

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**РАШИДОВА НИЛУФАР САФОЕВНА**

**РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА ЭПИЛЕПСИЯНИНГ  
КЕЧИШИДА ИММУНОЛОГИК ВА ГОРМОНАЛ СИЛЖИШЛАРНИНГ  
ЎРНИ, ОЛИБ БОРИШ МЕНЕЖМЕНТИ ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ**

**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 abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Рашидова Нилуфар Сафоевна**

Репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсиянинг кечишида  
иммунологик ва гормонал силжишларнинг ўрни,  
олиб бориш менежменти ва даволаш тактикаси..... 3

**Рашидова Нилуфар Сафоевна**

Роль иммунных и гормональных сдвигов в течении  
эпилепсии у женщин репродуктивного возраста,  
менежмент ведения и тактика лечения..... 23

**Rashidova Nilufar Safoevna**

Role of immune and hormonal changes during epilepsy  
in women of reproductive age, maintenance management  
and treatment strategy..... 43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 47

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**РАШИДОВА НИЛУФАР САФОЕВНА**

**РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА ЭПИЛЕПСИЯНИНГ  
КЕЧИШИДА ИММУНОЛОГИК ВА ГОРМОНАЛ СИЛЖИШЛАРНИНГ  
ЎРНИ, ОЛИБ БОРИШ МЕНЕЖМЕНТИ ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ**

**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 B2019.4.DSc/Tib233 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.  
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг ([www.tirme.uz](http://www.tirme.uz)) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

<b>Илмий маслаҳатчи:</b>	<b>Рахимбаева Гулнора Саттаровна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Маджидова Якутхон Набиевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Джурабекова Азиза Тахировна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Магзумова Шахноза Шахзадэевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Академик И.П.Павлов номидаги биринчи Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо-Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44); e-mail: [info@tirme.uz](mailto:info@tirme.uz))

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо-Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44.

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

**Х.А.Акилов**

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

**Н.Н.Убайдуллаева**

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

**Б.Г.Гафуров**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Эпилепсия замонавий тиббиётнинг энг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади ва неврологик касалликлар ичида тарқалиши бўйича инсультдан кейин иккинчи ўринни эгаллайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумоти бўйича ҳозирги кунда 50 миллион киши эпилепсия билан хасталанган. Даромади юқори даражада бўлган мамлакатларда ҳар йили 100000 аҳолига 49 та янги касаллик ҳолати учраши рўйхатга олинади. Даромади паст ва ўртача даражада бўлган мамлакатларда ушбу кўрсаткич икки марта кўп бўлиши мумкин (ҳар 100000 аҳолига 139 та ҳолат). Тахминларга кўра, бу кўрсаткичлар йилдан-йилга барқарор ўсиб боради<sup>1</sup>. Алоҳида таъкидлаш жоизки, бугунги кунда барча эпилепсия билан оғриган беморлар ичида 25-40% ни репродуктив ёшдаги аёллар ташкил этади; ҳар йили 0,3-0,7% болалар эпилепсия билан хасталанган аёллардан туғилади.

Жаҳонда эпилепсия касаллигини эрта аниқлаш ва дифференциал даволаш тактикаси натижаларида юқори самарадорликка эришиш бўйича янгича ёндашувларни тадбиқ этишга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсия касаллигини эрта аниқлаш сабабларини асослаш, аёлларда эпилепсияни даволашнинг патогенетик механизмларини ишлаб чиқиш, беморлар ва уларнинг қариндошларини ушбу тоифадаги беморларни тўғри юритишга жалб қилиш, эпилепсия ташхисотида цилиар нейротрофик омил (CNTF) ни аниқлаш тактиксини ишлаб чиқиш ҳамда фертил ёшдаги эпилепсия билан оғриган аёлларнинг яшаш сифатини яхшилашга қаратилган чора-тадбирлар алоҳида аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш борасида амалга оширалаётган кенг қамровли чора тадбирлар билан бир қаторда эпилепсиянинг юзага келишига олиб келувчи сабабларни аниқлаш, шунингдек, даволаш ва профилактика самарадорлигини оширишга алоҳида эътибор берилмоқда. Бу борада «...касалликларни олдини олиш ва ташхис қўйиш, замонавий технологияларни кенг жорий этиш, юқори малакали ва сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш»<sup>2</sup> га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Репродуктив ёшдаги эпилепсия билан хасталанган аёлларнинг ташхисоти ва дифференциал даволашнинг клиник-патогенетик механизмларини чуқур ўрганиш, яшаш сифатини яхшилаш, ушбу тоифа беморларга замонавий тиббий-ижтимоий хизмат кўрсатиш даражасини ошириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари,

<sup>1</sup>Epilepsy. Information Bulletin of the World Health Organization, June 2019.

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

2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сон «Шошилинч тиббий ёрдам тизимини жадал такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** Фертил ёшдаги аёлларда эпилепсиянинг клиник-нейрофизиологик ҳамда клиник-патогенетик жиҳатларини ўрганишга бағишланган эпилепсияни ўрганиш муаммосига йўналтирилган илмий-тадқиқотлар дунёнинг етакчи марказлари ва олий таълим муассасаларида олиб борилмоқда, жумладан, International League Against Epilepsy (Швейцария), University of Amsterdam (Амстердам), University of United Kingdom (Англия), Texas A&M University (АҚШ), National Taiwan University (Тайвань), Peking Union Medical College (ХХДР), New York University (АҚШ), Zanjan University of Medical Science (Эрон), University of Modena and Reggio Emilia (Италия), National Institute of Psychiatry «Ramon de la Fuente Muniz» (Мексика).

Эпилепсиянинг клиник-патогенетик тузилишини аниқлаш юқори самарадорлиги бўйича қуйидаги илмий натижалар олинган: эпилепсияни даволаш, прогнозлаш ва фармназоратда молекуляр ва генетик биомаркерлар кўп потенциалли қўлланилишга эга, WONOEP (Workshop on Neurobiology of Epilepsy) тадқиқоти нейронал фаоллик, бош мия яллиғланиши, гематоэнцефалик тўсиқ ўзгариши ва эпилептогенез даврида турли молекуляр ўзгаришлар ёки фармакорективликни ҳамда операциядан кейинги натижаларни прогнозлаш учун маълумот йиғишда кенг доирада имкониятларни таклиф этган (ILAE, Швейцария); визуал биомаркерлар тадқиқ қилинган, ҳамда эпилепсияга турлича нейровизуалогик ёндашувлар биомаркерлари потенциали тўғрисида замонавий билимлар кенгайтирилган (University of Amsterdam, Амстердам); ҳайвонлар моделида тутқаноқ хуружлари чақирилган вақтда нейронларга боғлиқликни мониторинг қилиш учун магнит-резонанс томографиянинг функционал аҳамияти исботланган (University of United Kingdom, Англия); экспериментал эпилептогенез ва рефрактер эпилепсияда нейровизуал биомаркерларнинг шарҳи тақдим этилган (Texas A&M University, АҚШ); эпилептогенезнинг прогностик биомаркерлари сифатида латент даврда кузатиладиган хужайра ва молекуляр аномалиялар тадқиқ қилинган (National Taiwan University, Тайвань); BDNF Val66Met полиморфизми эпилептогенез

---

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: [www.uwa.edu.au](http://www.uwa.edu.au), [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca), [www.case.edu](http://www.case.edu), [www.en.uni.lu](http://www.en.uni.lu), [www.iso.nbu.edu.cn](http://www.iso.nbu.edu.cn), [www.iums.ac.ir](http://www.iums.ac.ir), [www.asu.edu](http://www.asu.edu) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

билан корреляцияда бўлиши, Met66 аллел эса чакка бўлак эпилепсияси пайдо бўлишида химоя ролини ўйнаши мумкинлиги исботланган (Peking Union Medical College, ХХДР); посттравматик эпилепсияда мия нейротрофик омилининг ўрни асосланган (New York University, АКШ); эпилептик статус ривожланишида нейротрофик омилларнинг ўрни исботланган (Zanjan University of Medical Science, Эрон); эпилепсияни, айниқса, чакка бўлак эпилепсиясини даволаш учун BDNF-TrkB сигналларнинг ўтишини ингибирлаш ўрни ва NPY тизимнинг кучайиши потенциал даволаш стратегиясини намоён қилиши исботланган (University of Modena and Reggio Emilia, Италия); чакка бўлак эпилепсиясида BDNF ўрни исботланган, шунингдек циклик аденозинмонофосфат элементи (CREB) ва глюкокортикоид рецептор (GR) ни боғлайдиган генлар таҳлил қилинган, BDNF ва эпилепсия билан боғлиқ экспрессиялари ўзгаришлари экспериментал исботланган (National Institute of Psychiatry «Ramon de la Fuente Muniz», Мексика).

Ҳозирги кунда дунёда репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсияда патогенетик механизмларни, эрта ташхисот, даволаш самарадорлигини ошириш, беморларнинг яшаш сифатини яхшилашни ўрганиш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан, репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсия ривожланишининг биокимёвий, нейроиммунологик ва гормонал хусусиятларини ўрнини асослаш; эпилепсиянинг идиопатик, симптоматик ва криптоген шакллари кечиши клиник-неврологик ва невровизуалогик функцияларини асослаш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Эпилепсия патогенези муаммосида церебрал нейротрофик омил (CNTF), нервнинг ўсиш омили (NGF), нейротрофинлар-3 (NT-3) ва 4/5 (NT-4/5) олимлар эътиборини энг кўп тортмоқда. Аммо, цилиал нейротрофик омил (CNTF) ўрни охиригача ўрганилмаган, уни ўрганишга қизиқиш миянинг сурункали эпилептизацияси шароитида нейронларнинг яшовчанлигига таъсири хусусияти бўлди (Leibinger M. et al., 2013). Эпилепсия патогенезини ўрганишда яна бир муҳим, аммо ҳозиргача мунозарали масала эпилепсия билан хасталанган аёлларнинг эндокрин, нейропсихик ва репродуктив функцияларига таъсир қилувчи жинсий гормонларга бағишланган (Калинин В.В., 2010; Карлов В.А., 2010; Жидкова И.А., 2012). Ҳозирги кунда аёлларда эпилепсиянинг клиник кўриниши етарлича ўрганилган, бироқ патогенез, гендер фарқлар ташхисоти ва даволаш масалалари ханузгача охиригача тўлиқ ёритилмаган (Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2009; Железнова Е.В., Калинин В.В., 2010; Усюкина М.В., 2010). Ҳозирги вақтда маълумки, эпилепсия патофизиологиясининг асосида бош мия кулранг моддаси нейронларининг эпилептизацияси ва эпилептик ўчоқ шаклланиши (ЭЎ) ётади, у эпилептик нейронларининг маълум миқдорини кўплаб тўпланиши билан намоён бўлади, уларнинг ўзига хос хусусияти мембрана потенциалининг деполяризация сиқлиши ҳисобланади. Айнан шундай эпилептоген нейронлар гиперсинхрон эпилептик разрядлар келтириб чиқаради, уларсиз эпилептик ҳужайра пайдо бўлиши мумкин эмас (Зенков Л.Р., 2007; Блинов Д.В., 2011; Карлов В.А., 2012; Никмат О., Naess К., Engvall М., Klingenberg С., 2018).

Қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, аёлларда эпилепсия кечишининг ўзига хос хусусияти гипоталамо-гипофизар-тухумдон суткалик ва ойлик цикли билан боғлиқ, улар фақат аёллар организмига хос бўлган лактация, хомиладорлик ва туғруқ каби турли хил ўзгаришлар билан бирга келади. Бу ва бошқа қатор тадқиқотлар аёлларда эпилепсия кечишида ҳайз цикли бузилишлари, тухумдонларнинг поликистоз синдроми ва бепуштлик кўпроқ учраши белгиланганини кўрсатади. Эпилепсия билан оғриган аёлларда сексуал дисфункция учраш сони 14 дан 50% гачани ташкил этади (Дмитренко Д.В., 2014). Эпилептик хуружлар ва эпилепсияга қарши дори воситаларни (ЭҚДВ) узок вақт истеъмол қилиш аёл организмининг эндокрин, гормонал ва жинсий сохаларига таъсир кўрсатиб, аёллар репродуктив функцияларининг бузилишига олиб келиши аниқланган (Власов П.В., 2013, Дмитренко Д.В., 2014). Аммо эпилепсияда аёлнинг репродуктив функциясига таъсир кўрсатишда муҳим сабаб нималиги мунозарали бўлиб қолмоқда, чунки аёл фертиллигига ЭҚДВ нинг ноҳўя таъсири генетик жиҳатдан аниқланган (Camfield P., 2006; Zaccara G., 2007, Дмитренко Д.В., 2014) ёки эпилептик хуружлар аёл репродуктив функциясига таъсир қилади, бу савол очиқлигича қолмоқда (Жидкова И. А., 2012).

Бироқ, ушбу соҳадаги кўплаб изланишларга қарамай, эпилепсия билан хасталанган фертил ёшдаги аёллар даволаш тактикаси, алгоритм ишлаб чиқариш билан юритиш менежмент тадқиқотлари илгари ўтказилмаган. Шунингдек, эпилепсия билан хасталанган бемор аёллар қонида CNTF ни аниқлашнинг роли ва унинг ҳаёт сифат кўрсаткичлари билан боғлиқлиги тўлиқ ўрганилмаган.

Юқорида кўрсатилганларнинг барчаси ушбу тадқиқотнинг ўтказилишига сабаб бўлган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан мослиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг «Асаб тизими нейродегенератив касалликларини чуқур ўрганиш ва уларни эрта аниқлаш масалалари» мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсия кечишида клиник, нейрофизиологик, иммунологик ва гормонал силжишларни ўрганиш, улар асосида эпилепсия билан оғриган аёлларни олиб бориш менежменти ва даволаш тактикаси моделини ишлаб чиқишдан иборатдир.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

фертил ёшдаги эпилепсия билан хасталанган аёлларда эпилепсиянинг идиопатик, симптоматик ва криптоген шакллариининг клиник-лаборатор тавсифини ўрганиш;

эпилепсия билан хасталанган фертил ёшдаги аёлларда замонавий психометрик шкалалар ёрдамида когнитив функцияларни баҳолаш аҳамиятини ўрганиш;



гурухлар бўйича ҳайз циклининг фолликуляр ва лютеин фазаларида гормонларнинг ўртача миқдори билан когнитив функциялар ўртасидаги корреляцион боғлиқликни ўрганиш;

фертил ёшдаги эпилепсия билан хасталанган аёллар қон зардобиди цилиар нейротрофик омил (CNTF) таркиби ўзгаришини ўрганиш;

эпилепсиянинг турли шакллари билан хасталанган аёлларда репродуктив сфера бузилишлари ва жинсий гормонлар миқдорининг ўзгариши ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

эпилепсия билан хасталанган фертил ёшдаги аёлларда эпилепсияга қарши даволаш хусусиятларини аниқлаш ва дори воситалардан кейинги мумкин бўлмаган ҳолатлар учраш сонини таҳлил қилиш;

эпилепсия билан хасталанган фертил ёшдаги аёлларга ихтисослаштирилган неврологик ёрдам кўрсатишни ташкил этиш моделини ишлаб чиқиш;

эпилепсия билан хасталанган фертил ёшдаги аёлларни юритиш алгоритминини яратиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 1-сон Республика клиник шифохонасида 2010-2018 йилларда амбулатор ва стационар шароитда даволанган, 288 нафар эпилепсия билан хасталанган 16 дан 44 ёшгача фертил ёшдаги бемор аёл, назорат гуруҳини эпилепсия билан хасталанмаган 30 нафар репродуктив ёшдаги аёллар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида цилиар нейротрофик омил, гормонал таҳлиллар, нейровизуализацион текширувлар маълумотлари ўзгаришларни баҳолаш учун аёлларнинг қон зардоби олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда қўйилган вазифаларни ечиш учун клиник-неврологик, нейровизуализацион, иммунологик, гормонал, текширувлар ҳамда ҳаёт сифати тестлари, MMSE сўровномаси, Гамилтон депрессия шкаласи ёрдамида беморларни баҳолаш ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

фертил ёшдаги эпилепсия билан оғриган аёлларда комплекс текширув асосида эпилепсиянинг клиник тавсифи асосланган;

репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсиянинг патогенези механизмида цилиар нейротрофик омилнинг ўрни исботланган;

эпилепсиянинг турли шакллари билан хасталанган аёлларда жинсий гормонлар миқдорининг ўзгариши ва репродуктив сферадаги бузилишлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланган;

эпилепсия билан оғриган фертил ёшдаги аёлларда қутилмаган дори воситаларининг таъсирларини учраш частотаси ва эпилепсияга қарши терапия хусусиятлари асосланган;

эпилепсия билан оғриган репродуктив ёшдаги аёлларга тиббий-ижтимоий ёрдам бериш ва яшаш сифатини яхшилашга қаратилган даволаш-диагностик чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

идиопатик, симптоматик ва криптоген эпилепсия клиник-лаборатор харахтеристикасидан олинган натижалар, гормонал ва иммунологик текширув маълумотлари, эпилепсияга қарши даволаш натижалари ушбу патология билан оғриган беморларда ташхисот ва мақсадга йўналтирилган терапия оптималлаштирилган;

касаллик проградиялигини баҳолаш мақсадида эпилепсия билан оғриган фертил ёшдаги аёллар қон зардобида цилиар нейротрофик омил (CNTF) миқдорининг даражаси аниқланган;

турли профилдаги мутахассислар билан (умумий амалиёт шифокори, неврологлар, гинекологлар, эндокринологлар) эпилепсия билан оғриган аёлларни олиб боришда комплекс ёндашув ишлаб чиқилган;

репродуктив ёшдаги эпилепсия билан оғриган аёлларда хомиладорликка тайёрлаш, хомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврни олиб бориш баёноти соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-неврологик, клиник анкета, нейропсихологик тестлар, биокимёвий, нейровизуал (МРТ, КТ) ва статистик усулларга асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологиясини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, олинган илмий натижаларининг халқаро ва маҳалий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсия кечиши ўзига хос хусусиятларини ўрганиш бўйича назарий билимлар даражасини кенгайтириш имконини бериши билан белгиланади, эпилепсия патогенези ва эпилепсия кечишига таъсир қиладиган аниқланилган иммунологик ва гормонал хавф омиллар тўғрисидаги маълумотларни бойитиш, илмий-тадқиқот марказлари ҳамда неврологик стационар шароитларида дифференциал даволаш тактикасини танлашни оптималлаштириш билан касаллик прогнозини аниқлашдан иборатдир.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бош мия нейронал структурасини, шунингдек эпилепсия билан оғриган репродуктив ёшдаги аёлларда мия нейронал тузилмалари жароҳатланиш даражаларини аниқлаш учун беморлар қон зардобиде таркибдаги цилиар нейротрофик омил (CNTF) миқдорини ИФА ёрдамида текширишни тадбиқ этишдан иборат. Қон зардобиде таркибда CNTF миқдорини текшириш амалиётда ишловчи неврологлар учун касаллик эрта босқичларида ҳам, касаллик маълум бир даврларида ҳам жуда муҳим ҳисобланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсиянинг кечишида иммунологик ва гормонал силжишларни баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

фертил ёшдаги аёлларда эпилепсияни диагностикаси ва давоси бўйича «Аёлларда эпилепсия (кечиш хусусиятлари, олиб бориш ва даволаш)» мавзусида услубий тавсиянома ишлаб чиқилган ва Соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 28 октябрдаги №8н-д/246-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома эпилепсия билан оғриган аёлларни диагностикаси, дифференциал терапия тактикаси, шунингдек олиб боришни жадалаштиришга имконият яратади;

иммунологик текширув натижалари асосида «Репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсия (нейроиммунологик хусусиятлари)» мавзусида услубий тавсиянома ишлаб чиқилган ва Соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 28 октябрдаги №8 н-д/246-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома эпилепсия билан оғриган аёлларнинг қон зардобидида CNTF миқдорини аниқлашнинг аҳамияти тўғрисидаги билимларни бойитади;

эпилепсияни диагностикаси ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар Тошкент тиббиёт академияси Асаб касалликлари кафедрасига, Кибрай (Тошкент вилояти) кўп тармоқли поликлиникасига, Бухоро вилоят кўп тармоқли клиникасига, ТТА кўп тармоқли полиникаси амалиётига жорий қилинган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 24 апрелдаги №8н-р/89-сон ва 2019 йил 13 июндаги №8н-р/230-сон маълумотномалари). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши репродуктив ёшдаги эпилепсия билан оғриган аёллар соғлигини назорат қилишни яхшилашга имкон туғдиради, касаллик асоратлари ривожланиш хавфини эффектив профилактикасига олиб келади, шунингдек ногиронлик ва ўлим ҳолати хавфини камайтиради.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 18 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 198 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **кириш** қисмида бажарилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, мақсад ва вазифалари асосланган, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланиб, унинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устивор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, уларнинг амалиётда қўлланилиши очиқ берилган, нашр қилинган ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсиянинг кечишида иммун ва гормонал силжишлар, олиб бориш менежменти ва даволаш тактикаси тўғрисида замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида фертил ёшидаги аёлларда эпилепсиянинг клиникаси, диагностикаси ва даволашнинг замонавий жиҳатлари таҳлил қилиниб, унда ўрганилаётган муаммо бўйича замонавий тадқиқотларнинг натижаларидан фойдаланилган.

Адабиётлар шарҳи репродуктив ёшдаги аёлларда замонавий эпилептология хал қилмаган кўплаб долзарб муаммолар борлигини, бир қатор масалалар бўйича кўп муҳокамалар: касаллик патогенезининг иммунологик жиҳатлари, касалликнинг кечишини олдиндан билиш имкониятлари ва миянинг рекомбинант нейротрофик омиллари ёрдамида замонавий даволашнинг янги прогрессив усуллари мавжудлигини кўрсатди. Охириги 15 йилдаги кўп сонли адабиётлардаги маълумотларга кўра гормонлар даражасидаги дори воситалари ва улардан олдинги метаболикларнинг таъсири ҳақида аниқ сўзлаб бўлмади.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материали тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалларнинг тавсифи ва амалий тадқиқот усуллариининг қўлланилиши акс этган.

Тадқиқотнинг клиник материали 1-сон Республика клиник шифохонасига стационар ва амбулатор даволанишга мурожаат қилган 288 нафар фертил ёшидаги эпилепсия билан оғриган беморлар, шунингдек, фертил ёшидаги эпилепсия билан оғримаган 30 нафар соғлом аёллар бўлди. Статистик таҳлил вақтида аёлларнинг ёши 16 дан 44 ёшгача эди. Эпилептик хужуларнинг бошланиш даври 1 ёшдан бошлаб 44 ёшгача ташкил этди. Фертил ёшидаги аёллардаги эпилепсиянинг давомийлиги 1 ёшдан 35 ёшгача бўлди.

Қўйилган мақсад ва вазифаларга мувофиқ ушбу тадқиқотни чуқур ўрганиш мақсадида, биз касалликларни клиник ҳолатлар бўйича (Халқаро эпилепсияга қарши ILAE лигаси эпилепсия таснифига кўра: 2017 йилда кўриб чиқилган ва янгиланган) 3 та асосий гуруҳга бўлдиқ: Эпилепсиянинг идиопатик шакли (ирсий шакл)- 82/288 (28,5±2,5%), симптоматик шакли 135/288 (46,9±2,5%), ва криптоген ёки номаълум этиологияли эпилепсия эса 71/288 (24,5±2,5%) ҳолатлар.

Симптоматик эпилепсияси бор аёллар 3 та кичик гуруҳларга бўлинди: 45 нафар бемор - травмадан кейинги эпилепсия билан, 33 нафар бемор - инфекциядан кейинги эпилепсия билан, 13 нафар бемор - бош миянинг туғма анамолиялари таъсирида, 17 нафар бемор – бош миянинг ҳажмли ҳосилалар (ХХ) остидаги эпилепсия билан, 14 нафар бемор - бош миядаги (операциядан кейинги киста) ўтказилган операциялардан кейинги эпилепсия билан, 13 нафар бемор - болалар бош мия фалажи тиришиш синдроми билан.

1-жадвалда беморларнинг ёши бўйича тақсимланиши берилган.

Текширув усуллариини танлаш миянинг функционал ҳолати ва руҳият бузилишининг мажмуавий тадқиқотларининг истиқболли, шунингдек информациялашган ва замонавий усулларига асосланган эди. Клиник ва

неврологик текширув вақтида барча беморларда шикоятлар ва анамнезларни синчковлик билан йиғиш амалга оширилди. Беморларда умумклиник, биокимёвий (умумий билирубин, умумий оксил, АлТ, АсТ, мочевина, креатинин), гормонал (лютеинловчи гормон (ЛГ), фолликула стимулловчи гормон (ФСГ), эстрадиол, прогестерон, эркин тестостерон ва пролактин циклининг 7, 14 ва 21 кунда), иммунологик (қонда цилиар нейротрофик омил CNTF нинг миқдори) ва тадқиқотнинг инструментал усулларида тажриба олиб борилди.

#### 1-жадвал

#### Бемор аёлларнинг ёш бўйича тақсимланиши (ЖССТ, 2016 й.)

Ёш	1 гуруҳ - Идиопатик эпилепсия n =82	2 гуруҳ - Симптоматик эпилепсия n =135	3 гуруҳ - Криптоген эпилепсия n =71
16 – 29	12 (14,6%)	21 (15,5%)	24 (33,8%)
30-44	70 (85,4%)	114 (84,4%)	47 (66,2%)
Жами: n = 288	82 (28,5%)	135(46,9%)	71 (24,6%)

Кейинги текширувлар эхо-энцефалоскопияни (ЭхоЭс), электроэнцефалографияни (ЭЭГ), айнан мунтазам (10 дақиқада, 30 дақиқада) ЭЭГ ни, ЭЭГ-мониторлаш (кундузги, тунги), бош миянинг МРТ /КТ си, ички аъзолар ультатовуш текшируви (УТТ) ни ўз ичига олди. Бундан ташқари, беморлар когнитив дисфункциянинг мавжудлиги ва ҳаёт сифатини (ҲС) баҳолаш учун Новиков О.М. (2009) бўйича бир қатор психикометрик шкалалар – ижтимоий мослашув ва мослашмаслик тести ёрдамида, (EuroQol-5D) «Европа ҳаёт сифатини баҳолаш бўйича саволнома – 5 та йўналиш», «Life Satisfaction – 11» -ҳаётдан қониқиш сўровномаси (LISAT-11), (MMSE) Mini-mental State Examination ва Гамилтон депрессияси шкаласи орқали текширилди.

Турли антиэпилептик препаратларнинг (АЭП) 6 ой давомидаги кузатишлардаги таъсири самарадорлиги ўрганилди, шу мақсадда уч турдаги АЭП таъсири таҳлил қилинди: валпроат кислота (конвулекс), бензобарбитуратлар (бензонал), карбамазепин ва леветирацетам.

Тадқиқот давомида олинган маълумотларга Microsoft Office Excel-2012 пакетли дастури ёрдамида «Statistica for Windows 7.0» шахсий компьютерда статистик ишлов берилди.

Маълумотларга статистик ишлов беришда ўрганилаётган (M) кўрсаткичининг ўзгарувчан параметрик ва параметрик бўлмаган ўртача арифметик кўрсаткичи, ўртача квадрат оғиши ( $\pm\sigma$ ), ўртача стандарт хато ( $\pm m$ ), нисбий катталиқнинг (даврийлик, %) усулларидан фойдаланилди. Ўртача қийматларни таққослашда олинган маълумотларнинг статистик аҳамиятидаги хато (P) эҳтимолини ҳисоблашда Стьюдент (t) меъзони бўйича аниқланди. Статистик аҳамиятли ўзгаришлар учун  $p < 0,05$  ишончлилик даражаси қабул қилинди.

Диссертациянинг «Фертил ёшдаги аёллардаги идиопатик, симптоматик ва криптоген эпилепсиянинг клиник-биохимик тавсифи» деб номланган учинчи бобида эпилепсияси бор уч гуруҳга бўлинган аёлларнинг умумклиник, клиник-анамнестик, нейрофизиологик ва нейровизуалогик тавсифи берилган.

Эпилепсияси бор беморларда ҳайз кўриш кечишининг шаклланиши таҳлили шуни кўрсатдики, аксарият (199/288; 69%) ҳолатларда биринчи ҳайз  $12,5 \pm 0,3$  ёшни ташкил қилди. Аммо ҳар тўртта беморда эрта қон кетиш ёши кузатилди. Эпилепсияга қарши препаратларни қабул қилган аёлларда ҳайз кўриш даврийлиги 75% ҳолатларда нормопоник бўлди. 25% беморда олигоменоррея кўринишидаги постпоник ҳайз кузатилди, жуда кам (2,3%) ҳолатларда иккиламчи аменоррея (ҳайз кўришнинг йўқлиги) аниқланди.

Маълумотларни қайта ишлаш вақтида 97/288 ( $33,7 \pm 2,5\%$ ) ҳолатларда эпилепсияга қарши препаратлар таъсирида унинг клиник ремиссиясига эришилди; (49/288;  $17,1 \pm 2,1\%$ ) ҳолатларда клиник ЭЭГ ремиссияга эришилди, (12/288;  $4,2 \pm 0,5\%$ ) ҳолатларда уйқусизликда эпилепсия ремиссиясининг бузилиши, (22/288;  $7,6 \pm 0,4\%$ ) ҳолатларда АЭП ни ўз-ўзидан йўқ бўлиши ремиссияси, (4/288;  $1,4 \pm 0,4\%$ ) ҳолатларда АЭПни қабул қилиш тартибининг ўзгариши, ошқозон-ичак яраси таъсирида сурункали инфекциянинг оғирлашиши (7/288;  $2,4 \pm 0,5\%$ ), ва 86/288 ( $29,8 \pm 2,7\%$ ) ҳолатларда клиник ЭЭГ ремиссияси тўлиқ бўлмади ва 11/288 ( $2,8 \pm 1,9\%$ ) ҳолатларда касаллик компенсация қилинмади (эпилепсиянинг резистент шакллари) ( $p < 0,05$ ).

Шуни таъкидлаш керакки, 14,5% аёлларда ҳайз кунлари ва эпилептик хуружлар ўртасидаги алоқа аниқланди. Ҳайз кўриш давомийлиги бузилишини гипоталус-гипофизар тизимнинг юқори кўзгалувчанлигининг асосий касаллиги деб изоҳлаш мумкин ва бу репродуктив тизимнинг иккиламчи бузилишига олиб келди.

Келтирилган шикоятлар орасида энг кўп учраганлари: 80 нафар аёлда (27,7%) ҳайзнинг мунтазам эмаслиги, 46 нафар аёлда (16,2%) дисменоррея. Бундан ташқари 20 нафар аёлда (7,5%) қоринда пастга қараб тортувчи оғрик ва 9 нафар аёлда (3,1 %) ҳайзнинг тўхтовсиз келиши, 4 нафар аёлда (1,6%) диспареуния ва ҳайздан олдин қонли ажралмалар кузатилган.

Шундай қилиб, ўтказилган гинекологик касалликларнинг таҳлили ўзига хос гинекологик патологияни кўрсатмади. Гинекологик кўрик ва объектив текширишларнинг натижалари текширилган гуруҳнинг нормал соматик ва гинекологик хусусиятидан далолат берди.

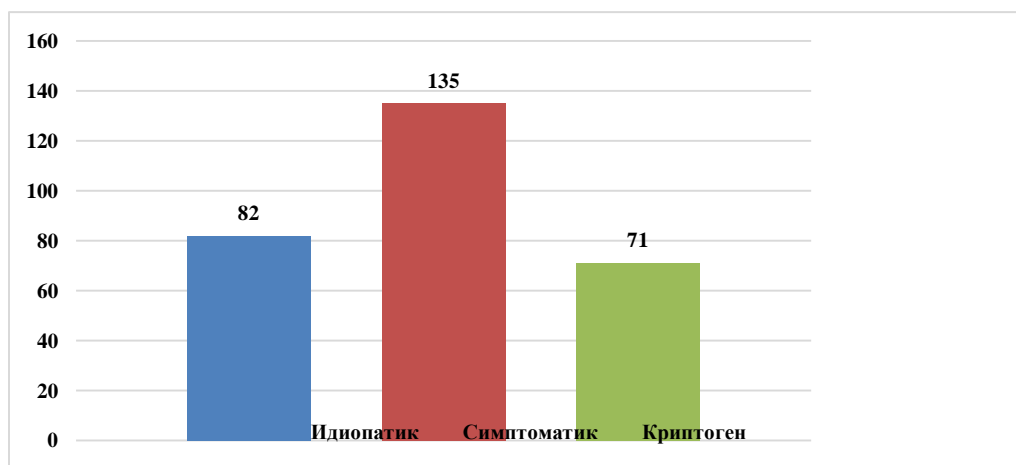
Беморларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичларини ўрганиш полиморфизми объектив ва нейровизуал кўрсаткичлар сифатида аниқлади. Шакллантирилган гуруҳлар касалликнинг кечишини оғирлиги, хуружларнинг хусусияти ва қайталаниши кўрсаткичи, ЭЭГ ва МРТ хусусиятлари бўйича ҳамда руҳий бузилишларнинг устунлиги билан фарқ қилди. Шундай қилиб, идиопатик эпилепсия (ИЭ) бўлган беморлар енгил тушкунлик билан, посттравматик (ПТ), постинфекцион (ПИ), туғма аномалиялар (ТА), ХХ

беморлар – ўткир тушкунлик билан, криптоген эпилепсияли (КЭ) беморлар эса кам даражадаги тушкунлик билан фарқ қилди.

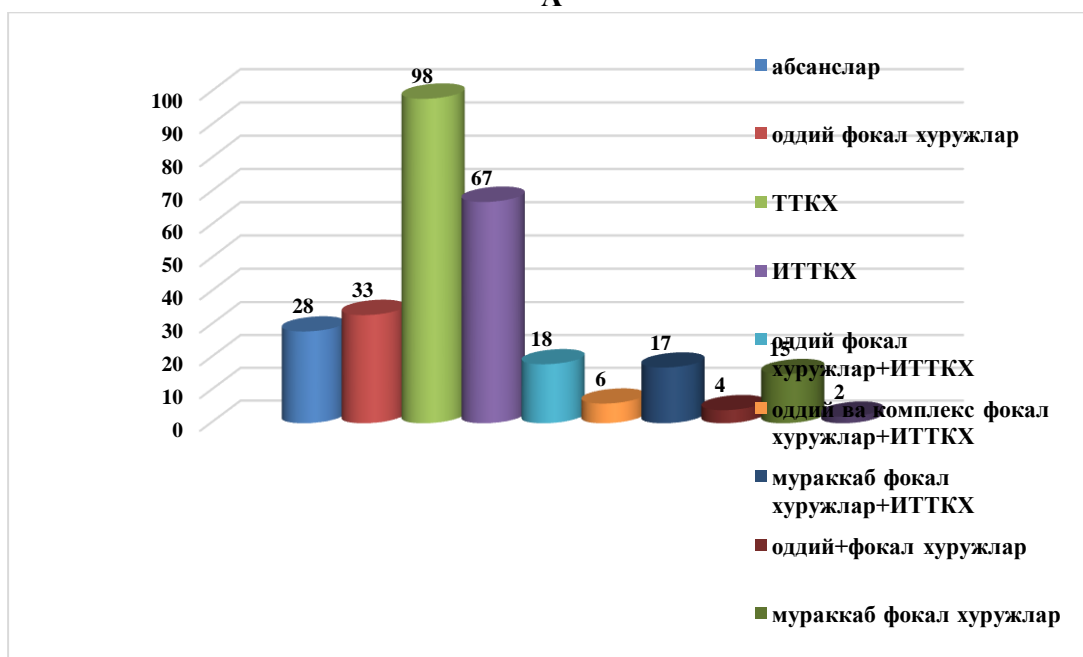
Турли шкалаларда аёллардаги ҳар хил генездаги эпилепсияда руҳий ўзгаришлар хусусиятларини кўриб чиқиб айтиш мумкинки, асосий касаллик бу когнитив бузилишдир.

Шундай қилиб ИЭ, ПИ, ПТ, КЭ билан оғриган аёлларни когнитив шкаласида (MMSE шкаласи) текшириш хулосасига кўра уларда энгил когнитив бузилишлар аниқланди, ТА, ХҲ билан оғриган шахсларда эса энгил когнитив бузилишлар ҳамда тасаввурнинг ўртача деменцияси аниқланди. Бизнинг натижаларимиз эпилепсияси бор беморларда касаллик турининг кечишидан қатъий назар когнитив вазифаларини ўрганган Л.О. Мусинанинг (2012) тадқиқотларига мос келади.

1-расмда беморларнинг эпилептик хуружларнинг тури ва этиологиясидан қатъий назар гуруҳларга бўлиниши келтирилган.



А



Б

1-расм. Кузатувдаги беморларнинг тақсимланиши (N=288): А – эпилепсия этиологиясига қараб; Б – касалликни бошида эпилептик хуружларнинг турига

### қараб ( $p < 0,05$ )

ЭЭГнинг маълумотлари натижалари ўрганиш шуни кўрсатдики, 55/288 (19,1±2,1%) ҳолатларда интериктал (хуруж пайтидаги) даврда эпилептиформ фаоллик йўқ эди. 148/288 (51,4±2,7%) ҳолатларда идиопатик шаклдаги эпилепсияси бор беморларда бирламчи умумий эпилептиформ фаоллик кузатилди. Фокал эпилептиформ фаоллик 102/288 (35,4±2,4%) ҳолатларда кузатилди. 25/288 (8,7±1,7%) беморларда интериктал даврда иккиламчи билатерал (икки томонлама) синхронизация феномени билан эпилептиформ фаоллик қайд қилинди. Иккиламчи умумий эпилептиформ фаоллик 18/288 (6,25±1,4%) аёлларда аниқланди. 4/288 (1,4±1,1%) аёлларда охириги йиллардаги ЭЭГ маълумотлари келтирилмаган.

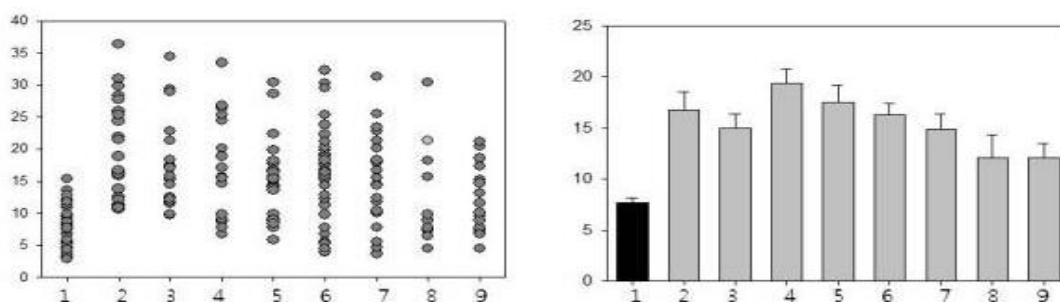
ЭЭГ маълумотларига кўра ўчоқнинг жойлашишига қараб эпилептиформ фаолликнинг тақсимланиши куйидагича бўлди: бирламчи тарқоқ фаоллик – 148/288 (51,4±2,7%), чакка бўлагиди – 97/288 (33,7±2,6%), пешона бўлагиди – 39/288 (13,5±2,1%), тепа бўлагиди – 12/288 (4,2±0,7%), ярим фокал эпилептиформ фаоллик – 7/288 (2,4±0,9%), диффуз эпилептиформ фаоллик 3/288 (1,0±0,6%). 15/288 (5,2±1,3%) ҳолатларда ЭЭГнинг касалликнинг клиник кўриниши билан мос келмаслиги таъкидланди. Бош миани МРТ текшируви ўтказилган 275 нафар бемордан 103 (37,4%) нафариди қандайдир кўринишдаги ўзгаришлар кузатилмади. МРТдаги энг сезиларли ва турлича бузилишлар симптоматик эпилепсияси бор беморларда кузатилди. МРТ даги барча бузилишлар орасиди: 88 (32,0%) нафар беморда бош мианинг кистоз-атрофик ўзгаришлари, медиал чакка склерози – 30 (10,9%), лейкоареоз ўчоғи – 25 (9,0%), ноокклюзион гидроцефалия – 23 (8,4%), бош мианинг чуқур қисмлари кистаси – 20 (7,2%), бош мия ривожланишининг аномалияси – 18 (6,5%), кам даражадаги субатрофиянинг белгилари – 18 (6,5%), бош мианинг катта ҳосилалари – 17 (5,9%), мия пўстлоғининг атрофияси – 11 (4%), компенсациялашган гидроцефалия – 11 (4%) устунлик қилди.

Диссертациянинг «**Эпилепсия шаклига кўра эпилепсияси бор фертил ёшидаги аёллар қон зардобидидаги цилиар нейротрофик омил даражасини текшириш**» деб номланган тўртинчи бобда биз томонимиздан эпилепсия шаклига кўра cNTF миқдори (2-расм), шунингдек қондаги cNTF миқдори коррелятив боғланишининг ХС ва когнитив вазифанинг баҳоловчи тестлари ўртасидидаги натижалари ўрганилди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари идиопатик шаклдаги эпилепсияси бор беморларда cNTFнинг қийматлари эпилепсиянинг бошқа шакллариға нисбатан кўпайганлигини кўрсатди. Олинган натижалар эпилепсиянинг идиопатик шакли билан оғриган беморларда нейронал тизимларни шикастланиши анча жиддий жараёнлигини кўрсатди.

Бизнинг тадқиқотимиз маълумотларига кўра, идиопатик эпилепсия билан оғриган беморларда қон зардобидидаги cNTF нинг кўрсаткичлари энг юқори идиопатик эпилепсияда 24,9±3,2 пг/мл ва травмадан кейинги эпилепсияда – 19,4±2,5 пг/мл (cNTFнинг назорат гуруҳидидаги миқдори 6,7±2,5 пг/мл). Бу ушбу касалликлар шакларида нейронал хужайраларнинг зараланганлигидан далолат беради.



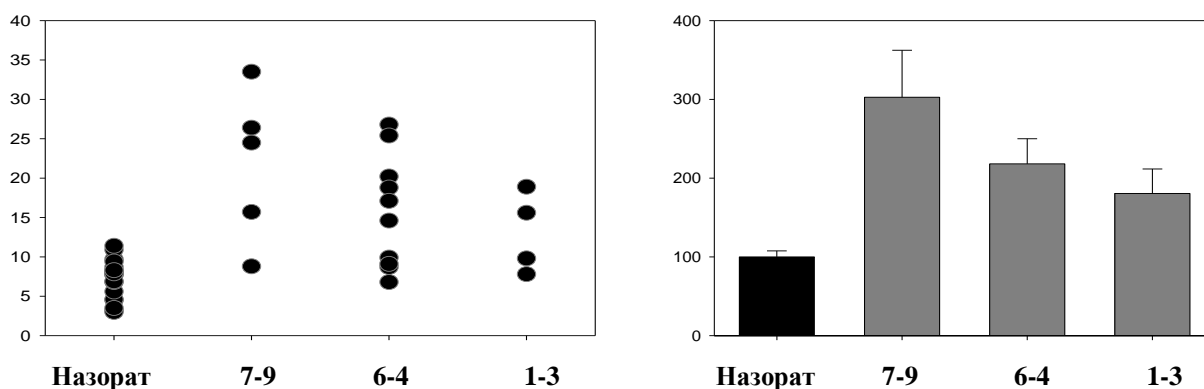


**2-расм. Эпилепсия шаклига қараб аёлларда CNTF таркибининг қиёсий тавсифи. А. CNTF нинг мутлоқ қиймати Б. Назорат гуруҳига нисбатан гуруҳларда CNTF таркибининг ўртача қийматлари**

1 - назорат; 2 – травматик шакл; 3 – криптоген; 4 – идиопатик; 5 – нейроинфекцион генезли; 6 – ҳажмли ҳосилалар; 7 – бош миёда ўтказилган операциялардан кейинги эпилепсия (жарроҳликдан кейинги киста); 8 – бош миёнинг туғма аномалиялари таъсиридаги эпилепсия; 9 – болалар бош миё фалажи тутқаноқли синдроми.

Цилиар нейротрофик омил (CNTF) ни ишлаб чиқаришнинг кескин ўсиши миё пўстлоғи ва нейроглияларда дистрофик жараёнларни сақланишига олиб келувчи миёнинг нейропластик инверсиясининг патологиясидан далолат беради.

Хуружларнинг тез-тез такрорланишига кўра идиопатик эпилепсия билан оғриган беморларда CNTF миқдорини текшириш натижалари CNTF нинг миқдори 10,8 дан 35,2 пг/мл гача ўзгарганини кўрсатди. CNTFнинг энг кўп ошиши бир ойда 6 мартадан кўп хуруж бўлувчи беморларда кузатилди (3-расм).



**3-расм. Эпилепсияси бор аёлларда хуружларнинг тез-тез тутишига кўра CNTF нинг қондаги миқдори ( $p < 0,05$ ).**

Биз беморларда когнитив вазифаларнинг бузилишини акс эттирувчи сCNTF ни аёлларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичлари билан қиёсий текширувини ўтказдик ва беморларда когнитив функция зарарланишини акс эттирувчи қуйидаги маълумотларни олдик. ИЭ билан оғриган беморларда дезадаптация даражасидан ташқари, сCNTF ва ҳаёт сифатининг бошқа барча кўрсаткичлари орасида коррелятив алоқа мавжуд эди. ПТ билан оғриган беморларда MMSE тести ва Гамилтоннинг депрессия шкаласидан ташқари сCNTF ва ҳаёт сифатининг бошқа барча кўрсаткичлари орасида коррелятив алоқа мавжуд бўлган. ПИ билан оғриган беморларда LISAT-11 саволномасидан, MMSE тести ва Гамилтоннинг депрессия шкаласидан

ташқари, сCNTF ва ҳаёт сифатининг бошқа барча кўрсаткичлари орасида коррелятив алоқа мавжуд эди. Туғма аномалия (ТА) билан оғриган беморларда MMSE тестидан ташқари CNTF ва ҳаёт сифатининг бошқа барча кўрсаткичлари орасида коррелятив алоқа мавжудлиги аниқланди. ХХ билан оғриган беморларда MMSE тестидан ташқари, CNTF ва ҳаёт сифатининг бошқа барча кўрсаткичлари орасида тўғридан-тўғри коррелятив алоқа мавжудлиги аниқланди. Эпилепсияси бор аёлларда жарроҳликдан кейин CNTF ва ҳаёт сифатининг бошқа барча кўрсаткичлари орасида тўғридан-тўғри коррелятив алоқа мавжудлиги кузатилди.

Ниҳоят, КЭ билан оғриган беморларда дезадаптация даражасидан ташқари, сCNTF ва ҳаёт сифатининг бошқа барча кўрсаткичлари орасида тўғридан-тўғри коррелятив алоқа бўлди.

Шундай қилиб, ўрганилган эпилепсияси бор беморлар контингентиди сCNTF қондаги зардобдаги миқдори ўзгариши назорат гуруҳига қараганда ( $p < 0,05$ ) статистик жиҳатдан сезиларли фарқ қилди деб хулоса қилиш мумкин.

Диссертациянинг «**Фертил ёшидаги эпилепсия билан оғриган беморларда гормонлар миқдорининг касалликнинг кечишига таъсирини ўрганиш**» деб номланган бешинчи бобида гуруҳларда ҳайз кўриш даврининг 7-, 14- ва 21-кунларида гормонал бузилишларнинг хусусиятларини ўрганиб чиқдик. Биз аёлларда ҳайз кўриш даврининг уч босқичида: АЭП ни қабул қилиш даврида фолликуляр босқич, овуляция ва лютеинли босқичларда қон зардобда гормонларнинг бошланғич қийматини ўрганиш бўйича тадқиқот ўтказдик.

Биз ҳайз кўриш даврининг икки босқичида гормонал фондаги эпилептик хуружларга боғлиқлигини текширдик. Тадқиқотимиз маълумотларига кўра, тушкунликка эга беморларда иккита ёки ундан кўп хуружларнинг асосини ташкил қилувчи клиник эпилепсия билан оғриган беморларга таққослаганда, ҳайз кўриш даврининг фолликуляр босқичида эстрогенлар миқдорининг жуда юқорилиги кузатилди. Бундан ташқари, эстрадиолнинг энг кам миқдориди янада яққолроқ депрессив симптоматика кузатилди. Бу Е.В. Железнова ва бошқаларнинг (2012) маълумотлари билан мос келади.

Фолликуляр босқичда эстрадиолнинг ошиши тарқалган тоник клоник хуружлар (ТТКХ), иккиламчи тоник клоник хуружлар (ИТТКХ) билан, иккиламчи тоник клоник хуружлар (ИТТКХ) даги оддий фокал бирикиш, иккиламчи тоник клоник хуружлар (ИТТКХ) комплекс фокал ва иккиламчи тоник клоник хуружлар (ИТТКХ) билан ижобий корреляцияга эга бўлди.

Бизнинг тадқиқотимизда прогестерон миқдори барча шкалалар билан корреляцияланди ва ҳайз циклининг ҳар икки босқичида оғир тушкунликка эга беморларда камайган, булар эпилепсияли ПТ, ПИ, ТА, ХХ гуруҳларидир, шу билан бирга ИЭ ва КЭ си бор шахсларда прогестерон меъёрагидан пастроқ эди ва фақат LISAT-11, MMSE тестлари билан корреляцияланди. Шундай қилиб, баъзи муаллифлар маълумотларига кўра, прогестероннинг аёлларда депрессоген таъсири ҳақида тахмин бор (Кочетков Я.А., 2009).

ФСГ ва ЛГ нинг ўрнини ўрганаётганда шуни таъкидлаш керакки, бош миядаги патологик фаолият ЛГ ва ФСГ ишлаб чиқаришни бузади ва бу ўз навбатида эстрадиол ва прогестерон концентрациясини ўзгартиради. Ҳозиргача троп гормонларнинг аффектив ҳолатга таъсир кўрсатиши ҳақида тўғридан-тўғри далиллар йўқ (Железнова Е.В. ва ҳаммуал., 2012). Бизнинг тадқиқотимизда барча гуруҳларда ЛГ, ФСГ троп гормонлари хайз даврининг иккила босқичида паст концентрациялари билан фарқ қилди.

Ушбу тадқиқотда пролактин концентрацияси ПТ эпилепсияси ( $r=-0,59$ ,  $p<0,05$ ) билан оғриган беморларда ижтимоий носоғломлик даражаси билан боғлиқ эди.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотимиз эпилепсияси бор аёлларда ҳамроҳ бўлган психопатологик белгиларга ноаниқ таъсир қилишини кўрсатди.

Яна хайз цикли (ҲЦ) босқичлари бўйича эпилепсиянинг турли шакли билан оғриган аёлларда гормонал профилни ўрганиш барча гуруҳлардаги беморларда гиперэстрогенемия, гиперандрогенемия, гиперпролактинемия, гипопрогестеронемия устун бўлишини аниқлаш имконини берди. ЛГ, ФСГ троп гормонлари барча гуруҳларда хайзнинг ҳар икки босқичида паст концентрацияси билан фарқ қилиши иккиламчи гипогонадизм мавжудлигини кўрсатди. Бу бузилишларни барчаси гормонларни алмаштириш терапиясини талаб қилади ва эндокринолог ҳамда жинсий аъзоларнинг УТТ назорати остида қаршилиқлар йўқлигида коррекцияни талаб қилади.

Диссертациянинг «**Фертил ёшидаги аёлларда эпилепсияга қарши терапияни бошқариш**» деб номланган олтинчи бобида эпилепсияси бор аёллар гуруҳларида АЭП 4 та турининг самарадорлиги ўрганилди.

Ушбу тадқиқотнинг вазифаларидан бирига турли хил АЭП гуруҳларининг ЭЭГ кўрсаткичларига ва ҳаёт сифатига таъсирини ўрганиш кирган. Касалликдан олдин ва кейин юқорида тасвирланган усуллар билан биофизик, биокимёвий тадқиқотлар ўтказилди. АЭП клиник таъсири такрорланишлар кўрсаткичи эпилептик хуружлар, ҲС, ЭЭГ шкаласи билан баҳоланди.

Назоратимизда жами АЭП ҳар хил гуруҳини қабул қилган эпилепсия билан оғриган жами 221 нафар бемор бор эди. Беморлар кўрсатилган схема бўйича Конвулекс, Бензонал, Карбамазепин и Леветирацетамни АЭП бўйича қабул қилаётган 58, 57, 57 ва 49 нафар кишидан иборат бўлган 4 та гуруҳга бўлинди.

Даволанишдан кейин аҳволнинг яхшиланиши 221 нафар бемордан 56 нафарида (25,3%), бир оз яхшиланиши – 25 нафар беморда (11,3%), кузатилган, динамикасиз – йўқ, бирорта ҳам ҳолатда аҳволнинг ёмонлашиши кузатилмади. АЭП турли турларини қўллаш репродуктив ёшдаги эпилепсияли беморларда аралаш натижаларни кўрсатди. Бизнинг тадқиқотимизда ҲС ва ЭЭГ кўрсаткичларини таққослаш натижалари таҳлили асосида энг самарадор Леветирацетам бўлган.

2-жадвалда даволаш усуллари натижалари кўрсатилган.

Тадқиқотимизда биз ҳар хил турдаги АЭП таъсири остида ремиссия ҳолатларини ўрганиб чиқдик. Текширувимиз натижасида самараси паст бўлган АЭП бўлиб карбамазепин ва бензонал дори воситалари бўлди. Бу

дори воситалар беморларимизда ремиссия ҳолатини: 4 беморимизда – карбамазепин дори таъсирида, 5 беморимизда – бензонал дори таъсирида, 7 беморимизда – конвулекс фониди чақирди. Леветирацетам энг самарали бўлди – ўрганилган 49 беморимиздан 40 нафарида ремиссия ҳолати кузатилди. Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз ҳар хил турдаги АЭП самарасига қараб ҲС ва ЭЭГ қиёслаш натижалари кўрсаткичларини баҳоладик. Натижаларимиз шуни кўрсатдики (4-расм), деярли барча қўлланилган АЭП дори воситалари таъсири остида ҲС ва ЭЭГ натижаларининг ўзгариши кузатилмади, Леветирацетам қўлланган беморларимизда ҳужжатларнинг камайиши ва ҲС яхшиланиши кузатилди. Умумий ҲС яхшиланиш кўрсаткичлари 221 ўрганилган репродуктив ёшдаги эпилепсия билан касалланган аёлларимиздан 56 нафарида яхши натижаларига эга бўлди, бу эса 31% дан ошиқроқни ташкил этди.

2-жадвал

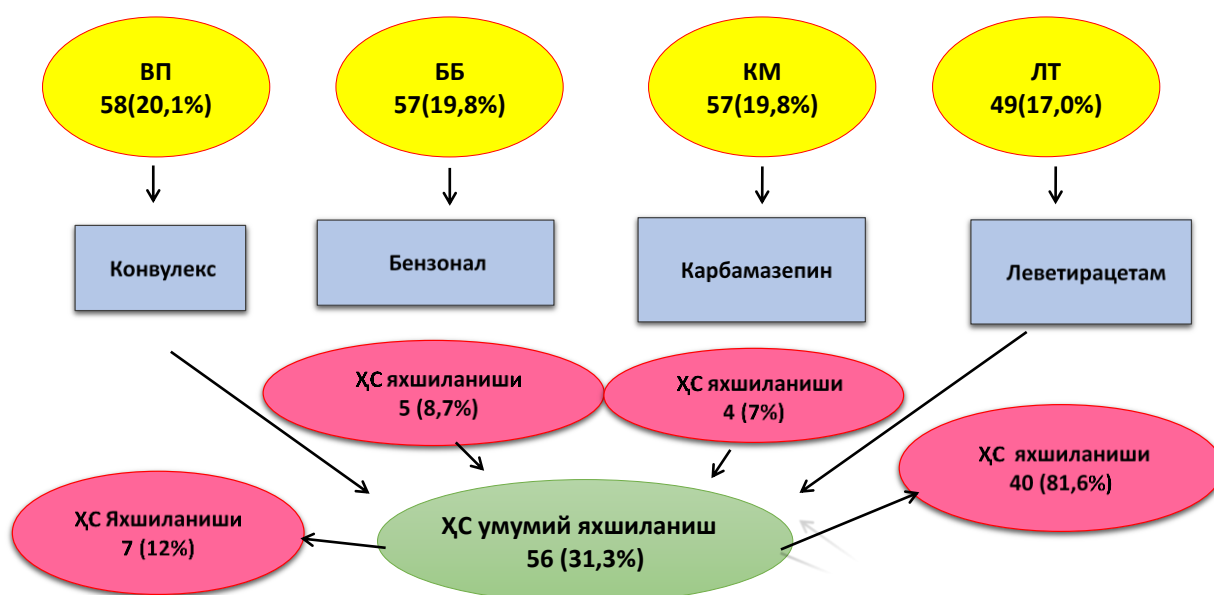
### Қўлланилган даволаш усуллари натижалари

Ҳолат	ВП (n=58)	ББ (n=57)	КМ (n=57)	ЛТ (n=49)
Ремиссия	7 (12,0%)	5 (8,7%)	4 (7,0%)	40 (81,6%)
Ремиссия йўқ	51 (87,9%)	52 (91,2%)	53 (92,9%)	9 (18,4%)

4-расмда турли АЭП билан даволаш таъсиридаги ҲС қиёсий тавсифи берилган.

I босқич - Клиник-лаборатор баҳолаш, МРТ, ЭЭГ, тестлар

II босқич - 3-6 ойдан кейин: кейинги қайта текшириш даволаш усулини ҳал қилиш



4-Расм. Турли АЭП билан даволаш таъсиридаги ҲС қиёсий тавсифи.

Корреляцион таҳлил усулидан фойдаланиб, биз эпилепсия оғирлигидаги шартлилик даражаси ва хавф омиллари ролини ҳисобладик (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### Эпилепсияни оғирлиги билан боғлиқ хавф омиллари шартлилик даражасини ақс этиши

Шартлилик даражаси	НХчегараси	Омиллар
Жуда юқори	>3,0	CNTF юқори даражаси; даволанишнинг давомийлиги; ёши, репродуктив бузилишлар; прогестероннинг юқори даражаси, эстрадиолнинг пасайиши, пролактин ва тестостероннинг ошиши, бош мия МРТ текширувида сезиларли ўзгариши (атрофия), ЭЭГда БТЭА, ИТЭА, барча тестларда когнитив бузилишлар
Юқори	2,0-3,0	CNTF юқори даражаси; даволанишнинг давомийлиги; ёши;репродуктив бузилишлар; прогестероннинг юқори даражаси, эстрадиолнинг пасайиши, пролактин ва тестостероннинг ошиши, бош мия МРТ текширувида ўчоқли ўзгаришлар, 2 тестда когнитив бузилишлар, ЭЭГ да ТЭА
Ўрта	1,5-2,0	БМЖ; ўтказилган жарроҳлик операциялар

Шундай қилиб, ишлаб чиқилган шкала эпилепсия оғирлигининг 3 та даражадаги омиллари шартлилик даражаларини белгилайди, бу профилактика чора тадбирларини ишлаб чиқиш ва асоратларнинг камайиши имконини беради.

### ХУЛОСАЛАР

«Репродуктив ёшдаги аёлларда эпилепсиянинг кечишида иммунологик ва гормонал силжишларнинг ўрни, олиб бориш менежменти ва даволаш тактикаси» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қўйидаги хулосалар тақдим этилди:

1.Клиник-лаборатор тадқиқотлар хулосасига кўра эпилепсияси бор фертил ёшидаги аёлларда симптоматик эпилепсия (46,9%), идиопатик эпилепсия (28,5%) ва криптоген эпилепсия (24,7%) устунлик қилди.

2.Нейровизуалогик тадқиқотлар хулосасига кўра фертил ёшидаги эпилепсия билан оғриган аёлларнинг 53,9% ида бош миянинг органик патологияси мавжудлиги; 16,1% эпилепсияли аёлларда эса бош миянинг органик патологияси йўқлиги аниқланди.

3. Когнитив соҳанинг (MMSE шкаласи) тестларига кўра ИЭ, ПИ, ПТ, КЭ бор аёлларда энгил когнитив бузилишлар ва ТА, ХХ бор шахсларда ҳам энгил когнитив бузилишлар, ҳам ўртача даражада намоён бўлган деменция қайд этилди.

4. Тадқиқот натижаларига кўра, аёлларнинг қон зардобидида назорат гуруҳига нисбатан CNTF миқдорининг юқорилиги эпилепсия турига қараб

ошиши аниқланди. Юқори частотали ҳуружлар бўлган аёлларда назорат гуруҳига нисбатан сCNTF миқдорининг энг кўп ошиши кузатилди. Ҳуружлар частотасига қараб сCNTF миқдорининг тебраниши 10,8 дан 35,2 пг/млгача бўлди. сCNTF даражаси кўтарилиши эпилепсиясимон ҳуружлар частотаси ошиши билан бирга кузатилди ва энг кўп ошиши ҳуружлар бир ойда 6 мартагача содир бўлувчи беморлар гуруҳида кузатилди, бу бош мия мембраналари бутунлигининг бузилишидан, нейронал ва астроцитар тузилмаларнинг зарарланганидан далолат беради, CNTF даражаси уларнинг маркери ҳисобланади.

5. Аёлларда гормонал профилини ҲЦ фазалари бўйича эпилепсиянинг ҳар хил шаклларида тадқиқ қилиш, барча гуруҳларда гипоэстрогенемия, гиперандрогенемия, гиперпролактинемия, гиперпрогестеронемия (ПТ, ПИ, ТА, ҲҲ эпилепсияда), гипопрогестеронемия (ИЭ ва КЭ) устун бўлганини аниқлашга имкон берди. Барча гуруҳларда циклнинг икки босқичида ЛГ, ФСГ троп гормонлари паст концентрациялари билан ажралиб турди ва бу иккиламчи гипогонадизм мавжудлигини кўрсатди. Ушбу касалликларнинг барчаси гормонларни алмаштириш терапияси ва эндокринолог ҳамда жинсий аъзоларнинг УТТ назорати остида қаршилиқлар йўқлигида коррекцияни талаб қилади.

6. Эпилепсия касаллигига чалинган аёлларда эпилепсияга қарши даволашдан кейин 221 беморлардан 56 нафар (25,3%) ида ҳолатининг яхшиланиши, озгина яхшиланиши эса 25 нафарида (11,3%) кузатилди, динамикасиз – йўқ, ахволнинг ёмонлашиши бирон ҳолатда ҳам кузатилмади.

7. Леветирацетам препаратини эпилепсияли беморларда асосий эпилепсияга қарши даволаш сифатида қўлланилиши ҳуружларни назорат қилишни статистик жиҳатдан сезиларли яхшиланишига эришишга, ЭЭГ кўринишининг ижобий ўзгаришига, ҲС кўрсаткичлари ва қондаги нейротрофик цилиар омилнинг концентрацияси кўрсаткичларини яхшиланишига имкон берди, бу бизга ушбу даволаш усулига эпилепсияни даволашда янги истиқболли ёндашув сифатида қарашга имкон беради. Дорининг ноҳуш таъсири 68,7% ҳолатларда кузатилди, улар барбитуратлар (79,6%), карбамазепин (75,7%), валпроатлар таъсирида (49,8%) кузатилди.

8. Ўрганилган клиник-неврологик ва нейровизуал кўрсаткичлар маълумотларининг хусусиятлари, ҲС шкаласи ва когнитив функцияларни тестлари маълумотлари бўйича, шунингдек эпилепсияга қарши даволаш тадқиқотлар натижалари, қон зардобиди CNTF мавжудлиги бизга туғиш ёшидаги эпилепсия билан хасталанган аёлларни юритиш алгоритмини ишлаб чиқишимизга имкон яратди.

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

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**РАШИДОВА НИЛУФАР САФОЕВНА**

**РОЛЬ ИММУННЫХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ СДВИГОВ В ТЕЧЕНИИ  
ЭПИЛЕПСИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА,  
МЕНЕДЖМЕНТ ВЕДЕНИЯ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.13 – Неврология**

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

**ТАШКЕНТ – 2020**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2019.4.DSc/Tib233 .**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

**Научный консультант:** **Рахимбаева Гулнора Сагтаровна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Маджидова Якутхон Набиевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Джурабекова Азиза Тахировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Магзумова Шахноза Шахзадэевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени И.П. Павлова**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 700007, г. Ташкент, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268–17–44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирован за №\_\_\_). Адрес: 700007, г. Ташкент, улица Паркентская, дом 51. Тел./факс: (+99871) 268–17–44

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

(реестр протокола рассылки №\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2020 года).

**Х.А.Акилов**

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.Н.Убайдуллаева**

Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Б.Г.Гафуров**

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



## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Эпилепсия является одной из самых важных проблем современной медицины и по распространенности среди неврологических заболеваний занимает второе место после инсульта. По данным Всемирной организации здравоохранения на сегодняшний день эпилепсией страдают 50 млн. человек. В странах с высоким уровнем дохода ежегодно регистрируется 49 новых случаев заболевания на 100000 населения. В странах с низким и средним уровнем дохода этот показатель может быть более чем в два раза выше (139 случаев на 100000 населения). Предположительно, что эти показатели будут неуклонно расти из года в год <sup>1</sup>. Стоит особо указать, что сегодня среди всех пациентов с эпилепсией 25-40% составляют женщины репродуктивного возраста; ежегодно 0,3-0,7% детей в мире рождаются женщинами с эпилепсией.

В мире проводится ряд научных исследований по внедрению нового подхода к раннему выявлению эпилепсии, и получению высокой эффективности в результатах тактики дифференцированного лечения. В этой связи, особую важность имеют мероприятия направленные на обоснование причин раннего выявления эпилепсии у женщин репродуктивного возраста, разработка патогенетических механизмов лечения эпилепсии у женщин, привлечение больных и их родственников к правильному ведению данной категории больных, разработка тактики определения цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в диагностике эпилепсии, а также улучшения качества жизни женщин с эпилепсией фертильного возраста.

В нашей стране наряду с широкомасштабными мерами, принимаемыми для улучшения системы здравоохранения, особое внимание уделяется выявлению причин, способствующих развитию эпилепсии, а также повышению эффективности лечения и профилактики. В этой связи определены задачи, направленные на «...профилактику и диагностику заболеваний, широкое внедрение современных технологий, оказание высококвалифицированной и качественной медицинской помощи...» <sup>2</sup>. Глубокое изучение клинко-патогенетических механизмов, диагностики, дифференцированной терапии, улучшения качества жизни больных женщин страдающих эпилепсией репродуктивного возраста, позволит поднять уровень оказания современной медико-социальной помощи данной категории больных.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» 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

<sup>1</sup>Epilepsy. Information Bulletin of the World Health Organization, June 2019.

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

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 других нормативно-правовых документах, связанных с данной деятельностью.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.**<sup>3</sup> Научные исследования, направленные на изучение проблем эпилепсии у женщин фертильного возраста проводится в ряде крупных международных университетах и ведущих научно-исследовательских центрах, которые посвящены изучению клинко-нейрофизиологических, а также клинко-патогенетических аспектов эпилепсии, в частности International League Against Epilepsy (Швейцария), University of Amsterdam (Амстердам), University of United Kingdom (Англия), Texas A&M University (США), National Taiwan University (Тайвань), Peking Union Medical College (КНР), New York University (США), Zanzan University of Medical Science (Иран), University of Modena and Reggio Emilia (Италия), National Institute of Psychiatry «Ramon de la Fuente Muniz» (Мексика).

По высокой эффективности изучения клинко-патогенетической структуры эпилепсии получены следующие научные результаты: молекулярные и генетические биомаркеры имеют множество потенциальных применений для лечения, прогнозирования и фармаконадзора при эпилепсии, исследование WONOEP (Workshop on Neurobiology of Epilepsy) предлагает широкий спектр возможностей для получения информации о нейронной активности, воспалении головного мозга, изменениях гематоэнцефалического барьера и различных молекулярных изменениях во время эпилептогенеза или для прогнозирования фармакорективности, а также послеоперационного исхода (ILAE, Швейцария); визуальные биомаркеры были исследованы, а также расширены знания о современном состоянии потенциала биомаркеров различных нейровизуализирующих подходов к эпилепсии (University of Amsterdam, Амстердам); доказана роль функциональной магнитно-резонансной томографии, используемых для мониторинга нейронных цепей и сетей во время вызванных судорог на животных моделях (University of United Kingdom, Англия); представлен обзор нейровизуальных биомаркеров в экспериментальном эпилептогенезе и рефрактерной эпилепсии (Texas A&M University, США); исследованы клеточные и молекулярные аномалии, которые наблюдаются в латентный период в качестве прогностических биомаркеров эпилептогенеза (National Taiwan University, Тайвань); доказано, что

---

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.uwa.edu.au](http://www.uwa.edu.au), [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca), [www.case.edu](http://www.case.edu), [www.en.uni.lu](http://www.en.uni.lu), [www.iso.nbu.edu.cn](http://www.iso.nbu.edu.cn), [www.iums.ac.ir](http://www.iums.ac.ir), [www.asu.edu](http://www.asu.edu) и на основе других источников.

полиморфизм BDNF Val66Met может коррелировать с эпилептогенезом, а аллель Met66 может играть защитную роль против возникновения эпилепсии височной доли (Peking Union Medical College, КНР); описана роль мозгового нейротрофического фактора в посттравматической эпилепсии (New York University, США); доказана роль нейротрофических факторов в развитии эпилептического статуса (Zanjan University of Medical Science, Иран); доказана роль ингибирования передачи сигналов BDNF-TrkB и усиление системы NPY может представлять потенциальную терапевтическую стратегию для эпилепсии, особенно для эпилепсии височной доли (University of Modena and Reggio Emilia, Италия); доказана роль BDNF при эпилепсии височной доли, а также проанализированы гены, связывающие циклический аденозин-монофосфатный элемент (CREB) и глюкокортикоидный рецептор (GR), экспериментально доказаны изменения их экспрессии, связанные с BDNF и эпилепсией (National Institute of Psychiatry «Ramon de la Fuente Muniz», Мексика).

В настоящее время в мире проводятся научные исследования по приоритетным направлениям изучения патогенетических механизмов, ранней диагностики, повышения эффективности терапии и качества жизни при эпилепсии у женщин репродуктивного возраста. В частности, обоснование роли биохимических, нейроиммунологических и гормональных особенностей развития эпилепсии у женщин детородного возраста; обоснование клинко-неврологических и нейровизуализационных функций течения идиопатической, симптоматической и криптогенной форм эпилепсии.

**Степень изученности проблемы.** В проблеме патогенеза эпилепсии наибольшее внимание учёных привлекает церебральный нейротрофический фактор (CNTF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофины-3 (NT-3) и 4/5 (NT-4/5). Однако не до конца изучена роль цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), интерес изучения к которому явилось его свойство способствовать к выживанию нейронов в условиях хронической эпилептизации мозга (Leibinger M. et al., 2013). Другим ключевым, но до сих пор дискуссионным вопросом в изучении патогенеза эпилепсии отведено половым гормонам, влияющих на эндокринную, нейропсихическую и репродуктивную функции женщин страдающих эпилепсией (Калинин В.В., 2010; Карлов В.А., 2010; Жидкова И.А., 2012). На сегодняшний день достаточно хорошо изучена клиническая картина эпилепсии у женщин, однако многие вопросы патогенеза, диагностики гендерных различий и лечения остаются все ещё не достаточно освящёнными (Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2009; Железнова Е.В., Калинин В.В., 2010; Усюкина М.В., 2010). В настоящее время известно, что в основе патофизиологии эпилепсии лежит эпилептизация нейронов серого вещества головного мозга и формирование эпилептического очага (ЭО), который представлен скоплением определённого количества эпилептических нейронов, характерной особенностью которых является деполяризационный сдвиг их мембранного потенциала. Именно, так называемые, эпилептические нейроны продуцируют гиперсинхронные эпилептические разряды, без чего невозможно

развитие эпилептического приступа (Зенков Л.Р., 2007; Блинов Д.В., 2011; Карлов В.А, 2012, Hikmat O., Naess K., Engvall M., Klingenberg C., 2018).

Рядом исследований показано, что особенность эпилепсии у женщин обусловлена гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой с суточным и месячным циклами, сопровождающимися многообразными изменениями присущие только организму женщины: беременность, роды, лактация. Эти и другие исследования показывают, что у женщин с эпилепсией отмечена более высокая частота таких расстройств, как нарушение менструального цикла, синдром поликистозных яичников и бесплодие. Частота сексуальных дисфункций в группе женщин с эпилепсией составляет от 14 до 50% (Дмитренко Д.В., 2014). Было выявлено, что эпилептические приступы и длительный приём антиэпилептических препаратов (АЭП), приводят к нарушениям репродуктивной функции женского организма, влияя на эндокринную, гормональную, сексуальную сферы женского организма (Власов П.В., 2013, Дмитренко Д.В., 2014). Однако, какая причина является первостепенным во влиянии на репродуктивную функцию женщины при эпилепсии остаётся дискуссионным, так как считается, что нежелательные влияния АЭП на фертильность женщины генетически детерминированы (Camfield P., 2006; Zaccara G., 2007, Дмитренко Д.В., 2014) или же всё-таки эпилептические приступы влияют на репродуктивную функцию женщины, вопрос остаётся открытым (Жидкова И. А., 2012).

Однако, несмотря на многочисленные исследования в этой сфере, исследования менеджмента ведения с разработкой алгоритма, тактики лечения женщинам фертильного возраста, страдающих эпилепсией, ранее не проводились. Также полностью не изучена роль выявления CNTF в крови больных женщин страдающих эпилепсией и его связь с показателями качества жизни.

Все вышеуказанное послужило причиной для проведения настоящего исследования.

**Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проводилось в соответствии с планом исследований Ташкентской медицинской академии на тему: «Проблемы глубокого изучения и раннего выявления нейродегенеративных заболеваний нервной системы».

**Целью исследования** является изучить роль клинических, нейрофизиологических, иммунологических и гормональных сдвигов в течении эпилепсии у женщин репродуктивного возраста, и на их основе разработать модель менеджмента ведения и тактики лечения женщин страдающим эпилепсией.

**Задачи исследования:**

изучить клинико-лабораторные характеристики идиопатической, симптоматической и криптогенной форм эпилепсии у женщин с эпилепсией фертильного возраста;

изучить значение оценки когнитивных функций у женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией, с помощью современных психометрических шкал;

изучить коррелятивные связи между показателями когнитивных функций и средними значениями гормонов в фолликулиновую и лютеиновую фазы менструального цикла по группам;

изучить изменения содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови больных эпилепсией у женщин фертильного возраста;

определить связь между уровнем содержания половых гормонов у женщин с различными формами эпилепсии, с нарушением в репродуктивной сфере;

выявить особенности противоэпилептической терапии и проанализировать частоту нежелательных лекарственных явлений у женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией;

разработать модель организации оказания специализированной неврологической помощи женщинам фертильного возраста, страдающим эпилепсией;

создать алгоритм ведения женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией.

**Объектом исследования** явились 288 больных женщин страдающих эпилепсией фертильного возраста от 16 до 44 лет, получавшие амбулаторное и стационарное лечение в 1- Республиканской клинической больнице за период 2010-2018 гг., контрольную группу составили 30 женщин репродуктивного возраста не страдающих эпилепсией.

**Предмет исследования** составили сыворотка крови для оценки изменений цилиарного нейротрофического фактора, гормональных анализов, данных нейровизуализационных исследований.

**Методы исследования.** Для решения поставленных задач в исследовании использовались клинико-неврологические, нейровизуализационные, иммунологические, гормональные исследования, а также оценка больных с помощью тестов качества жизни, опросника MMSE, шкала депрессии Гамильтона и статистические методики.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

обоснована клиническая характеристика течения эпилепсии на основе комплексного обследования женщин страдающих эпилепсией фертильного возраста;

доказана роль цилиарного нейротрофического фактора в механизме патогенеза эпилепсии у женщин репродуктивного возраста;

определена взаимосвязь между уровнем содержания половых гормонов и нарушением в репродуктивной сфере у женщин страдающих различными формами эпилепсии;

обоснованы особенности противоэпилептической терапии и частота встречаемости нежелательных лекарственных явлений у женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией;

разработан комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на повышение качества жизни и медико-социальной помощи женщинам репродуктивного возраста, страдающим эпилепсией.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

оптимизированы полученные результаты клинико-лабораторной характеристики идиопатической, симптоматической и криптогенной эпилепсии, данные гормональных и иммунологических исследований, противоэпилептической терапии, диагностика и целенаправленная патогенетическая терапии у пациенток с данной патологией;

определён уровень содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в крови у женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией с целью оценки прогрессивности заболевания;

разработан комплексный подход ведения женщин с эпилепсией со специалистами разного профиля (врачами общей практики, неврологами, гинекологами, эндокринологами);

внедрены в практическое здравоохранение протоколы прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин страдающих эпилепсией, репродуктивного возраста.

**Достоверность результатов исследования** основана на теоретических подходах и методах, используемых в исследовании, методологически правильными исследованиями, достаточным количеством больных, обоснованностью методов клинической неврологии, клинической анкете, нейропсихологическим тестам, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и статистическим методам, обработкой всех цифровых данных с использованием современных компьютерных технологий, а также сравнением опубликованных научных результатов с международными и отечественными исследованиями, заключении и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования определяется, что позволяет расширить уровень теоретических знаний по изучению особенностей течения эпилепсии у женщин репродуктивного возраста, расширит представления о патогенезе эпилепсии, определённые иммунологические и гормональные факторы риска, влияющие на течение эпилепсии, с оптимизацией дифференцированного выбора тактики лечения, определение прогноза заболевания, как в условиях научно-исследовательского центра, так и в условиях неврологического стационара.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что внедрение исследования в плазме крови CNTF с помощью метода ИФА для определения поражения нейрональных структур головного мозга, а также степени повреждения при эпилепсии у женщин репродуктивного возраста. Исследование в крови CNTF весьма важно для практических неврологов, как на ранних этапах заболевания, так и в отдалённых его периодах.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по оценке роли иммунологических и гормональных сдвигов в течении эпилепсии у женщин репродуктивного возраста:

утверждены и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Эпилепсия у женщин (особенности течения, ведения и лечение)» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/246 от 28 октября 2019 года). Внедрение методических рекомендаций позволили оптимизировать диагностику, тактику дифференцированной терапии, а также ведения женщин страдающих эпилепсией.

утверждены и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста (нейроиммунологические особенности)» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/246 от 28 октября 2019 года). Методические рекомендации позволили расширить знания о значимости выявления в крови уровня содержания CNTF у женщин страдающих эпилепсией.

научные результаты по диагностике и лечению эпилепсии у женщин репродуктивного возраста, внедрены на кафедру неврологии Ташкентской медицинской академии, в Кибрайскую (Ташкентская область) многопрофильную поликлинику (Заключения Министерства здравоохранения №8н-р/89 от 24 апреля 2018 года и №8н-р/230 от 13 июня 2019 года). Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшению контролирования состояние здоровья женщин репродуктивного возраста с эпилепсией, привело к эффективной профилактике риска развития осложнений заболевания, а также снижает риск инвалидизации и смертности.

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы доложены на 12 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из которых 10 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 8 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 198 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

В первой главе диссертации **«Современное представление об иммунных и гормональных сдвигах у женщин с эпилепсией репродуктивного возраста, менеджмента ведения и тактики лечения (обзор литературы)»** проанализированы современные аспекты клиники, диагностики, лечения эпилепсии у женщин фертильного возраста, при этом использованы результаты современных исследований по изучаемой проблеме.

Обзор литературы показал множество нерешенных актуальных проблем в современной эпилептологии у женщин репродуктивного возраста, наличие широкой дискуссии по ряду вопросов: иммунологических аспектов патогенеза заболевания, возможностей прогнозирования течения заболевания и новых прогрессивных методов лечения с помощью рекомбинантных нейротрофических факторов мозга. Из многочисленных литературных данных за последние 15 лет видно, что пока нельзя точно сказать однозначно о влиянии определенных лекарственных препаратов на уровне гормонов, их предшественников и метаболитов.

Во второй главе диссертации **«Характеристика собственного материала и примененные методы исследования»** отражена характеристика клинического материала и примененные методы исследования.

Клиническим материалом исследования послужило 288 больных женщин эпилепсией фертильного возраста обратившихся в 1-Республиканскую клиническую больницу на стационарное и амбулаторное лечение, а также 30 здоровых женщин фертильного возраста не страдающих эпилепсией. На момент статистической обработки возраст женщин составил от 16 до 44 лет. Возраст дебюта эпилептических приступов составил от 1 года до 44 лет. Длительность эпилепсии у женщин фертильного возраста составила от 1 года до 35 лет.

В соответствии поставленной целью и задачами, для глубокого изучения данного исследования, мы разделили клинические случаи заболевания (согласно Классификации эпилепсии Международной противоэпилептической лиги ИЛАЕ: пересмотр и обновление 2017 года) на 3 группы: Идиопатическая форма эпилепсии (наследственная форма) – 82/288 (28,5±2,5%), симптоматическая форма – 135/288 (46,9±2,5%) и криптогенную или эпилепсию неясной этиологии – 71/288 (24,5±2,5%) случаев.

Пациентки с симптоматической эпилепсией были подразделены на 3 подгруппы: с посттравматической эпилепсией - 45 пациенток, с постинфекционной эпилепсией - 33 пациенток, с эпилепсией на фоне врождённых аномалий головного мозга - 13 пациенток, на фоне объемных образований головного мозга (ОГ) – 17 пациенток, с эпилепсией после перенесенных операций на головном мозге (послеоперационная киста) – 14 пациенток, на фоне ДЦП с судорожным синдромом – 13 пациенток.

В таблице 1 дано распределение больных по возрасту.

Выбор методов обследования был основан на современных и наиболее информативных и перспективных способах комплексного исследования неврологических нарушений и функционального состояния мозга. Всем пациентам в процессе клинико-неврологического обследования проводился



тщательный сбор жалоб, анамнеза. Больные были подвергнуты общеклиническим, биохимическим (общий билирубин, общий белок, АлТ, АсТ, мочевины, креатинин), гормональным (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, прогестерон, свободный тестостерон, пролактин на 7, 14 и 21 дни цикла), иммунологическим (содержание в крови цилиарного нейротрофического фактора CNTF) и инструментальным методам исследований.

**Таблица 1**

**Распределение больных женщин по возрасту (ВОЗ, 2016 г.)**

<b>Возраст, лет</b>	<b>1 группа - Идиопатическая эпилепсия n =82</b>	<b>2 группа - Симптоматическая эпилепсия n =135</b>	<b>3 группа - Криптогенная эпилепсия n =71</b>
16 – 29	12 (14,6%)	21 (15,5%)	24 (33,8%)
30-44	70 (85,4%)	114 (84,4%)	47 (66,2%)
Всего: n =288	82 (28,5%)	135(46,9%)	71 (24,6%)

Последние включали в себя: эхо-энцефалоскопию (ЭхоЭс), электроэнцефалографию (ЭЭГ), а именно - ЭЭГ- рутиную (10 минут, 30 минут), ЭЭГ-мониторирование (дневное, ночное), а также МРТ /КТ головного мозга, УЗИ внутренних органов. Кроме того, пациентки были обследованы на наличие когнитивной дисфункции и оценки качества жизни (КЖ) с помощью ряда психометрических шкал –теста социальной адаптации и дезадаптации по Новикову О.М., (2009), «Европейского опросника качества жизни - 5 направлений» (EuroQol-5D), «Life Satisfaction–11» - анкеты удовлетворенности жизнью (LISAT-11), теста Mini-mental State Examination (MMSE) и шкала депрессии Гамильтона.

Была изучена эффективность различных антиэпилептических препаратов (АЭП) в течение 6 мес. наблюдения, с этой целью были проанализированы действие трех групп АЭП: вальпроевой кислоты (конвулекс), бензобарбитураты (бензонал), карбамазепин и леветирацетам.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере «Statistica for Windows 7.0» с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012.

При статистической обработке данных использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения ( $\pm\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $\pm m$ ), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных изменений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ .

В третьей главе «Клинико-биохимическая характеристика идиопатической, симптоматической и криптогенной эпилепсии у женщин фертильного возраста» дана общеклиническая, клинико-анамнестическая, нейрофизиологическая и нейровизуализационная характеристика трех групп женщин с эпилепсией.

Анализ становления ритма менструаций у пациенток с эпилепсией, показал, что в подавляющем большинстве случаев (199/288; 69%) возраст менархе составил  $12,5 \pm 0,3$  года. Однако, у каждой четвертой больной наблюдалось раннее менархе. У пациенток менструальный цикл на фоне приема противоэпилептических препаратов был нормопоническим в 75% случаях. Постпонический характер менструации по типу олигоменореи был выявлен у 25%, в крайне редких (2,3%) случаях наблюдалась вторичная аменорея (отсутствие менструации).

Во время обработки базы данных на фоне противоэпилептических препаратов клиническая ремиссия эпилепсии была достигнута в 97/288 ( $33,7 \pm 2,5\%$ ) случаях; клинико-ЭЭГ-ремиссия достигнута в (49/288;  $17,1 \pm 2,1\%$ ) случаях, срыв ремиссии эпилепсии при инсомнии (12/288;  $4,2 \pm 0,5\%$ ), срыв ремиссии на фоне самостоятельной отмены АЭП (22/288;  $7,6 \pm 0,4\%$ ), нарушения режима приема АЭП (4/288;  $1,4 \pm 0,4\%$ ), отмена АЭП из-за обострения хронической инфекции и язвенной болезни желудка (7/288;  $2,4 \pm 0,5\%$ ), в 86/288 ( $29,8 \pm 2,7\%$ ) случаях клинико-ЭЭГ-ремиссия была неполной, в 11/288 ( $2,8 \pm 1,9\%$ ) случаях заболевание не было компенсировано (резистентные формы эпилепсии) ( $p < 0,05$ ).

Следует подчеркнуть, что связь эпилептических приступов с днями менструации выявлена у 14,5% женщин. Вышеуказанные нарушения менструального цикла можно трактовать, как вызванную основным заболеванием повышенную возбудимость гипоталамо-гипофизарной системы, что приводило ко вторичным нарушениям репродуктивной системы.

Среди предъявляемых жалоб наиболее часто встречались: нерегулярные менструации у 80 женщин (27,7%), дисменорея у 46 женщин (16,2%). Кроме того, отмечались тянущие боли внизу живота у 20 женщин (7,5%), обильные менструации у 9 женщин (3,1%), предменструальные кровянистые выделения и диспареуния у 4 женщин (1,6%).

Таким образом, проведенный анализ гинекологических заболеваний не выявил специфической гинекологической патологии. Результаты объективного обследования и гинекологического осмотра свидетельствовали о нормальном соматическом и гинекологическом статусе обследованной группы больных.

Изучение клинико-лабораторных показателей у больных выявило полиморфизм как объективных, так и нейровизуализационных показателей. Сформированные группы отличались по тяжести течения заболевания, по характеру и частоте приступов, особенностям ЭЭГ и МРТ, а также по доминированию психологических нарушений. Таким образом, пациентки с идиопатической эпилепсией (ИЭ) отличались легкой депрессией, пациентки с посттравматической (ПТ), постинфекционной (ПИ), врожденными

аномалиями (ВА), ОГ – тяжелой депрессией, а пациентки с криптогенной эпилепсией (КЭ) – умеренной депрессией.

Рассмотрев особенности психических изменений у женщин с эпилепсией различного генеза с помощью различных оценочных шкал, можно сказать, что основным расстройством является когнитивное нарушение.

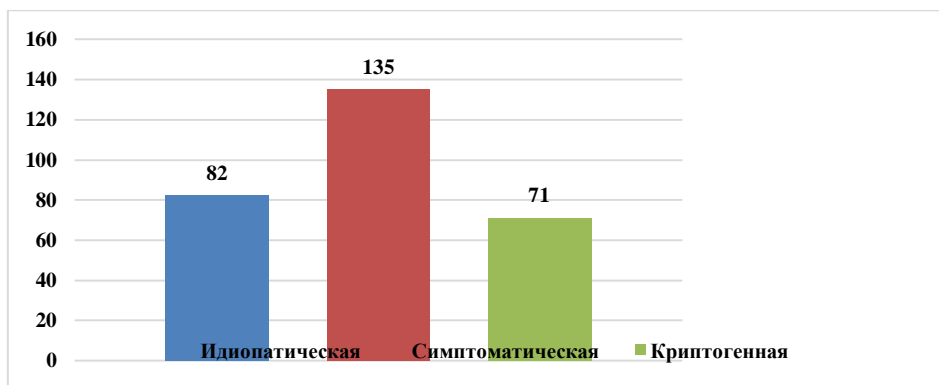
Таким образом, по данным тестирования когнитивной сферы (шкала MMSE) у женщин с ИЭ, ПИ, ПТ, КЭ выявились легкие когнитивные нарушения, у лиц с ВА, ОГ как легкие когнитивные нарушения, так и деменция умеренной степени выраженности. Наши результаты согласуются с исследованиями Мусиной Л.О. (2012), которая изучила когнитивные функции у больных с эпилепсией в зависимости от типа течения болезни.

На рис. 1 показано распределение пациенток по группам в зависимости от этиологии и типа эпилептических приступов.

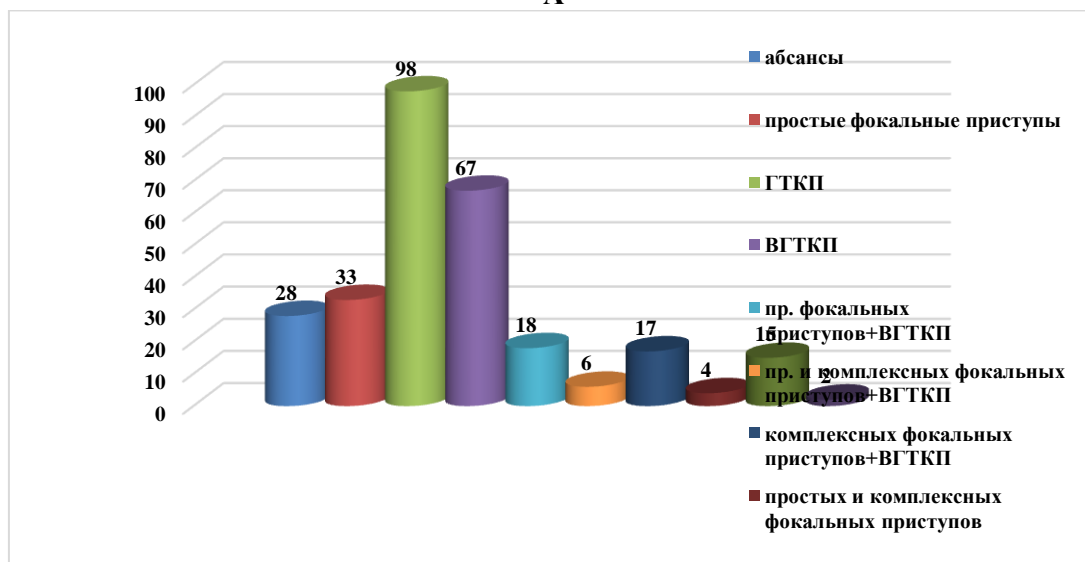
Результаты изучения данных ЭЭГ показали, что в 55/288 (19,1±2,1%) случаях в интериктальном (межприступном) периоде эпилептиформная активность отсутствовала. В 148/288(51,4±2,7%) случаях зарегистрирована первично генерализованная эпилептиформная активность у пациентов с идиопатическими формами эпилепсии. Фокальная эпилептиформная активность регистрировалась в 102/288(35,4±2,4%) случаях. У 25/288 (8,7±1,7%) пациенток в интериктальном периоде зарегистрирована эпилептиформная активность с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (ВБС). Вторично генерализованная эпилептиформная активность выявлена у 18/288 (6,25±1,4%) женщин. Данные ЭЭГ не предоставлены за последний год у 4/288 (1,4±1,1%) женщин.

По данным ЭЭГ распределение эпилептиформной активности в зависимости от локализации фокуса было следующим: первично генерализованная активность – 148/288 (51,4±2,7%), в височной доле – 97/288 (33,7±2,6%), в лобной доле – 39/288 (13,5±2,1%), в теменной доле – 12/288 (4,2±0,7%), полифокальная эпилептиформная активность – 7/288 (2,4±0,9%), диффузная эпилептиформная активность – 3/288 (1,0 ± 0,6%). В 15/288 (5,2±1,3%) случаях отмечалось не соответствие данных ЭЭГ с клинической картиной заболевания.

Из 275 больных, подвергнутых МРТ головного мозга у 103 (37,4%) не были обнаружены какие-либо изменения. Наиболее выраженные и разнообразные нарушения на МРТ наблюдались у больных с симптоматической эпилепсией. Среди всех нарушений на МРТ доминировали: кистозно-атрофические изменения головного мозга – у 88 пациенток (32,0%), медиальный височный склероз – у 30 (10,9%), очаги лейкоареоза – у 25 (9,0%), умеренные признаки неокклюзионной гидроцефалии – у 23 (8,4%), кисты глубинных отделов головного мозга – у 20 (7,2%), а также аномалии развития головного мозга – у 18 (6,5%), признаки умеренной субатрофии – у 18 (6,5%), объёмные образования головного мозга – у 17 (5,9%), корковая атрофия головного мозга – у 11 (4%), компенсированная гидроцефалия – у 11 (4%) больных.



А



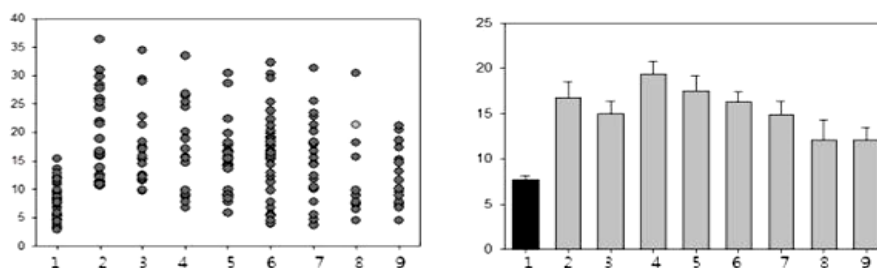
Б

**Рис.1. Распределение наблюдаемых пациенток (N=288): А - в зависимости от этиологии эпилепсии; Б - от типа эпилептических приступов на момент дебюта заболевания ( $p < 0,05$ )**

В четвертой главе диссертации «Исследование уровня цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке крови женщин с эпилепсией фертильного возраста в зависимости от формы эпилепсии» нами были изучены содержание CNTF в зависимости от формы эпилепсии (рис. 2), а также коррелятивные связи уровня CNTF в крови с результатами оценочных тестов когнитивной функции и КЖ.

Итак, результаты исследования показали, что у пациенток с идиопатической формой эпилепсии отмечается повышенное содержание сCNTF по сравнению с другими формами эпилепсии. Полученные данные свидетельствуют о более серьезных процессах повреждения нейрональных структур у пациенток с идиопатической формой эпилепсии.

Согласно нашему исследованию, наиболее повышенные значения в сыворотке крови CNTF были у пациенток с идиопатической эпилепсией: содержание сCNTF составило  $24,9 \pm 3,2$  пг/мл и с посттравматической эпилепсией –  $19,7 \pm 2,5$  пг/мл (содержание сCNTF в контрольной группе составило  $6,7 \pm 2,5$  пг/мл). Это может свидетельствовать о наибольшем повреждении нейрональных клеток при данных формах заболевания.



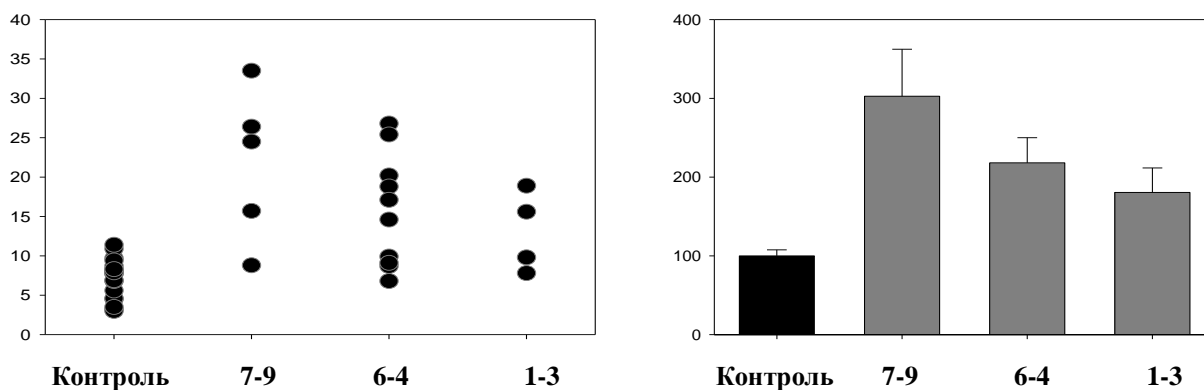
**Рис. 2. Сравнительная характеристика содержания сCNTF у женщин с эпилепсией в зависимости от формы эпилепсии.**

**А. Абсолютные значения содержания CNTF. Б. Средние значения содержания CNTF в группах по отношению к контролю.**

- 1 - контроль; 2 – травматическая форма; 3 – криптогенная; 4 – идиопатическая; 5 – нейроинфекционного генеза; 6 – объёмные образования; 7 – эпилепсия после перенесенных операций на головном мозге (послеоперационная киста); 8 – эпилепсия на фоне врождённых аномалий головного мозга; 9 – ДЦП с судорожным синдромом.

Резкое повышение продукции цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) свидетельствуют о патологической инверсии нейропластичности мозга, приводящей к поддержанию дистрофических процессов в кортикальных нейронах и нейроглии.

Результаты исследования содержания CNTF у пациентов с идиопатической эпилепсией в зависимости от частоты приступов показали, что содержание CNTF варьировало от 10,8 до 35,2 пг/мл. Наибольшее повышение CNTF отмечался у пациенток, у которых частота приступов был более 6 раз в месяц (рис. 3).



**Рис. 3. Содержание CNTF в сыворотке крови женщин с эпилепсией в зависимости от частоты приступов ( $p < 0,05$ ).**

Нами были выполнено сравнительное изучение сCNTF с показателями качества жизни и получены следующие данные, отражающие поражение когнитивных функций у больных. У больных с ИЭ имело место прямая коррелятивная связь между сCNTF и всеми показателями качества жизни, кроме степени дезадаптации у пациенток. У больных с ПТ имело место прямая коррелятивная связь между сCNTF и всеми показателями качества жизни, кроме теста MMSE и шкалы депрессии Гамильтона. У больных с ПИ

имела место прямая коррелятивная связь между сCNTF и всеми показателями качества жизни, кроме вопросника LISAT-11, Теста MMSE и шкалы депрессии Гамильтона. У пациенток с ВА была обнаружена прямая коррелятивная связь между сCNTF и всеми показателями качества жизни, кроме теста MMSE. У больных с ОГ имело место прямая коррелятивная связь между сCNTF и всеми показателями качества жизни, кроме теста MMSE. У пациенток с эпилепсией после операции была найдена прямая коррелятивная связь между сCNTF и всеми показателями качества жизни.

И, наконец, у больных с КЭ имело место прямая коррелятивная связь между сCNTF и всеми показателями качества жизни, кроме степени дезадаптации.

Таким образом, можно заключить, что изменения содержания сCNTF в сыворотке крови, изученного контингента пациенток с эпилепсией, отмечалось статистически значимые различия по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

В пятой главе диссертации **«Исследование влияния уровня гормонов у женщин с эпилепсией фертильного возраста на течение заболевания»** были изучены особенности гормональных нарушений на 7-, 14- и 21-й дни менструального цикла в группах. Нами были проведены исследования базальных значений гормонов сыворотки крови по трём фазам менструального цикла женщин: фолликулярная фаза, овуляция и лютеиновая фаза на фоне приема АЭП.

Нами была исследована зависимость типа эпилептических приступов от гормонального фона в двух фазах менструального цикла. По данным наших исследований у больных с депрессией при наличии двух и более типов приступов по сравнению с больными, у которых клинически эпилепсия проявляется одним типом приступов, отмечен более высокий уровень эстрогенов в фолликулярную фазу менструального цикла. Кроме того, было установлено, что при более низком уровне эстрадиола, наблюдалась более выраженная депрессивная симптоматика. Это созвучно с данными Железновой Е.В. и др. (2012).

В фолликулярную фазу повышение эстрадиола имело положительную корреляцию с ГТКП, ВГТКП, сочетание простых фокальных, комплексных фокальных и ВГТКП, простые фокальные и ВГТКП, комплексные фокальные и ВГТКП.

В нашем исследовании уровень прогестерона коррелировал со всеми шкалами и был понижен в обе фазы менструального цикла у лиц с тяжелой депрессией – это группы с ПТ, ПИ, ВА, ОГ эпилепсией, в то время как у лиц с ИЭ и КЭ прогестерон был значительно ниже нормы и коррелировал только с тестами MMSE, LISAT-11. Таким образом, по данным некоторых авторов имеется предположение о депрессогенном действии прогестерона у женщин (Кочетков Я.А., 2009).

Изучая роль ФСГ и ЛГ, следует подчеркнуть, что патологическая разрядная активность в головном мозге нарушает выработку ЛГ и ФСГ, что в свою очередь изменяет концентрацию эстрадиола и прогестерона. До

настоящего времени нет прямых доказательств, влияния тропных гормонов на аффективный статус (Железнова Е.В. и соавт., 2012). В нашем исследовании тропные гормоны ЛГ, ФСГ отличались низкими концентрациями в обе фазы цикла во всех группах.

В настоящем исследовании концентрация пролактина отрицательно коррелировала с уровнем социальной дезадаптации у больных с ПТ эпилепсией ( $r = -0,59, p < 0,05$ ).

Итак, выполненное нами исследование показало неоднозначное влияние уровня различных гормонов на сопутствующую психопатологическую симптоматику у женщин с эпилепсией.

Таким образом, исследование гормонального профиля у женщин с разными формами эпилепсии по фазам МЦ позволило установить, что доминирующими во всех группах больных были: гиперэстрогемия, гиперандрогемия, гиперпролактинемия, гипопрогестеронемия. Тропные гормоны ЛГ, ФСГ отличались низкими концентрациями в обе фазы цикла во всех группах, что указывает на наличие вторичного гипогонадизма. Все эти нарушения нуждаются в заместительной гормональной терапии и коррекции под контролем эндокринолога и УЗИ половых органов при отсутствии противопоказаний.

В шестой главе «**Менеджмент антиэпилептической терапии у женщин фертильного возраста**» была изучена эффективность 4 видов АЭП в разных группах женщин с эпилепсией.

В одну из задач данного исследования входило изучение влияния различных групп АЭП на показатели ЭЭГ, качества жизни. До и после курса лечения проводили биофизические, биохимические исследования по описанным выше методикам. Клинический эффект АЭП оценивали по динамике частоты, тяжести эпилептических припадков, шкалам КЖ, ЭЭГ.

Под нашим наблюдением находилось всего 221 больной с эпилепсией, которые принимали разные группы АЭП. Больные были разделены на 4 группы по 58, 57, 57 и 49 человек, соответственно получая АЭП по указанным схемам: Конвулекс, Бензонал, Карбамазепин и Леветирацетам.

Улучшение состояния после лечения в целом наблюдалось у 56 из 221 больной (25,3%), незначительное улучшение – у 25 (11,3%), без динамики – нет, ухудшения состояния не наблюдалось ни в одном случае. Применение разных видов АЭП, показали неоднозначные результаты у пациенток с эпилепсией репродуктивного возраста. Наиболее эффективным в нашем исследовании, на основании анализа результатов сравнения показателей КЖ и ЭЭГ, оказался Леветирацетам. В таблице 2 показаны результаты методов лечения.

В нашем исследовании мы исследовали случаи ремиссии при различных типах под действием АЭП. В результате нашего исследования низкоэффективным АЭП оказался карбамазепин и бензонал. Эти лекарственные препараты вызвали ремиссию: у 4 больных – под воздействием карбамазепина, у 5 больных – под воздействием бензонала, у 7 больных на фоне конвулекса. Леветирацетам оказался самым эффективным - из исследованных 49 больных у 40 наблюдали ремиссию. На следующем

этапе исследования мы оценивали показатели сравнения КЖ и ЭЭГ по эффективности АЭП различной формы. Результаты показали, что (рис.4) под влиянием почти всех АЭП не наблюдались изменения результатов КЖ и ЭЭГ, у больных, принимавших Леветирацетам, отмечалось снижение приступов и улучшение КЖ. Общие показатели улучшения КЖ имели хорошие результаты у 56 женщин из 221 исследованных больных эпилепсией репродуктивного возраста, который составил более 31%.

**Таблица 2**

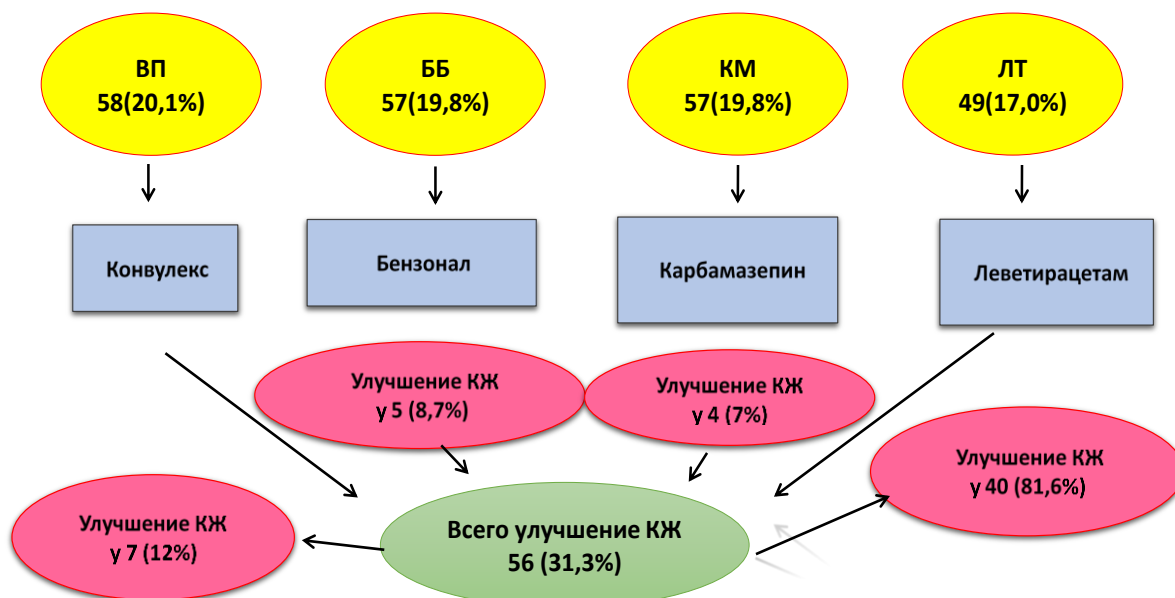
**Результаты примененных методов лечения**

Состояние	ВП (n=58)	ББ (n=57)	КМ (n=57)	ЛТ (n=49)
Ремиссия	7 (12,0%)	5 (8,7%)	4 (7,0%)	40 (81,6%)
Нет ремиссии	51 (87,9%)	52 (91,2%)	53 (92,9%)	9 (18,4%)

На рис. 4 дана сравнительная характеристика КЖ на фоне терапии различными АЭП.

**I этап – это оценка клинико-лабораторная, МРТ, ЭЭГ, тесты**

**II этап - через 3- 6 мес: повторение обследования, решение дальнейшей тактики лечения**



**Рис. 4. Сравнительная характеристика КЖ на фоне терапии различными АЭП.**

Методом корреляционного анализа нами была высчитана степень обусловленности и роль факторов риска в тяжести эпилепсии (табл.3).



Таблица 3

## Степень обусловленности и роль факторов риска в тяжести эпилепсии.

Степень обусловленности	Диапазон ОР	Факторы
Очень высокая	>3,0	Высокий уровень CNTF; длительность лечения; возраст; репродуктивные расстройства; повышенный уровень прогестерона, снижение уровня эстрадиола, повышение пролактина и тестостерона, выраженные изменения на МРТ головного мозга (атрофия), когнитивные нарушения на всех тестах, ПГЭА, ВГЭА на ЭЭГ
Высокая	2,0-3,0	Высокий уровень CNTF; длительность лечения; возраст; репродуктивные расстройства; повышенный уровень прогестерона, снижение уровня эстрадиола, повышение пролактина и тестостерона, очаговые изменения на МРТ головного мозга, когнитивные нарушения на 2-х тестах, ГЭА на ЭЭГ
Средняя	1,5-2,0	ЧМТ; перенесенные операции

Таким образом, разработанная шкала степени обусловленности тяжести эпилепсии идентифицирует факторы по 3-м степеням, что позволит разработать комплекс мер профилактики и снижении частоты осложнений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему: «Роль иммунных и гормональных сдвигов в течении эпилепсии у женщин репродуктивного возраста, менеджмент ведения и тактика лечения» представлены следующие выводы:

1. По данным клинко-лабораторных исследований установлено, что у женщин с эпилепсией фертильного возраста преобладали симптоматическая эпилепсия (46,9%), идиопатическая эпилепсия (28,5%) и криптогенная эпилепсия (24,7%).

2. По данным нейровизуализационных исследований у 53,9% женщин с эпилепсией фертильного возраста выявлено наличие органической патологии головного мозга; а у 16,1% женщин с эпилепсией – отсутствие органической патологии головного мозга.

3. По данным тестирования когнитивной сферы (шкала MMSE) у женщин с ИЭ, ПИ, ПТ, КЭ выявились легкие когнитивные нарушения, у лиц с ВА, ОГ отмечались как легкие когнитивные нарушения, так и деменция умеренной степени выраженности.

4. На основании результатов исследования установлено повышение содержания CNTF в сыворотке крови женщин, в зависимости от формы эпилепсии по отношению к контролю. У женщин с высокой частотой

приступов отмечается наибольшее повышение содержания сCNTF по сравнению с группой контроля. Колебание уровня сCNTF было в пределах 10,8 до 35,2 пг/мл в зависимости от частоты приступов. Повышение уровня сCNTF отмечалось по мере нарастания частоты эпилептиформных приступов и наибольшее повышение отмечалось в группе больных с частотой приступов более 6 раз в месяц, что свидетельствует о нарушении целостности мембран, повреждению нейрональных и астроцитарных структур головного мозга, маркером которого является уровень CNTF.

5. Исследование гормонального профиля у женщин с разными формами эпилепсии по фазам МЦ позволило установить, что доминирующими во всех группах больных были: гипоэстрогения, гиперандрогения, гиперпролактинемия, гиперпрогестеронемия (ПТ, ПИ, ВА, ОГ эпилепсией), гипопрогестеронемия (ИЭ и КЭ). Тропные гормоны ЛГ, ФСГ отличались низкими концентрациями в обе фазы цикла во всех группах, что указывает на наличие вторичного гипогонадизма. Все эти нарушения нуждаются в заместительной гормональной терапии и коррекции под контролем эндокринолога и УЗИ половых органов при отсутствии противопоказаний.

6. После противосудорожной терапии женщин, страдающих эпилепсией, улучшение состояния после лечения наблюдалось у 56 (25,3%) из 221 больных, незначительное улучшение – у 25 (11,3%), без динамики – нет, ухудшения состояния не наблюдалось ни в одном случае.

7. Применение препарата Леветирацетам, у больных с эпилепсией в качестве базовой антиэпилептической терапии позволило достичь статистически значимого улучшения контроля припадков, позитивных изменений картины ЭЭГ, улучшению показателей КЖ и концентрации цилиарного нейротрофического фактора в крови, что позволяет рассматривать этот метод лечения как новый перспективный подход к терапии эпилепсии. Нежелательные лекарственные явления отмечались в 68,7% случаев, они отмечались на фоне барбитуратов (79,6%), карбамазепина (75,7%), на фоне вальпроатов (49,8%) случаях.

8. Изученные особенности данных клинко-неврологических и нейровизуализационных показателей, данных тестирования шкал КЖ и когнитивных функций, выявление в сыворотке крови CNTF, а также результатов исследования противосудорожной терапии позволило нам разработать алгоритм ведения женщин, фертильного возраста, страдающих эпилепсией.

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

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**RASHIDOVA NILUFAR SAFOEVNA**

**ROLE OF IMMUNE AND HORMONAL CHANGES DURING EPILEPSY  
IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE, MAINTENANCE  
MANAGEMENT AND TREATMENT STRATEGY**

**14.00.13-Neurology**

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

**TASHKENT-2020**

**The theme of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number №B2019.4.DSc/Tib233.**

The doctoral (DSc) dissertation has been prepared at the Tashkent medical academy.

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

**Scientific consultant:** **Rakhimbaeva Gulnora Sattarovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Majidova Yakutkhon Nabievna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Djurabekova Aziza Takhirovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Magzumova Shakhnoza Shakhzadeevna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:** **St. Petersburg Medical University named after I.P. Pavlov (Russian Federation)**

The defense of the dissertation will be held «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2020, at \_\_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council Dsc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at Tashkent institute of postgraduate medical education (Address: 700007, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Parkent street, 51. (Tel/fax: (+99871)268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent institute of postgraduate medical education (registered № \_\_\_\_\_). Address: Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Parkent street, 51, 700007. (Tel/fax: (+99871)268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz))

An abstract of the thesis was sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2020 year.

(register of the distribution protocol № \_\_\_\_\_ of «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2020 year).

**Kh.A. Akilov**

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

**N.N. Ubaybullayeva**

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

**B.G. Gafurov**

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

## INTRODUCTION (abstract of a doctoral dissertation)

**The aim of the research work** was to study the role of clinical, neurophysiological, immunological and hormonal changes during epilepsy in women of reproductive age, and based on them to develop a management model for the management and tactics of treatment of women with epilepsy.

**The object of the study** was 288 women suffering from epilepsy of fertile age from 16 to 44 years, who received outpatient and inpatient treatment in 1<sup>st</sup> Republican clinical hospital for the period 2010-2018, the control group consisted of 30 women of reproductive age not suffering from epilepsy.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

the clinical characteristic of the course of epilepsy based on a comprehensive examination of women with fertile age epilepsy was substantiated;

the role of ciliary neurotrophic factor in the mechanism of epilepsy pathogenesis in women of reproductive age has been proven;

the relationship between the level of sex hormones and the violation in the reproductive sphere in women with various forms of epilepsy was determined;

the features of antiepileptic therapy and the frequency of undesirable drug events in women of fertile age suffering from epilepsy were substantiated;

a set of therapeutic and diagnostic measures aimed at improving the quality of life and medical and social care for women of reproductive age suffering from epilepsy has been developed.

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results on the role of immune and hormonal changes during epilepsy in women of reproductive age:

Methodical recommendations «Epilepsy in women (especially the course, management and treatment)» approved and implemented in healthcare practice (Ministry of Health No. 8 n-d/246 of October 28, 2019). This methodological recommendations made it possible to optimize the diagnosis, tactics of differentiated therapy, as well as the management of women suffering from epilepsy.

Methodical recommendations «Epilepsy in women of reproductive age (neuroimmunological features)» approved and implemented in healthcare practice (Ministry of Health No. 8 n-d/246 of October 28, 2019). This methodological recommendations allowed us to expand our knowledge of the importance of detecting blood levels of CNTF in women with epilepsy.

The developed methods for improving the diagnosis and treatment of epilepsy have been put into practice in the work in neurological department of the 3<sup>rd</sup> Tashkent Medical Academy, the multidisciplinary clinic of Kibray (Tashkent region), (Ministry of Health No. 8 n-r/89 of April 24, 2018 and 8 n-r/230 of June 13, 2019). Putting the results into practice made it possible to improve the monitoring of the health status of women of reproductive age with epilepsy, to effectively prevent the risk of formidable complications of the disease, and thereby reduce the risk of disability and mortality.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, six chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 198 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Рашидова Н.С., Халимова Х.М., Холмуратова Б.Н. Современные взгляды на патогенез и течение эпилепсии у женщин репродуктивного возраста // Неврология. - Ташкент, 2016. - №4. – С. 41-42 (14.00.00; №4).

2. Рашидова Н.С., Халимова Х.М., Рахимбаева Г.С. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема медицины // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2016. - №6. – С. 421-428 (14.00.00; №15).

3. Рашидова Н.С., Халимова Х.М., Рахимбаева Г.С. Сексуальные расстройства у женщин с эпилепсией фертильного возраста: проблемы, течение и лечение // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017. - №1. –С.239-242 (14.00.00; №15).

4.Рашидова Н.С., Халимова Х.М., Рахимбаева Г.С. Особенности клинического течения эпилепсии у женщин во время беременности и тактика их ведения//Неврология. - Ташкент, 2017. - №4.– С. 35-36 (14.00.00; №4).

5.Rashidova N. The organization of medical care in pregnant women // Journal of research in health science. – Yashresh, Israel, 2018. - №1 (2). – P. 52-55 (IF: 5,24)

6. Рашидова Н.С., Халимова Х.М., Ибрагимов А.Ю. Организация лечебной помощи при эпилепсии у беременных женщин // Неврология. – Ташкент,2018.-№1.–С.40-41 (14.00.00; №4).

7. Рашидова Н.С., Рахимбаева Г.С., Халимова Х.М. К вопросу о роли глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в развитии эпилепсии (результаты экспериментальных и биохимических методов исследования) // Неврология. – Ташкент, 2018. - №3. – С. 30-31(14.00.00; №4).

8. Рашидова Н.С. Халимова Х.М. Туннельный синдром у беременных женщин фертильного возраста с эпилепсией и принципы лечения // Неврология. - Ташкент, 2019. - №1. – С. 24-25(14.00.00; №4).

9. Rashidova N. Hormonal characteristics and indicators of the quality of life of women of fertile age with idiopathic epilepsy // Global Journal of Medicine and Medical Sciences (GJMMS). – NJ, USA. Volume 7, Issue 7. – P. 496-500 (IF: 5,8).

10. Халимова Х.М., Рашидова Н.С. Эффективность антиоксидантной терапии у женщин фертильного возраста страдающие эпилепсией // Неврология. – Ташкент, 2019. - №4. – С. 34-35 (14.00.00; №4).

**II бўлим (II часть; II part)**

11. Рашидова Н.С., Халимова Х.М., Холмуратова Б.Н. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста // Журнал Неврология. – Ташкент, 2016. - №3. – С. 83-84.

12. Rashidova N., Khalimova K., Rakhimbaeva G., Kholmuratova B. Sexual disorders in women with epilepsy in fertail age // European Journal of Neurology. – Amsterdam, The Netherlands. Volume 24, supplement 1. – P. 679-728.

13. Rashidova N., Khalimova K., Rakhimbaeva G., Kholmuratova B. The role of sex hormones in epilepsy women of fertile age // European Journal of Neurology. – Amsterdam, The Netherlands. Volume 24, supplement 1. – P. 679-728.

14. Rashidova N. Sexual disorders in women with epilepsy // Congress programme 32nd International epilepsy congress. - Barcelona, Spain. – P. 138.

15. Rashidova N. Comparative characteristic of glial fibrillary acidic protein in women genuine and idiopathic epilepsy // 13<sup>th</sup> European congress of epileptology. – Vienna, Austria.

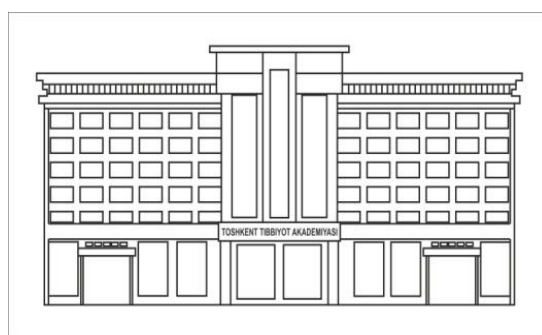
16. Rashidova N. Functional state of reproductive system of women with epilepsy treated with antiepileptic drugs // 13<sup>th</sup> European congress of epileptology. – Vienna, Austria.

17. Халимова Х.М., Рахимбаева Г.С., Рашидова Н.С. Эпилепсия у женщин (особенности течения, ведения и лечение) // Методические рекомендации. Ташкент, 2018. 16 с. (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/246 от 28 октября 2019 года).

18. Халимова Х.М., Рахимбаева Г.С., Рашидова Н.С. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста (нейроиммунологические особенности) //Методические рекомендации. - Ташкент, 2019. 18с. (Заключение Министерства здравоохранения №8 н-д/246 от 28 октября 2019 года).



Автореферат «Неврология» журналі тахририятида тахрирдан ўтказилди.  
(14 январ 2020 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIM I

---

Разрешено к печати: 14 января 2020 года  
Объем – 2,56 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»  
Заказ № 0528 -2020. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru