем считаться

пациентами с резистентной эпилепсией и лишь у 60-80% пациентов удается достигнуть медикаментозной ремиссии (Golyala A., Kwan P., 2017., Noemí Cárdenas-Rodríguez., 2020).

В целях коррекции фармакорезистентности необходимо выделение фенотипических маркеров с целью прогнозирования рефрактерности больных эпилепсией (Авакян Г.Н., 2017., Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., 2018., Рахимбаева Г.С., 2019). Отличительной характеристикой фармакорезистентных форм эпилепсии является невосприимчивость к любым АЭП, даже с различными механизмами (Бурд С.Г., 2018., Peruca E., 2018).

Одним из этиологических факторов дефиниции эпилептического припадка является генетическая склонность к высокой синхронизованности нейронов мозга (Malavika Hebbar, Heather C., 2020., Белоусова Е.Д., 2017, Мажидова Е.Н., 2018). Также дополнительным фактором эпилептогенеза является повреждение или врожденные аномалии развития мозговой коры, которые могут встречаться в 35-38% случаев (Ahmadzadeh K.L, 2014). Эти факторы могут проявить помимо задержки развития и дефектами дифференциации нейронов, дизонтогенезами, гипоплазиями и дисплазиями различных структур мозга (Корсакова М.Б., 2015., К.А. Myers., 2018). При эпилептических энцефалопатиях возможна роль метаболических заболеваний, туберозного склероза, подострых энцефалопатий, органических церебральных синдромов на фоне вышеупомянутой генетической обусловленности (Григорьева А.В., 2020., Oliver Dulac., 2013).

В современной литературе доказана важная роль церебрального цитохрома Р-450 в передаче сигналов ЦНС. Р-450 имеет более 1000 изоформ – изоферментов. При эпилепсии стимуляция Р-450 приводит к угнетению функций нейростероидов и биоэлектрической активности мозга, констатированы критические медиаторы, регулируемыми нейростероидов, в частности андрогена, и активность ЦНС в ответ на антиконвульсанты (Бурд С.Г., 2018). Это аргументирует важную роль Р-450 не только в печени, но и в ЦНС для фармакологического ответа ЛС, доказано значение полиморфизма гена цитохромов СYP2C9 и СYP2C19 в метаболизме антиконвульсантов (Merve Arıcı., 2017; Шнайдер Н.А., 2018).

В этой ситуации важное практическое значение имеет изучение патогенетических аспектов развития фармакорезистентности, персонализация менеджмента и терапии эпилепсии на основании ведущих прогностических биомаркеров и фармакогенетики современных АЭП.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось по гранту ППИ-10 «Охрана здоровья населения за счет разработки новых технологий и методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний». Проекту АДСС 28.1 «Разработка эффективных способов диагностики, прогнозирования и рациональной терапии фармакорезистентной эпилепсии в Узбекистане путем изучения фармакогенетики современных АЭП».

Цель исследования: изучить клинико-нейрофизиологические и молекулярно-генетические особенности и определить прогностические биомаркеры фармакорезистентной эпилепсии, разработать алгоритмы оптимизации терапии.

Задачи исследования:

выявить причины «псевдорезистентного» течения эпилепсии и выделить наиболее часто встречающиеся при этом не эпилептические пароксизмы;

изучить клинико-инструментальные и нейрофизиологические особенности фармакорезистентного течения эпилепсии с определением их прогностических факторов;

разработать методологический подход детекции в изучении частоты встречаемости некоторых генов цитохрома P450 и MDR; определить их влияние на фармакогенетику базовых АЭП;

определить роль и место фармакогенетических исследований в формировании персонализированного ответа у больных с фармакорезистентной эпилепсией;

установить основные причины недостаточной эффективности АЭП терапии на основании результатов терапевтического лекарственного мониторинга и фармакогенетических исследований;

разработать алгоритм диагностики и прогноза клинического течения фармакорезистентной эпилепсии с оптимизацией терапевтических подходов.

Объектом исследования явились 383 пациентов с эпилептическими приступами различного генеза и неэпилептическими пароксизмами; 60 здоровых пациентов, не имевших в анамнезе эпилепсию и пароксизмальные состояния.

Предмет исследования составили образцы венозной крови и сыворотки крови детей с различными формами эпилепсии для исследования фармакогенетических и фармакокинетических параметров, результаты клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных исследований.

Методы исследования. При выполнении диссертации использованы клинико-неврологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, молекулярно-генетические методы исследования и аналитические методы статистической обработки результатов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлена частота встречаемости и популяционные особенности генотипических вариантов полиморфизмов генов изоферментов цитохрома P450 (CYP2C19 *2 и A/C гена CYP2C19 *3; CYP2C9, CYP3A) и гена транспортёров гликопротеина P (1236 T/C и 3435 T/C гена MDR1) среди доноров узбекской национальности, пациентов с фармакорезистентным и фармакосенситивным течением эпилепсии;

впервые в Узбекистане у пациентов с эпилепсией изучена корреляционная взаимосвязь фармакокинетических и фармакогенетических

параметров индивидуального фармакологического ответа на АЭП и дифференцированы генотипы «медленных» и «быстрых» метаболизаторов;

на основании раскрытых патогенетических закономерностей разработан персонализированный алгоритм стратификации больных с фармакорезистентной эпилепсией по группам риска с использованием препаратов второй линии в качестве стартовой терапии;

применен комплексный дифференциальный подход в изучении биологических маркеров эпилепсии (клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и др.), позволившие определить особенности патогенетических механизмов эпилептогенеза в формировании фармакорезистентного течения эпилепсии;

на основании выявленных диагностических и ранних прогностических биомаркеров фармакорезистентности предложен алгоритм выбора пациентов- кандидатов на терапевтическое, хирургическое и альтернативное (кетогенная диета) лечение;

на основании учета информативности диагностических и прогностических критериев была предложена математическая модель оценки тяжести течения фармакорезистентной эпилепсии, мультифакторность, которой способствует повышению эффективности персонализированного подхода к менеджменту пациентов с эпилепсией.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обозначены основные причины ошибочной интерпретации фармакорезистентной эпилепсии на этапах диагностики и лечения, которые в свою очередь способствуют разработке диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с эпилепсией в целях улучшения качества жизни этой категории пациентов и их родственников;

разработан алгоритм скрининг-оценки, его применение позволило выявить группу риска у данной категории пациентов;

определены прогностические клинико-генетические аспекты формирования фармакорезистентного течения эпилепсии;

оптимизированы терапевтические алгоритмы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, что в свою очередь дает возможность к персонализированному подходу эпилептических синдромов в целом.

Достоверность результатов исследования обоснована методологией и самим дизайном исследования, которое проводилось на уровне практического здравоохранения; сами исследования адекватны предмету, целям и задачам, поставленным в данной работе с использованием современных апробированных, корректных медико-статистических методов: качественной и количественной оценки результатов; эффективным внедрением разработанного алгоритма в практику совершенствования диагностических и терапевтических подходов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, а также сравнением опубликованных научных результатов с международными и отечественными исследованиями, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что позволяет расширить уровень теоретических знаний по изучению эпилептогенеза и выявлению прогностических биомаркеров фармакорезистентной эпилепсии, а также на основании раскрытых патогенетических механизмов разработана математическая модель скрининг-оценки по группам риска и степени тяжести фармакорезистентной эпилепсии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в персонализированной терапии фармакорезистентной эпилепсии и в раннем выборе пациентов на хирургическое и альтернативные (кетогенная диета) методы лечения, которые в свою очередь позволяет избежать тяжелых осложнений применения АЭП (длительность и высокие дозы), а также добиться значительного снижения или отсутствия эпилептических приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Что в свою очередь приводит к улучшению качества жизни, повышению реабилитации к социальной жизни, снижения инвалидности.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по совершенствованию методов лечения фармакорезистентной эпилепсии:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм диагностики фармакорезистентного течения эпилепсии» (Заключение Министерства Здравоохранения № 8н-д/145 от 2 июня 2020 года). Внедрение методических рекомендаций позволили улучшить современное состояние клинико-патогенетического анализа пациентов с фармакорезистентной эпилепсией;

утверждены методические рекомендации «Нарушение сна при эпилепсии. Клинико-диагностические аспекты» (Заключение Министерства Здравоохранения № 8н-д/145 от 19 июня 2019 года). Методические рекомендации позволили оптимизировать терапевтические алгоритмы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией;

полученные научные результаты внедрены в клиническую практику неврологического отделения Городской Клинической Больницы №1, в Республиканский центр «Скрининг матери и ребенка», а также в многопрофильную диагностическую клинику «INNOVA» в городе Самарканд (Заключение Министерства Здравоохранения № 8н-д/145 от 19 июня 2019 года). Полученные результаты позволили повысить точность и ускорить диагностику эпилепсии, увеличить эффективность проводимой терапии за счет дифференцированного подхода оптимизировать дифференциальную и персонализированную терапию.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 14 научно – практических конференциях, в том числе на 10 международных и 4 республиканских научно – практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, из которых 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 8 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертационной работы, изложены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, приведены материалы по внедрению результатов исследований на практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная концепция фармакорезистентной эпилепсии»** изложен обзор литературных источников и отражены материалы, опубликованные за последние годы по эпилепсии и её фармакорезистентной форме.

Во второй главе диссертационной работы **«Общая характеристика собственного материала и основные методы исследования»** дана характеристика обследованного контингента. Объектом исследования были 383 больных с эпилепсией и неэпилептическими пароксизмальными расстройствами сознания, которые были направлены для верификации диагноза и терапии. В соответствии с поставленной целью и задач были выделены главные этапы исследования. Диагноз эпилепсия был верифицирован на основании тщательного сбора анамнеза (семиотика и эволюция приступов), длительного ЭЭГ – видеополисомнографии, МРТ исследования, в постановке клинического диагноза была применена классификация эпилептических приступов ILAЕ 2017 года и в последующем также проанализирована четырёхмерно-уровневой классификацией пароксизмальных событий 2019 года), диагноз - эпилептический синдром был выставлен у 320 пациентах ($83,55 \pm 1,89\%$ случаев).

После наблюдения в течении 1 года, наши пациенты были разделены на 2 группы. **В основную группу** включены пациенты с фармакорезистентной эпилепсией, **во вторую группу** отнесены пациенты с эпилепсией с положительным ответом на антиэпилептическую терапию. Распределение пациентов по полу и возрастному признакам приведены в таблице 1.

В свою очередь каждая группа была разделена на 2 подгруппы:

А. Пациенты со структурным дефектом мозга.

Б. Пациенты без структурного дефекта мозга.

В основную группу (фармакорезистентное течение) А - подгруппу включили 70 пациентов с верифицированной структурной эпилепсией которые имели структурно-органические изменения головного мозга (внутричерепные кисты, рубцово-глиозно-кистозно-атрофические поражения, МКД различного типа и др), выявленные методом МРТ и также **в группу сравнения (фармакосенситивное течение) А – подгруппу в группу** были отобраны 80 пациентов с аналогичными характеристиками. Соответственно **В подгруппа:** 80 пациентов с эпилепсией без структурных изменений головного мозга, **В подгруппа:** 90 пациентов с подобными параметрами в группе сравнения (таблица 2).

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Группы		I-группа (n=150)		II-группа(n=170)	
Пол		М	Ж	М	Ж
Возраст пациентов	1-3 год	12 (8+2,22%)		15 (8,82+2,18%)	
		(38,9%)	(61,1%)	(48,9%)	(51,1%)
	4-7 год	22 (14,67+2,89%)		29 (17,06+2,88%)	
		(52,3%)	(47,7%)	(60,5%)	(39,5%)
	8-12 лет	50 (33,33+3,85%)		57 (33,53+3,62%)	
		(46,2%)	(53,8%)	(46,8%)	(53,2%)
13-18 лет	36 (24+3,49%)		41 (24,12+3,28%)		
	(48%)	(52%)	(50%)	(50%)	
19-25 лет	21 (14+2,83%)		21 (12,35+2,52%)		
	(43%)	(57%)	(39%)	(61%)	
27-44 года	9 (6+1,94%)		7 (4,12+1,52%)		
	(68%)	(32%)	(49%)	(51%)	

Обследование проводилось в условиях стационара и амбулаторного посещения, у всех исследуемых осуществлялось стандартное соматическое и неврологическое обследование. Клиническое обследование больных включало подробное изучение анамнеза заболевания с последующим заполнением разработанной индивидуальной карты. Тяжесть приступов определялась с помощью шкалы NHS3 (Национальная Госпитальная Британская шкала тяжести приступов, третьего пересмотра).

Видео-электроэнцефалография (ВЭЭГ) пациентам осуществлялась на 21-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4ВПМ», с версией программного обеспечения 1.2 (Нейрософт, Иваново). Использовалась международная система отведений 10- 20, рекомендованная Международной федерацией электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии 2001 года. ЭЭГ видео–полисомнография проводилась в состоянии бодрствования и дневного сна после частичной депривации ночного сна на электроэнцефалографе-регистраторе «Энцефалан-ЭЭГР-

19/26» («Медиком», г. Таганрог), основная модификация «АТ-ПСГ-Видео-Поли», который обеспечивает телеметрическую или автономную регистрацию физиологических сигналов. МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе GE Signa Execute II с напряженностью магнитного поля 1,5 Т («General Electric Healthcare», Milwaukee, США).

Основными методами оценки концентрации АЭП в сыворотке крови являлись:

- высокоэффективная жидкостная хроматография - для карбамазепина (КБЗ);
- ионная хроматография - для вальпроевой кислоты (ВК).

На втором этапе проекта изучался генетический полиморфизм генов изоферментов цитохрома P-450 (CYP2C19), участвующих в первой фазе биотрансформации ЛС и ксенобиотиков (генотипические варианты полиморфизмов С/Т гена CYP2C19 *2 и А/С гена CYP2C19 *3) а также гена транспортёров гликопротеина Р (1236 Т/С и 3435 Т/С гена MDR1). Выбор исследования полиморфизма именно этих генов был обусловлен тем, что данные ферменты участвуют в метаболизме лекарственных препаратов, в том числе и с узким терапевтическим диапазоном, довольно часто назначаемых в неврологической практике. Полиморфизмы генов определяли методом стандартной ПЦР с использованием двухпраймерной системы в аппарате GeneAmp PCR System 9700 (AppliedBioSystems).

При статистической обработке клинического материала были использованы методы математической статистики частотного анализа (%), методы вариационной статистики (среднеарифметическое (M), стандартное отклонение (σ), стандартная ошибка (m) и т.д., дисперсионный анализ (t-критерий), корреляционный анализ (коэффициент парной корреляции r). Статистическая обработка клинического материала были произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0».

Построение диагностической модели было произведено на основе учета информативности показателей. Модель строилась в виде линейного алгебраического уравнения.

При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий χ^2 . Для таблиц сопряженности 2×2 применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$; $0,05 \leq p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

В третьей главе диссертации **«Результаты электро-клинических и нейровизуализационных обследований у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией»** приведены результаты электро-клинических и нейровизуализационных обследований 383 больных. Комплексное обследование пациентов с проведением видео-ЭЭГ мониторинга и полисомнографии (ПСГ) позволило оценить правильность постановки исходных диагнозов (таблица 3).

При анализе собственных результатов обращает на себя внимание,

наиболее трудности встречаются при верификации диагноза структурной эпилепсии ($p < 0,04$) с тенденцией к увеличению его, в 1,7 раз диагноз фебрильные приступы не подтвердился ($p < 0,05$). Высокий процент достоверности был получен у больных с нарушениями сна ($p < 0,001$), анализ результатов показал, что большинству этих пациентов был выставлен диагноз эпилепсия и они принимали антиэпилептические препараты в высоких дозах, также имело место дуотерапия. Психогенные неэпилептические пароксизмы также были расценены как эпилептические приступы ($p < 0,04$), а в $20 \pm 8,94\%$ случаев наблюдались сочетание эпилептического синдрома и PNES. Также несоответствие выбора АЭП при не уточненной форме эпилепсии в 37,5% случаев у пациентов с ЮМЭ явилось псевдорезистентным течением эпилепсии и является его субъективной причиной. Анализ выбора терапии АЭП (эволюции приступов) также выявил, что в 25,8% случаев имело место частая замена антиконвульсантов, которые происходили, не достигая до средней дозы и применение низких (субтерапевтических) $p \leq 0,05$.

Таблица 3

Сравнительная оценка диагнозов у пациентов до и после поступления в неврологическую клинику.

Диагноз пациентов, поставленные до поступления в клинику	Количество пациентов		t	p
	%			
Диагноз пациентов, поставленные после поступления в клинику				
Идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия	52	13,58+1,75%	0,43	$p < 0,70$
	48	12,53+1,69%		
Идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия	34	8,88+1,45%	0,61	$p < 0,73$
	39	10,18+1,55%		
Эпилепсия не ясной этиологии?	71	18,54+1,99%	2,96	$p < 0,01$
	42	10,97+1,6%		
Эпилептические энцефалопатии?	63	16,45+1,89%	1,87	$p < 0,09$
	45	11,75+1,65%		
Структурная фокальная эпилепсия	86	22,45+2,13%	2,31	$p < 0,04$
	114	29,77+2,34%		
Эпилепсия?	28	7,31+1,33%	2,04	$p < 0,05$
	15	3,92+0,99%		
Фебрильные приступы	32	8,36+1,41%	2,06	$p < 0,05$
	18	4,7+1,08%		
Психогенные неэпилептические пароксизмы (PNES)?	8	2,09+0,73%	2,31	$p < 0,04$
	20	5,22+1,14%		
Нарушения сна – парасомнии?	9	2,35+0,77%	4,85	$p < 0,001$
	42	10,97+1,6%		
Всего	383	100%		

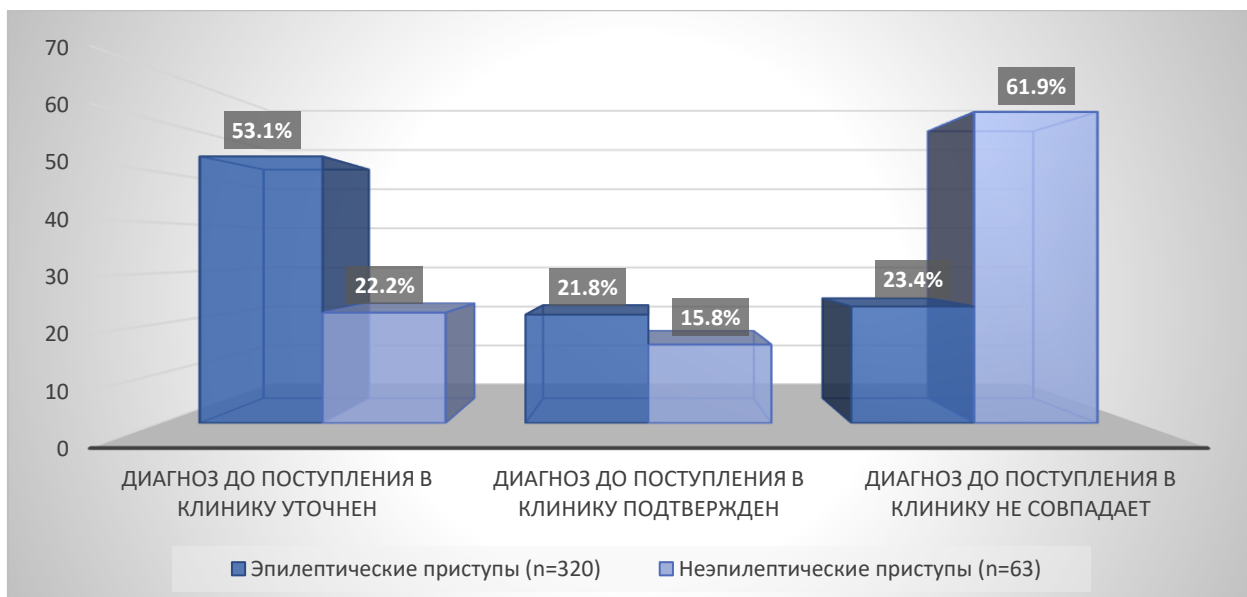


Рис.1. Оценка правильности диагнозов пациентов, направленных в неврологическую клинику.

Таким образом, примененный алгоритм диагностики выявил, что ошибочным оказался диагноз у 23,4% пациентов с эпилепсией, тогда как диагноз у них совпадал 21,8% случаев. Диагноз уточнен в 53,1% случаев. Обратная тенденция прослеживается у больных с неэпилептическими пароксизмами – ошибочный диагноз был выставлен у большинства (61,9%) и был подтверждён у 15,8% пациентов (Рис.1).

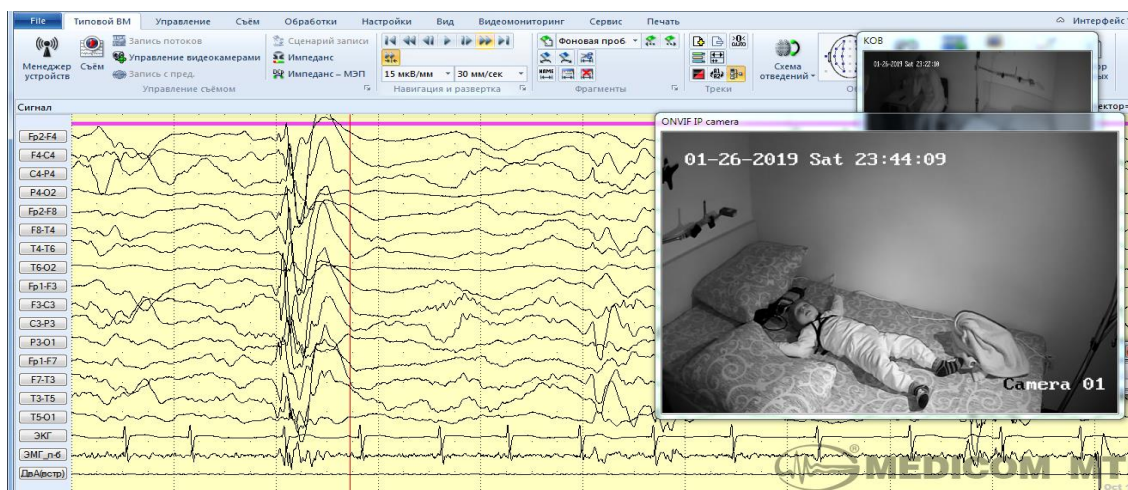


Рис. 2. Эпилептический спазм.

Электро-клинический анализ пациентов выявил, наибольшую представленность фокальной лобной эпилепсии в 42,5+5,53% случаев с благоприятным течением эпилепсии, и височной эпилепсии (48,57+5,97%) у пациентов в основной (фармакорезистентной) группе (Табл.2).

Таблица 2

Сравнительный аспект эпилептических синдромов в различных группах.

Эпилептические синдромы	А подгруппы			В подгруппы		
	Основная группа n=70	Группа сравнения n=80	t	Основная группа n=80	Группа сравнения n=90	t

Фокальная лобная эпилепсия	25 35,71±5,73%	34 42,5±5,53%	0,85	4 5,0±2,44%	9 10,0±3,16%	1,25
Фокальная височная эпилепсия	34 48,57±5,97%	28 35,0±5,33%	1,70	8 10,0±3,35%	6 6,67±2,63%	0,78
Эпилепсия другой локализации	9 12,86±4,0%	15 18,75±4,36%	1,00	2 2,5±1,75%	-	1,43
Эпилептические энцефалопатии	2 2,86±1,99%	3 3,75±2,12%	0,31	26 32,5±5,24%	14 15,56±3,82% *	2,61
Генерализованные эпилепсии идиопатические	-	-		17 21,25±4,57%	22 24,44±4,53%	0,50
Фокальные эпилепсии (генетические)	-	-		12 15,0±3,99%	26 28,89±4,78% *	2,23
Эпилепсия неясной этиологии.	-	-		11 13,75±3,85%	13 14,44±3,71%	0,13

Примечание: * - достоверное различие на уровне ($p<0,05$) по t-критерию по отношению к основной группе

Однако при сравнительном аспекте двух групп достоверных различий не было. Анализ результатов у пациентов основной группы (фармакорезистентное течение) обнаружил достоверное различие между группой сравнения у пациентов с эпилептическими спазмами ($p<0,05$) (Рис.2., Табл.2).

Анализируя семиотику эпилептических приступов в нашей работе, мы выявили, что приступы височной локализации с нарушением сознания регистрируются в 2 раза чаще у пациентов с рефрактерным ответом на антиэпилептическую терапию ($p<0,05$), тогда как низкая тенденция прослеживается у пациентов с лобными, центральными и другими видами приступов (фармакорезистентное течение) без нарушения сознания ($p\leq 0,05$). Но утрата сознания при фокальных эпилептических приступах данных локализаций при фармакорезистентном течении не имеет достоверных различий. Таким образом, мы можем предположить, что именно нарушение сознания при височной эпилепсии может являться одним из диагностических маркеров фармакорезистентного течения эпилепсии.

Тяжесть эпилептических приступов мы оценивали по **NHS3 (The National Hospital Seizure Severity Scale 1996)**. Максимальный балл данной визуализационной шкалы - опросника 27 баллов (таблица 4).

Таблица 4

Тяжесть эпилептических приступов пациентов по шкале NHS3.

	А		В	
	Основная группа n=70	Группа сравнения n=80	Основная группа n=80	Группа сравнения n=90
NHS3	19,3±0,65*	12,2±0,47	21,6±0,7*	11,5±0,41

Примечание: * - достоверное различие на уровне ($p < 0,05$)

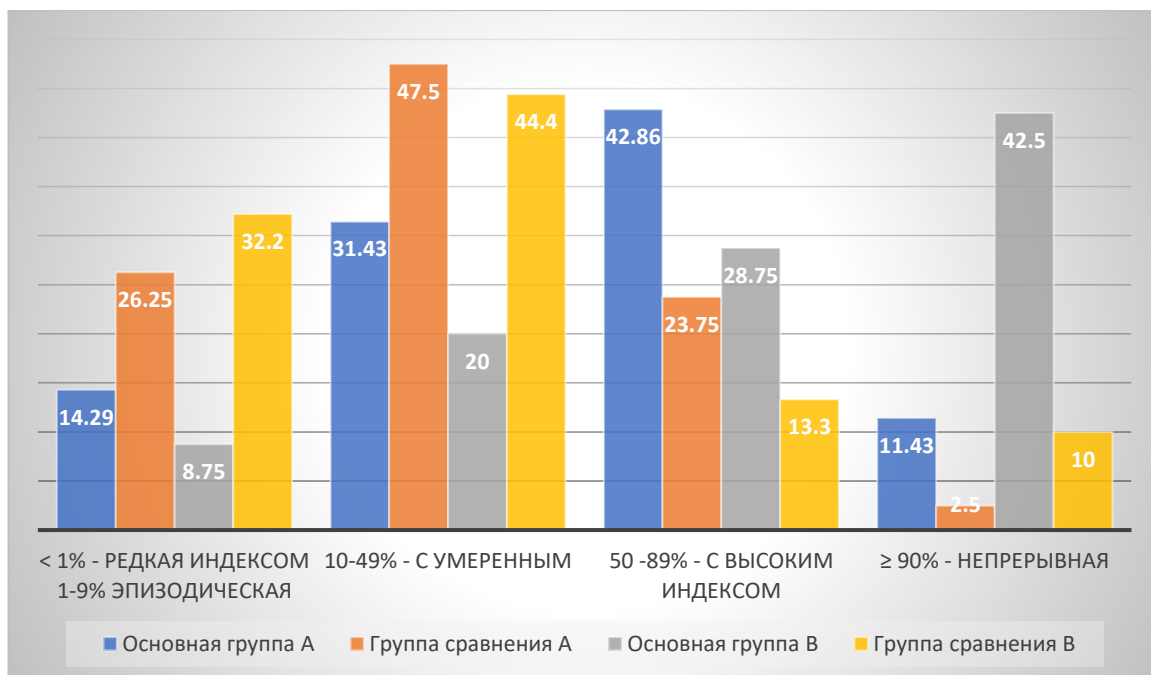


Рис. 3. Межиктальные эпилептические ритмичные и периодические паттерны.

Как видно из таблицы в обеих подгруппах фармакорезистентного течения эпилепсии прослеживается достоверное повышение баллов тяжести приступов, однако у пациентов без структурного дефекта мозга (фармакорезистентная эпилепсия) степень тяжести в 1,8 раз выше, чем у пациентов с фармакосенситивным течением ($p < 0,05$).

Анализ морфологии ЭЭГ кривых выявил, что межиктальные эпилептические разряды (IEDs) регистрируются в виде ритмичных, периодичных паттернов (больше 6 элементов подряд) и единичных графоэлементов. У пациентов с фармакорезистентным течением без структурного дефекта на длительном ЭЭГ видеомониторинге в межприступном периоде регистрируются в $42,5 \pm 5,53\%$ случаев непрерывные паттерны эпилептической активности наибольшая представленность была представлена «гипсаритмией» ($p \leq 0,05$).

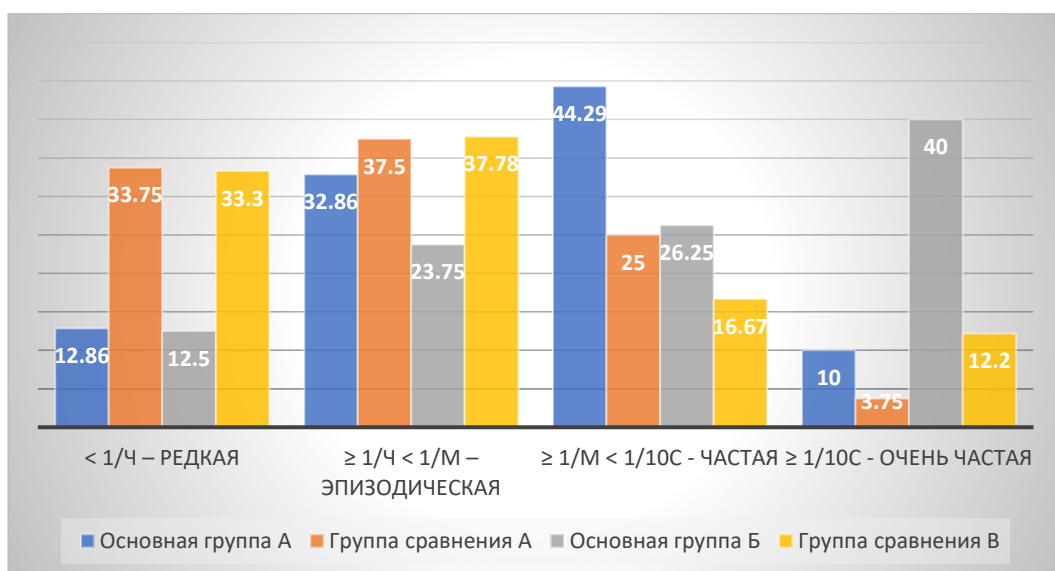


Рис. 4. Межиктальные эпилептиформные графоэлементы (разряды)

Анализ межиктальных эпилептиформных графоэлементов, также выявил высокий процент регистрации отдельных разрядов ≥ 1 паттерна в 10 секунд за час ($p \leq 0,01$) в сравнительном аспекте с группой пациентов с фармакосенситивным течением эпилепсии.

Таким образом анализ межиктальной эпилептиформной активности, четко определил значительную представленность данных паттернов и отдельных графоэлементов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, что может трактовать данные критерии прогностическими биомаркерами фармакорезистентного течения эпилепсии ($p \leq 0,01$).

Следующим этапом нашего научного исследования явилась количественная оценка самой структуры сна. В качестве контрольной группы были здоровые добровольцы, также мы анализировали группу пациентов с нарушением сна (по данным опросников, и полисомнографии) в сравнительном аспекте с пациентами различными течениями эпилепсии. У пациентов с эпилепсией и благоприятным течением заболевания анализ сегментарной структуры сна показал, что у данных больных имеется одинаковый вектор изменений

Таблица 5

Характеристика сна по данным ПСГ у пациентов с фармакорезистентным и фармакосенситивным течением эпилепсии.

Параметры	Нарушение сна n=42	Здоровые n=30	Основная группа n=30	Группа сравнения n=30
Индекс Эффективности %	64,8±5,34	97,07±6,21	70,4±7,52	90,8±8,91
Представленность стадии I, %	9,1±0,84	3,4±0,44	5,7±0,56	4,8±0,51
Представленность	42,1±4,39	39,7±5,28*	51,1±5,97*	31,9±3,71*

стадии II, %				
Представленность Ds, %	14,6±1,45	24,4±3,10*	11,9±1,18	17,3±1,79
Представленность REM, %	13,9±1,577	20,2±3,09	19,1±1,81	17,3±1,90

Примечание: * - достоверное различие на уровне ($p < 0,05$)

проэпилептической II стадии - в виде увеличения числа сегментов сна, и уменьшения в антиэпилептической стадий (Ds) по сравнению с группами контроля (здоровые) и пациенты с нарушением сна, при увеличении их средней и максимальной длительности ($p < 0,05$) (Табл.5).

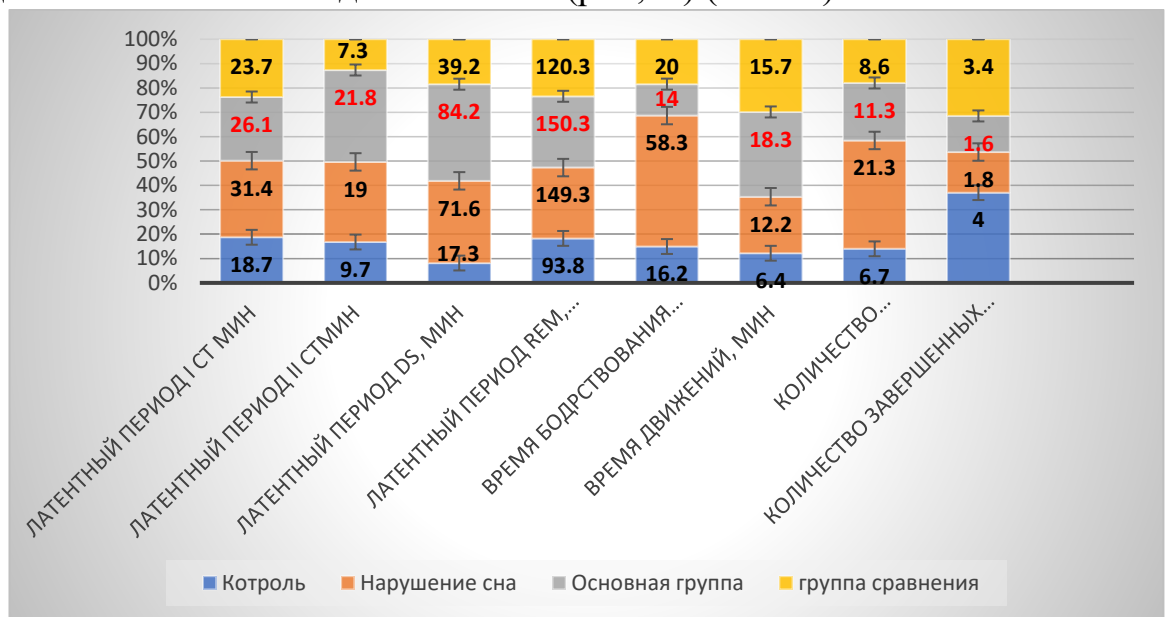


Рис.5. Представленность латентного периода nREM и REM-сна по данным полисомнографии.

Качественно Ds становится похож на Ст II. У пациентов с фармакорезистентной эпилепсией прослеживается увеличение латентного периода II стадии nREM сна ($150,3 \pm 14,52$ в минут) в сравнительном аспекте с группой сравнения ($P \leq 0,05$), при увеличении латентного периода дельта сна ($84,2 \pm 9,58$ в минуту), снижается общая представленность его (Рис.5). Увеличивается период II стадии nREM ($P \leq 0,05$). По результатам, выявленных нарушений сна в двух группах пациентов с различным течением эпилепсии в сравнительном аспекте ($p < 0,05$) можно сделать следующие выводы: тяжесть фармакорезистентной эпилепсии возможно обуславливается наложением различных нарушений сна, где на первое место, встает синдром сонного апноэ в 31,6% случаев, синдром ритмичных движений во сне 25%, парасомнии встречаются у 23,9% пациентов (Рис.6).

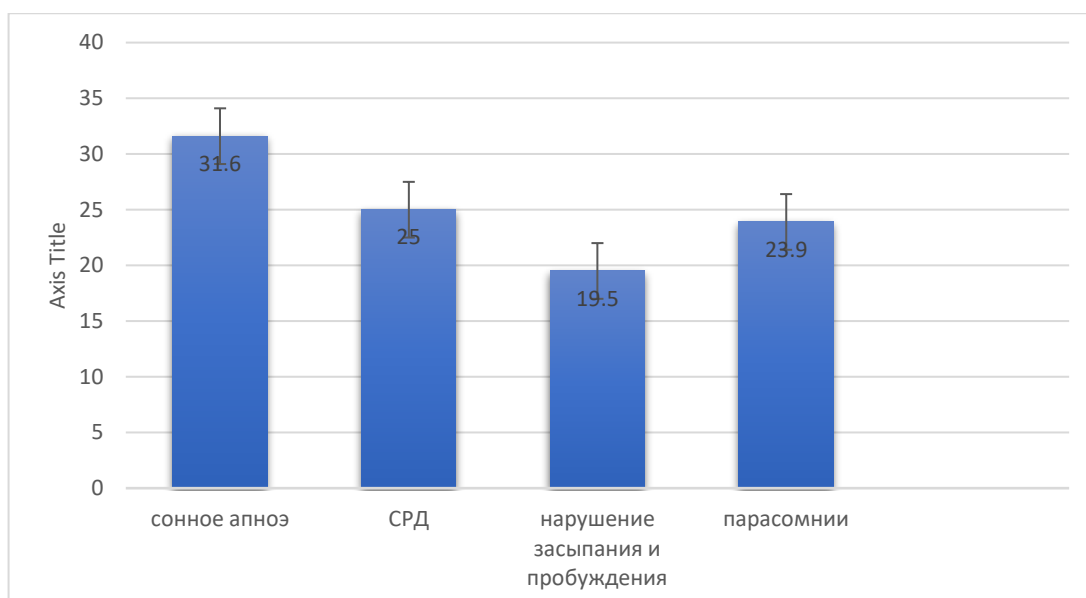


Рис.6. Нарушение сна у пациентов различным течением эпилепсии.

МРТ головного мозга проедена 320 пациентам. Из них у 150 обследуемых выявились структурные изменения головного мозга.

В зависимости от характера течения эпилептического синдрома пациенты были разделены на группы. В сравнительном аспекте у пациентов с фармакосенситивным ответом на АЭП в 52,5+5,58% случаев имело место рубцово-глиозно-кистозно-атрофические изменения ($p \leq 0,05$). Тогда как при фармакорезистентной эпилепсии распределение структурного дефекта мозга характеризовалась в 34,29+5,67% случаев склерозом гиппокампа, мальформации коркового развития имело место у 28,57+5,4% пациентов ($p \leq 0,05$) (Рис.7)

Следующим этапом нашей работы явилось изучение корреляционной взаимосвязи между эпилептогенной зоной повреждения, симптомагенной зоной (семиотика эпилептического приступа), зоной раздражения (межиктальные эпилептические паттерны, разряды) и зоной начала приступа. Анализ пациентов с фармакорезистентным течением выявил, что эпилептогенная зона поражения височной области составляет 48,57+5,97% случаев, симптомагенная зона проявляется у 44,29+5,94% пациентов и имеет достоверную разницу с группой сравнения ($p \leq 0,05$), положительно коррелирует с зоной начала приступа ($r=0,43$) и зоной раздражения (IEDs) $r=0,47$. Однако межиктальные эпилептические паттерны имеют наиболее достоверную представленность в отношении лобной локализации ($r=0,83$). Визуальный анализ ЭЭГ кривых представил, что регистрация эпилептиформных графоэлементов имело локализацию в заднелобных электродах (F3 и F4), которые в свою очередь могут являться проекцией с медиобазальных структур мозга, а в частности мезиальной височной эпилепсии. При фармакосенситивным течением эпилепсии эпилептогенное повреждение височной локализации составляет 35,0+5,33% случаев, тогда как лобные структурные дефекты имеют место у 42,5+5,53% больных. При

анализе структурного эпилептогенного повреждения мозга височной локализации с зоной начала приступа и симптомагенной зоной мы не выявили достоверных корреляционных взаимосвязей между ними.

В четвертой главе диссертации «**Анализ эффективности проводимого лечения и результатов терапевтического лекарственного мониторинга у больных с различной формой эпилепсии**» была исследована эффективность назначенного лечения у обследуемых больных с различной формой эпилепсии. Под наблюдением находилось 320 пациентов, получавших терапию антиэпилептическими препаратами (АЭП) не менее одного года.

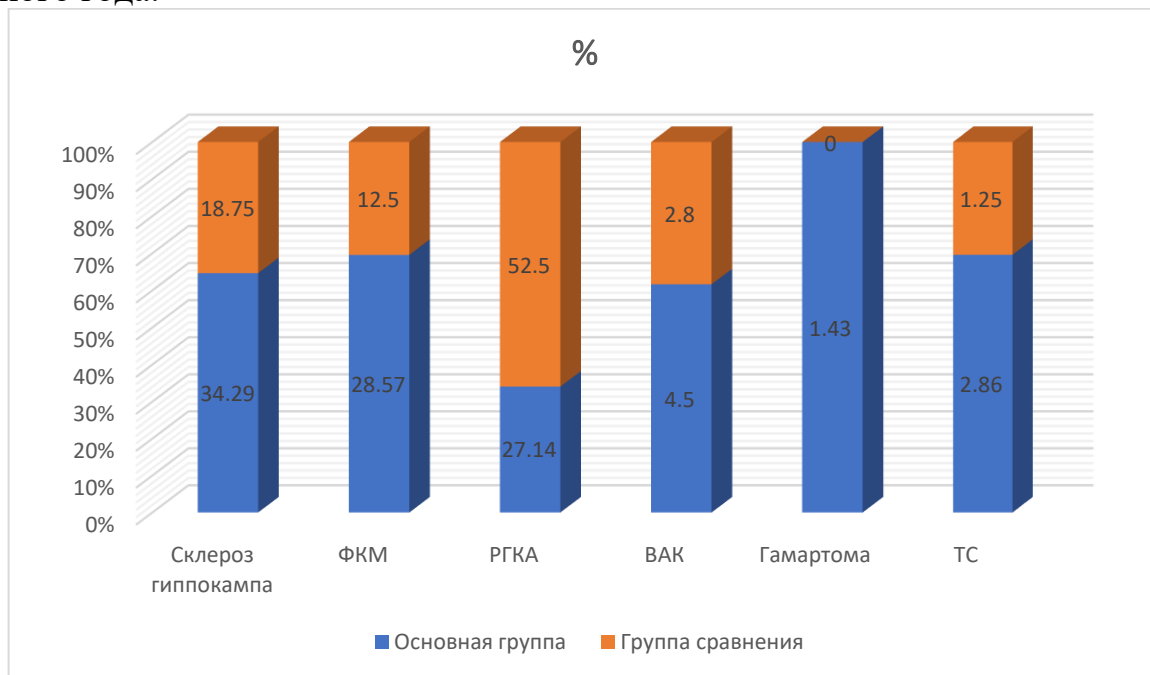


Рис. 7. Характеристика результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга в обследуемых группах.

Положительный эффект от АЭП в большинстве случаев при эпилепсии имел место 67,3% случаев при монотерапии. Но необходимо учесть, что коррекция дозы и выбор АЭП придерживался рекомендаций ИАЕ. Индивидуальный подбор дозы осуществлялся с учетом фармакокинетических и фармакодинамических параметров приемлемых для пола и возрастного диапазона. В соответствии с проведенными фармакогенетическими исследованиями в когорту обследованных пациентов мы включили 50 пациентов с фармакосенситивным и 70 пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии. Также учитывая доступные нам методы исследования концентрации АЭП в группу исследуемых вошли пациенты, находящиеся на вальпроевой кислоте и карбамазепине в дозах, рекомендуемых ИАЕ.

Как ясно видно из рисунка 9, пациенты, с фармакосенситивным течением эпилепсии находящиеся на карбамазепине в 50+7,07% случаев имели среднюю терапевтическую дозу и на вальпроевой кислоте данный

показатель составлял 68+6,6%. При выявлении субтерапевтических доз на карбамазепине и вальпроевой кислоты можно рекомендовать титрование дозы, но с учетом клинических и молекулярно-генетических параметров. Также у 8+3,84% пациентов на КБЗ и у 4 (16+5,18%) пациентов на ВК прослеживаются токсическая концентрация АЭП в крови, которая требует срочной корректировки препарата. Анализ пациентов с фармакорезистентным течением отмечает, что токсический эффект наиболее выражен при применении карбамазепина в 52,8% случаев и у 38,5% пациентов на вальпроевой кислоте (Рис.8).

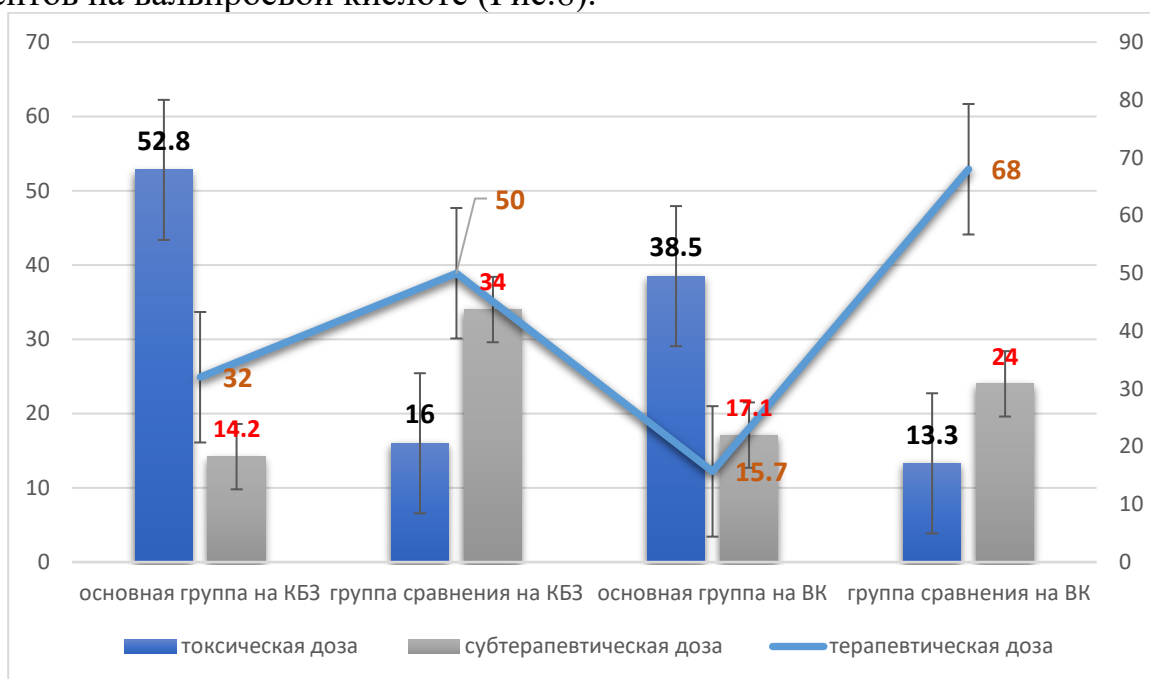


Рис.8. Концентрация КБЗ и ВК в плазме крови у пациентов с фармакорезистентным и фармакосенситивным течением эпилепсии

Результаты полученных исследований выявили, что в группе с фармакорезистентной эпилепсией нежелательные лекарственные явления (НЛЯ) встречаются чаще. Головная боль, проявлялась в 53,33+4,07% случаев, что в 2,5 раза больше, чем в группе с фармакосенситивным течением; тромбоцитопения у пациентов с резистентным течением в 3,3 раза чаще имела место ($p \leq 0,01$), аггравация приступов в 37,33+3,95% случаев, тогда как в группе с фармакосенситивным течением у 5,29+1,72% пациентов ($p \leq 0,01$).

Также полученные результаты выявляют, что НЛЯ коррелируют с токсическими дозами АЭП, так у пациентов с токсической дозой КБЗ при позитивном ответе у всех имела сонливость, тромбоцитопения и головная боль ($p \leq 0,05$). При фармакорезистентном течении также имеется четкая положительная корреляционная связь ($r=0,8$). При применении ВК у пациентов с резистентным течением НЛЯ имели место и при субтерапевтической концентрации в крови у 3 пациентов (в 27,2% случаев от общего числа 11 пациентов). Появления данной симптоматики возможно связано с индивидуальным ответом каждого пациента на ВК. Таким

образом при корреляционном анализе применения КБЗ и ВК имеется прямая корреляционная связь с НЛЯ ($r=0,72$) в обеих группах.

В пятой главе диссертации «**Результаты молекулярно-генетических исследований**» освещены результаты изучения частоты распределения генотипических вариантов полиморфизма некоторых генов среди больных с эпилепсией.

Вальпроевая кислота является субстратом CYP2C19, карбамазепин является ингибитором CYP2C19. Ген CYP2C19 имеет ряд мутаций. Распространенность медленного типа метаболизма среди европейского населения составляет 2-5%, среди азиатского – 15-20%.

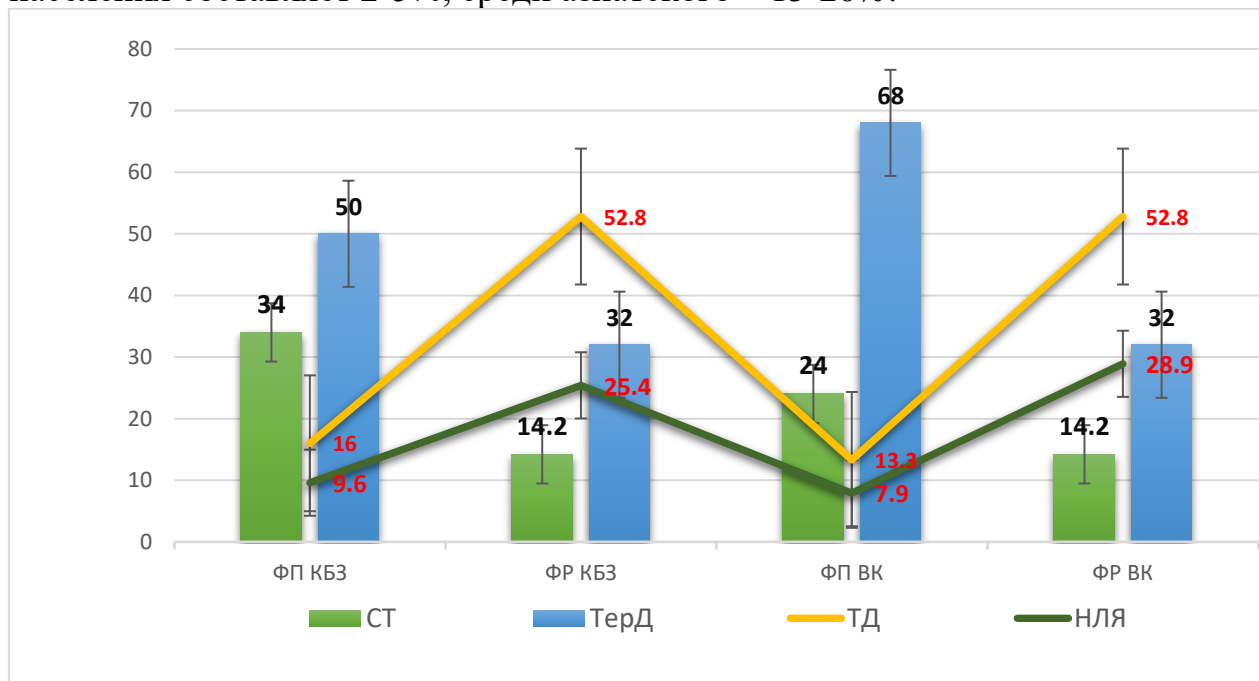


Рис.9. Сравнительная оценка пациентов в зависимости от концентрации АЭП и нежелательных лекарственных явлений

После окисления монооксигеназной системой цитохрома P450 при участии изофермента CYP2C19 метаболиты вальпроевой кислоты конъюгируются с глутатионом, от количества которого зависит качество элиминации метаболитов вальпроатов из организма. По частоте встречаемости функционально активный генотип по полиморфному маркеру С/Т гена CYP2C19*2, ассоциирован с биотрансформацией субстратов АЭП. Имеются достоверные различия в средней эффективной дозе у пациентов, принимающих АЭП в зависимости от полиморфизма А/С гена CYP2C19 *3. Несмотря на высокий показатель $OR=3.9$ установлены низкие статистически достоверные различия в частоте встречаемости гомозиготного генотипа маркера 1236 Т/С гена MDR1. Возможно, это связано со сравнительно небольшой выборкой, либо же говорит о довольно высокой распространенности этого полиморфизма в нашей популяции. Предварительно можно говорить об отсутствии самостоятельного эффекта данной мутации на риск развития ФРЭ в нашей популяции. Наличие аллеля Т полиморфизма С3435Т гена MDR1 увеличивает риск развития

фармакорезистентности у больных с эпилепсией, при этом у лиц с наличием двух аллелей Т/Т наблюдается наиболее высокий процент фармакорезистентности ($\chi^2 = 11,27$; $P < 0,01$; $OR = 7,078$; $95\% CI = 2,258, 22,191$).

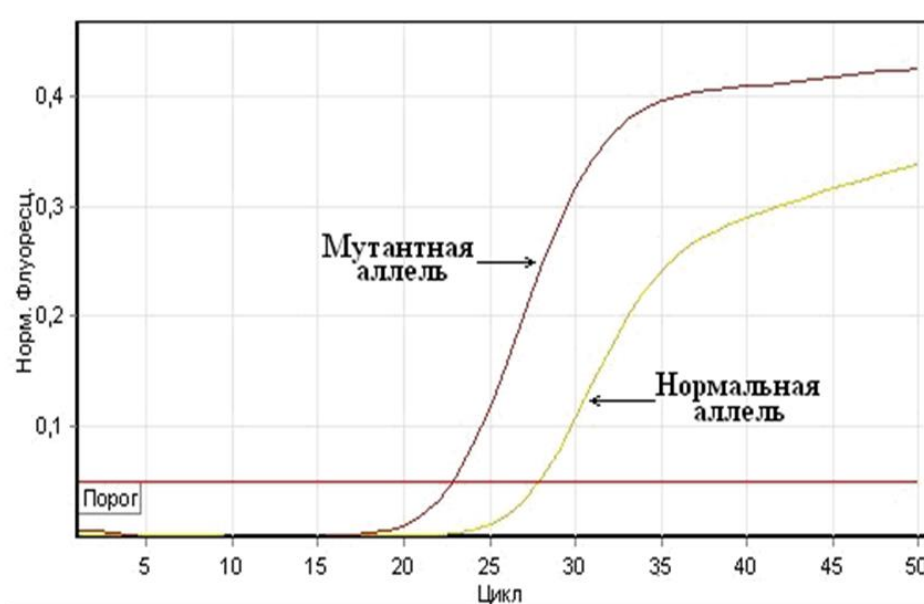


Рис. 10. Гомозиготная форма мутации гена MDR1 3435 T/C.

Характер гаплотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 с высокой степенью достоверности ассоциируется с чувствительностью больных эпилепсией к АЭП (Рис.10). Наиболее значимым генетическим маркером фармакорезистентного течения эпилепсии является мутация 13435 T/C гена MDR и полиморфизм A/G (*1/*3) в гене CYP2C19/*3, однако степень ожидаемости наблюдения меньше, чем в гене MDR. Сравнительный аспект с биохимическими показателями и НЛЯ выявил, что в группе с фармакорезистентной эпилепсией имеет место гетерозиготная мутация по 4 различным генам 41,4% случаев, у пациентов с благоприятным течением только в 24% случаев ($p \leq 0,05$).

Встречаемость гомозиготной мутации с резистентным течением встречалась в 5,6 раз больше, чем в группе с позитивным ответом на АЭП ($p \leq 0,01$). Также был сделан анализ пациентов с субтерапевтическими дозами АЭП при сопоставлении индивидуально каждого пациента было выявлено у 8 ($29,63 \pm 8,79\%$) пациентов ($n=27$) при употреблении КБЗ. Аггравация приступов регистрировалась в $37,33 \pm 3,95\%$ случаев при фармакорезистентном течении эпилепсии и наблюдалась у пациентов как с гетерозиготным носительством CYP2C19*2 в 5,7% случаев, так и с мутацией данного аллельного варианта в 14,2% случаев. При гетерозиготном носительстве CYP2C9 ($25,83 \pm 4\%$) случаев отмечались следующие симптомы: аггравация приступов, тромбоцитопения, диплопия, как изолированно, так и в сочетании ($p \leq 0,05$).

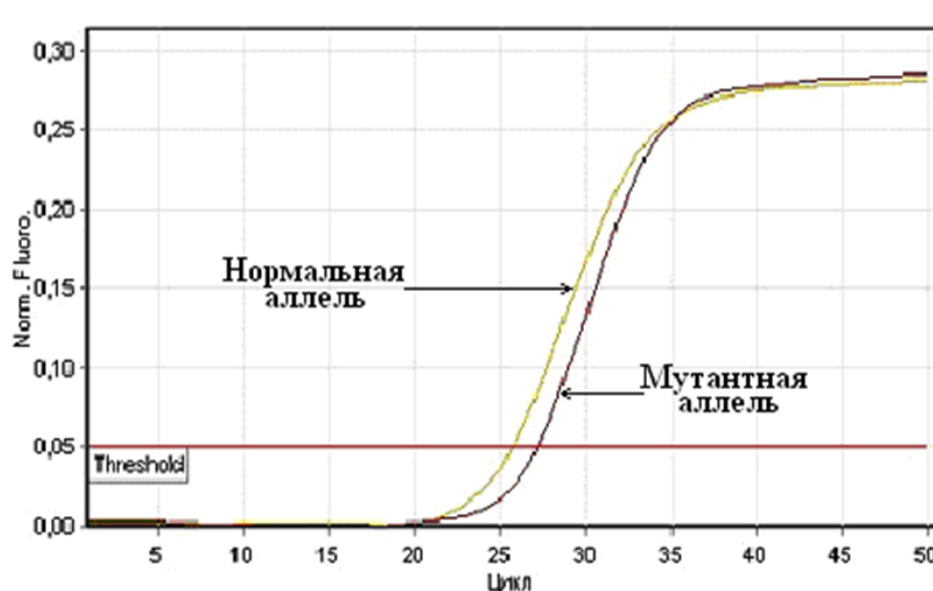


Рис. 11. Гетерозиготная форма мутации гена MDR1 3435 T/C

Анализ пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии и с гомозиготной мутацией (32,86%) и гетерозиготным (35,71% случаев) носительством гена MDR1 1236 показало, что у данных пациентов наблюдались тромбоцитопения, головокружение и двоение в глазах ($p \leq 0,05$). В $41,43 \pm 5,89$ % случаев данная симптоматика наблюдалась у пациентов с гетерозиготным и у $55,71 \pm 5,94$ % пациентов с носительством мутантного полиморфного аллельного варианта MDR13436. Агравация приступов имело место в 38,2% случаев. При этом у всех носителей мутантных полиморфных аллельных вариантов: CYP2C19, CYP2C19*2, CYP2C19*3, MDR1 1236, MDR 13436, как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состояниях, НЛЯ регистрировались у всех пациентов при стандартном подходе к дозированию препаратов карбамазепина и вальпроевой кислоты.

Анализ проведенных исследований выявил, что в большинстве случаев многими неврологами учащение приступов (агравация) на стадии титрования дозы препаратов (карбамазепина и вальпроевой кислоты) расценивается не как проявление НЛЯ со стороны центральной нервной системы, а как недостаточная дозировка лекарственного средства и пациентам необдуманно наращивается суточная доза препаратов, что приводит к резкому ухудшению их состояния. В целом корреляция препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина была статистически значимой ($p < 0,05$). Однако наиболее достоверная корреляция имело место при комбинации данных генов ($p < 0,01$).

На этом основании были выделены генотипы «медленных» метаболизаторов по вальпроевой кислоте (ВК) в 31,5% случаев, по карбамазепину (КБЗ) в 26,4% случаев ($p \leq 0,01$) и «быстрых» метаболизаторов по ВК 9,5% и по КБЗ 12,6% случаях ($p \leq 0,05$).

В этой связи нами была предложена стратификация больных по группам риска, на основе которой возможен индивидуальный подбор базовых АЭП.

Таким образом, у пациентов с низкой группа риска развития фармакорезистентного течения эпилепсии мы рекомендуем титрование вальпроевой кислоты и карбамазепина (в зависимости от выявления гомозиготного и гетерозиготного мутантного гена) с достижением среднего терапевтического уровня (20 мг на кг веса у карбамазепина и 30 мг на кг веса у вальпроевой кислоты), без достижения максимальных дозировок. При достижении данной дозы и неэффективности препаратов замена на АЭП нового поколения. Пациентам 2 группы (средний риск) базовые АЭП медленное титрование 10-15 мг на кг веса и отмена при увеличении НЛЯ). Рекомендуем стартовое применение препаратов нового поколения. Пациентам 3 группы рекомендовано стартовое применение только новых АЭП с отменой вальпроевой кислоты и карбамазепина. Но следует учитывать, что новые АЭП (топирамат, зонисамид) не могут являться препаратами выбора, так как по литературным данным они также метаболизируются изоферментами CYP2C9.

Таблица 6

Стратификация больных по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина

Группа	Риск	Генотип	НЛЯ
1	низкий	CYP2C19*2*3 и CYP2C9*2*3 (отдельно)	++
2	средний	CYP2C9*2*3 в комбинации CYP2C19*2*3	+++
3	высокий	1236 T/C и 13435 T/C гена MDR и 430C>T гена CYP2C9, CYP2C19	3 и более

По результатам нашей работы также предложена математическая модель, которая строилась в виде линейного алгебраического уравнения, наиболее значимых прогностических биомаркеров фармакорезистентного течения эпилепсии по сумме которого можно предположить тяжесть рефрактерной эпилепсии, градация представлена для каждого критерия (от 0-6 до 36), где 30 и более баллов является тяжелой степенью фармакорезистентного течения эпилепсии ($p \leq 0,05$) (Рис.12).

(PNES) ($p \leq 0,05$).

2. К значимым прогностическим клинико-нейрофизиологическим биомаркером фармакорезистентной эпилепсии относятся степень тяжести эпилептических приступов по шкале NHS3 ($21,6 \pm 0,7$ баллов, $p \leq 0,01$) и выраженность и частота межиктальных эпилептиформных разрядов (паттернов) ($p \leq 0,05$).

3. При фармакорезистентном течении эпилепсии эпилептогенная зона повреждения представлена склерозом гиппокампа (34,2%) и ФКМ (28,5%); соответствует симптомогенной зоне (семиотика эпилептического приступа) в $44,29 \pm 5,94\%$ случаев, имеет положительную корреляцию с зоной начала приступа (приступная ЭЭГ) ($r=0,47$).

4. Фармакорезистентное течение эпилепсии достоверно отягощается на фоне различных нарушений сна: синдром сонного апноэ (31,6%) синдром ритмичных движений во сне в 25% случаев ($p \leq 0,05$). Анализ сегментарной структуры сна у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии характеризуется увеличением латентного периода II стадии nREM сна, его представленностью ($51,1 \pm 9,3$) и укорочением дельта сна ($14,6 \pm 8,7$) в сравнительном аспекте с пациентами с фармакосенситивной эпилепсией ($P \leq 0,05$) и с группой контроля ($P \leq 0,01$).

5. Полиморфизмы гена 13435 T/C гена MDR1 ($X^2 = 10,82$; $P \leq 0,01$) и A/G (*1/*3) в гене CYP2C19/*3 ($X^2 = 6,46$; $P \leq 0,025$) имеют высокий процент распространенности в узбекской популяции. Наличие мутантных аллелей этих генов достоверно увеличивает риск развития фармакорезистентности у больных с эпилепсией и является ранним ее прогностическим биомаркером ($p \leq 0,01$).

6. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) наряду с выявлением нежелательных лекарственных явлений в совокупности с фармакогенетическими исследованиями дает возможность определить «медленных» метаболитов по вальпроевой кислоте (ВК) в 31,5 случаев, по карбамазепину (КБЗ) в 26,4 случаев ($p \leq 0,01$) и «быстрых» метаболитов по ВК 9,5% и по КБЗ 12,6 случаях ($p \leq 0,05$).

7. На основании раскрытых патогенетических закономерностей и с позиции персонализированной медицины разработан алгоритм и стратификация больных по группам риска ($p \leq 0,05$) с учетом клинических, фармакокинетических и молекулярно-генетических биомаркеров развития фармакорезистентности.

8. Множественный дисперсионный анализ клинико-нейрофизиологических, нейровизуализационных, фармакокинетических и фармакогенетических параметров выделил 12 значимых ($p \leq 0,05$) прогностических биомаркеров, на основании учета их информативности ($p \leq 0,01$) была предложена математическая модель оценки тяжести течения фармакорезистентной эпилепсии, мультифакторность, которой способствует повышению эффективности персонализированного подхода к менеджменту пациентов с эпилепсией.

**SCIENTIFIC COUNCIL on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE
of DOCTOR of SCIENCES 27.06. 2017.Tib.31.01 at
TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TUYCHIBAEVA NODIRA MIRATALIEVNA

**CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC
ASPECTS OF PHARMACORESISTANT COURSE OF EPILEPSYE**

14.00. 13 - Neurology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCE**

Tashkent – 2020

Dissertation is registered at Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan in № B2017.2. DSc/Tib161

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy

The doctoral dissertation thesis in three languages (Uzbek, Russian and English) can be found at the web portal of the Scientific Council by following the link www.tashpmi.uz and at educational web portal "ZiyoNet" by following the link www.ziynet.uz

Scientific adviser: **Rakhimbaeva Gulnara Sattarovna**
Doctor of medicine, professor

Official opponents: **Alikulova Nigora Abdukadyrovna,**
Doctor of medicine, professor

Chutko Leonid Semyonovich,
Doctor of medicine, professor
(Russian Federation)

Mukhamedov Rustam Sultanovich,
Doctor of Sciences (Biology), professor

Leading organization: **The federal state budget The Institute of the Human Brain them. N. P. Bekhtereva (Russian Federation)**

The defence of the dissertation will be held on “_”_____2020, at the meeting of the Scientific Council No.DSc 04/30.12.2019.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+99871) 268-17-44); e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through at the Information Resource Centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered under No._). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+99871) 268-17-44.

The abstract of the dissertation was distributed on “_”_____2020. (Registry record No. dated “_”_____2020).

Kh.A. Akilov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

N.N. Ubaydullaeva
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Associate Professor

B.G. Gafurov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research:

to study clinical-neurophysiologic and molecular-genetic features and define prognostic biomarkers of pharmaco-resistant epilepsy; develop the algorithm of therapy optimization.

The tasks of the research are:

to reveal the causes of the "pseudo-resistant" course of epilepsy;
to identify the most often non-epileptic paroxysms;
to study clinical-instrumental and neuro-physiologic characteristics of pharmaco-resistant course of epilepsy with definition of their prognostic factors;
to develop the methodological approach to detection of frequency of some genes of cytochrome P450 and MDR;
to reveal their influence on pharmacogenetics of the basic AEDs;
to determine the role and place of pharmacogenetic research in the personalized response of patients with of pharmaco-resistant epilepsy;
to find out the major causes of insufficient efficiency of AED therapy on the basis of the results of drug-effect monitoring and pharmacogenetic research;
to develop the algorithm of diagnostics and prognosis of the clinical course of pharmaco-resistant epilepsy with optimization of therapeutic approaches.

Objects of the research were 383 patients with epileptic seizures of various genesis and non-epileptic paroxysms; 60 healthy people without any epilepsy or paroxysms.

Scientific novelty of the research is as follows:

For the first the time the frequency and population characteristics of genotype variants of genes polymorphisms of isoenzymes of cytochrome P450 (CYP2C19 *2 and A/C gene CYP2C19 *3; CYP2C9, CYP3A) and the gene of transporters of glycoprotein P (1236 T/C and 3435 T/C gene MDR1) among donors of the Uzbek nationality and patients with pharmaco-resistant and pharmaco-responsive epilepsy course have been revealed;

For the first time in Uzbekistan the correlation of pharmacokinetic and pharmacogenetic parameters of the individual pharmacological response to AEDs have been studied and the genotypes of "slow" and "fast" metabolizers have been differentiated in patients with epilepsy;

On the basis of the revealed pathogenetic mechanisms, the personalized algorithm of stratification of patients with pharmaco-resistant epilepsy by risk groups using the second line drugs as starting therapy has been developed;

The complex differential approach to studying the biological markers of epilepsy (clinical, neurophysiologic, neurovisual, etc.) enabled to define the pathogenetic mechanisms of epileptogenesis in development of pharmaco-resistant epilepsy courses was applied;

On the basis of the revealed diagnostic and early prognostic biomarkers of pharmaco-resistance, the algorithm of identification of patients-candidates to

therapeutic, surgical and alternative (ketogenic diet) treatment was proposed;

On the basis of the information value of the diagnostic and prognostic criteria, the mathematical model of estimation of the pharmacoresistant epilepsy course has been developed, whose multifactor characteristics contributes to better efficiency of the personalized approach to the management of patients with epilepsy (EPs).

Practical results of the research include the following:

The major causes of wrong interpretation of pharmacoresistant epilepsy at various stages of diagnostics and treatment have been designated that, in turn, contributes to working out the diagnostic, treatment and prophylactic interventions for EPs to improve the quality of life of the patients and their relatives;

The screening-estimation algorithm has been developed to reveal the risk group among EPs;

The prognostic clinical-genetic aspects of pharmacoresistant epilepsy have been determined;

The algorithm of treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy has been optimized that, in turn, gives the opportunity to personalize the approach to epileptic syndrome as a whole.

Implementation of the research results. The obtained scientific results were used to improve treatment of pharmacoresistant epilepsy through:

Methodical Recommendations “Algorithm of diagnostics of pharmacoresistant epilepsy courses” approved by the MoH (Resolution of the Ministry of Health No 8n-d/145 of June 2, 2020). Introduction of the Methodical Recommendations improved the current condition of the clinical-pathogenetic examination of patients with pharmacoresistant epilepsy;

Methodical Recommendations “Sleep disorders in epilepsy. Clinical-diagnostic aspects” (Resolution of the MoH No 8n-d/145 of June 19, 2019). The Methodical Recommendations helped optimize the therapeutic algorithms of treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy;

The obtained scientific results were introduced in clinical practice of the neurologic department of the City Clinical Hospital 1, in the Republican centre “Mother and Child Screening”, and also in general diagnostic clinic “INNOVA” in Samarkand (MoH Resolution No 8n-d/145 of June 19, 2019).

The obtained results accelerated and improved the accuracy of epilepsy diagnostics, increased efficiency of the therapy owing to optimization of the differential and personalized therapy.

Publications of the research results. The research findings were presented in 37 papers, from which 11 were published in the scientific editions recommended by the Highest Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, 8 of them were in the republican and 3 in foreign editions.

Dissertation structure and volume. The dissertation consists of the Introduction, seven chapters, Conclusion and References. The dissertation volume makes 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Туйчибаева Н.М., Каримов Х.Я., Алимходжаева П.Р., Прохорова А.В., Бобоев К.Т. Молекулярно-генетические аспекты антиэпилептической терапии у больных с фармакорезистентным течением эпилепсии // Неврология. – Ташкент, 2013. – №2(58). –С. 11-14. (14.00.00; №4)
2. Туйчибаева Н.М., Каримов Х.Я., Алимходжаева П.Р., Прохорова А.В., Бобоев К.Т., Исламова Ш.А., Шигакова Л.А. Фармакогенетические аспекты фармакорезистентного течения эпилепсии в Узбекистане // Неврология. – Ташкент, 2014. – №4(60). –С. 35-37. (14.00.00; №4).
3. Туйчибаева Н.М., Исламова Ш.А., Шигакова Л.А., Отаева Н.Т. Фармакорезистентная эпилепсия. Механизмы и причины // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2014. - №4. – С.123-127. (14.00.00; №15).
4. Tuychibaeva N.M., Karimov K.Y., Alimkhodjaeva P.R., Prohorova A.V., Shamsutdinova D.B., Boboev K.T. MDR1 Gene C3435T and C1236T Polymorphisms among Patients with Pharmacoresistant Epilepsy and Healthy Individuals // International Journal of BioMedicine. - 4 (4 (2014)). - 209-212. (15.00.00; №1).
5. Туйчибаева Н.М., Мухамедханова Н.Б., Саидазизова Ш.Х., Мохаммад Дин.А., Тогаев Х.П. Генетические аспекты фебрильных приступов // Неврология. – Ташкент.- 2017. – №1(69). –С. 41-42. (14.00.00; №4).
6. Алимходжаева П.Р.,Туйчибаева Н.М., Гильдиева М.С., Тоштемиров А., Ибадов Б., Ибрагимова Ю. Дерматоглифические показатели у детей с фебрильными приступами // Журнал «Клинической и теоретической медицины». – Ташкент. – 2018. – №1. – С. 66–69. (14.00.00; №3).
7. Туйчибаева Н.М. Диагностический алгоритм пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии // Тиббиётда янги кун – Ташкент. - 2019- №2 (26)., С. 52-55. (14.00.00; №22).
8. Рахимбаева Г.С., Туйчибаева Н.М. Роль ЭЭГ видеополисомнографии у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии //Тиббиётда янги кун – Ташкент. - 2019- №2 (26)., С. 261-264. (14.00.00; №22).
9. Туйчибаева Н.М., Алимходжаева П.Р., Оливье Дюлак, Нишонов Т. FBLN1 P. (HIS69SARG) variant in a girl with late onset epileptic spasms (LOS) and distinct dysmorphic features: clinical report // Вестник ТМА. – 2019. - №5. – С. 188-189. (14.00.00; №13).
10. Tuychibaeva N.M., Alimkhodjaeva P.R., Boboev K.T. Research of Polymorphic Locus (430 C/T) of CYP2c9/*2 Gene Distribution Frequencies among Patients with Epilepsy // American Journal of Medicine and Medical Sciences.- 2019. - 396-400. (14.00.00; №2).

11. Tuychibaeva N.M., Alimkhodjaeva P.R., Boboev K.T., Ibadov B. The role of CYP3A4*1B polymorphism in the development of pharmacoresistant epilepsy in uzbek population // International Journal of Psychosocial Rehabilitation, Issue 6, 2020, 412-419.

II Бўлим (II часть; Part)

12. Туйчибаева Н.М., Рахимбаева Г.С., Прохорова А.В. Особенности биоэлектрической активности головного мозга у детей с различными клиническими формами нарушения поведения // Материалы IV съезда неврологов Узбекистана. - Научно-практический журнал «Неврология». - №3-4 (39-40). - 2008.-С 165.

13. Туйчибаева Н.М., Рахимбаева Г.С., Прохорова А.В., Закирова М.Ф. Электрофизиологические аспекты нарушения когнитивных функций у детей в межприступном периоде при некоторых формах эпилепсии // Материалы IV съезда неврологов Узбекистана. - Научно-практический журнал «Неврология». - №3-4 (39-40).- 2008. -С 165-166.

14. Туйчибаева Н.М., Прохорова А.В. Клинико-энцефалографическая картина пароксизмов у детей с посттравматической эпилепсией // Материалы международной научно-практической конференции “Актуальные вопросы неврологии”. - Научно-практический журнал «Неврология». - №4 (48).- 2010. -С 48-51.

15. . Tuychibaeva N.M., Rahimbaeva G.S., Sigatullina M. The Efficacy of topiramate in treatment of infantile spasms // 15th Congress of the EFNS. - Budapest, Hungary. - 2011. - European Journal of Neurology 18 (Suppl.2).-P. 462.

16. Туйчибаева Н.М., Сигатулина М. Эффективность леветирацетама при различных видах эпилепсии у детей и подростков // Сборник Материалов Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. - Москва 2011. – С. 352.

17. Туйчибаева Н.М., Сигатулина М. Использование зрительных потенциалов при эпилепсии у детей // Материалы VI Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2011. - №1. -С.268.

18. Туйчибаева Н.М., Сигатулина М. Эффективность длительного видео – ЭЭГ мониторинга в прогнозировании терапии парциальной эпилепсии депакином // Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова. - Том 3. - Санкт-Петербург. - 2011. – С.407.

19. Туйчибаева Н.М., Давлиткулова Ф.Х., Сигатулина М., Прохорова А.В., Минбаева Д.М., Хусанбаева Л.У. Диагностика нарушения формирования личности у детей с фокальными формами эпилепсии // Научно-практический журнал «Неврология». - №4 (52).- 2011. -С 133.

20. Туйчибаева Н.М., Сигатулина М., Матчанов О.А. Роль видео ЭЭГ мониторинга в прогнозировании терапии симптоматической эпилепсии

препаратом топепсил // Научно-практический журнал «Неврология». - №4 (52). - 2011. -С 133-134.

21. Туйчибаева Н.М., Сигатулина М., Шамансуров Ш.Ш., Мирсаидова Н.А. Клинические особенности врожденных дисгенезий коры головного мозга у детей //Социальная педиатрия и реабилитология. 2013.- №2(5).-С.48-52.

22. Tuychibaeva N.M., Sigatullina M., Relova J. Clinical, neuroradiological and neurofunctional correlations in children with malformations of cortical development // Materials of the second scientific-practical conference Tashkent. - April 23, 2013. - part 1 p. 113-116.

23. Tuychibaeva N.M., Sigatullina M. Pharmacologic and genetic aspects of resistant epilepsy in children in Uzbekistan // Journal of the Neurological Sciences 333 (2013) e 27.

24. Tuychibaeva N.M., Sigatullina M., Eris J., Gargo M. Hemimegalaencephaly in children – Some clinical and genetic aspects // Journal of the Neurological Sciences 333 (2013) e 28.

25. Tuychibaeva N.M., Porsokhonova K. Frequency of distribution of 3435 T/C polymorphism of MDR1 Gene among patients with drug-resistant epilepsy and healthy donors // 11th European Congress of Epileptology. – Stockholm, Sweden. – 29th June – 3rd July, 2014. – P.80-81.

26. Tuychibaeva N.M., Sigatullina M. Analysis of gene MDR1 among patients with drug-resistant epilepsy and healthy donor //10th Asian end oceanian epilepsy congress. – Singapore, 20147th-10th August. – p. 182.

27. Tuychibaeva N.M., Sigatullina M., Shamansurov Sh.Sh. Clinical features of mesial temporal lobe epilepsy in children // CONy the 8 th world congress on contraversies in neurology. – Berlin, Germany. - May 8-11 - 2014. – p.55.

28. Туйчибаева Н.М., Хусанбаева Д.Д., Хусанбаева Л.У., Мухамедханова Н.Б. Роль ЭЭГ видеомониторинга в дифференциальной диагностике детей с фебрильными приступами //Материалы научно-практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы клинико-лабораторной и функциональной диагностики с клинической патофизиологией” – Журнал «Биология ва тиббиёт муаммолари». – 2015. - №4 (85). – С.133.

29. Туйчибаева Н.М., Мухамедханова Н.Б., Хусанбаева Д.Д., Торгаев Х. Изучение степени родства в семьях пациентов с фебрильными приступами // Материалы научно-практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы клинико-лабораторной и функциональной диагностики с клинической патофизиологией” – Журнал «Биология ва тиббиёт муаммолари». – 2015. - №4 (85). – С.133.

30. Туйчибаева Н.М., Торгаев Х.П., Махкамова Ж.А. Оптимизация ведения больных с симптоматической и предположительно симптоматической фокальной эпилепсией с дебютом в детском возрасте // Научно-практический журнал «Неврология». - №2 (62). - 2015. –С. 82.

31. Tuychibaeva N.M., Porsokhonova K. Case report of pharmacological resistant form of Lennox-Gastaut syndrome in the two-year child //14th International Child Neurology Congress. Amsterdam, the Netherlands. – 1-5 May 2016. – p.85-86.

32. Tuychibaeva N.M., Porsokhonova K., Shamansurov Sh. PANDAS, temporal lobe epilepsy or double pathology //5th international symposium on paediatric movement disorders. – Barcelona, February 2-3, 2017. – P.56.
33. Tuychibaeva N.M., Rahimbaeva G.S., Porsokhonova K. Some pharmacogenetic aspects of patients of the uzbek population with pharmaco-resistant flow of epilepsy // 4th EuroSciCon Conference Neurology&Neuroscience Disorders.- Paris, France. -July 12-13.- 2018.-Volume 9. – p. 80.
34. Tuychibaeva N.M., Porsokhonova K. Ketogenic diet in children with pharmacological resistant epilepsy //4th EuroSciCon Conference Neurology&Neuroscience Disorders.- Paris, France. -July 12-13.- 2018.-Volume 9. – p.81.
35. Tuychibaeva N.M. Dermatoglyphic indexes in children with febrile seizure / 12th Asian and oceanian epilepsy congress.- June 28th – July 1st, 2018. – p.149.
36. Рахимбаева Г.С., Туйчибаева Н.М. Нарушение сна при эпилепсии. Клинико-диагностические аспекты: Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 32 с.
37. Туйчибаева Н.М. алгоритм диагностики и терапии фармакорезистентного течения эпилепсии: Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 28 с.

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди.