

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

На правах рукописи
УДК: 616.835:616.12-008-07:615.21

АБДУРАХМАНОВА НАРГИЗА ДАВРАНБЕКОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРО-КАРДИАЛЬНЫХ
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

14.00.013 – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ташкент – 2011

Работа выполнена на кафедре неврологии им. акад. А. Р. Рахимджанова Ташкентского института усовершенствования врачей

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
ГАФУРОВ Бахтияр Гафурович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
МАДЖИДОВА Ёкутхон Набиевна

доктор медицинских наук, профессор
ДЖУРАБЕКОВА Азиза Тахировна

Ведущая организация: Казахский национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова

Защита диссертации состоится «___» _____ 2011 года в ___ часов на заседании специализированного Совета Д 087.49.02 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (100007, г. Ташкент ул. Паркентская, 51).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского института усовершенствования врачей

Автореферат разослан «___» _____ 2011 года.

**Ученый секретарь
Специализированного Совета,
доктор медицинских наук**

С. З. ЕШИМБЕТОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Распространенность эпилепсии в популяции в последние годы увеличилась от 0,8 до 1,2% (Карлов В. А., 2008). Несмотря на успехи современной неврологии, до настоящего времени остаются актуальными многие вопросы, касающиеся соматической сферы больных эпилепсией.

В частности, одной из серьёзных нерешенных проблем остается проблема внезапной смерти больных эпилепсией. При этом сердечная аритмия является наиболее вероятным фактором риска внезапной смерти при эпилепсии (Oppenheimer S. M., Cechetto D. F., Hachinski V. C., 1999; Lhatoo S. D., Langan Y., Sander J. W., 1999; Opherk C, Coromilas J., Hirsch L. J., 2002]. Высокую значимость проблемы подтверждают показатели риска преждевременной смерти при этом заболевании, которые в 2-3 раза выше, чем в общей популяции (Lossius R., Nakken K. O. 2002). Цереброгенный характер аритмического синдрома при эпилепсии подтверждается многими авторами (Nashef L., Walker F., Allen P. et al., 1996; Garsia M., D'Giano C, Estelles S. et al., 2001, Kowalik A., Bauer J., Elger C.E., 1998; Tinuper P., Bisulli F., Cerullo A. et al., 2001; Tigaran S., Molgaard H., Dam M., 2002), однако патофизиологические механизмы цереброкардиальных связей до сих пор остаются недостаточно изученными.

Степень изученности проблемы. При анализе работ посвященных физиологии и патофизиологии сердца, нарушениям сердечного ритма (Томов Л., Томов И. Л., 1979; Леви М. Н., Мартин П. Ю., 1988), обращает на себя внимание определенная близость биоэнергетических механизмов, участвующих в нормальных и патологических механизмах, как сердца, так и головного мозга. Исходя из патофизиологических представлений, можно предполагать, что любой судорожный припадок отражается в гемодинамике и не только локальной, но и общей. Сосудистая система мозга тесно связана с коронарными сосудами. Об этом свидетельствует тот факт, что при острых нарушениях мозгового кровообращения с большим постоянством наблюдаются и коронарные нарушения.

Об изменении сердечного ритма во время эпилептических приступов известно давно. Еще W. Penfield и T. Erikson в 1941 году демонстрировали возникновение эпизодов пароксизмальной аритмии при приступах височной эпилепсии [цитируется по Синькову А.В. и Синьковой Г.М., 2001]. Детальное изучение патофизиологических механизмов, по-видимому, связано с признанием роли сердечной аритмии, как фактора риска внезапной смерти из-за развития во время приступа фатальной аритмии [Oppenheimer S.M., Cechetto D.F., Hachinski V.C., 1990; Dasheff R.M., 1991; Lhatoo S.D., Langan Y., Sander J.W., 1999; Cheung R.T., Hachinski V., 2000; Opherk C, Coromilas J., Hirsch L.J., 2002].

Ведущую роль в возникновении аритмического синдрома при эпилепсии отводят дисфункции надсегментарных вегетативных образований (Massetani R., Strata G., Galli R. et al., 1997; Drake M. E., Andrews J. M., Castleberry C. M., 1998; Tomson T., Ericson M., Lindblad L. E., 1998; Шпрах В. В., Синьков А. В., Синькова Г. М., 2000). Неоднократно предпринимались попытки выявить определенные связи между состоянием биоэлектрической активности головного мозга и изменениями сердечного ритма, влияния отдельных структур мозга, в частности диэнцефально-лимбических отделов, на ритм сердечных сокращений. В эксперименте брадикардия была вызвана одновременной активацией гипоталамической и мезенцефальной областей (Massetani et al 1997, Sato K. 2001). Обсуждается роль лимбической системы в аритмогенезе (O. Marni, 2000; Sato, K. 2001).

Тем не менее, патофизиологический механизм вовлечения нейронов в патологический процесс остается неясным. Можно предположить, что наряду с существованием цереброкардиальных связей, возможно наличие положительных потенцирующих кардиоцеребральных влияний со стороны «органа-мишени». Но исследований, касающихся этого патофизиологического механизма, не проводилось.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа входит в план научно-исследовательской работы ТашИУВ (Госрегистрации № 01040023).

Цель исследования: изучить закономерности взаимосвязи между эпилептическим процессом и состоянием кардиоваскулярной системы для оптимизации лечебно-диагностического процесса при эпилепсии.

Задачи исследования:

1. Проанализировать взаимосвязь кардиоваскулярных расстройств (КВР) с формой, клинической разновидностью, тяжестью течения эпилепсии, латерализацией эпилептического очага, принимаемой противосудорожной терапией.

2. Провести сравнительный анализ состояния вегетативной и психоэмоциональной сфер с состоянием кардиоваскулярной системы у больных эпилепсией.

3. Проанализировать соотношение ЭЭГ и ЭКГ, с целью определения взаимоотношения электрической активности мозга и сердца в межприступном периоде у больных эпилепсией.

4. Изучить влияние препарата Магне В6 на состояние сердечно-сосудистой, психоэмоциональной сфер больных эпилепсией.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Нарушения сердечного ритма и проводимости по данным ЭКГ у больных эпилепсией встречаются в межприступном периоде в среднем от 3 до 10 раз чаще, чем в норме. При симптоматической эпилепсии КВР встречаются на 25,1% чаще, чем при идиопатической; при этом при идиопатиче-

ской эпилепсии превалируют нарушения ритма, а при симптоматической-нарушения проводимости

2. Клиническая форма и частота эпилептического припадка оказывают влияние на степень выраженности нарушения ритма и проводимости. При этом последние более выражены при парциальных и вторично-генерализованных эпилептиках по сравнению с первично-генерализованными формами, а также при более частых припадках

3. В генезе КВР у больных эпилепсией играют роль исходные психовегетативные нарушения с преобладанием тревожно-депрессивных расстройств и признаков вегетативной дисрегуляции

4. Добавление в схему лечения препарата Магне В6 оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему и психо-эмоциональную сферу больных эпилепсией

Научная новизна. Впервые проведено сравнительное сопоставление формы, клинической разновидности эпилепсии, частоты припадков, тяжести течения, латерализации эпилептического очага, получаемой противосудорожной терапии с КВР. Изучены начальные клинические проявления КВР и их динамика в зависимости от динамики основного заболевания. Выявлено, что патологические церебро-кардиальные влияния при эпилепсии опосредуются через психо-вегетативные расстройства в виде тревожно-депрессивных эмоциональных сдвигов и симпатической направленности вегетативной нервной системы. С помощью сопоставления ЭЭГ и суточного мониторинга ЭКГ и АД определены взаимоотношения эпилептических расстройств и нарушений электрической активности сердца.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Результаты проведенных исследований имеют важное значение в клинической практике невропатологов в выявлении опасных для жизни больного эпилепсией сердечно-сосудистых расстройств. Проведение более детального клинического исследования, включающего суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы, позволяют более точно определить характер сердечно-сосудистых расстройств. Использование в качестве дополнительной терапии препарата Магне В6 может применяться для коррекции нарушений ритма и проводимости сердца, а также для лечения тревожно-депрессивных расстройств у больных эпилепсией.

Реализация результатов. Основные положения работы используются в педагогической, научной и лечебной практике кафедры неврологии им.акад.А.Р.Рахимджанова ТашИУВ. Результаты исследований внедрены в клиническую практику работы Ташкентской центральной областной больницы, отделение неврологии ГКБ №4, отделение № 1 Городской клинической психиатрической больницы. По материалам работы опубликованы методические рекомендации: «Особенности церебро-кардиальных взаимоотношений у больных эпилепсией».

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на IV съезде неврологов Узбекистана (2008), на конференции «Молодые ученые практическому здравоохранению» (2008), на Республиканской научно-практической конференции «Современные проблемы психиатрии и неврологии» г. Андижан (2009), на I съезде Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи (2009), на Конгрессе EFNS г. Женева (2010), на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» г. Ташкент (2010), на кафедральном заседании кафедры «Неврологии» им. акад. А. Р. Рахимджанова ТашИУВ (2010г. протокол №158), Д 087.49.02 Научном семинаре при Специализированном Совете ТашИУВ (2010г. протокол №24).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 5 журнальных статей (в том числе 3 за рубежом), 8 тезисов в сборниках (в том числе 1 за рубежом), и 1 методическая рекомендация.

Структура и объем диссертации. Диссертация написана на русском языке в традиционном стиле и составляет 123 страниц компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 4 рисунками. Список литературы содержит 172 литературных источников, из них 68-дальнего зарубежья.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 100 больных с установленным диагнозом эпилепсии. Из них 21 больных обследовались в неврологическом отделении Ташкентской областной больницы, 79 больных – амбулаторно, на кафедре неврологии им. академика А. Р. Рахимджанова ТашИУВ. Возраст больных колебался от 18-45 лет Средний возраст группы - $29 \pm 1,2$ лет. Все больные в зависимости от этиологической формы были разделены на 2 группы: идиопатическую (ИЭ)-62 больных ($62,0 \pm 4,9$) и симптоматическую эпилепсию (СЭ)-38 больных ($38,0 \pm 4,9$), они в свою очередь, в зависимости от клинической формы припадка, были разделены на подгруппы: первично-генерализованные- 48 больных (ПГЭ), парциальные – 28 больных (ПЭ) и вторично-генерализованные эпилепсии – 24 больных (ВГЭ).

Длительность заболевания составила от 6 мес. до 18 лет.. Исключались пациенты с органической соматической патологией, в том числе с выявленной сердечно-сосудистой патологией.

Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых людей, у которых в момент обследования отсутствовали признаки неврологической и сердечно-сосудистой патологии. Среди них 5 мужчин и 10 женщин, в возрасте от 18-36 лет.

Все больные подвергались детальному неврологическому анализу. Большое внимание уделялось правильному сбору анамнестических данных. При сборе анамнеза обращалось внимание на давность развития приступов, характер течения, возраст начала пароксизмов, зависимость от времени суток, частота приступов, циклическая периодичность и их связь с возможными провоцирующими факторами.

Наличие СВД и его семиологические особенности оценивались при помощи стандартизированных вопросников и схем, разработанных Российским научно-методическим центром вегетативной патологии под руководством А.М.Вейна (1982).

Вегетативный тонус изучался при помощи таблицы Гийома-Вейна.

Фоновые ЭЭГ исследования больным проводились на 32-канальном цифровом электроэнцефалографе "MEDELEK" Англия. Схема наложения электродов соответствовала Международной схеме 10/20 в модификации Юнга. Биопотенциалы мозга регистрировались в монополярных и биполярных отведениях. При ЭЭГ исследовании использовались стандартные стимуляционные пробы (фотостимуляция и гипервентиляция). При обработке ЭЭГ проводился количественный анализ частотно-амплитудных характеристик α -ритма и медленно-волновой активности в покое и на второй минуте после окончания пробы с гипервентиляцией. Для этого на 60ти секундном отрезке безартефактной записи проводился количественный подсчет α -волн и медленных колебаний в диапазоне тета и дельта ритма. Учитывались волны амплитудой более 1/3 от максимальной амплитуды волны данного диапазона на исследуемом отрезке записи. Вычислялись средняя амплитуда, средняя частота и индекс α -ритма и медленной активности. Кроме того, в том же отрезке записи, проводился комплексный подсчет числа пароксизмальных элементов в виде острых волн, пиков, комплексов пик – волна, острая волна – медленная волна.

С целью исследование состояния кардиоваскулярной системы всем больным проводилась стандартная электрокардиограмма (ЭКГ). Каждому больному повторное ЭКГ исследование проводилось от 3 до 6 раз в течение всего периода исследования.

Для более детального исследования кардиоваскулярной системы было проведено холтеровское суточное ЭКГ мониторирование при помощи мониторингового комплекса «Astrocard» с одноименным программным обеспечением. Исследование было проведено в амбулаторных условиях, с предварительным объяснением сути методики и получением согласия испытуемых. На основании результатов холтеровского мониторирования ЭКГ проводился автоматизированный анализ спектральных и временных показателей variability ритма сердца.

Для измерения суточного артериального давления использовался суточный монитор артериального давления (СМАД) с помощью прибора TAN-APORT- V, GECardioSoftV6.51, Берлин, Германия. Артериальное давление

измерялось по осциллометрической методике. В течение 24 часов прибор регистрировал артериальное давление пациента через заданные интервалы и сохранял результаты измерений. Полученные данные были обработаны специальной компьютерной программой, а анализ результатов и заключение произведены при участии кардиологов лаборатории аритмологии НИИ Кардиологии МЗ РУз.

Психоэмоциональное состояние (выявление реактивной и личностной тревожности) изучали с помощью методики Ч. Д. Спилбергера (1976) в русском адаптированном варианте.

Для объективной оценки тревожности и депрессии нами использовалась шкала HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (Zigmond A.S., Shaith R.P., 1983).

Для оценки когнитивных функций использовалась шкала MMSE (Mini-Mental State Examination), который относится к наиболее распространенным в настоящее время тестам, предназначенным для скрининг-исследования когнитивных функций (Folstein M. и соавт., 1975).

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки и Biostatistics для Windows (версия 4.03). Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних количественных величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера).

Кардиоваскулярные расстройства у больных эпилепсией в межприступном периоде. Из обследованных 100 больных эпилепсией суточный мониторинг ЭКГ выявил КВР у 66 (66,0%) пациентов. Среди 66 больных эпилепсией с выявленными КВР группу ИЭ составили 35 из 62 больных (56,5%), а группу СЭ – 31 из 38 больных (81,6%). Таким образом, было выявлено, что среди больных СЭ КВР встречались на 25,1% чаще, чем в группе ИЭ, что может говорить о большей частоте встречаемости КВР у больных с органическими изменениями головного мозга.

При анализе полученных данных, было выявлено, что в целом нарушения образования импульса встречались в 84,8%, а нарушения проводимости в 13,6% случаях, что было на 71,2% меньше нарушений ритма. В обеих группах больных нарушения ритма и проводимости встречались чаще, чем в контрольной группе, однако в группе больных ИЭ нарушения ритма преобладали на 26,1%, тогда как в группе СЭ на 24,8% чаще встречались нарушения проводимости.

Нужно отметить, что у обследованных нами больных наблюдались сочетание различных видов нарушений ритма и проводимости, так у больных ИЭ на 35 больных было зарегистрировано 40 случаев КВР, а у больных СЭ на 31 больного приходилось 35 случаев КВР. В среднем на 1 больного приходилось 1,1 случай КВР.

Кардиоваскулярные расстройства в зависимости от клинической формы эпилепсии. Сопоставление данных холтеровского мониторинга ЭКГ в зависимости от клинической формы эпилептического припадка, у больных с ПГЭ, ПЭ, ВГЭ, выявило значимо более высокую встречаемость нарушений ритма и проводимости сердца по сравнению с группой контроля. Было обнаружено, что из 48 больных с ПГЭ- 30 (62,5%) больных имели КВР, среди 28 больных с ПЭ эту патологию имели 17 (60,7%), но наиболее часто нарушения ритма и проводимости встречались среди больных со ВГЭ - 19 (79,2%) больных из 24 больных. Необходимо отметить, что во всех трех группах были выявлены нарушения ритма, однако в группе ПГЭ они выявлялись чаще, чем в группах ПЭ и ВГЭ на 1,8 и 16,3% соответственно. Тогда, как в группах ПЭ и ВГЭ нарушения проводимости встречались чаще, чем у больных с ПГЭ на 37,1 и 32,1% соответственно.

У больных с ПГЭ чаще встречались: синусовая тахикардия ($16,7 \pm 6,8$) ($P < 0,05$), суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия ($13,3 \pm 6,2$) ($P < 0,05$), синдром преждевременной реполяризации желудочков (СПРЖ) ($16,7 \pm 6,8$) ($P < 0,05$), суправентрикулярные ($20,0 \pm 7,3$) и желудочковые экстрасистолы ($13,3 \pm 6,2$), а также миграция суправентрикулярного водителя ритма ($10,0 \pm 5,5$). У больных с ПЭ чаще встречались: синусовая аритмия ($11,8 \pm 3,3$), медленные выскальзывающие комплексы и ритмы ($17,6 \pm 9,2$), синоатриальная блокада ($23,5 \pm 10$) ($P < 0,05$), и внутрижелудочковые блокады ($11,8 \pm 7,8$). Среди больных со ВГЭ из большого разнообразия КВР достоверно чаще встречались синоатриальная блокада ($21 \pm 9,4$) ($P < 0,05$), атриовентрикулярная блокада I степени ($15,8 \pm 8,4$) и СПРЖ ($21 \pm 9,4$) ($P < 0,05$).

Кардиоваскулярные расстройства и полушарная латерализация эпилептического очага. С целью выявления связи КВР с латерализацией эпилептического очага, мы проанализировали результаты холтеровского мониторинга у больных ПЭ и ВГЭ, у которых данные неврологического осмотра, ЭЭГ исследований позволяли определить сторону преимущественной локализации поражения.

В целом левосторонне поражение мозга у больных обеих групп выявлялось чаще, чем правосторонних. В группе больных с ПЭ в целом правостороннее поражение мозга установлено у 13 из 28 больных (46,4%), а левостороннее - у 15 (53,6%) больных. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе больных ВГЭ – 10 из 24 больных 41,7% имели правостороннюю локализацию и 14 (58,3%) - левостороннюю. При анализе зависимости латерализации эпилептического очага от КВР было выявлено, что в группе больных с

ПЭ с выявленными КВР левосторонняя локализация очага встречалась на 13,3% чаще, чем у больных без КВР, а в группе ВГЭ - на 17,9% (табл.1).

Таблица 1

Количественная характеристика парциальных форм эпилепсии в зависимости от полушарной локализации очага

Локализация	Парциальная эпилепсия					
	С КВР n=17		Без КВР n=11		Всего n=28	
	абс	%	абс	%	абс	%
Правополушарные	7	41,2	6	54,5	13	46,4
Левополушарные	10	58,8	5	45,5	15	53,6
Локализация	Вторично-генерализованная эпилепсия					
	С КВР n=19		Без КВР n=5		Всего n=24	
	абс	%	абс	%	абс	%
Правополушарные	8	42,1	3	60,0	11	45,8
Левополушарные	11	57,9	2	40,0	13	54,2

Исходя из полученных данных, можно предположить, что левополушарная локализация эпилептического очага является неблагоприятным фоном в плане развития КВР, в частности, в отношении нарушений проводимости, более характерных для больных ПЭ и ВГЭ.

Кардиоваскулярные расстройства в зависимости от частоты эпилептических припадков Больные с выявленными КВР были разделены на группы в зависимости от частоты приступов. 1 группу составили лица с редкими эпилептическими припадками (до одного раза в год) - 11 больных, 2 группу составили больные со средней частотой эпилептических приступов (более 1 раза в год) - 25, наибольшее число больных с КВР пришлось на 3 группу - с частыми пароксизмами (более 1 раза в месяц) - 30 больных.

При проведении сравнительного анализа КВР по частоте эпилептических пароксизмов была выявлена взаимосвязь встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией с частотой пароксизмов, с ростом частоты эпилептических припадков прямопропорционально увеличивалась частота КВР, так, у больных с частыми пароксизмами (более 1 раза в месяц) было зарегистрировано 46 случаев КВР на 30 больных, что составило 1,5 случая КВР на одного пациента, тогда как в группах «более 1 раза в год» и «до 1 раза в год» эта цифра составляла 1,2 и 0,9 соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что частота эпилептических припадков является фактором риска развития нарушения ритма и проводимости, и выраженность КВР растет пропорционально росту частоты пароксизмов (рис.1).

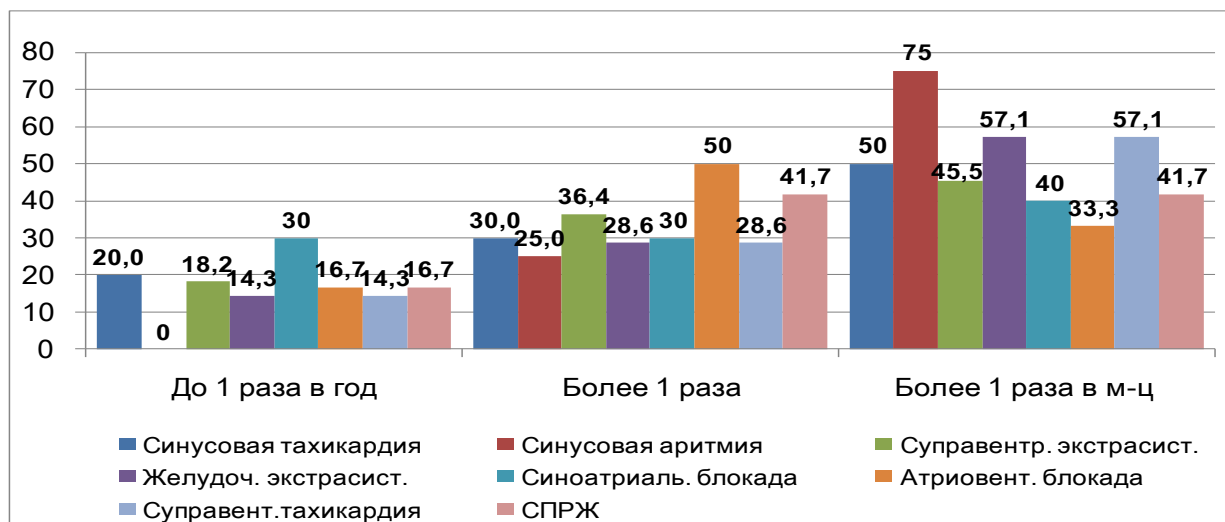


Рис.1. КВР в зависимости от частоты пароксизмов

Кардиоваскулярные расстройства в зависимости от текущей противосудорожной терапии. При сравнительном анализе КВР от принимаемой антиэпилептической терапии (АЭТ) было выявлено, что у 21 (95,5%) ($P < 0,001$) пациента из 22 принимавших финлепсин, в той или иной степени были выявлены нарушения электрической активности сердца, что составило 31,8% от общего числа больных с выявленными КВР. Кроме того, было установлено, что 23 (92%) ($P < 0,001$) из 25 принимавших комбинированную АЭТ также имели КВН, они составили 34,8% от общего числа больных с КВН. Следующим в этом списке препаратов стоял фенобарбитал – 4 (80%) ($P < 0,05$) из 5 принимавших его имели КВР. Последние места по риску развития КВР занимали депакин и ламотриджин. Так, у 40% больных принимавших депакин, и у 33,3% принимавших ламотриджин были обнаружены нарушения ритма и проводимости сердца, что составило 18,2% и 9% соответственно от общего числа больных с КВР (рис.2).

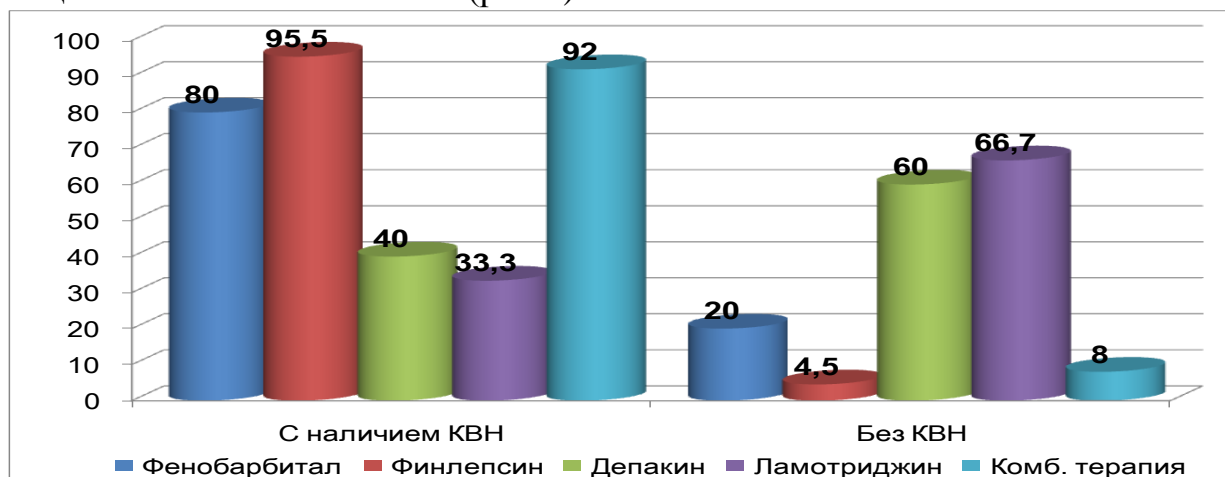


Рис.2. КВР в зависимости от противосудорожной терапии

Функциональное состояние вегетативной нервной системы и кардиоваскулярные расстройства. Количественное исследование наличия и выраженности СВД показало, что в целом при симптоматической эпилепсии бальная выраженность СВД была достоверно выше, чем при идиопатической, особенно значимой была разница в группе ПГЭ ($P < 0,001$), причем показатели СВД были выше как по данным опросника, так и схемы.

Кроме того, было проведено межгрупповое сопоставление показателей СВД, которое выявило, что у больных с ПЭ и ВГЭ выраженность СВД выше, чем у больных с ПГЭ ($P < 0,001$), причем как у больных ИЭ, так и СЭ. Однако, необходимо отметить, что наибольшая бальная выраженность СВД по данным схемы, приходилась на парциальную форму симптоматической эпилепсии ($P < 0,05$) (рис.3).

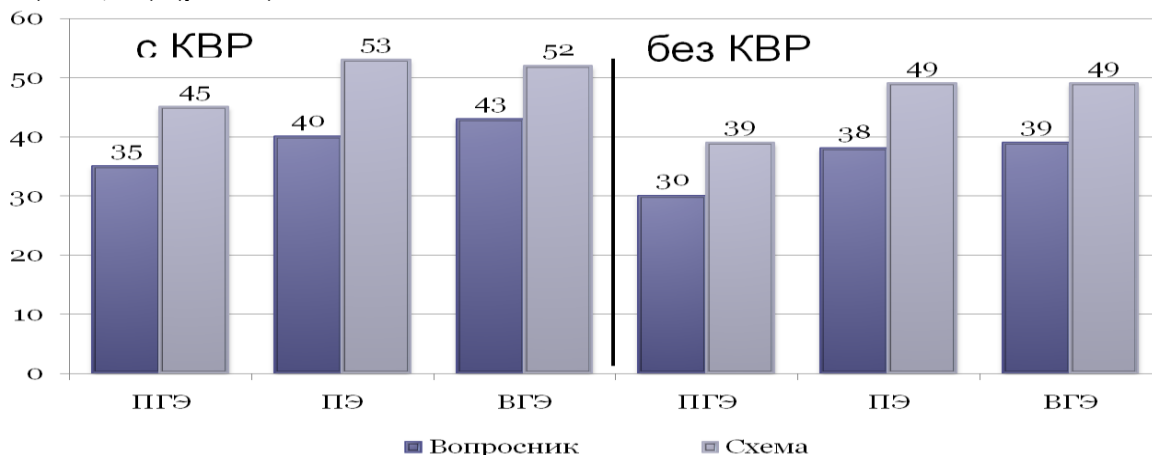


Рис.3. Сравнительный анализ СВД у больных эпилепсией с КВР и без КВР

Данные исследований по таблице Гийома-Вейна выявил, что у больных с ПГЭ был более выражен тонус симпатической нервной системы, а у больных с ПЭ и ВГЭ преобладал тонус парасимпатической нервной системы (табл.2).

Таблица 2
Вегетативный тонус (Гийома-Вейна) у больных в зависимости от клинической формы эпилепсии (%)

	Клинические формы эпилептических пароксизмов	Вегетативный тонус			
		Симпатикотония		Парасимпатикотония	
Идиопатическая эпилепсия	ПГЭ (n=38)	26	72,2±7,5	12	27,8±7,5***
	ПЭ (n=18)	7	38,9±11,5^	11	61,1±11,5^
	ВГЭ(n=6)	2	33,3±19,2	4	66,7±19,2
Симптоматическая эпилепсия	ПГЭ (n= 10)	7	70,0±14,5	3	30,0±14,5
	ПЭ (n=10)	3	30,0±14,5	7	70,0±14,5
	ВГЭ (n=18)	5	27,8±10,6^	13	72,2±10,6**^

Примечание: * - различия относительно данных группы симпатикотония значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); ^^ - различия относительно группы ПГЭ значимы (^ - $P < 0,05$)

Эти показатели совпадали как в группе ИЭ, так и СЭ, однако в группе ИЭ показатели симпатического тонуса были достоверно выше ($P < 0,001$) у больных с ПГЭ, а в группе симптоматической ВГЭ достоверно преобладали показатели парасимпатического тонуса ($P < 0,01$). Межгрупповое сопоставление этих показателей выявил некоторое преобладание парасимпатического тонуса в группе парциальной идиопатической и вторично-генерализованной симптоматической эпилепсии ($P < 0,05$)

Для определения циркадных колебаний вегетативного тонуса мы проводили мониторинг суточной вариабельности сердечного ритма (ВРС) с помощью Холтеровской системы мониторинга. Анализ показателей ВРС проводился в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электростимуляции и электрофизиологии. Более значимыми, на наш взгляд, явились результаты анализа спектральных показателей вариабельности сердечного ритма. Так, было установлено, что во всех 3-х группах эпилепсии максимум мощности спектра сердечного ритма находится в диапазоне очень низких частот (VLF), который, по данным Н. Б. Хаспековой [Соловьева А.Д., Данилов А.Б., Хаспекова Н.Б. 1998], отражает степень активации церебральных эрготропных систем. Паттерны регуляции вегетативного тонуса – $VLF > LF > HF$ качественно отличались от нормального, <ненапряженного> вегетативного баланса ($LF > HF > VLF$) были более выражены у больных ПГЭ и могли быть охарактеризованы как <абсолютная симпатикотония с участием эрготропных систем> и как <напряженный вегетативный баланс> соответственно [Соловьева А.Д., Данилов А.Б., Хаспекова Н.Б. 1998].

Суточная динамика артериального давления у больных эпилепсией. Проведенное нами исследование суточного мониторинга артериального давления у 100 больных эпилепсией выявило значительное внутрисуточное колебание артериального давления (АД) у 81 больного. Из них 45 больных с идиопатической формой эпилепсии, что составило 72,5% от общего числа больных группы ИЭ (62 больных); и 36 - с симптоматической формой, что составило 94,7% от общего числа больных с СЭ (38 больных).

Колебания артериального давления в дневное время чаще встречались в группе с ИЭ (25 больных - 55,6 % с повышением, 5 больных - 11,1% со снижением АД), причем колебание АД в сторону повышения чаще встречался в группе больных с ПГЭ (23 больных - 67,6 %). Кроме того, в группе ПГЭ наблюдалось недостаточное снижение АД в ночное время. В группе больных с СЭ эпизоды колебания давления чаще происходили в ночное время (15 больных - 41.7% со снижением, 6-16,7% с повышением).

Состояние психоэмоциональной сферы и кардиоваскулярные расстройства. Сравнительный анализ показателей тревожности по шкале HADS между различными клиническими группами эпилепсии выявил, что в группе ПГЭ показатели субклинической тревоги были достоверно выше $P < 0,001$ аналогичных показателей в группах ПЭ и ВГЭ $P < 0,05$, преобладавая на 13,1% и

8,4% соответственно, а показатели клинически выраженной тревоги были выше на 2,9% и 4,1% соответственно. Сравнительный анализ показателей тревожности у больных эпилепсией в зависимости от КВР показал, что в группах больных с выявленной субклинической и клинически выраженной тревогой преобладали больные с выявленными КВР, тогда как у больных эпилепсией без КВР достоверно чаще выявлялась норма. Необходимо отметить, что у больных ПЭ и ВГЭ уровень клинически выраженной тревоги не выявлялся, а в группе ПГЭ встречался в 5,6% случаев.

Сравнительная характеристика показателей депрессии по шкале HADS между различными клиническими группами эпилепсии выявил, что депрессия достоверно чаще выявлялась в группе ВГЭ $P < 0,05$, чем в двух других группах. Субклиническая депрессия в группе ВГЭ встречалась чаще на 4,1% и на 1,2% чем в группе ПГЭ и ПЭ соответственно, а клинически выраженная депрессия на 6,3% и 2,6% соответственно.

Сравнительный анализ показателей реактивной и личностной тревожности у больных эпилепсией по тесту Спилбергера выявил повышение уровня тревожности по сравнению с контрольной группой. Однако, отмечалось некоторое преобладание показателей умеренной и высокой степеней тревожности в группе ПГЭ ($27,1 \pm 6,4$) ($P < 0,001$).

Особенности ЭЭГ у больных с кардиоваскулярными расстройствами. В целом у больных эпилепсией всех трех групп отмечались признаки повышенной синхронизации α -ритма, увеличение медленно-волновой активности по сравнению с нормой. Это выражалось в достоверном снижении α индекса ($P < 0,05$), его средней амплитуды ($P < 0,05$), урежении средней частоты ($P < 0,05$) за счет достоверного изменения частотно-амплитудных характеристик медленно-волновой активности (МВА) в виде увеличения индекса медленно-волновой активности ($P < 0,001$), его амплитуды ($P < 0,001$), при достоверном снижением его средней частоты ($P < 0,001$), а также достоверное преобладание индекса пароксизмальной активности (ИПА) ($P < 0,05$) по сравнению с нормой, причем в группе здоровых пароксизмальная активность в основном характеризовалась билатерально-синхронными пароксизмами в диапазоне α -ритма, тогда как у больных эпилепсией - это была гиперсинхронная эпилептическая активность.. Однако, на этом фоне у больных эпилепсией выявляются межгрупповые различия по отдельным показателям. В частности, по параметрам α ритма отмечаются достоверное снижение средней амплитуды α ритма ($P < 0,05$) в группе больных эпилепсией с нарушением проводимости на ЭКГ. В этой же группе можно отметить достоверное увеличение средней амплитуды МВА ($P < 0,05$). В подгруппе больных с нарушением и без нарушения сердечного ритма, также выявлены межгрупповые различия с достоверным превалированием средней амплитуды МВА и достоверно большую величину ИПА ($P < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что подгруппа больных эпилепсией с КВР характеризующиеся в целом для эпилепсии - ги-

персинхронизация более выражены по сравнению с подгруппой больных без КВР. При этом наличие нарушений проводимости по ЭКГ сочетается по данным количественного анализа с изменениями на ЭЭГ по сравнению с подгруппой больных с нарушением сердечного ритма.

Динамика кардиоваскулярных нарушений и психо-эмоционального состояния больных эпилепсией на фоне применения MgB6. Применения Магне В6 у больных эпилепсией проводилось на фоне лечения противосудорожными препаратами у 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) всех клинических групп - ПГЭ, ПЭ, ВГЭ. Препарат Магне В6 назначали по 2 таблетки 3 раза в день во время еды до 18 часов в течение двух недель, после чего переходили на приём 2 таблеток 2 раза в день.

При сопоставлении данных суточного ЭКГ мониторинга больных эпилепсией до и после приема Магне В6, было обнаружено значительное уменьшение КВР, однако это уменьшение было не достоверным. Отмечалось значительное сокращение СПРЖ (на 5 случаев - 25%), синусовой тахикардии (на 4 случая - 20%), суправентрикулярной экстрасистолии (на 4 случая - 20%), желудочковая экстрасистолия (на 3 случая - 15%), а частота таких нарушений как синусовая аритмия, АВ блокада 1 ст, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, миграция суправентрикулярного водителя ритма, медленные выскальзывающие комплексы и ритмы уменьшилась по 1 случаю, а в целом уменьшилась на 40% (табл.3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика типов КВР у больных эпилепсией дополнительно принимавших МагнеВ6

Кардиоваскулярные нарушения	До применения MgB6		После применения MgB6	
	абс	%	абс	%
Выраженная синусовая тахикардия	7	35,0±10,7	3	15,0±8,0
Синусовая аритмия	3	15,0±8,0	2	10,0±6,7
Суправентрикулярная экстрасистолия	6	30,0±10,2	2	10,0±6,7
Желудочковая экстрасистолия	4	20,0±8,9	1	5,0±4,9
Атриовентрикулярная блокада 1 ст.	2	10,0±6,7	1	5,0±4,9
Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия	3	15,0±8,0	2	10,0±6,7
Миграция суправентрикулярного водителя ритма	3	15,0±8,0	2	10,0±6,7
Медленные выскальзывающие комплексы и ритмы	2	10,0±6,7	1	5,0±6,7
СПРЖ	8	40,0±11,0	3	15,0±8,0

Повторное исследование уровня тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), выявило снижение показателей тревоги на 20% от исходного уровня, за счет снижения у 4 больных показателей тревоги до уровня субклинической тревоги. У 9 больных эпилепсией с субклинической тревогой на фоне применения Магне В6 уровень тревоги снизился до нормы, а в целом снижение этого показателя составило 25%. Таким образом, снижение тревожности до уровня нормы у больных эпилепсией после приема Магне В6 составил 45% ($P < 0,001$). Кроме того, отмечалась положительная динамика в отношении показателей депрессии. У 2 (10%) больных эпилепсией с клинически выраженной депрессией отмечалось снижение депрессии до уровня субклинической, а у 4 (25%) больных с субклинической депрессией наблюдалось снижение его уровня до нормы. Однако эти показатели были не достоверны (рис.4).

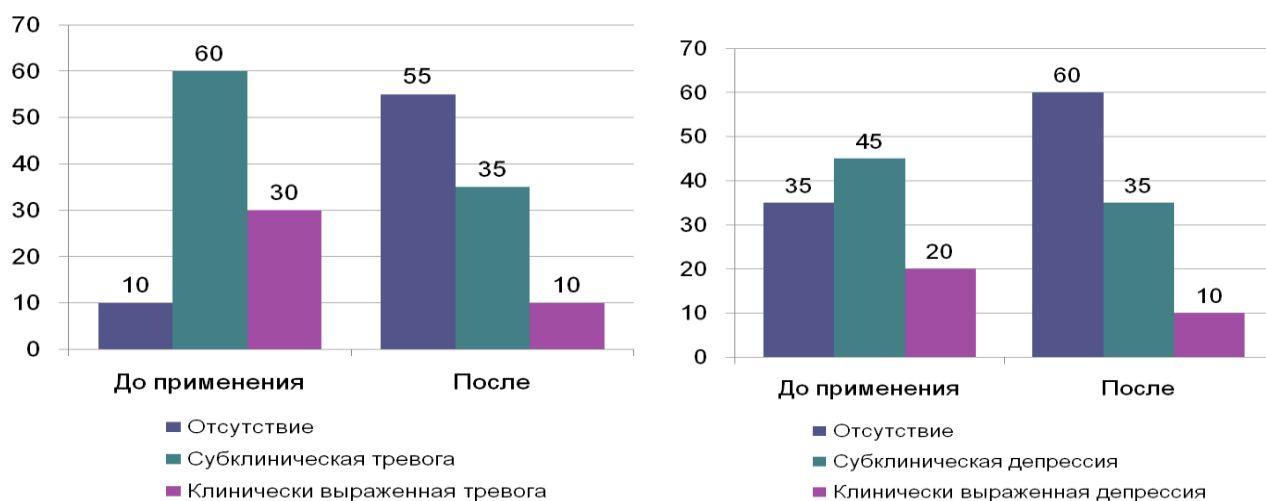


Рис.4. Сравнительная характеристика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS у больных дополнительно принимавших MgB6

При анализе показателей уровня личностной и реактивной тревожности по тесту Спилбергера после применения МагнеВ6 также выявлена положительная динамика. Было выявлено увеличение числа больных с низкой личностной тревожностью на 20%. У 2 (10%) больных эпилепсией с выраженной степенью тревожности, после месячного курса Магне В6, этот показатель снизился до уровня умеренной тревожности. Тогда как у 4 (20%) больных с умеренной тревожностью наблюдалось снижение ее до уровня низкой тревожности, в целом этот показатель снизился на 10%. При анализе динамики реактивной тревожности у больных эпилепсией, было выявлено достоверное увеличение числа больных с низкой тревожностью на 35% $P < 0,05$, за счет уменьшения количества больных с умеренной тревожностью до уровня низкой тревожности у 7 больных эпилепсией, при этом у 3 (15%) больных с выраженной степенью тревожности наблюдалось ее снижение до уровня умеренной тревожности (рис.5).

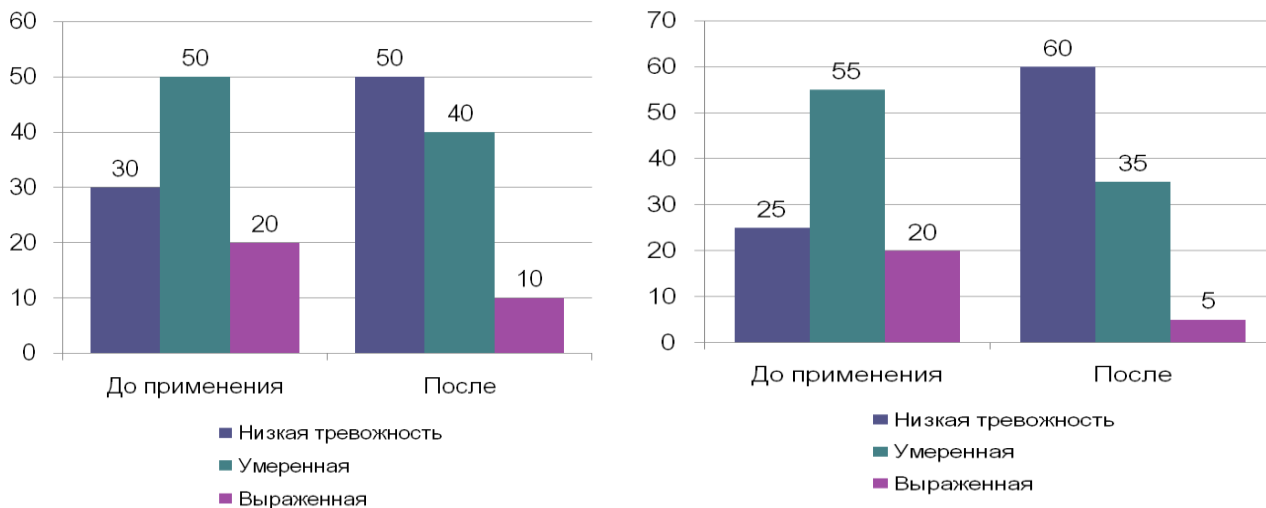


Рис.5. Сравнительная характеристика показателей личностной и реактивной тревожности по тесту Спилбергера у больных дополнительно принимавших Магне В6

Исходя из полученных данных, о положительном влиянии препарата Магне В6 на электрическую активность сердца и психо-эмоциональное состояние больных эпилепсией, мы считаем целесообразным применение Магне В6 в комплексном лечении эпилепсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. Частота нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией составила 66%, среди больных ИЭ КВР выявлялись у 56,5% больных, а среди СЭ – у 81,6% больных, что говорит о большей частоте КВР у больных с органическими изменениями головного мозга.

2. В целом нарушения образования импульса встречались в 84,8%, а нарушения проводимости в 13,6% случаях, при этом в группе больных с идиопатической эпилепсией нарушения ритма преобладали на 26,1%, тогда как в группе симптоматической эпилепсии на 24,8% чаще встречались нарушения проводимости.

3. Преобладание в группах ПЭ и ВГЭ нарушений проведения (синоатриальных, атриовентрикулярных, внутрижелудочковых блокад) обусловлены повышением тонуса парасимпатической нервной системы, тогда, как синусовая тахикардия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, чаще встречающаяся в группе ПГЭ, свидетельствует о повышении тонуса симпатической нервной системы.

4. Левополушарная локализация эпилептического очага является неблагоприятным фоном в плане развития КВН, в частности, в отношении нарушений проводимости, более характерных для больных ПЭ и ВГЭ.

5. С ростом частоты эпилептических припадков прямопропорционально увеличивается частота и выраженность КВР.

Практические рекомендации:

1. Для выявления кардиоваскулярных нарушений у больных эпилепсией рекомендуется обследования, включающие опрос с оценкой «аритмических»

жалоб (сердцебиение, «перебои» в работе сердца, одышка), клинический осмотр, исследование вегетативной нервной системы, стандартную электрокардиографию.

2. Больным эпилепсией с «аритмическими» жалобами, выявленными нарушениями на стандартной ЭКГ и вегетативной дистонией, рекомендуется проведение более детального клинического исследования, включающего суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы, исследование variability ритма сердца.

3. Лечение нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией должно включать как терапию основного заболевания, так и дополнительную противоритмическую терапию. Для коррекции нарушений ритма и проводимости сердца в качестве дополнительной терапии рекомендуются назначение препарата МагнеВ6 4-х недельным курсом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Абдурахманова Н. Д. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с различными клиническими формами эпилепсии // Неврология. Материалы IV съезда неврологов Узбекистана. - Ташкент, 2008. - С. 207.

2. Абдурахманова Н. Д. Соматическое состояние больных эпилепсией // Неврология. Материалы IV съезда неврологов Узбекистана. - Ташкент, 2008. - С. 207.

3. Абдурахманова Н. Д. Электрическая активность мозга и сердца у больных эпилепсией // Сборник тезисов научной конференции «Молодые ученые - практическому здравоохранению». - Ташкент, 2008. - С. 208.

4. Абдурахманова Н. Д. Кардиоваскулярные расстройства у больных с различными клиническими формами эпилепсии // Международный неврологический журнал. - Донецк, 2009. - №7(29) - С.13-18

5. Гафуров Б. Г., Абдурахманова Н. Д., Бусаков Б. С. Кардиоваскулярные расстройства у больных эпилепсией // Журнал «Медицинский альманах». - Нижний Новгород, 2009. - №4 (9). - С. 186-189

6. Гафуров Б. Г., Абдурахманова Н. Д., Бусаков Б. С. Кардиоваскулярные расстройства у больных эпилепсией // Журнал «Вестник эпилептологии». - Киев, 2009. - №2(29-30). - С.15-22.

7. Бусаков Б. С., Абдурахманова Н. Д. Нозологическая характеристика и клиническая структура сопутствующей соматической патологии при эпилепсии // Неврология. - Ташкент, 2009. - №3. - С. 75-82

8. Бусаков Б. С., Абдурахманова Н. Д. Соматическая патология у больных эпилепсией // Неврология. - Ташкент, 2009. - №2. - С. 36-39

9. Абдурахманова Н. Д. Пароксизмальные нарушения электрической активности мозга и сердца при эпилепсии // Сборник тезисов научно-практической конференции «Современные проблемы психиатрии и неврологии». - Андижан, 2009. - С. 15.

10. Абдурахманова Н. Д. Особенности суточной динамики артериального давления у больных эпилепсией // Сборник тезисов научно-практиче-

ской конференции «Современные проблемы психиатрии и неврологии». – Андижан, 2009. - С. 17.

11. Абдурахманова Н. Д. Сопутствующая соматическая патология как фактор риска обострения судорожного синдрома у больных эпилепсией // Материалы I съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи. - Ташкент, 2009. - С. 392.

12. Гафуров Б. Г., Абдурахманова Н. Д. Особенности церебро-кардиальных взаимоотношений у больных эпилепсией: Методические рекомендации. - Ташкент, 2009.

13. Gafurov B. G., Abdurakhmanova N. D Cardiovascular disorders in the patients with epilepsy in the inter-fit period // European Journal of Neurology, 14th EFNS Congress – Geneva, 2010.

14. Гафуров Б. Г., Абдурахманова Н. Д. Кардиоваскулярные нарушения при эпилепсии // Неврология. Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии». - Ташкент, 2010. - С. 159.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Абдурахманова Наргиза Давранбековна 14.00.013 – асаб кассаликлари ихтисослари бўйича «Эпилепсияга чалинган беморларда церебро-кардиал ўзаро муносабатлар-нинг хусусиятлари» мавзусидаги диссертациясининг
ХУЛОСАСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: эпилепсия, юрак-томир патологияси, вегетатив бузилишлар, психоэмоционал бузилишлар.

Тадқиқот объектлари: 18 дан 45 ёшгача бўлган эпилепсия ташҳиси қўйилган 100 бемор.

Ишнинг мақсади: эпилепсия билан оғриган беморларда даво-ташҳисот жараёнини оптималлаштириш учун эпилептик жараён ва юрак-томир тизими ҳолатидаги ўзаро муносабатлар қонуниятини ўрганиш.

Тадқиқот методлари: Ишда клиник-неврологик шкалалар, параклиник (ЭЭГ, суткалик холтер ЭКГ монитори, суткалик артериал босим монитори), статистик текширув усулларидан фойдаланди.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: илк бор эпилепсия шакллари, клиник турлари, тутқаноқлар сони, касалликнинг кечишини оғирлиги, юрак-томир патологиясининг ривожланиши бўйича олинган даво қиёсий таҳлил қилинган; юрак-томир бузилишларининг дастлабки клиник кўринишлари ва уларнинг асосий касаллик динамикасига мос равишда динамикаси ўрганилган. ЭЭГ ва ЭКГ ҳамда АБнинг суткалик мониторинги кўрсаткичларини таққослаш ёрдамида тутқаноқлар ва юрак электрик фаоллигидаги бузилишларнинг ўзаро муносабатлари аниқланган.

Амалий ахамияти: Эпилепсия билан оғриган беморларда юрак ритми ва ўтказувчанлигининг цереброген бузилишларини тарқалганлиги ва клиник кечишини ўзига хос хусусиятлари соғлиқни сақлаш ташкилотларига ушбу беморлар учун зарур кардиологик ва неврологик ёрдам характери ва ҳажмини илмий асосда аниқлаш имконини беради. Ўтказилган тадқиқот юрак ритми ва ўтказувчанлиги, шунингдек психоэмоционал бузилишларни тўғирлаш мақсадида эпилепсияга чалинган беморларни даволаш комплексига Магне В6ни киритишни тавсия этади.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Ишнинг асосий ҳолатлари ТошВМОИ неврология кафедрасининг педагогик, илмий ва даволаш амалиётларида қўлланилади. Тадқиқот натижалари Тошкент марказий вилоят касалхонаси, 4-сонли ШККнинг неврология бўлими, шунингдек Шахар клиник психиатрик касалхонасининг 1 бўлимида амалиётга татбиқ этилган.

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: неврология, кардиология

РЕЗЮМЕ

диссертации **Абдурахмановой Наргизы Давронбековны** на тему «**Особенности церебро-кардиальных взаимоотношений у больных эпилепсией**» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям **14.00.13 – Неврология**

Ключевые слова: эпилепсия, сердечно-сосудистые расстройства, вегетативная дисрегуляция, психо-эмоциональные нарушения.

Объекты исследования: 100 больных в возрасте от 18 до 45 лет с установленным диагнозом эпилепсии.

Цель работы: изучить закономерности взаимосвязи между эпилептическим процессом и состоянием сердечно-сосудистой системы для оптимизации лечебно-диагностического процесса при эпилепсии.

Методы исследования: В работе использованы клинико-неврологические шкалы, параклинические (ЭЭГ, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления), статистические методы исследования.

Полученные результаты и их новизна: впервые проведено сравнительное сопоставление формы, клинической разновидности эпилепсии, частоты припадков, тяжести течения, получаемой противосудорожной терапии на развитие сердечно-сосудистой патологии; изучены начальные клинические проявления сердечно-сосудистых нарушений и их динамика в зависимости от течения основного заболевания. С помощью сопоставления ЭЭГ и суточного мониторинга ЭКГ и АД определены взаимоотношения эпилептических расстройств и нарушений электрической активности сердца.

Практическая значимость: Результаты проведенных исследований имеют важное значение в клинической практике невропатологов в выявлении опасных для жизни больного эпилепсией сердечно-сосудистых расстройств. Проведение более детального клинического исследования, включающего суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы, исследование variability ритма сердца, позволяют более точно определить характер сердечно-сосудистых расстройств. В качестве дополнительной терапии препарат Магне В6 может применяться для коррекции нарушений ритма и проводимости сердца, а также для лечения тревожно-депрессивных расстройств у больных эпилепсией.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Основные положения работы используются в педагогической, научной и лечебной практике кафедры неврологии ТашИУВ. Результаты исследований внедрены в клиническую практику работы Ташкентской центральной областной больницы, отделение неврологии ГКБ №4, отделение № 1 Городской клинической психиатрической больницы.

Область применения: неврология, кардиология.

RESUME

Theses Abdurahmanova N.D. of a scientific degree competition of the candidate of medical sciences on a speciality 14.00.13 - neurology: «Features cerebrokardial relationship in patients with epilepsy»

Key words: epilepsy, cardiovascular disorders, vegetative disregulations and psycho-emotional derangements.

Subjects of research: 100 patients aged 18 to 45 years with diagnosed epilepsy.

Purpose of work: examine patterns of relationship between the epileptic process and the state of the cardiovascular system to optimize diagnostic and treatment process of patients with epilepsy

Methods of research: During the research clinical and neurological scales, paraclinical (EEG, Holter monitoring of ECG, blood pressure daily monitoring), statistical monitoring methods were used.

The results obtained and their novelty: for the first time the comparative mapping forms, clinical types of epilepsy, seizure frequency, severity, used seizure therapy on the status of cardiovascular disease; the initial clinical presentations of cardiovascular disorders and their dynamics depending on the course of the underlying disease are studied. Based on the comparison of EEG and daily monitoring of ECG and blood pressure, the relationship of epileptic disorders and heart electrical activity are identified.

Practical value: The results of the research are of vital importance in clinical practice of neurologists in identification of cardiovascular disorders in patients with epilepsy. Use of detailed clinical studies (including daily Holter monitoring, ECG, heart rhythm variability studies) allows to identify more correctly the character of cardiovascular disorders. Magne B6 as an additional therapy might be used for cardiac rhythm and conduction derangements, as well as for treatment of anxious and depressive disorders of patients with epilepsy.

Degree of embed and economic effectivity: Basic concepts of the operation are used in teaching, research and medical practice of Neurology Department of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education. The results of the research have been implemented in clinical practice of Tashkent central regional hospital, Neurological department of Tashkent Clinical Hospital #4, as well as the Department #1 of Tashkent Clinical Mental Hospital.

Field of application: neurology, cardiology.

Соискатель: _____