

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тib.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР
МАРТАЛИК ИЛМЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУЛЛАЕВА НАРГИЗА НУРМАМАТОВНА

**ҚАРИЯ ВА КЕКСАЛАРДАГИ ЭПИЛЕПСИЯ ВА ЭПИЛЕПТИК
ПАРОКСИЗМАЛАР. ЭТИОПАТОГЕНЕТИК СТРУКТУРАСИ ВА
ДАВОЛАШ МУАММОЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016 йил

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ
МУНДАРИЖАСИ
ОГЛАВЛЕНИЕ АВТОРЕФЕРАТА ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ
CONTENT OF THE ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Абдуллаева Наргиза Нурмаматовна

Қария ва кексалардаги эпилепсия ва эпилептик пароксизмалар муаммолари. Этиопатогенетик структураси ва даволаш 5

Абдуллаева Наргиза Нурмаматовна

Эпилепсия и эпилептические пароксизмы в пожилом и старческом возрасте. Этиопатогенетическая структура и вопросы лечения 24

Abdullayeva Nargiza Nurmammatovna

Epilepsy and epileptic paroxysms in elderly and old age. Etiopathogenetic structure and problems of treatment 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 63

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР
МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУЛЛАЕВА НАРГИЗА НУРМАМАТОВНА

**ҚАРИЯ ВА КЕКСАЛАРДАГИ ЭПИЛЕПСИЯ ВА ЭПИЛЕПТИК
ПАРОКСИЗМАЛАР. ЭТИОПАТОГЕНЕТИК СТРУКТУРАСИ ВА
ДАВОЛАШ МУАММОЛАРИ**

**14.00.13 – Неврология
(тиббийёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016 йил

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.3-4/ТІВ59 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгашнинг веб-саҳифасига (www.tipme.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот-таълим порталига (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Гафуров Бахтияр Гафурович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Гюзаль Рафкатовна Табеева
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Маджидова Ёкутхон Набиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Халимова Ханифа Мухсиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи
ташкilot:**

С.Д.Асфендияр номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тib.19.01 рақамли Илмий кенгаш асосида бир марталик илмий кенгашнинг 2016 йил «___» _____ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Ўзбекистон, Тошкент ш., Паркент кўчаси, 51. Тел./факс: (+99871) 2681744), e-mail: info@tipme.uz)

Докторлик диссертацияси билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин. (___ рақами билан рўйхатга олинган) Манзил: Тошкент ш., Паркент кўчаси, 51. Тел./факс: (+99871) 2681744

Диссертация автореферати 2016 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2016 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Д.М.Сабилов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н.Н.Убайдуллаева

Фан доктори илмий даражасини берувчи
Илмий кенгаш илмий котиби т.ф.н., доцент

Б.Г.Гафуров

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳоннинг етакчи мамлакатларида кейинги ўн беш йил давомида олиб борилган эпидемиологик тадқиқотларнинг кўрсатишича, эпилепсиянинг касаллиги хавфи инсон туғилган вақтдан бошлаб 20 ёшгача бир фоиз доирасида бўлиб, бу кўрсаткич 20 ёшдан 55 ёшгача янада пасайган ҳолда 55 ёшдан кейин ортиб бориш тенденцияси кузатилади. 75 ёшда барча популяциянинг 3% одмлари эпилепсия хавфига мойил ва 10% одамларда битта хуруж тутиш мавжуд. Умуман олганда эпилепсия ривожланиши хавфи барча популяцияда бир фоизни ташкил этади. «Эпилепсия билан касалланиш катталарда жиддий тарзда камаяди (чамаси 25/100 000), аммо кейин етук ёшда ошиб боради ва иккинчи чўққи кекса ёшга тўғри келади»¹. Шу жиҳатдан жаҳонда тутқанок касаллиги ташхиси ва даволаш самарадорлигини оширишга йўнатирилган тадқиқотларга, айниқса, қария ва кексалардаги эпилепсия ва эпилептик пароксизмалар. этиопатогенетик структураси ва даволаш муаммоларига алоҳида аҳамият берилмоқда.

Мамлакатимизда мустақиллик йилларида соғлиқни сақлаш тизимини сифат жиҳатдан ривожлантириш борасида олиб борилаётган дастурий чоратадбирлар натижасида, жумладан, эпилепсия ва хавотирли-депрессив бузилишларни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш борасида ижобий натижаларга эришилди.

Жаҳон ва минтақавий даражаларда қария ва кексалардаги эпилепсия ва эпилептик пароксизмалар ҳамда этиопатогенетик структураси ва даволаш муаммоларини илмий жиҳатдан тадқиқ қилишда бир қатор муҳим вазифаларни амалга ошириш долзарб ҳисобланади. Мазкур вазифалар таркибида, жумладан, минтақавий шароитларни эътиборга олган ҳолда эпилепсия билан оғриган қария ва кекса ёшдаги беморларда бош миёда қон айланишининг хусусиятларини аниқлаш, эпилепсиянинг ривожланиш омиллари ҳисобланган касалликлар патогенезини назарда тутган ҳолда талвасага қарши комплекс терапиянинг самарадорлигини ошириш, эпилепсия билан оғриган беморларда вальпроат кислотаси, карбамазепин ва ламотриждин препаратлари ёрдамида талвасага қарши қўлланилган монотерапиянинг самарадорлигини ошириш ҳамда унинг асоратлари олдини олиш юзасидан амалий таклифларни ишлаб чиқиш, шунингдек, эпилепсия билан оғриган беморларда талвасага қарши воситаларнинг зардобдаги концентрацияси динамикасининг хусусиятлари асосида тегишли тавсияларни асослаш зарур.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорида белгиланган вазифаларни муайян даражада илмий жиҳатдан ҳал этишга ушбу диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

¹ <http://www.scienceforum.ru/2014/452/2246>

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялар технологиялари ривожланишининг ДИТД-9 «Инсондаги касалликларнинг олдини олиш, уларни ташхислаш, даволаш ва реабилитациялашнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш» устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. Қария ва кекса ёшдагилар орасида эпилепсиянинг тарқалгани, касалликнинг клиник-диагностик хусусиятларини аниқлаш ва даволаш тактикасини мутаносиблаштиришга қаратилган кенг қамровли илмий-тадқиқот ишлари жаҳондаги етакчи олий таълим муассасалар ва илмий марказлар, жумладан, Эпилепсия бўйича Европа комиссияси (Epilepsy European Commission), Эпилепсияга қарши Халқаро Лига (ILAE), Эпилепсия бўйича Халқаро Бюро (IBE) ва Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти (WHO), Америка Адвита фонди (Advita Fund USA), Бутун Россия неврологлар жамияти (ВОНР) Бурденко номидаги Нейрохирургия илмий-тадқиқот институти (НИЦИБ, РФ), Россия давлат тиббиёт университети (РГМИ, РФ) ва Москва тиббий-ижтимоий реабилитология институти (ММСР, РФ) томонидан олиб борилмоқда.

Эпилепсияга оид амалга оширилган муносиб илмий изланишлар бўйича жаҳонда бир катор натижалар, жумладан, қуйидагилар илмий натижалар олинган: кўп марказли эпилепсия, хавф омиллари ва суғурталаш декларацияси ишлаб чиқилган (The European Commission on epilepsy); беморларга ижтимоий-иқтисодий ёрдам кўрсатиш ва уларни даволаш стандартлари ишлаб чиқилган (Epilepsy, risk factors and insurance); эпилепсия касаллигининг умумий клиник, этиопатогенетик таснифи ва мезонлари ишлаб чиқилган (International League Against Epilepsy); эпилепсия талвасалари хусусияти, электрофизиологик текшириш услубларининг тавсия этилган босқичлари, дори воситаларнинг терапевтик назорат қилиниши, жарроҳлик даволаш услублари, тутканок билан касалланган беморларнинг клиник психологияси ҳақидаги декларация ишлаб чиқилган (International Bureau for Epilepsy; World Organization of healthcare); фармокорезистент эпилепсияни даволашда жарроҳлик даво усуллари самарадолиги исботланган (НИЦИБ, РФ).

Жаҳон миқёсида қария ва кексалар орасида эпилепсия ва эпилептик пароксизмалар ҳамда этиопатогенетик структураси ва даволаш муаммолари юзасидан, жумладан, қуйидаги йўналишларда устувор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда: беморларда горманал ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш усуллариини такомиллаштириш ва самарали усуллариини ишлаб чиқиш; АЭП препаратларининг индивидуал дозалаш тартибини соддалаштириш; касаллик диагностикаси, профилактикиси ва даволаш стандартлари сифатини ошириш; беморлар ижтимоий-иқтисодий ҳуқуқини белгилаб бериш каби устувор йўналишларда илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қария ва кекса ёшдагиларда эпилепсиянинг яхши ўрганилганлик даражасига қарамасдан, қатор давлатларда касаллик тарқалганлиги ва жадаллиги юқори даражада (Johnston et al. Expert Reviews Neurotherapeutics. 2010). Тадқиқотларнинг кўпчилиги мия қон айланиши бузилишининг ўткир даврида ёки инсультдан кейинги даврда кузатиладиган тутқаноқ хуружларининг турли жиҳатларига бағишланган (Бурд Г.С., Гехт А.Б., 2010)².

Бош мия қон томир касалликлари сабабли юзага келган эпилепсия касаллиги муаммосига кўпчилик муаллифлар эътибор қаратишган (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001; Гехт А. Б., 2005; Гусев Е. И., Brodie M. J., Kwan P., 2005; Бурд Г. С., Бадалян О. Л., Чуканова А. С., 2008; и др.)³ улар бош мия қон томир касалликлари сабабли юзага келган эпилепсия касаллиги ўз ичига нейрофизиологиянинг, геронтологиянинг ва эпилептологиянинг муҳим муаммоларини олишини таъкидлашади. Кўп тадқиқотчилар қария ва кексаларда хуружларнинг парциал (фокал) бошланишини баён этишади. Лекин баъзи тадқиқотчилар ушбу хуружларнинг, асосан инсультдан кейинги тутқаноқда, семиологик жиҳатларини (Кураш О.Я., 2002; Crinberg L.T., Thal D.R., 2010)⁴ ва уларнинг ёш беморлардаги парциал хуружлардан фарқ қилишини таъкидлашади (Leppik I.E., Birnbaum A.K., 2010)⁵. Қария ва кекса ёшдаги беморларда тутқаноқни даволаш масалалари клиник амалиётда мунозарали бўлиб келган, яъни касалларнинг ижтимоий-иқтисодий ҳолати, фармокореистент эпилепсиянинг юзага келиши энг катта омиллардан бири бўлган. (Литовченко Т.А., 2005; Дубенко А.Е., 2005; Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В., 2010)⁶. Қария ва кекса ёшли беморларда антиконвульсантларни қўллаш самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганишга оид бир нечта тадқиқотлар мавжуд, бу тадқиқотлар билан биргаликда АЭП препаратларининг организмдаги метаболик хусусиятларига қаратилган илмий ишлар олиб борилган. (Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. et al., 2005; Perucca E., Bercowitz D., Birnbaum A. et al., 2006)⁷. Кўпгина муаллифлар фикрига кўра, тутқаноққа қарши препаратларга нисбатан индивидуал реакциялар ҳисобга олинган ҳолда барча беморлар учун бир хил бўлган

² Бурд Г. С, Гехт А. Б. Ноотропил в лечении нарушений высших психических функций у больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С.Корсакова. - 1997. – Том 97, №10. - С. 29-34.

³ Brodie M.J., Kwan P. Epilepsy in elderly people // BMJ. - 2005, December. 3. – Vol. 331. – P. 1317-1322.

⁴ Кураш О.Я. Проспективное исследование больных ишемическим инсультом: анализ эпилептических припадков: автореф. дис. ... канд.мед.наук. – 2002. – 24 с.

Crinberg L.T., Thal D.S. Vascular pathology in aged human brain // Acta Neuropathol. – 2010. – Vol.119. – P. 277-290.

⁵ Leppik I.E., Birnbaum A.K. Epilepsy in the elderly // Annals Of The New York Academy Of Sciences. – 2010. – Vol. 1184, №1. – P. 208-224.

⁶ Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. – 2010. - №7. – С. 220-221.

⁷ Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine // Neurology. - 2005. – Vol. 64, №11. – P. 1868-1873.

Perucca E. et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly // Epilepsy Res. - 2006. – Vol. 68 (suppl. 1) – P. 49-63.

терапевтик чегара мавжуд эмас деб фикирлашади (Desoky E.E. et al., 1999; Eadie M.J., 2001; Van Cott A.C., 2002)⁸.

Қария ва кексаларда эпилепсия муаммоси охирги ўн йиллик тадқиқотлар натижасида эпилепсия касаллиги кечишининг ёшга боғлиқ жиҳатларига оид концепциялар ишлаб чиқилмоқда. Эпилепсини даволашда АЭП препаратларининг аниқ дозалаш мезонлари, қария ва кекса ёшдаги беморларнинг ҳаёт сифатини жиддий тарзда пасайтирувчи хавф омилларини ва шахсият ўзгариши хусусиятлари тўлиқ ёритиб берилганича йўқ. Бу ҳам диссертация ишидаги мунозарали муаммолар ва уларнинг ечими бўйича берилган таклиф ва ҳулосаларнинг долзарблик даражасини янада оширади.

Диссертация тадқиқотининг олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институти томонидан бажарилаётган 000643 «Қария ва кекса ёшдагиларда эпилепсия ва эпилептик пароксизмлари. Этиопатогенетик таркиби ва даволаш масалалари» илмий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қария ва кекса ёшдагилар орасида эпилепсиянинг клиник-диагностик хусусиятларини аниқлаш ва даволаш тактикасини оптималлаштиришдан иборат.

Қўйилган мақсадга мувофиқ қуйидаги **тадқиқот масалалари** ечилган:

эпилепсия билан оғриган қария ва кекса ёшдаги беморларда бош миёда қон айланишининг хусусиятларини аниқлаш;

қария ва кекса ёшдаги беморларда эпилепсиянинг ривожланиш омиллари ҳисобланган касалликлар патогенезини назарда тутган ҳолда талвасага қарши комплекс терапиянинг самарадорлигини юзасидан амаий тавсияларни ишлаб чиқиш;

эпилепсия билан оғриган беморларда талвасага қарши воситаларнинг зардобдаги концентрацияси динамикасининг хусусиятлари асосида тегишли тавсияларни ишлаб чиқиш;

қария ва кекса ёшдаги эпилепсия билан оғриган беморларда вальпроат кислотаси, карбамазепин ва ламотриждин препаратлари ёрдамида талвасага қарши қўлланилган монотерапиянинг самарадорлигини ҳамда унинг асоратлари олдини олиш юзасидан амалий таклифларни асослаб бериш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд вилоятида эпилепсия билан касалланган қария ва кекса ёшдаги беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети эпилепсиянинг этиологияси, клиник кечиши, ушбу касалликда бош миyaning биоэлектрик фаоллиги ва морфологияси, талвасага қарши терапиянинг самарадорлиги ва асоратлари, патогенетик ва

⁸ Desoky E.E. et. al. Spotlight on the continual applicability of routine plasma monitoring antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy //Pharmac. Res. - 1999. - Vol. 39, №4. P. 269-274.

Eadie B.J. et. al. Particle transport, nutrient cycling, and algal community structure associated with a major winter-spring sediment resuspension event in southern Lake Michigan // J. Great Lakes Res. – 2001. – Vol. 28, №3. – P. 324-337.

Van Cott A.C. Epilepsy and EEG in the Elderly // Epilepsia. - 2002. - Vol. 43, suppl. 3. - P. 94-102.

талвасага қарши терапия биргаликда қўлланилган даволаш самарадорлиги, эпилепсиянинг эпидемиологияси.

Тадқиқот усуллари. Диссертацияда қуйидаги текширув услублари қўлланилди: клиник-неврологик текширувлар, ЭЭГ, УТДГ, МРТ, физик-кимёвий усуллар ёрдамида АЭП концентрациясини аниқлаш, талвасага қарши терапияда терапевтик дори мониторинги; эпидемиологик усуллар – оммавий статистик кузатув усули, репрезентатив танлаш усули, ҳудудий даволаш-профилактика муассасаларига беморларнинг мурожаатларига кўра касаллик ҳолатларини ҳисобга олиш усули. Шунингдек, тадқиқотда математик қайта ишлаш, диаграммалар, жадвал ва графикларни тузиш Microsoft компанияси «Excel» ва «Word» дастурларининг амалий пакетлари ёрдамида персонал ЭВМ қўшма компьютерида амалга оширилди.

Тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

қария ва кекса ёшдаги беморларда эпилепсиянинг этиопатогенетик структураси ва клиник-нейрофизиологик хусусиятлари аниқланган;

қария ва кекса ёшдаги беморларда эпилепсия ривожланишининг ёшга оид хусусиятлари исботланган;

охирги авлодга мансуб антиконвульсантларнинг фармакодинамикасидаги статистик ишонарли фарқлар терапевтик кекса ва ёш беморларда дори мониторинги маълумотлари негизида исботланган;

илк бор қария ва кекса ёшдагиларда эпилепсия кечишининг ёндош соматик патологиялари (юрак-қон томир етишмовчилиги, бронх-ўпка патологияси ва б.) билан боғлиқлиги асослаб берилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қария ва кексаларда эпилепсияни даволашни такомиллаштириш, эпилептик хуружлар асоратларини олидини олиш ва неврологияда кенг ишлатиш учун тавсия қилишда АЭП плазмоконцентрациясини қўллашнинг самарадорлиги исботланган;

қария ва кекса ёшдаги эпилепсияга чалинган беморларда АЭПни индивидуал ёндашган ҳолда қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги асосланган, сабаби ушбу беморлар контингенти кўп миқдордаги қўшимча салбий омиллари исботланган;

тутқаноқ билан касалланган қария ва кекса ёшдаги беморларда дозалаш тартиблари ўзгартирилганда, антиконвульсантлар концентрацияси ўзгаришларини олдиндан белгилаш ва индивидуал дозалашда, популяцион математик моделлаштириш усули самарадорлиги исботланган.

Олинган натижаларининг ишончлилиги. Эпилепсия билан касалланган ҳар бир беморга ишлаб чиқилган расмийлаштирилган харита – анкета тўлғазилди. Анкетада бемор ёши, жинси, миллати, ижтимоий ҳолати, эпилепсиянинг клиник белгилари (бошланиши ва текширув вақтида хуружлар хусусияти, бошланиш ёши, кечиш тури, этиологияси) ва б. Акс эттирилди. Эпилепсия ташхиси сунъий қўзғатилмаган эпилептик хуружлар қайталанишида қўйилди. Эпилепсия диагностикасида текширув вақтида

хужжат билан тасдиқланган анамнез маълумотлари ва клиник-лаборатор маълумотлар қўлланилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти диссертацияда қария ва кекса ёшдаги беморларда эпилепсиянинг этиопатогенетик ва клиник хусусиятларига ҳамда антиконвульсантларнинг зардоб концентрацияси хусусиятларига асосланган қария ва кекса ёшдаги эпилепсияли беморларни даволашни оптималлаштиришга оид олинган натижалар даволашни адекват тарзда коррекциялаш, терапияни танлаш муддатларини ва касалликни даволашга сарфланадиган харажатларни қисқартириш ва антиконвульсантлар зардоб концентрациясига доир олинган маълумотларнинг қўлланилиши антиконвульсантлар дозасини индивидуаллаштиришга, нојўя таъсирларнинг учрашини ва оғирлигини пасайтиришга имкон берди.

Самарқанд вилоятида эпилепсия билан касалланган беморлар сўнги ўн йиллик давр ичида (2000-2010 йй.) "популяция-1" ва "популяция-2"да эпилепсия билан ўртача касалланиш даражасини баҳолаш шаҳарда касалланишнинг қишлоққа нисбатан биров устунлик қилишини ($P>0,05$) кўрсатди, бу адабиёт маълумотлари билан ҳамоҳангдир, адабиётларда бундай ўзаро нисбат эпилепсиянинг этиологиясига техноген омилларнинг таъсир кўрсатиши оқибати эканлиги изоҳланади. Популяциявий моделлаштириш усуллариининг қўлланилиши ушбу тоифадаги беморларда эпилепсияни даволашнинг хавфсизлигини самарадорлигини ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш билан изоҳланади. Диссертацияда ишлаб чиқилган тавсияномалар ўқув режаларини такомиллаштириш мақсадида, дарсликлар, ўқув ва услубий қўлланмалар тайёрлашда, шунингдек эпилептологиянинг долзарб муаммоларини ўқитишда қўлланилмоқда.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тутқаноқ касаллигини қария ва кекса ёшдаги беморларда самарали даволаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд вилоят ва шаҳар шифохоналари неврология бўлимлари, Самарқанд давлат тиббиёт институти клиникаси, Республика шошилич тез тиббий илмий маркази Самарқанд филиали фаолиятига жорий қилинган. Қария ва кексаларда тутқаноқ касаллигида антиконвульсантларнинг қондаги миқдорини аниқлаш (плазмоконцентрацияси) натижасида дориларни дозасини индивидуал танлаш усули хуружлар сони 30 фоизга камайди, беморлар соғайишининг турғун ремиссияси 35 фоизни ташкил қилди. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 16 декабрдаги 8Н-g29-сон ва 2015 йил 27 октябрдаги 8Н10-сон маълумотномалари).

Ишнинг апробацияси. Диссертация тадқиқоти натижалари қатор илмий семинар ва илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган ва ижобий баҳоланган, жумладан, Самарқанд давлат тиббиёт институти неврология кафедраси йиғилиши ҳамда неврология, психиатрия, нейрохирургия кафедраларининг қўшма йиғилишида, «Амалий неврологиянинг замонавий жиҳатлари» III халқаро инновацион симпозиумида (Ялта,

2011 й.), халқаро иштирокчилар қатнашган «Нейрокогнитив бузилишлар» конференциясида (Тошкент, 2012 й.), «Неврологиянинг долзарб масалалари» конференциясида (Тошкент, 2013 й.) ва «Тиббий реабилитация, физиотерапия ва спорт тиббиётининг долзарб муаммолари» илмий-амалий конференцияда (Самарқанд, 2014 й.) апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш нашр қилиниб, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатидаги 9 та миллий ва 2 та нуфузли хорижий илмий журналларда, шунингдек, 8 та тезислар халқаро ва республика илмий-амалий конференция материаллари таркибида чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертациянинг ҳажми 198 varaқ матндан, 5 та боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, 17 та расм ва 58 та жадвал келтирилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати очиб берилган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши-нинг устувор йўналишларига боғлиқлиги келтирилган, мавзу бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи берилган ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси таҳлил қилинган, мавзунинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги келтирилган. Шунингдек, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти, предмети ва тадқиқот усуллари очиб берилган. Мазкур қисмда тадқиқотининг илмий янгилиги ва амалий натижалари келтирилган, тадқиқот натижаларининг ишончлилиги, натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, олинган натижаларнинг жорий қилиниши ва апробацияси ҳамда тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши ҳамда диссертациянинг ҳажми ва тузилиши юзасидан маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби **«Қария ва кексаларда эпилепсия касаллиги, замонавий карашлар, эпидемиологияси ва антиэпилептик препаратларнинг фармакодинамик хусусиятлари»**да эпилепсияни тадқиқ қилишнинг замонавий даври касалликнинг молекуляр асосларини ва генетик омилларини текшириш учун экспериментал моделларни ишлаб чиқиш, нейрофизиологик, нур ва радиоцион услублар ёрдамида ташхислаш ҳамда даволашда фаол фармакотерапия ва жарроҳлик услубларини ишлаб чиқиш билан характерланади.

Эпилепсия кенг тарқалган касаллик бўлиб, касалланиш курсаткичи турли мамлакатларда хар юз минг аҳолига 11/100000 дан то 190/100000ни ташкил қилади. Эпилепсия келиб чиқишида бемор ёшига доир омилларнинг муҳимлиги умумий танолинишига қарамадан, бу муаммонинг қўйилиши ва ечимини ишлаб чиқиш етарли даражада эмас. Жумладан бемор ёши

эпилепсия касаллиги клиник кечишига қандай таъсир қилиши кам ўрганилган.

Адабиётлар таҳлили шуни курсатадики, эпилептик синдромларнинг эволюцияси ва уларнинг ёшга қараб трансформацияланиши эпилептиологияда янги муаммо ҳисобланади. Адабиётлар муаллифлари маълумотларига кўра, эпилепсия касаллигининг диагностикаси кўпгина сабабларга боғлиқ ҳолда, ёши кичикларга нисбатан, қария ва кекса ёшдаги беморларда кийинроқ кечади (Tallis R. et al., 2002)⁹. Жумладан, кексаларда кечадиган хуружлар атрофдагиларга сезилмайди, чунки улар кам ижтимоий фаол бўлиб, ишламайди ва ёлғиз яшашади. Қария ва кексаларда ўз касаллиги муаммоларини англаши ва симптомларини тушуниши етарли даражада бўлмаганлиги учун беморлар шифокорга улар ҳақида аниқ ва батафсил маълумот бера олмайди. Қария ва кекса ёшдаги эпилепсия билан оғриган беморларда популяцион математик моделлаштириш услуги орқали АЭП концентрациясини индивидуал дозалаштириш ва башоратлаш ҳақидаги маълумотлар адабиётларда мавжуд эмас. Популяцион математик моделлаштиришга қаратилган амалдаги деярли барча тадқиқотлар нисбатан ёш контингентдаги беморларга тааллуқли (Гусев Е.И. и соавт., 2000; Li S. et. al. 2002)¹⁰.

Юқорида қайд этилган маълумотлар қария ва кекса ёшдаги беморларда, ёш беморлар билан солиштирган ҳолда, вальпроат кислотаси формакодинамикасининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш ва терапевтик дори мониторинги маълумотларига кўра қария ва кексаларда вальпроат кислотаси дозасини индивидуаллаштиришни ўтказишга асос бўлиб хизмат қилди.

Диссертациянинг иккичи боби «**Эпилепсия касаллигини тадқиқи усуллари**нинг услубий масалалари ҳамда тадқиқот материаллари ва натижаларини баҳолаш»да мавзуга оид услубий ёндашув таҳлил қилиниб, мавжуд усуллардан самарали фойдаланиш ва уларни тегишли йўналишларда такомиллаштириш масалалари атрофлича кўриб чиқилган. Шунингдек, мазкур бобда тадқиқот материалларининг замонавий тиббий ва тиббий-статистик талаблар асосида шакллантирилгани ҳамда олинган натижаларининг объективлиги баҳоланган.

Илмий тадқиқотлар 2009-2015 йилларда Самарқанд давлат тиббиёт институти клиникаси неврология бўлими базасида, Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий текшириш маркази Самарқанд филиали шошилинч неврология бўлимида, Самарқанд шаҳар ва вилоят тиббиёт бирлашмаларининг неврология бўлимларида олиб борилган.

⁹ Tallis R. et. al. Epilepsy in the elderly people: Management issues // *Epilept. Disord.* - 2002. - Vol. 4, suppl 2. - P. 33-40.

¹⁰ Гусев Е. И. и соавт. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. - Санкт-Петербург, 2000. - 201 с.

Li S. et al. Epidemiology of epilepsy in urban areas of the People's Republic of China // *Epilepsia.* – 1985. – Vol. 26. - P. 391-394.

Эпилепсияга учраган 220 нафар бемор текширувдан ўтказилган. Беморлар асосий ва назорат гуруҳларига ажратилган. Асосий гуруҳни эпилепсияга дучор бўлган 140 нафар (62 та эркак ва 78 та аёл) қария ва кекса беморлар (ЖССТ таснифномасига кўра 60 ёшдан юқори) ташкил қилган. Мурожаат қилган қария ва кекса ёшли беморлар 60-75 ёшда бўлган, касаллик бошланишидаги қари ёш 75-90 ёшни ташкил этган. Назорат гуруҳини 25 дан 40 ёшгача бўлган соғлом эпилепсияли беморлар (29 эркак ва 51 аёл) ташкил этиб, касаллик бошланишидаги ўртача ёш 44-60 ёш бўлган. Беморларнинг барчасига неврологик ва соматик статуслар, кўз тубини текшириш, қоннинг клиник ва биокимёвий таҳлиллари, бош мия биоэлектрик фаоллигининг динамикасини ўз ичига олувчи клиник, лаборатор ва ускунали текширувлар ўтказилган, шунингдек 60 нафар беморда (45 та кекса ва 15 нафар қари ёшлиларда) вальпроат кислотасининг зардоб концентрацияси МДС марказида (Тошкент ш.) текширилган. Олинган натижаларга статистик ишлов бериш ўртача арифметик кўрсаткичларни ҳисоблаш, уларнинг ўртача квадратик хатолигини ва тафовутлар ҳаққонийлигини Стъудент мезонини қўллаган ҳолда аниқлаш ёрдамида ўтказилган. Диаграммалар, жадваллар ва графикларга ишлов бериш, уларни тузиш персонал компьютерда Microsoft компанияси маҳсулоти «Excel» ва «Word» амалий дастурлари тўплами ёрдамида амалга оширилган.

Диссертациянинг учинчи боби **«Самарқанд вилоятида эпилепсия билан касалланган қария ва кекса ёшдаги беморлар эпидемиологияси»**да тадқиқот объекти (Самарқанд вилояти) ва предметига мувофиқ ҳолда вилоятдаги тегишли беморлар эпидемиологияси чуқур кўриб чиқлиб, унда касалликнинг бугунги ҳолати, тарқалиш даражаси, даврийлиги, ташхислаш ва даволаниш хусусиятлари ҳамда тегишли тиббий-неврологик тадбирлар самарадорлигига алоҳида аҳамият қаратилган.

Самарқанд вилояти буйича 14 та туманлардан эпилепсия касаллиги билан оғриган беморлар саралаб олиниб, демографик кўрсаткичлари кўриб чиқилган. Эпилепсияга учраган 220 нафар, шу жумладан қария ва кекса ёшдаги беморлар текширув натижалари услубий-амалий жиҳатдан таҳлил қилиниб, тегишли хулорсалар асослаб берилган. Сон жиҳатдан энг катта бўлган (55232 киши) Самарқанд шаҳри популяциясини (“популяция-1”) эпидемиологик текширувдан ўтказиш жараёнида ёши 14 ёшдан катта бўлган 260 нафар эпилепсияли бемор рўйхатга олинган. Эркаклар 150 нафарни (57,69%), аёллар 110 нафарни (42,31%) ташкил этган. Амбулатория типига даволаш-профилактика муассасасига эпилепсия бўйича қилинган мурожаатлар маълумотларига кўра 204 нафар бемор ($78,46 \pm 2,55\%$) аниқланган, улар орасида 122 нафари ($46,92 \pm 3,09\%$) шаҳар поликлиникаси неврологи кузатувида, 82 нафари ($31,54 \pm 2,88\%$) Республика руҳий-асаб диспансерида психиатр назоратида бўлган. Тиббий хужжатлар (амбулатория хариталари, касаллик тарихлари, шаҳар тез тиббий ёрдам станцияси чақирув хариталари) таҳлил қилинганда қўшимча равишда 52 нафар ($20,0 \pm 2,48\%$) бемор аниқланган. Уйма-уй юриб текширилганда эпилепсиядан азият

чекаётган 4 нафар киши ($1,54 \pm 0,76\%$) фаол тарзда аниқланган. «Популяция-2» текширувдан ўтказилганда (туманлардаги 24 214 кишидан иборат популяция) эпилепсия бўйича беморларнинг мурожаатларига кўра ҳисобга олиш ҳамда тиббий ҳужжатларни таҳлил қилиш услуби қўлланилган. Жами «популяция-2» да 114 нафар эпилепсияли бемор аниқланган бўлиб, уларнинг 61 нафарини эркаклар ($53,51\%$) ва 53 нафарини аёллар ($46,49\%$) ташкил этган. Яшаш манзили бўйича невролог назоратида 55 нафар ($48,25 \pm 4,68\%$) эпилепсияли пациентлар, шаҳар поликлиникаси ва руҳий-асаб диспансерида психиатр назоратида 42 нафар беморлар ($36,84 \pm 4,52\%$) кузатувда бўлишган. Тиббий ҳужжатлар таҳлил қилинганда кўшимча равишда 17 нафар ($14,91 \pm 3,34\%$) бемор аниқланиб, уларга эпилепсия ташҳиси невролог кўриги ҳулосасидан сўнг қўйилган. Мазкур популяцияда уч йил давомида (2008-2010 йй) эпилепсия билан касалланиш даражасини таҳлил қилиш натижасида кузатишнинг популяцияли усулида касалланиш кўрсаткичлари анамнез таҳлилидагига қараганда юқорироқ эканлиги кўрсатиб берилди. Беморларнинг бир қисми йиллар ўтгани сайин кўчиб кетиш, ўлим ёки айрим эпилепсия шакллариининг яхши якун топиши, ижтимоий стигматизация туфайли ўз хасталигини “ошқора қилиш”дан кўрқиб натижасида шифокорлар кузатуvidан “тушиб қолиши” эҳтимолдан ҳоли эмас. Текширилаётган популяцияда эпилепсиянинг ёшга ва жинсга боғлиқ тарқалишлари динамикаси барча ёш гуруҳларида эркакларнинг (ҳар 1000 та эркак аҳолига $5,55 \pm 0,9$) аёлларга нисбатан (ҳар 1000 та аёл аҳолига $4,85 \pm 0,82$) ($P > 0,05$) устунлик қилиши билан тавсифланади. Эркакларнинг эпилепсияга кўпроқ мойил бўлишларини биз жинсларнинг биоижтимоий тафовутлари ҳисобига этиологик омилларнинг таъсири билан изоҳлаймиз. Эпилепсиянинг ёшга боғлиқ тарқалганлигини таҳлил қилиш ўрта ёшлилар гуруҳларида эпилепсия билан зарарланишнинг аста-секин ошиб борганлигини (40-49 ёшлилар гуруҳида чўққисига етган) ва олтинчи ўн йилликдан бошлаб охиста пасайганлигини кўрсатди. Кейинчалик. еттинчи ўн йилликда кўрсаткичларнинг деярли икки баробарга тушиб кетиши қайд этилган ва 70 ёшдан катталарда эпилепсия билан касалланганлар қишлоқ популяциясида аниқланмаган. Бундай нисбат, эҳтимол, мазкур ҳудудда умр кўриш давомийлигининг пасайиши ҳамда юрак-қон томир ва онкологик хасталиклардан ўлимнинг юқорилиги оқибати бўлиши мумкин. 30-59 ёшдагиларда эпилепсия тарқалганлигининг ошиши унинг ўрта ва катта ёш гуруҳларида учрашининг юқорилигини кўрсатади, бу адабиёт маълумотларига мос келади. Аёллар орасида эркакларга нисбатан 30-59 ёшлилар гуруҳида эпилепсия тарқалганлигининг устунлик қилиши ўзига эътиборни жалб қилади, афтидан бу меҳнатга лаёқатли ёшдаги эркакларнинг шаҳарга иш излаб кетишлари туфайлидир. Еттинчи ўн йилликда аёлларнинг эпилепсия билан касалланишининг биров ортиши, бизнингча, эпилепсияга учраган эркакларнинг юқори леталлик кўрсаткичлари сабабли элиминацияланишига боғлиқ бўлса керак. 50 ёшдан ошгандан сўнг эркакларнинг умумий популяциядаги сони камая боради ва 70 ёшдан

катталарда улар аёлларга қараганда икки баробардан зиёдроқ озаяди. Леталлик 4,11% ни ташкил қилган. Самарқанд вилоятида эпилепсия билан касалланган беморларда ўлим даражаси умумий популяциядаги патологиялар туфайли бўлиб, эпилепсиядан ўлиш низоҳатда паст бўлган. Ўн йиллик давр ичида (2000-2010 йй.) «популяция-1» ва «популяция-2»да эпилепсия билан ўртача касалланиш даражасини баҳолаш шаҳарда касалланишнинг қишлоққа нисбатан бироз устунлик қилишини ($P>0,05$) кўрсатди, бу адабиёт маълумотлари билан ҳамоҳангдир, адабиётларда бундай ўзаро нисбат эпилепсиянинг этиологиясига техноген омилларнинг таъсир кўрсатиши оқибати эканлиги изоҳланади. Самарқандда эпилепсия билан йиллик ўртача касалланиш ўн йил ичида (2000-2010 йй) эркаклар ва аёллар популяциясида катта ёшлилар гуруҳида йилига ҳисобланганда 100000 аҳолига 22,63 ҳолатни ташкил этган. Самарқанд вилояти туманларининг қишлоқ популяциясида йилига ҳар 100000 аҳолига 20,62 ҳолат қайд этилган, бу дунёнинг бошқа минтақаларидаги эпилепсия билан касалланиш даражасига мос келади. Шундай қилиб, эркаклар орасида эпилепсия билан касалланиш шаҳар ва қишлоқ популяцияларида аёллардагига қараганда юқори бўлиб, мос равишда шаҳарда ҳар 100000 аҳолига йилига 31,15 ва 15,73 ҳолатни ва туманларда ҳар 100000 аҳолига йилига 27,75 ва 13,85 ҳолатни ташкил этган (1-жадвал).

Шаҳар популяциясида эпилепсиянинг тарқалганлиги 1000 аҳолига 4,71 ҳолатни, туманлар популяциясида 1000 аҳолига 5,19 ҳолатни ташкил қилган, бу унинг дунёдаги ўртача даражасига яқинлашади. Эркаклар популяциясида эпилепсиянинг тарқалганлиги шаҳарда ҳам, қишлоқда ҳам аёлларникига қараганда юқорироқ бўлиб, мос равишда шаҳарда 1000 аҳолига 6,07 ва 3,61 ҳолатни, туманларда эса 1000 аҳолига 5,55 ва 4,85 ҳолатни ташкил қилган бўлсада, аммо жинсга боғлиқ ҳаққоний фарқлар фақат шаҳар популяциясидагина аниқланган.

1-жадвал

**«Популяция-1» ва «популяция-2»да ўртача касалланиш
даражаси тўғрисида маълумот (2000-2010 йй.)**

Жинс	Жинс бўйича ўртача стандартлаштирилган касалланиш (муайян жинсга оид 100 000 аҳоли учун)	
	«популяция-1»	«популяция-2»
Эркаклар	31,15±3,22	27,75±5,26
Аёллар	15,73±2,18***	13,85±3,09*
Иккала жинсдагилар	22,63±6,40	20,62±10,49

Изоҳ: * - эркаклар ва аёллар кўрсаткичлари орасидаги аҳамиятли фарқлар (*- $P<0,05$)
(*** - $P<0,001$)

Диссертациянинг тўртинчи боби «Эпилепсия касаллигининг этиопатогенетик ва диагностик омиллари»да эпилепсия касаллиги

этиопатогенези ва диагностикасини ўрганишда ҳозирги замон талабларига мос ҳолда нейровизуализация усуллари (МРТ, УЗДГ, ЭЭГ), ижтимоий-генетик ва бошқа соматик касалликлар сабабли келиб чиқиши мумкин бўлган омиллари таҳлил қилиниб, тегишли тавсиялар асослаб берилган.

Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, қария ва кекса ёшдаги беморларда эпилепсияларнинг энг кўп учровчи этиологик омиллари бош мия қон томирлари касалликлари (85,74% беморларда), СМИ-сурункали мия ишемияси (57,14%), КМШ – калла-мия шикастлари (10%), бош миянинг операция қилинган ўсмалари (4,7%) ва ичкиликбозлик (1,42%), ёшларда эса эпилепсиянинг этиологик омили КМШ (47,5%) бўлиб чиққан.

Қария ва кекса ёшдаги 140 та беморларни комплекс текширувдан ўтказиш натижасида эпилепсия билан касалланган кексаларда клиник хуружларнинг асосий типлари аниқланган. Эпилепсияли беморларда тутқаноқ хуружларининг етакчи тури парциал тип (88,3%) бўлиб, унинг структурасида комплекс талвасалар устунлик (65,4%) қилади. Қария ва кекса ёшдаги беморлар учун генерализацияланган хуружларнинг талвасасиз шакллариининг учрамаслиги хос бўлса, айти чўғда ёш беморларда идиопатик ёки криптоген эпилепсиялар, миянинг перинатал ишемик-гипоксик зарарланишлари энг кўп учраган.

Текширилган кекса ёшдаги эпилепсия билан касалланган беморлар клиник манзарасининг хусусиятларидан бири кексалардаги полиморф хуружларнинг юқори учраш тезлигида намоён бўлишидир, улар турли пароксизм ҳолатларини ўзларида мужассам қиладилар, айти вақтда ёш беморларда эса кўпинча бир турдаги хуружлар учраган. Биз кекса ёшда хуружлар кўпайиш сони ортганлигини кўрсатдик. Қария ва кекса ёшда эпилепсия кечишининг бу тарзда ёмонлашиши қариётган” эпилепсияда мониторинг ўтказиш зарурлигини кўрсатади. Хуружларнинг тез-тез такрорланиши турли соматик ва томир касалликларининг қайталаниши, алкоғолли интоксикация, КМШ ҳамда руҳий шикастларга боғлиқ бўлган.

Текширувдан ўтказилган кекса беморларда касалликнинг кечиш даражасини баҳолаш асносида қайд этиш мумкинки, анамнез маълумотларига кўра эпилепсия кечишининг енгил ва ўрта даражалари кекса ёшли беморларда ёшлардагига қараганда кўпроқ кузатилган.

ЭЭГни таҳлил қилиш жараёнида кекса ёшли эпилепсияли беморларда миянинг биоэлектрик фаоллиги (БЭФ) кўрсаткичлари таққослов гуруҳидаги беморларнинг ЭЭГ текширишлари натижалари билан солиштирилган.

Олинган натижаларнинг кўрсатишича, текширилган барча кекса ёшли беморларда бош мия БЭФнинг бузилиши қайд этилган, бироқ бузилишлар даражаси ва характери ҳам неврологик бузилишларнинг оғирлиги ва ўчоқнинг локализацияси, ҳам эпилепсия кечишининг оғирлик даражаси ва эпилепсия хуружининг тури (иккиламчи генерализациянинг мавжудлиги ёки йўқлиги) билан белгиланган.

Кексалар гуруҳида оғир даражали кечиши ёшлардагига нисбатан камроқ қайд этилган (эпилепсиянинг енгил даражали кечиши 21,4% кексалар ва 10%

ёш беморларда, ўртача даражаси – мос тарзда 41,4% ва 32,5%, оғир кечиши 37,1% ва 57,5% беморларда учраган) (2-жадвал).

2-жадвал

Кекса ва ёш беморларда эпилепсия кечишининг оғирлик даражасини таққослаш

Эпилепсия кечишининг оғирлик даражаси	Кексалар		Ёшлар	
	п	%	п	%
Енгил	30	21,4*	8	10,0
Ўртача оғир	58	41,4	26	32,5
Оғир	52	37,1	46	57,5
Жами	140	100,0	80	100,0

Изоҳ: * - фарқлар ёшлар гуруҳи кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятли (* - $P < 0,05$)

Чунончи, бош мия БЭФ диффуз ўзгаришларининг ифодаланганлигини текширганимизда кекса ёшли беморларнинг 9 нафарида (7,4%) альфа-ритмнинг частота бўйича енгил дезорганизацияси, альфа-ритмнинг етарлича модуляцияланмаслиги ёки модуляциянинг бўлмаслиги кўринишидаги енгил ўзгаришларни, БЭФнинг ифодаланган ўзгаришларини 76 нафар (62,3%) беморда, қўпол ўзгаришларини 37 нафар (30,3%) кекса ёшли беморларда аниқладик. Бинобарин, кекса ёшлилар гуруҳида БЭФнинг қўпол ўзгаришлари таққослов гуруҳидагига қараганда кўпроқ қайд этилган.

Таъкидлаш жоизки, олиб борилган эпилепсияга қарши даволаш натижасида БЭФнинг енгил ўзгаришлари кекса ёшдаги эпилепсияли беморларнинг фақат 31 тасида (25,4%), ўртачаси – 75 (61,4%) беморда, қўпол БЭФ ўзгаришлари 16 (13,1%) беморда қайд этилган.

Кекса ёшдаги эпилепсияли 44 нафар (45,4%) беморларда доминант ритмнинг локал секинлашуви ҳамда тета- ва дельта-диапазонда секин фаоллашувнинг пайдо бўлиши билан ифодаланувчи СТФ фокуси қайд этилган. Таққослов гуруҳида (ёш пациентларда) бу каби фокал СТФ бор-йўғи 16 (26,7%) беморларда кузатилган. Қайд этиш жоизки, фокал СТФдан фарқли ўлароқ, фокал пароксизмал фаоллик (ФПФ), фокал СТФ ва ФПФнинг бирга кўшилиб келганидаги каби (31,7% ёшлардагига нисбатан 29,9% кексаларда), кексалар гуруҳида ёшлар гуруҳидагига (25 нафар (41,7%) беморлар) қараганда камроқ – 24 нафар (24,7%) беморларда кузатилган.

БЭФнинг фокал ўзгаришларига фокал секин-тўлқинли ва фокал пароксизмал фаоллик киради. 3-жадвалда кекса ёшли беморларда ва таққослов гуруҳидаги беморларда ЭЭГда аниқланган фокал ўзгаришларнинг умумлаштирилган тавсифи келтирилган.

3-жадвалдан кўриниб турганидек, БЭФнинг фокал ўзгаришлари 140 нафар кекса беморларнинг 97 тасида (69,3%) ва таққослов гуруҳидаги беморларнинг (ёш пациентлар) 60 тасида (75%) аниқланган. Демак, фокал

Ўзгаришлар 43 нафар (30,7%) кекса ва 10 нафар (25%) ёш беморларда кузатилмаган.

3-жадвал

**Кекса ёшли беморларда ва нисбатан ёшроқ пациентларда
ЭЭГдаги фокал ўзгаришлар тавсифи**

ЭЭГдаги фокал ўзгаришлар	Кексалар		Ёшлар	
	n=140	%*	n=80	%*
Фокал секин-тўлқинли фаоллик (СТФ)	44	45,4*	16	26,7
Фокал пароксизмал фаоллик (ФПФ)	24	24,7*	25	41,7
Фокал СТФ + ФПФ	29	29,9	19	31,7
Жами	97	100	60	100

Изох: * - % фокал ўзгаришлари бўлган беморларнинг умумий сонига ҳисобланган (n=97 ва n=60); * - фарқлар ёшлар гуруҳи кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятли (* - P<0,05)

Кекса ёшдаги эпилепсияли 44 нафар (45,4%) беморларда доминант ритмнинг локал секинлашуви ҳамда тета- ва дельта-диапазонда секин фаоллашувнинг пайдо бўлиши билан ифодаланувчи СТФ фокуси қайд этилган. Таққослов гуруҳида (ёш пациентларда) бу каби фокал СТФ бор-йўғи 16 (26,7%) беморларда кузатилган. Қайд этиш жоизки, фокал СТФдан фарқли ўлароқ, фокал пароксизмал фаоллик (ФПФ), фокал СТФ ва ФПФнинг бирга кўшилиб келганидаги каби (31,7% ёшлардагига нисбатан 29,9% кексаларда), кексалар гуруҳида ёшлар гуруҳидагига (25 нафар (41,7%) беморлар) қараганда камроқ – 24 нафар (24,7%) беморларда кузатилган.

Кекса ёшдаги эпилепсияли беморларда биоэлектрик фаолликнинг куйидаги жиҳатлари аниқланган:

барча уланмалар бўйлаб диффуз тарзда, ёки асосан тепа-чакка-энса уланишларида билатерал синхрон тарзда қайд этилувчи, амплитудаси 50 мкВ дан ошмайдиган тета- ва дельта-диапазон патологик феноменларининг мавжудлиги;

патологик феноменлар пароксизмал тузилишининг йўқлиги;

асосан тепа-чакка уланишларида билатерал синхрон тарзда қайд этилувчи паст амплитудали ўткир тўлқинларнинг мавжудлиги;

ЭЭГда, бирламчи ёки иккиламчи генерализацияланган талвасалардан катъий назар, ўчоқли ўзгаришларнинг бўлмаслиги.

Биз кекса ва навқирон ёшдаги эпилепсияли беморларда нейровизуализация (МРТ) маълумотларини таққослаб кўрдик.

Бош миyanинг ўчоқли ва диффуз зарарланишларининг бирга кўшилиб келиши ёшлар гуруҳидагига (25,9%) нисбатан кекса беморлар гуруҳида биров кўпроқ (33,8%) учраган, якка ҳолдаги ўчоқли зарарланиши эса ёш пациентлар гуруҳида (55,6% ҳолларда) кексалардагига (8,8%) қараганда анча кўпроқ қайд этилган.

Эпилепсияга учраган кекса ёшли беморларда нейровизуализация маълумотларига кўра ўзгаришлар асосан субарахноидал ёриқларнинг асимметрик кенгайиши билан бирга церебрал атрофия ва аралаш гидроцефалия кўринишида намоён бўлган, бу эса бошқа тадқиқот-чиларнинг кечки эпилепсияга оид маълумотларига мос келади. Ликвор ўтказувчи йўлларнинг ҳолати текшириб кўрилганда аниқландики, ички гид-роцефалия таққослов гуруҳига қараганда кўпроқ кекса беморлар гуруҳида аниқланган (мос равишда 30,7% ва 54,8%), шу билан бирга тотал гидроцефалия эса таққослов гуруҳида энг кўп (кексалар гуруҳида 11% ва таққослов гуруҳида 23%) учраган. Қайд этиш жоизки, таққослов гуруҳида ярим шарлар пўстлоғининг локал атрофияси ишонарли тарзда кўпроқ учраган.

Нейровизуализация маълумотларига кўра, ўчоқнинг пўстлоқда ва пўстлоқ остида жойлашишлари нисбатини таҳлил қилиб, биз кекса беморлар гуруҳида пўстлоқдаги ўчоқлар (67,9%) ёш беморлар гуруҳига нисбатан (45%) кўпроқ учрашини ва ўчоқнинг пўстлоқ остида жойлашиши ёш беморлар гуруҳида (45%) кекса беморларга (20,8%) нисбатан кўп учрашини аниқладик. Гуруҳлар орасидаги ҳаққоний тафовутлар ўчоқлар сонининг кўплиги бўйича аниқланган. Чунончи, кекса пациентлар гуруҳида кўп сонли ўчоқлар 17 (32,1%) беморда, таққослов гуруҳида эса фақат 1 (5%) беморда учраган ($p < 0,05$). Пўстлоқ қисмига ўтмаган якка ўчоқ кўпроқ таққослов гуруҳидаги беморларда топилган.

Шундай қилиб, қария ва кекса ёшдаги эпилепсияли беморларда умуман МРТ маълумотларига тавсиф бера туриб, эпилепсияли қария ва кекса беморлар гуруҳида, ёш беморлар гуруҳидагига нисбатан диффуз ўзгаришлар, гидроцефалия ва бир нечта бўлақларнинг жалб этилиши билан кечувчи ўчоқли зарарланишлар устунлик қилиши ҳақида сўз юритиш мумкин.

Қария ва кексалар гуруҳида кўп сонли церебрал ўчоқларнинг навқирон ёшдаги эпилепсияли беморлар гуруҳидаги 5 нафар (25,0%) беморларга нисбатан юқори учраш тезлиги (32 (60,4%) беморда) ва таққослов гуруҳида устунлик қилувчи (мос равишда 17,0% ва 45,0%) чакка бўлагидаги ўчоқли зарарланишлар ўзига эътиборни жалб қилади.

Олинган натижалар эпилепсия хуружлари такрорланиши тезлашганда томирлар қайишқоқ-эластик хусусиятларининг пасайиши ва веноз қон айланиши бузилиши ифодаланганлик даражасининг ошишидан далолат беради.

Церебрал гемодинамика кўрсаткичларининг ўзгариши хуружлар учраш тезлиги билан ўзаро боғлиқ бўлиб, хуружлар учраш тезлиги кўпайганда артериал церебрал қон оқими тезлигининг пасайиши, пульсация индекси кўрсаткич-ларининг ҳамда веноз қон оқими чизиқли систолик тезлигининг ошишидан иборат.

Асосий ва назорат гуруҳларига мансуб беморларда магистрал церебрал артериялардаги ҚОЎЧТ (қон оқимининг ўртача чизиқли тезлиги) текширилганда 4-жадвалда келтирилган маълумотлар олинган.

**Асосий ва назорат гуруҳларидаги эпилепсияли беморларда
қон оқимининг ўртача чизиқли тезлиги (см/с)**

Қон томир	Асосий гуруҳ			Назорат гуруҳи
	Хуружлар частотаси			
	Кам	Ўртача	Кўп	
Умумий уйқу артерияси	34,6±3,3*	31,4±2,5**	27,2±2,8***	43,3±2,7
Ички уйқу артерияси	30,3±2,4**	27,1±2,2***	24,8±2,6***	42,3±2,8
Бош мия олд артерияси	30,4±2,8	26,9±2,4*	23,8±2,7**	36,4±3,4
Бош мия ўрта артерияси	27,8±2,5	25,4±3,2	23,6±2,2*	33,2±3,7
Бош мия орқа артерияси	30,1±2,4	28,3±2,3*	23,4±2,3***	35,6±2,4
Умуртқа артерияси	27,1±3,2	24,7±3,3*	22,3±2,6**	34,7±3,7

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$).

Диссертациянинг бешинчи боби «**Эпилепсия касаллигини даволаш тактикасини оптималлаштириш**»да анамнезни пухталаб йиғиш, клиник, нейрофизиологик ва нейровизуализация маълумотларини мониторинглаш, шунингдек плазмоконцентрацияга асосланган ҳолда индивидуал тарзда дозалаш кекса беморларда тутқаноқ хуружларини назорат қилишни анча яхшилаш, ножўя таъсирларнинг учрашини камайтириш ёки умуман олдини олишини курсатилиб берилган.

Даволашнинг ўртача давомийлиги 5,92 йилни ташкил этган, бунда эпилепсиянинг ўртача давом этиши 10,97 йил бўлган. Узоқ муддатли эпилепсия анамнезига эга беморлардаги талвасага қарши терапиянинг сифати таҳлил қилинганда кекса ёшли 50 нафар беморлардан фақат 23 таси (46%) биринчи танлов навбати препарати (вальпроат) билан, адекват дозада ва мос дозалаш схемасида ўтказилувчи монотерапияда бўлганликлари аниқланган. Беморларнинг 3 нафарида бошланғич талвасага қарши терапия сифатида иккинчи ва учинчи танлов навбати препаратлари (гексамидин, клоназепам ва бош-қалар) қўлланилган. 10 нафар бемор монотерапия сифатида барбитуратлар (фенобарбитал ёки бензонал) қабул қилган. Кекса беморларнинг 17 нафарида вальпроатнинг (ярим чиқарилиш даври қисқа бўлган препарат) кунлик дозаси 1-2 қабулга тақсимланган, чунончи 4 нафар бемор КБЗни етарли бўлмаган суткалик дозаларда –100 ёки 200 мг дан кунига бир маҳал қабул қилган. Самарқанд вилоятида эпилепсияни даволаш халқаро стандартлардан эпилепсияга қарши замонавий танлов препаратларини қабул қилиш частотасининг пастлиги (20% дан кам), ва пировардида, самарадорлигининг камлиги билан ажралиб туради. ЭҚП билан даволашнинг таҳлили вальпроатлар салмоғининг 1,37±1,36 дан 7,14±3,08% гача, карбамазепиннинг - 9,59±3,45% дан 14,29±4,18% гача кўтарилганлигини кўрсатди. Терапевтик резистентлик 48,53±6,06% дан

31,82±5,73% гача камайган. Бу каби кўрсаткичлар даволаш характерининг секин аста яхшиланганлигидан далолат беради.

Кекса ёшли эпилепсияли беморларда, замонавий терапия концепциясига номуносиб ва мос келмайдиган ўринлар мавжудлиги боис, биз вальпроат кислотаси зардоб концентрациясини текширувдан ўтказдик.

Кекса ёшли беморларда қўлланилаётган вальпроатлар зардоб концентрациясининг ўртача кўрсаткичлари уларнинг максимал йўл қўйиладиган зардоб концентрацияси кўрсаткичларидан ошиб кетган. Ёш ўтиши билан препаратнинг қондаги концентрациясининг ошишга мойиллиги қайд этилган. Чамаси, кекса беморларда текширилаётган АЭПлар ножўя таъсирларининг юқори частотасини ҳамда ёш ўтиши билан ножўя реакциялар ривожланиш частотасининг ошишини шу билан изоҳлаш мумкин (5-жадвал).

5-жадвал

Узоқ муддатли кечишида (3 ойдан зиёд) вальпроат кислотасини қабул қилган беморларда самарали зардоб концентрация

Ёш оралиғи	Беморлар сони	АЭПнинг ўртача плазмоконцентрацияси (50-100 мг/л)	
		вальпроат кислотаси	
		беморларда даволашдан олдинги зардоб концентрация (дозаси оширилгандан сўнг)	даволашдан кейинги зардоб концентрация (тўғри схемада)
60-75	45	144,6	108,4
75 ва ундан катта	15	160,8	116,7

60-75 ёшлилар гуруҳида вальпроат кислотасининг зардоб концентрацияси меъёрдан ўртача 23% га ортиқ бўлган, бу йўл қўйилиши мумкин бўлган зардоб концентрациядан 24,6 мг/л кўпроқни ташкил қилган.

75 яшардан каттароқ ёшлилар гуруҳида вальпроатнинг ўртача концентрацияси йўл қўйилиши мумкин бўлганидан ўртача 34% га, яъни ўртача 40,8 мг/л га юқорироқ бўлган. Олинган зардоб концентрация натижаларига асосланиб текширилаётган вальпроат кислотасининг кунлик дозалари 60-75 ёшдаги беморларда ўртача 20% га ва 75 ёшдан катта беморларда 35% га камайтирилган. Вальпроат кислотаси 60 дан 75 ёшгача бўлган беморлар гуруҳида 12 мг/кг/сут дозада, 75 ёшдан катта беморларда 9,75 мг/кг/сут дозада тайинланган. Кекса ёшдаги беморларда АЭП суткалик дозасини коррекциялаш талвасага қарши терапиянинг самарадорлигига таъсир кўрсатмаган. Эпилепсияли кекса ёшдаги беморларда АЭП дозасини мутаносиб тарзда пасайтирилганда талвасага қарши терапия асоратларининг учраш тезлиги камайган.

Олинган натижалар дозаларни индивидуал тарзда танлаш зарурлигини кўрсатди ҳамда ушбу махсус беморлар гуруҳида эпилепсияни даволашни

оптималлаштириш имконини берди. Олиб борилган тадқиқот натижаларига асосланиб хулоса қилиш мумкинки, анамнезни пухталаб йиғиш, клиник, нейрофизиологик ва нейровизуализация маълумотларини мониторинглаш, шунингдек плазмоконцентрацияга асосланган ҳолда индивидуал тарзда дозалаш кекса беморларда тутқаноқ хуружларини назорат қилишни анча яхшилаш, ножўя таъсирларнинг учрашини камайтириш ёки умуман олдини олиш имконини беради.

Ўн йиллик давр (2000-2010 йй) бўйича «популяция-1» (шаҳар) ва «популяция-2» да (туманлар) эпилепсия билан ўртача касалланиш баҳоланганда шаҳарда қишлоққа нисбатан касалланишнинг биров устунлик қилганлиги аниқланган ($P>0,05$), бу адабиёт маълумотларига мос келади, яъни адабиётларда бундай нисбат эпилепсиянинг этиологиясига техноген омилларнинг таъсири билан изоҳланади. Йилига эпилепсия билан касалланиш ўн йил (2000-2010 йй.) мобайнида 14 ва ундан катта ёшдаги эркак ва аёллар популяциясида Самарқандда ҳар 100000 аҳолига йилига 22,63 ҳолатни, Самарқанд вилояти туманларининг қишлоқ популяциясида 100000 аҳолига 20,62 ҳолатни ташкил этган бўлиб, бу дунёнинг бошқа ҳудудларидаги эпилепсия билан касалланиш ҳолатига ўхшаш. Шундай қилиб, шаҳар ва қишлоқ популяцияларида эпилепсия билан касалланиш эркакларда аёллардагига қараганда юқорироқ, яъни шаҳарда йилига 100000 аҳолига мос равишда 31,15 ва 15,73 ҳолатни, туманларда эса йилига 100000 аҳолига мос равишда 27,75 ва 13,85 ҳолатни ташкил этган. Шаҳар популяциясида эпилепсиянинг тарқалганлиги 1000 та аҳолига 4,71 ҳолатни, туманлар по-пуляциясида 1000 та аҳолига 5,19 ҳолатни ташкил этган, бу унинг жаҳон миқёсидаги даражасига мос келади. Эркаклар популяциясида эпилепсиянинг шаҳарда ҳам, қишлоқда ҳам тарқалганлиги аёллардагига қараганда юқорироқ бўлиб, шаҳарда 1000 аҳолига мос равишда 6,07 ва 3,61 ҳолатни, туманларда эса 1000 аҳолига 5,55 ва 4,85 ҳолатни ташкил қилган бўлсада, бироқ жинсга боғлиқ ҳаққоний тафовутлар фақат шаҳар популяциясидагина аниқланган. Самарқанд вилоятида эпилепсияни даволаш халқаро стандартлардан замонавий эпилепсияга қарши танлов препаратларининг қўлланиш частотасининг пастлиги (20% дан кам) ва бинобарин, кам самарадорлиги билан ажралиб туради.

Кекса ёшдаги 140 нафар беморларни комплекс текшириш натижасида кексаларда эпилепсиянинг клиник хусусиятлари аниқланган.

Кекса ёшдаги эпилепсияли беморларда тутқаноқ хуружларининг етакчи тури парциал тип (88,3%) бўлиб, унинг таркибида комплекс талвасалар (65,4%) устунлик қилади. Кекса беморлар учун генерализацияланган хуружларнинг талвасасиз шакллари хосдир. Кексалардаги эпилепсиянинг ўзига хос клиник хусусиятлари мавжуд: уларда симптоматик эпилепсия устунлик қилади (89,3%), унинг энг кўп учровчи омили цереброваскуляр касалликлар (85,74%) бўлиб, булар аксарият ҳолатларда (57,14%) бош миянинг сурункали ишемияси, кам ҳолатларда мия инсульти (28,6%) кўринишида (кўпинча такрорий) намоён бўлади.

Кекса ёшдаги беморларнинг аксарият кўпчилигида (58,4%) тутқанок хуружларининг ўртамиёна частотаси қайд этилади. Эпилепсияли кекса ёшдаги беморлар учун эс-хушнинг оҳиста тикланиши (60,7%), мавжуд неврологик симптоматика ифодаланганлик даражасининг кучайиши (84,3%), тизимли гемодинамиканинг яққол ўзгаришлари (5,6%) билан кечувчи асоратланган хуруждан кейинги давр (84,3%) хосдир. Кексаларда турли омиллар туфайли келиб чиққан симптоматик эпилепсиянинг клиникасини ўрганиш натижаларининг кўрсатишича, аниқланган клиник хусусиятлари кекса ёш учун хос бўлади.

Олинган ЭЭГ натижалари шуни кўрсатадики, текширилган кекса беморларнинг барчасида бош мия БЭФнинг бузилишлари мавжуд бўлган, бироқ бузилишларнинг даражаси ва характери неврологик бузилишларнинг оғирлиги ва ўчоқнинг жойлашган ўрни билан ҳам, эпилепсия кечишининг оғирлик даражаси ва тутқанок хуружининг тури (иккиламчи генерализациянинг мавжудлиги ёки йўқлиги) билан ҳам белгиланган.

Кекса ёшдаги эпилепсияли беморларда умуман МРТ маълумотларини тавсифлаган ҳолда, эпилепсияли кекса беморлар гуруҳида ёш пациентлар гуруҳига нисбатан диффуз ўзгаришлар, гидроцефалия ва бир нечта бўлақларнинг қамраб олиниши билан кечувчи ўчоқли зарарланишларнинг устунлик қилиши ҳақида сўз юритиш мумкин. Кексалар гуруҳида кўп сонли церебрал ўчоқлар катта частотада, яъни эпилепсияли ёш беморлар гуруҳидаги пациентларга (5 (25,0%)) нисбатан 32 (60,4%) беморларда учраши ва таққослов гуруҳида устунлик қилувчи чакка соҳасидаги ўчоқли зарарланишлар (мос равишда 17,0% ва 45,0%) эътиборни ўзига жалб қилади.

Ўтказилган тадқиқот натижалари мия гемодинамикасининг кўпроқ ифодаланган ўзгаришлари хуружлар тез-тез такрорланиб турувчи эпилепсияли кекса беморларда кузатилиши ҳақида хулоса яшаш имконини берди, булар цереброваскуляр касалликларнинг кечки босқичларида қайд этилади. Аниқланган ўзгаришлар атеросклеротик жараённинг хуружлардаги томирлар спазми билан қўшилиб келиши ҳисобланади.

Қўлланилаётган вальпроатлар зардоб концентрациясининг ўртача кўрсаткичлари уларнинг максимал меъёрий кўрсаткичларидан ошиб кетган. Афтидан, кекса беморлардаги текширилаётган АЭП ножўя таъсирларининг катта частота билан учраши ҳамда ёш ўтган сайин ножўя таъсирлар келиб чиқиш частотасининг ошишини шу билан изоҳлаш мумкин. Текширилаётган АЭПлар суткалик дозаси коррекциялангандан сўнг уларнинг плазмоконцентрацияси адабиёт маълумотларига мос тарзда мутаносиб терапевтик плазмоконцентрациялар доирасида бўлган, кекса ёшдаги эпилепсияли беморларда АЭП дозасининг адекват пасайтирилиши талвасага қарши терапия асоратларининг учрашини камайтирган ва унинг самарадорлигига таъсир ўтказмаган.

ХУЛОСА

1. Эпилепсияга учраган беморларнинг умумий популяциясида симптоматик шаклига эга бўлган кекса ёшдаги (60-75 яшар) кишилар 89,3% ни, парциал криптоген шакллари – 8,1% ни ва генерализацияланган идиопатик шаклига эга бўлганлари 2,7% ни ташкил этади.

2. Кекса ёшдаги беморларда кўпроқ бош мия томирлари касалликлари (85,7%, КМШ (10%)), бош миянинг операция қилинган ўсмалари (4,7%) ва алкоголизм (1,42%) эпилепсиянинг фон омиллари бўлиб хизмат қилади.

3. Кекса ёшдаги беморларда иккиламчи генерализацияланмаган мураккаб парциал хуружлар энг кўп (55%) кузатилади. Болаликдан ёки ёшлигидан буён эпилепсиядан азият чекувчи кекса беморларнинг 37,9% ида 55 ёшдан сўнг хуружлар частотасида динамика қайд этилмаган, хуружлар типларининг кўпайиши ёки трансформацияланиши 27,6% беморларда кузатилади.

4. Эпилепсияли кекса ёшдаги беморларда анча ёшроқ беморлар гуруҳидагига қараганда тутқанокнинг фаоллиги ҳаққоний камроқ ифодаланган. МРТ маълумотларига кўра ёш беморларда кузатилган нисбатан нормал кўрсаткичлардан фарқли ўлароқ, кекса ёшдаги эпилепсияли беморларда диффуз ўзгаришлар устунлик қилади.

5. Вальпроат зардоб концентрациясининг ёшга боғлиқ жиҳатлари аниқланган: катта ёшлиларда қон зардобиди вальпроат концентрациясининг самарадорлиги, ёш ва ўрта яшар шахслардагига нисбатан, юқорироқ бўлиб чиққан, бу кекса ёшдаги организмдан препаратнинг чиқариб юборилиш жараёнининг секинлашганлигидан далолат бериб, суткалик дозалаш қўлланилганда сергак бўлишни тақозо қилади.

6. Анамнез маълумотларидан шу нарса аниқландики, кекса ёшдаги беморларнинг ярмидан кўпроғида (56,4%) замонавий терапия концепциясига мос келмайдиган ноадекват ва номутаносиб даво муолажалари ўтказилган, шу жумладан антиконвульсантларни қабул қилишда етарли бўлмаган дозалар ва ноадекват формуладан фойдаланилган (24,8% беморларда), иккинчи ва учинчи танлов навбатига тааллуқли антиконвульсантлар асоссиз тайинланган (8,7% беморларда), дастлабки даво муолажалари сифатида политерапиядан фойдаланилган (4,03% беморларда).

7. ЭЭГ ва нейровизуализация маълумотлари ҳулосасига қараганда, текширилган кекса ёшдаги беморлар гуруҳларида касаллик келиб чиқишида икки баробар кўп икки томонлама манфаатдорлик кузатилди, чунки навқирон ва ўрта ёшдаги беморларда бу ҳолатда эпилептик жараённинг латерализацияланган шакллари устун туради.

8. Генерализацияланган талваса пароксизмлари ҳолатида, хуруждан кейинги симптоматика (сопор, қарахтлик, уйқучанлик) кекса ёшдаги беморларда ишончли тарзда устунлик қилган бўлса, ёш ва ўрта ёшдаги беморларда булар камроқ кузатилади.

9. Беморларда церебрал гемодинамика бузилишларининг ифодаланганлик частотасида салмоқли тафовутлар аниқланиб, булар асосий гуруҳдаги беморларда устунлик қилади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
16.07.2013.Тйb.19.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

АБДУЛЛАЕВА НАРГИЗА НУРМАМАТОВНА

**ЭПИЛЕПСИЯ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПАРОКСИЗМЫ В ПОЖИЛОМ
И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ
СТРУКТУРА И ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.13 – Неврология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент – 2016 год

**Тема докторской диссертации зарегистрирована под номером 30.09.2014/Б2014.3-4/Tib59
в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан**

Докторская диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Аннотация диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице Научного совета (www.tipme.uz) и Информационно-образовательном портале “Ziynet” по адресу www.ziynet.uz

Научный консультант:

Гафуров Бахтияр Гафурович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Табеева Гюзьяль Рафкатовна
Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Маджидова Ёкутхон Набиевна
доктор медицинских наук, профессор

Халимова Ханифа Мухсиновна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендияра

Защита диссертации состоится «___» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.19.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 100007, Узбекистан, г.Ташкент, ул.Паркент, 51. Тел./факс: (+99871) 2681744),
e-mail: info@tipme.uz)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована за № _____) (г.Ташкент, ул.Паркент, 51. Тел./факс: (+99871) 2681744).

Аннотация диссертации разослана «___» _____ 2016 года.
(протокол рассылки №от _____ 2016 года.).

Д.М.Сабиров

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Н.Н.Убайдуллаева

Исполняющий обязанности ученого секретаря
научного совета по присуждению учёной степени
доктора наук, к.м.н., доцент

Б.Г.Гафуров

Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению учёной
степени доктора наук, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и необходимость темы диссертации. Проведенные за последние 15 лет во многих странах эпидемиологические исследования показали, что риск возникновения эпилепсии в период времени от рождения до 20 лет приблизительно -1%. С 20 по 55 лет риск опять снижается, но возрастает после 55 лет. В возрасте 75 лет 3% людей из всей популяции подвержены риску эпилепсии и у 10% людей риск развития единичного приступа. В основном риск развития эпилепсии во всей популяции составляет 1% . В определенных группах этот риск выше. Риск развития эпилепсии у детей с задержкой умственного развития - 10%; у детей с детским церебральным параличом - 10%; у детей с сочетанной вышеописанной патологией -50%. «Заболеваемость эпилепсией значительно снижается у взрослых (приблизительно 25/100 000), но затем нарастает в зрелом возрасте; второй пик приходится на пожилой возраст.»¹¹. В мире в целях повышения эффективности лечения и диагностики эпилепсии в исследовательских работах, уделяют большое внимание проблемам лечения и этиопатогенетической структуры эпилепсии и эпилептического пароксизма у лиц пожилого и старческого возраста.

В Узбекистане в годы независимости в результате проведенных мероприятий в разработке программного обеспечения по улучшению качества системы здравоохранения, достигли положительных результатов в диагностике и эффективном лечении страдающих эпилепсией и тревожных и депрессивных расстройств, в том числе взрослых и детей.

Научно-исследовательские вопросы по лечению и этиопатогенетических структур эпилепсии и эпилептических пароксизмов в пожилом и старческом возрасте имеют к реализации из ряда важных задач глобального и регионального уровня. В составе этих задач в том числе с учетом региональных условий, необходимость определить свойства кровообращения в головном мозге у пожилых и старческих больных с эпилепсией, принимая во внимание факторы в патогенезе других заболеваний, повышение эффективности комплексной терапии у пациентов с эпилепсией, препараты вальпровой кислоты, карбамазепина и ламотриджина используются для повышения эффективности монотерапии и предотвращения его осложнений, разработать практические предложения, а также у пациентов с эпилепсией лекарства должны быть основаны на рекомендациях, основанных на характеристиках динамики концентрации сыворотки.

Настоящая научно-исследовательская работа соответствует выполнению задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан “О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28.11.2011 г. за ПП-№-1652 .

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий. Настоящая работа выполнена в соответствии с

¹¹ <http://www.scienceforum.ru/2014/452/2246>

приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан ГНТП-9 Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.

Ведутся научно-исследовательские работы по распространенности эпилепсии среди пожилых и старческих людей, для обнаружения клинико-диагностических свойств и оптимизация тактики лечения, в ведущих высших учебных заведениях и научно-исследовательских центрах, в том числе Европейской комиссии по эпилепсии (Epilepsy European Commission), Международная лига борьбы с эпилепсией (ILAE) и Международное бюро по эпилепсии (IBE) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Американский фонд Advil (Advil фонд, США), Неврологическое общество России (VONR), Институт нейрохирургических исследований имени Бурденко (НИЦИБ, РФ), Российский государственный медицинский университет (РГМУ, РФ) и Московский институт медико-социальной реабилитологии (ММСР, РФ).

Первые крупномасштабные исследования медико-социальных аспектов эпилепсии проводились в рамках многоцентрового проекта «Epilepsy, risk factors and insurance» («Эпилепсия, факторы риска и страхование»), организованного «Epilepsy European Commission» («Европейская комиссия по эпилепсии») в девяти европейских странах. Определение «Системы рассмотрения основного значения лечения, отказали помощи при эпилепсии в мировом масштабе» явилось результатом сотрудничества глобальной организации по борьбе с эпилепсией с Международной лигой по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy), Международному Бюро по эпилепсии (International Bureau for Epilepsy), Международной организации здравоохранения (WHO). Со стороны Международной лиги были даны достаточные сведения о характеристике судорог при эпилепсии, предлагаемых этапах методов электрофизиологических исследований, терапевтического контроля лекарственных средств, методов хирургического лечения и клинической психологии больных эпилепсией (НИЦИБ, РФ).

С точки зрения мировых проблем проводятся научные исследования по лечению и этиопатогенетическим структурам эпилепсии и эпилептических пароксизмов в пожилом и старческом возрасте, проводятся следующие научно-исследовательские работы : развитие и улучшение эффективных методов определения гормональных и иммунологических изменений ; упрощение процедуры индивидуального дозирования АЭП ; улучшение качества стандартов диагностики заболевания, профилактики и лечения ; определение приоритетных направлений социальных и экономических прав пациента.

Степень изученности проблемы. Несмотря на высокую изученность эпилепсии в пожилом возрасте распространенность и интенсивность в ряде стран остается на высоком уровне (Johnston et al. Expert Reviews Neurotherapeutics. 2010). Большинство работ посвящено различным аспектам

эпилептических приступов в остром периоде нарушений мозгового кровообращения или в постинсультном периоде (Гехт А. Б. и соавт 2010; Бурд Г. С.)¹².

К проблеме эпилепсии сосудистого генеза в разные годы обращались многие авторы (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001; Гехт А. Б., 2005; Гусев Е. И., Brodie M. J., Kwan P., 2005; Бурд Г. С., Бадалян О. Л., Чуканова А. С., 2008; и др.)¹³, подчеркивая тот факт, что эпилепсия сосудистого генеза включает в себя важнейшие проблемы нейрофизиологии, геронтологии и эпилептологии. Многие исследователи описывают парциальное (фокальное) начало приступов у больных пожилого возраста. Однако лишь немногие исследователи останавливаются на семиологических аспектах этих приступов, в основном, при постинсультной эпилепсии (Кураш О. Я., 2002; Crinberg L.T., Thal D. R., 2010)¹⁴ и их возможных отличиях от парциальных приступов у молодых больных (Leppik I. E., Birnbaum A. K., 2010)¹⁵. Вопросы лечения эпилепсии у пациентов пожилого возраста остаются противоречивыми среди экспертов (Литовченко Т.А., 2005; Дубенко А.Е., 2005)¹⁶ и в обычной клинической практике (Власов П. Н., Шахабасова З. С., Филатова Н. В., 2010)¹⁷. Имеется всего несколько работ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения антиконвульсантов у пациентов пожилого возраста (Rowan A. J., Ramsay R. E., Collins J. F. et al. 2005; Perucca E., Bercowitz D., Birnbaum A. et al. 2006)¹⁸. Одновременно с широким внедрением метода дозирования АЭП с применением усредненного терапевтического коридора концентраций, все чаще подвергается критике его догматическое использование. По мнению многих авторов, не существует терапевтических рамок, одинаковых для всех пациентов, с учетом индивидуальных реакций на прием АЭП (Desoky E. E. et al., 1999; Eadie M. J., 2001; Van Cott A. C., 2002)¹⁹.

¹² Гехт А. Б., Меликян Э. Г., Лебедева А. В. Эпилепсия у больных пожилого возраста: этиология, диагностика, лечение, качество жизни. Эпилепсия / Под общей редакцией Н. Г. Незнанова. - СПб., 2010. - С. 452-462

¹³ Brodie M.J., Kwan P. Epilepsy in elderly people // BMJ. - 2005, December. 3. – Vol. 331. – P. 1317-1322.

¹⁴ Кураш О.Я. Проспективное исследование больных ишемическим инсультом: анализ эпилептических припадков: автореф. дис. ... канд.мед.наук. – 2002. – 24 с.
Crinberg L.T., Thal D.S. Vascular pathology in aged human brain // Fcta Neuropatol. – 2010. – Vol.119. – P. 277-290.

¹⁵ Leppik I.E., Birnbaum A.K. Epilepsy in the elderly // Annals Of The New York Academy Of Sciences. – 2010. – Vol. 1184, №1. – P. 208-224.

¹⁶ Литовченко Т.А. Лечение эпилепсии у пожилых больных с сопутствующей соматической патологией // Практикующему неврологу. – 2005. - № 4. - С. 4.

¹⁷ Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. – 2010. - №7. – С. 220-221.

¹⁸ Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine // Neurology. - 2005. – Vol. 64, №11. – P. 1868-1873.

Perucca E. et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly // Epilepsy Res. - 2006. – Vol. 68 (suppl. 1) – P. 49-63.

¹⁹ Desoky E.E. et al. Spotlight on the continual applicability of routine plasma monitoring antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy //Pharmac. Res. - 1999. - Vol. 39, №4. P. 269-274.

Тем не менее, в литературе отсутствуют данные по индивидуальному дозированию и прогнозированию изменений концентрации АЭП у больных эпилепсией пожилого возраста с использованием методов популяционного математического моделирования. Несмотря на активное изучение эпилепсии позднего возраста, в настоящий момент нет единой концепции относительно возрастных аспектов течения эпилепсии, не разработаны четкие критерии фармакологического контроля антиэпилептической терапии, прогнозирования течения заболевания, особенностей развития тревожных и эмоционально-аффективных расстройств, изменений личности, стигматизации, нарушений социальной адаптации, которые в значительной степени снижают качество жизни пациентов пожилого возраста.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена в соответствии научно-исследовательским проектом 000643 Самаркандского Государственного Медицинского института по теме: «Эпилепсия и эпилептические пароксизмы в пожилом и старческом возрасте. Этиопатогенетическая структура и вопросы лечения».

Цель исследования - определение распространенности, клинικο-диагностические особенности и оптимизация тактики лечения эпилепсии в пожилом и в старческом возрасте.

В соответствии с поставленной целью решались следующие **задачи исследования:**

определение особенностей мозговой гемодинамики у пожилых больных эпилепсией;

изучение у пожилых больных эффективности комплексной противосудорожной терапии, с учетом патогенеза заболеваний, являющихся факторами развития эпилепсии;

изучение особенности динамики плазменной концентрации противосудорожных средств (на примере вальпроевой кислоты) у больных эпилепсией пожилого возраста;

изучение эффективности и осложнений противосудорожной монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, карбамазепином и ламотриждином у больных эпилепсией пожилого возраста.

Объект исследования - больные эпилепсией в пожилом возрасте Самаркандской области.

Предмет исследования - этиология, клиническое течение, биоэлектрическая активность и морфология головного мозга, эффективность и осложнения противосудорожной терапии, эффективность лечения при сочетании патогенетической и противосудорожной терапии, эпидемиология эпилепсии в Самаркандской области.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы следующие методы исследования: клинико-неврологическое обследование, ЭЭГ, УЗДГ, МРТ, определение концентрации АЭП с помощью физико-химических методов, терапевтической лекарственной мониторинг противосудорожной терапии. Эпидемиологические методы - метод сплошного статистического наблюдения, метод репрезентативной выборки, метод учёта случаев заболевания по обращаемости больных в территориальные лечебно-профилактические учреждения. Математическая обработка, построение диаграмм, таблиц и графиков производились на персональном ЭВМ совместном компьютере при помощи прикладных пакетов программ «Excel» и «Word» производства компании Microsoft.

Научная новизна результатов исследования состоит в следующем:

в целях повышения уровня качества, уточнены этиопатогенетическая структура и выявлены клинико-нейрофизиологические особенности эпилепсии у больных пожилого и старческого возраста в сравнении с больными молодого возраста;

обоснованы возрастные особенности развития эпилепсии у пациентов пожилого и старческого возраста;

на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга обоснованы статистически достоверные различия фармакодинамики антиконвульсантов последнего поколения у пациентов пожилого и молодого возраста;

впервые проанализированы связь течения эпилепсии в пожилом и старческом возрасте с сопутствующей соматической патологией (сердечно-сосудистая недостаточность, бронхолегочная патология и др.);

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана эффективность использования плазмоконцентрации АЭП для совершенствования лечения эпилепсии у пожилых, профилактика осложнений эпилептических приступов и рекомендации для широкого использования в неврологии;

обосновано целесообразное применение АЭП с индивидуальным подходом у больных эпилепсией пожилого и старческого возраста, так как этот контингент больных имеет большое количество дополнительных неблагоприятных факторов;

у больных эпилепсией пожилого и старческого возраста изменение дозировки, назначение изменений концентрации антиконвульсантов и индивидуальная дозировка, доказали эффективность метода математического моделирования.

Достоверность результатов исследования. На каждого больного эпилепсией заполнялась формализованная карта – анкета. В анкете отражались возраст, пол, национальность, социальный статус, клинические признаки эпилепсии (характер приступов в дебюте и на момент обследования, возраст дебюта, тип течения, этиология), и др. Диагноз эпилепсии устанавливается при наличии повторных неспровоцированных

эпилептических приступов. При диагностике эпилепсии использовались документально подтвержденные анамнестические сведения и клинико-лабораторные данные на момент обследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования являются теоретической базой для разработки подходов индивидуальной профилактики и лечения эпилепсии пожилого и старческого возраста.

На основании наших исследований выявлены этиопатогенетическая структура, клинические и нейрофизиологические особенности эпилепсии у пациентов пожилого и старческого возраста и возможные варианты трансформации клинических проявлений приступов у них, расширены современные представления об особенностях клинических проявлений эпилепсии, что способствует улучшению диагностики заболевания у этой возрастной категории больных. Полученные результаты по оптимизации лечения у больных эпилепсией пожилого возраста, основанные на этиопатогенетических и клинических особенностях эпилепсии и особенностях плазмоконтракции антиконвульсантов позволили адекватно корректировать лечение, сократить сроки подбора терапии и затраты на лечение заболевания у пожилых больных. Использование в неврологической практике полученных данных плазмоконтракции антиконвульсантов позволило индивидуализировать дозирование антиконвульсантов, снизить частоту и тяжесть побочных эффектов.

В Самаркандской области у больных эпилепсией в последний десятилетний период (2000-2010 гг.). В "популяции-1" и "популяции-2" средняя оценка заболеваемости эпилепсией показало относительно небольшое преимущество ($P > 0,05$) в деревнях, в соответствии с данными из литературы, в литературе, объясняется, что это соотношение этиологических антропогенных факторов эпилепсии. Применение методов популяционного моделирования повысит безопасность и эффективность терапии эпилепсии в этой категории больных. Разработанные в диссертации рекомендации используются в целях совершенствования учебных планов, при подготовке учебников, учебных и методологических пособий, а также преподавании актуальных проблем эпилептологии.

Внедрение результатов исследования. Полученные в диссертационном исследовании научные результаты внедрены в практику в следующих направлениях:

результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения неврологии клиники СамМИ, областной, городской больниц г. Самарканда, Самаркандском филиале РНЦЭМП;

определении количества антиконвульсантов в крови (плазмоконтракцию), способом выбора индивидуальной дозы препарата у пожилых и старческих больных эпилепсией частота приступов уменьшились у 30 процентов больных, у 35 процентов случаев наступила стойкая ремиссия (Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан №8Н-g29 от 16.12.2014 и №8Н10 от 27 10.15).

Апробация результатов исследования. Апробация работы проводилась на заседании кафедры неврологии СамМИ, на объединенном заседании кафедр неврологии, психиатрии, нейрохирургии СамМИ, III-международном инновационном симпозиуме «Современные аспекты практической неврологии» (Ялта, 2011 г.), конференции с международным участием «Нейрокогнитивные расстройства» (Ташкент, 2012), конференции с международным участием «Актуальные вопросы неврологии» (Ташкент, 2013); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» (Самарканд, 2014).

Опубликованность результатов работы. По теме диссертации опубликовано 22 научных трудов, из которых 9 статей в специализированных изданиях согласно перечня ВАК Узбекистана, 2 статьи в популярных научных журналах, 8 тезисов в материалах международных и республиканских научно-практических конференциях.

Структура и объем диссертации. Объем диссертации состоит из 198 страниц текста, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. В работе приведены 58 таблицы, 17 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** показана актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость. Представлены положения, выносимые на защиту. Кроме того, исследование направлено на цели, объект, предмет и методы исследования. В этой части показаны научная новизна и практические результаты, надежность результатов исследования, результаты научно-практической значимости результатов, полученных в ходе исследования, а также объявления о результатах научных исследований и информации о размере и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные взгляды на эпилепсию у пожилых, эпидемиология эпилепсии у пожилых больных, особенности фармакодинамики антиэпилептических препаратов в пожилом возрасте»** современный период изучения эпилепсии характеризуется разработкой экспериментальных моделей для исследования молекулярных основ и генетических факторов заболевания, диагностикой с помощью нейрофизиологических, лучевых и радиоактивных методов, активной фармакотерапией и развитием хирургических методов лечения заболевания.

Эпилепсия является распространенным заболеванием, показатель заболеваемости которой в различных странах колеблется от 11/100000 до 190/100000 населения. Несмотря на общее признание важности возрастного фактора в развитии эпилепсии, постановка этого вопроса и его разработка осуществляются недостаточно. В частности, малоизвестно, каким образом возраст влияет на клинические проявления эпилепсии.

Как показал анализ литературы, эволюция эпилептических синдромов и их возрастная трансформация - это совершенно новая проблема в эпилептологии.

По данным литературных авторов, диагностировать эпилепсию у пожилых больных труднее, чем у пациентов сравнительно более молодого возраста, что связано с рядом причин. Так, пожилые больные чаще имеют приступы, не замеченные окружающими, т.к. они чаще не работают и живут одни, менее социально активны (Tallis R. et al., 2002). Недостаточное осознание проблемы и понимание симптомов со стороны пожилого пациента, в связи, с чем больной не может аккуратно и точно сообщить о них врачу. В литературе отсутствуют данные по индивидуальному дозированию и прогнозированию изменений концентрации АЭП у больных эпилепсией пожилого возраста с использованием методов популяционного математического моделирования. Практически все работы по популяционному моделированию посвящены более молодому контингенту больных (Гусев Е.И. и соавт., 2000)²⁰.

Все вышеизложенное послужило основой для изучения особенностей фармакодинамики вальпроевой кислоты у больных пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами и проведения индивидуализации дозирования вальпроевой кислоты у пожилых на основе данных ТЛМ.

Во второй главе **«Методы исследования и методологические вопросы, а также материалы исследований и оценивания результатов тематического и методологического подхода»** к анализу эффективного использования имеющихся методов подробно обсуждаются вопросы и области усовершенствования. Кроме того, в этой главе ведутся исследования современных материалов, созданных на основе медицинских и статистических требований и объективности результатов оценки.

Исследования проводились в 2009-2015 гг. на базе отделения неврологии клиники СамМИ, отделения неотложной неврологии Самаркандского филиала РНЦЭМП, отделений неврологии Самаркандских городского и областного медицинских объединений.

Обследовано 220 больных эпилепсией. Больные были разделены на основную и контрольную группу. Основную группу составили 140 пожилых (62 мужчин и 78 женщин) больных эпилепсией (по классификации ВОЗ старше 60 лет). Пожилой возраст при обращении составили больные 60-75 лет, старческий возраст начала заболевания – 75-90 лет. Контрольную группу составили 80 больных (29 мужчин и 51 женщин) эпилепсией в молодом возрасте от 25 до 40 лет, средний возраст начала заболевания 44-60 лет. Всем больным проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования, включающее изучение неврологического и соматического статусов, глазного дна, клинического и биохимического анализов крови,

²⁰ Гусев Е. И. и соавт. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. - Санкт-Петербург, 2000. - 201 с.

мозговой динамики биоэлектрической активности головного мозга и исследовалась плазмоконцентрация вальпроевой кислоты у 60 больных (45 пожилых и 15 старческого возраста) в МДС центре (г.Ташкент). Статистическая обработка полученных результатов проводилась путем вычисления средних арифметических показателей, их среднеквадратичных ошибок и достоверности различий с использованием критерия Стьюдента. Математическая обработка, построение диаграмм, таблиц и графиков производились на персональном ЭВМ совместном компьютере при помощи прикладных пакетов программ «Exel» и «Word» производства компании Microsoft.

В третьей главе **«Результаты исследования и их обсуждение эпидемиология эпилепсии в Самаркандской области»** в научно-исследовательском центре (Самаркандская область), и пациентов в области в соответствии с предметом эпидемиологии ведется углубленный обзор текущего состояния заболевания, распространенности, частоты, диагностики и лечения, а также обращает особое внимание на эффективность медицинских и неврологических осложнений.

По области было отобраны пациенты с эпилепсией с 14 районов. Обследовано 220 больных эпилепсией, в том числе пожилого возраста. В ходе эпидемиологического обследования самой большой по численности популяции города Самарканда (55 232 человека), что составило «популяцию-1», всего в процессе исследования «популяции-1» было зарегистрировано 260 больных эпилепсией в возрасте старше 14-ти лет. Мужчин было 150 человек (57,69%), женщин - 110 (42,31%). По данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения амбулаторного типа по поводу эпилепсии было выявлено 204 больных ($78,46 \pm 2,55\%$), из них наблюдались у невролога городской поликлиники 122 ($46,92 \pm 3,09\%$), у психиатра в Республиканском психоневрологическом диспансере - 82 ($31,54 \pm 2,88\%$). При анализе медицинской документации (амбулаторных карт, историй болезни, карт вызова городской станции скорой медицинской помощи) дополнительно было выявлено 52 больных ($20,0 \pm 2,48\%$). В ходе подворных обходов было активно выявлено 4 человека ($1,54 \pm 0,76\%$), страдающих эпилепсией. При обследовании «популяции-2» (популяции районов численностью 24 214 человек) использовался учёт больных по обращаемости по поводу эпилепсии и метода анализа медицинской документации. Всего в «популяции-2» было выявлено 114 больных эпилепсией, из них 61 мужчин (53,51%) и 53 женщин (46,49%). У невролога по месту жительства наблюдались 55 пациентов с эпилепсией ($48,25 \pm 4,68\%$), у психиатра в городской поликлинике и психоневрологическом диспансере - 42 больных ($36,84 \pm 4,52\%$). При анализе медицинской документации дополнительно было выявлено 17 пациентов ($14,91 \pm 3,34\%$), диагноз эпилепсии которым был установлен после консультативного заключения невролога.

В результате анализа уровня заболеваемости эпилепсией в данной популяции за три года (2008-20010 г.г.) было показано, что при

популяционном методе наблюдения показатели заболеваемости выше, чем при анамнестическом анализе. Вероятно, часть больных с годами «выпадает» из поля зрения врачей в силу миграции больных, летальности, благоприятных исходов некоторых форм эпилепсии, нежелания «легализовать» свою болезнь из-за боязни социальной стигматизации больных эпилепсией.

Динамика распространённости эпилепсии в обследованной популяции в зависимости от возраста и пола характеризовалась преобладанием во всех возрастных группах мужчин ($5,55 \pm 0,9$ на 1000 мужского населения), чем среди женщин ($4,85 \pm 0,82$ на 1000 женского населения) ($P > 0,05$). Большую подверженность мужчин эпилепсии мы объясняем влиянием этиологических факторов, за счёт биосоциальных различий полов. Анализ распространённости эпилепсии в зависимости от возраста показал постепенное нарастание поражённости эпилепсией в средних возрастных группах с пиком в группе 40-49 лет и постепенным снижением с шестого десятилетия. Далее отмечается спад показателей почти в два раза на седьмом десятилетии, и уже с возраста старше 70 лет больных эпилепсией в сельской популяции не обнаружено. Такое соотношение, вероятно, обусловлено снижением продолжительности жизни в данном регионе и высокой смертностью от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Увеличение распространённости эпилепсии в возрасте 30-59 лет указывает на высокую частоту встречаемости эпилепсии в средних и старших возрастных группах, что сопоставимо с данными литературы. Обращает на себя внимание тот факт, что в возрастной группе 30-59 лет отмечается преобладание распространённости эпилепсии среди женщин в сравнении с мужчинами, что, вероятно, обусловлено миграцией мужчин трудоспособного возраста в город в поисках работы.

Незначительное преобладание поражённости эпилепсией женщин на седьмом десятилетии связано, на наш взгляд, с элиминацией мужчин, больных эпилепсией, из-за более высоких показателей летальности. Начиная с возраста старше 50 лет, численность мужчин в общей популяции начинает снижаться и в возрасте старше 70 лет их более чем в два раза меньше, чем женщин. Летальность составила 4,11%.

Смертность больных эпилепсией в Самаркандской области была обусловлена той же патологией, что и в общей популяции, а от эпилепсии была крайне низка. Оценка средней заболеваемости эпилепсией за десятилетний период (2000-2010 гг.) в «популяции-1» и «популяции-2» выявила незначительное преобладание заболеваемости в городе в сравнении с селом ($P > 0,05$), что согласуется с данными литературы, которые объясняют такое соотношение воздействием техногенных факторов на этиологию эпилепсии.

Распространённость эпилепсии в популяции города составила 4,71 случаев на 1000 населения, в популяции районов - 5,19 случаев на 1000 населения, что приближается к её среднему уровню в мире.

Распространённость эпилепсии в мужской популяции и города, и села была выше, чем в женской, составив соответственно 6,07 и 3,61 случаев на 1000 населения в городе и 5,55 и 4,85 случаев на 1000 населения в районах, но достоверные половые отличия выявлены только в городской популяции.

Средняя ежегодная заболеваемость эпилепсией за десять лет (2000-2010 гг.) в популяции мужчин и женщин в старшей возрастной группе в Самарканде составила 22,63 случаев на 100 000 населения в год. В сельской популяции районов Самаркандской области - 20,62 случаев на 100 000 населения в год, что сопоставимо с заболеваемостью эпилепсией в других регионах мира. Таким образом, заболеваемость эпилепсией в городской и сельской популяциях у мужчин была выше, чем у женщин, составив соответственно 31,15 и 15,73 случаев на 100 000 населения в год в городе и 27,75 и 13,85 случаев на 100 000 населения в год в районах (табл. 1)

Таблица 1

Средняя заболеваемость (за 2000-2010 гг.) в «популяции-1» и «популяции-2»

Пол	Средняя стандартизированная по полу заболеваемость (на 100 000 населения соответствующего пола)	
	«популяция-1»	«популяция-2»
Мужчины	31,15±3,22	27,75±5,26
Женщины	15,73±2,18	13,85±3,09
Оба пола	22,63±6,40*	20,62±10,49*

Примечание: * - различия относительно данных группы значимы (* - $P < 0,05$)

В четвертой главе **«Вопросы патогенеза диагностики»** изучены этиопатогенез и диагностика эпилептической болезни в соответствии с требованиями современного метода нейровизуализации МРТ УЗДГ ЭЭГ, анализированы социально- генетические и другие факторы, а также соматические заболевания, которые могут спровоцировать эпилепсию. Анализ полученных данных показал, что у больных пожилого возраста наиболее частыми этиологическими факторами эпилепсий являлись сосудистые заболевания головного мозга (85,74% больных), ХИМ (57,14%), ЧМТ (10%), оперированные опухоли головного мозга (4,7%) и алкоголизм (1,42%), у молодых этиологическими факторами эпилепсий являлись черепно-мозговые травмы (ЧМТ - 47,5%). В результате комплексного обследования 140 пациентов пожилого возраста, установлены основные типы клинических приступов у больных эпилепсией пожилых. Ведущим типом эпилептических приступов у больных эпилепсией пожилого возраста является парциальный (88,3%), в структуре которого преобладают

комплексные припадки (65,4%). Для пожилых больных характерно отсутствие бессудорожных форм генерализованных приступов, в то время как у молодых больных наиболее часто наблюдались идиопатические или криптогенные - эпилепсии, перинатальные ишемически - гипоксические поражения мозга.

Одной из особенностей клинической картины обследованных больных эпилепсией пожилого возраста являлась более высокая частота полиморфных приступов у пожилых, сочетающих в себе различные пароксизмальные состояния, в то время как у молодых пациентов приступы чаще были однотипными. Нами показано большее число учащений приступов в пожилом возрасте. Такое ухудшение течения эпилепсии в пожилом возрасте подчеркивает необходимость мониторинга при «стареющей» эпилепсии. Учащение приступов было связано с обострением различных соматических и сосудистых заболеваний, алкогольной интоксикацией, ЧМТ и с психогенной травмой.

Оценивая степень течения заболевания у обследованных пожилых больных, можно отметить, что, по данным анамнеза, легкая и средняя степень течения эпилепсии наблюдалась у пожилых пациентов чаще, чем у молодых.

Тяжелая степень течения в группе пожилых наблюдалась реже, чем у молодых (легкая степень тяжести течения эпилепсии имела место у 21,4% пожилых и у 10% молодых больных, средняя степень - у 41,4% и 32,5%, тяжелое течение эпилепсии - у 37,1% и 57,5% пациентов пожилого и молодого возраста соответственно) (табл. 2)

Таблица 2

Сравнение степени тяжести течения эпилепсии у пациентов пожилого и молодого возраста.

Степень тяжести течения эпилепсии	Пожилые		Молодые	
	п	%	п	%
Легкая	30	21,4*	8	10,0
Средней тяжести	58	41,4	26	32,5
Тяжелая	52	37,1**	46	57,5
ВСЕГО	140	100,0	80	100,0

Примечание: * - различия относительно данных группы «молодые» значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$)

В процессе анализа ЭЭГ показатели биоэлектрической активности (БЭА) мозга у больных эпилепсией пожилого возраста сопоставлялись с результатами ЭЭГ обследования больных в группе сравнения.

Полученные результаты показали, что у всех обследованных пожилых больных имели место нарушения БЭА головного мозга, однако степень и характер нарушений определялись как тяжестью неврологических нарушений и локализацией очага, так и степенью тяжести течения эпилепсии и типом эпилептического приступа (наличием или отсутствием вторичной генерализации).

Так, при исследовании выраженности диффузных изменений БЭА головного мозга нами были выявлены легкие изменения в виде легкой дезорганизации альфа-ритма по частоте, недостаточной модуляции или отсутствия модуляции альфа-ритма у 9 (7,4%) больных пожилого возраста, выраженные изменения БЭА - у 76 (62,3%) больных, грубые изменения - у 37 (30,3%) пожилых больных. В группе сравнения, легкие изменения БЭА были отмечены у 20 (29%) больных молодого возраста, умеренные - у 38 (55,1%) и выраженные изменения БЭА - у 4 (5,8%) больных. Таким образом, грубые изменения БЭА в группе пожилых были отмечены чаще, чем в группе сравнения.

Важно отметить, что в результате проведенного противозепилептического лечения, легкие изменения БЭА отмечались только у 31 (25,4%) больных эпилепсией пожилого возраста, умеренные - у 75 (61,4%) больных, грубые изменения БЭА - у 16 (13,1%) больных.

К фокальным изменениям БЭА относятся фокальная медленно-волновая активность и фокальная пароксизмальная активность. В таб. 3. представлена обобщенная характеристика фокальных изменений, выявленных на ЭЭГ у пациентов пожилого возраста и в группе сравнения.

Как видно из таблицы 3, фокальные изменения БЭА были выявлены у 97 (69,3%) из 140 пожилых больных и у 60 (75%) больных группы сравнения (пациентов молодого возраста). Таким образом, фокальные изменения отсутствовали у 43 (30,7%) пожилых и 10 (25%) молодых больных.

Таблица 3

Характеристика фокальных изменений на ЭЭГ у пациентов пожилого возраста и у сравнительно молодых пациентов.

Фокальные изменения на ЭЭГ	Пожилые		Молодые	
	n=140	%*	n=80	%*
Фокальная медленно-волновая активность (МВА)	44	45,4	16	26,7
Фокальная пароксизмальная активность (ФПА)	24	24,7 [^]	25	41,7
Фокальная МВА + ФПА	29	29,9	19	31,7
ВСЕГО	97	100	60	100

Примечание:* % подсчитан к общему числу больных с фокальными изменениями (n=97 и n=60); [^] - различия относительно данных группы «молодые» значимы ([^] - P<0,05)

У 44 (45,4%) больных эпилепсией пожилого возраста отмечался фокус МВА в виде локального замедления доминирующего ритма и появления медленной активности тета- и дельта-диапазона. В группе сравнения (пациентов молодого возраста) такого рода фокальная МВА наблюдалась только у 16 (26,7%) больных. Важно отметить, что в отличие от фокальной МВА, фокальная пароксизмальная активность (ФПА) наблюдалась в группе пожилых реже - у 24 (24,7%) больных, чем в группе молодых - у 25 (41,7%) больных, равно как и сочетание фокальной МВА и ФПА (у 29,9% в сравнении с 31,7% у молодых).

У больных эпилепсией пожилого возраста выявлены следующие особенности биоэлектрической активности:

Наличие патологических феноменов тета- и дельта-диапазона амплитудой не превышающей 50 мкВ, регистрируемых либо диффузно по всем отведениям, либо билатерально синхронно преимущественно в теменно-височно-затылочных отведениях;

Отсутствие пароксизмальной организации патологических феноменов;

Наличие низкоамплитудных острых волн, регистрируемых преимущественно в теменно-височных отведениях билатерально синхронно;

Отсутствие очаговых изменений на ЭЭГ независимо от первично или вторично генерализованных припадков.

Нами было проведено сопоставление данных нейровизуализации (МРТ) у больных эпилепсией пожилого и молодого возраста.

Сочетание очагового и диффузного поражения головного мозга несколько чаще встречалось в группе пожилых больных (в 33,8%), чем в группе молодых (25,9%), а изолированное очаговое поражение значительно чаще в группе молодых пациентов (в 55,6% случаев), чем у пожилых (в 8,8%). У больных эпилепсией пожилого возраста изменения по данным нейровизуализации в основном характеризовались церебральной атрофией с асимметричным расширением субарахноидальных щелей и смешанной гидроцефалией, что согласуется с данными других исследователей по поздней эпилепсии. При исследовании состояния ликворопроводящих путей было выявлено, что внутренняя гидроцефалия выявлялась чаще в группе пожилых пациентов, чем в группе сравнения (54,8% и 30,7% соответственно), в то же время тотальная гидроцефалия наиболее часто встречалась в группе сравнения (11% в группе пожилых и 23% в группе сравнения). Интересно отметить, что в группе сравнения достоверно чаще встречалась локальная атрофия коры полушарий. Анализируя соотношение корковой и подкорковой локализации очага по данным нейровизуализации, мы получили большую частоту корковых очагов в группе пожилых больных (67,9%) в сравнении с группой молодых больных (45%) и большую частоту подкорковой локализации очага в группе молодых пациентов (45%) в сравнении с пожилыми больными (20,8%). Достоверные различия между группами определялись по множественности очагов. Так, в группе пожилых пациентов множественные очаги встречались у 17 (32,1%) больных, в группе

сравнения - только у 1 (5%) больного ($p<0,05$). Единичный очаг без вовлечения коры чаще выявлялся у больных в группе сравнения.

Таким образом, характеризуя данные МРТ в целом у больных эпилепсией пожилого возраста, можно говорить о преобладании диффузных изменений, гидроцефалии и очаговых поражений с вовлечением нескольких долей в группе пожилых больных эпилепсией по сравнению с группой молодых пациентов. Обращает на себя внимание большая частота множественных церебральных очагов в группе пожилых - у 32 (60,4%) больных в сравнении с 5 (25,0%) пациентами в группе больных эпилепсией молодого возраста и очаговые поражения в височной доле, преобладающие в группе сравнения (17,0% и 45,0% соответственно).

Изменение показателей церебральной гемодинамики находились во взаимосвязи с частотой приступов и заключались в снижении скорости артериального церебрального кровотока, повышении показателей пульсационного индекса и линейной систолической скорости венозного кровотока при возрастании частоты приступов. При обследовании СЛСК в магистральных церебральных артериях у больных основной и контрольной групп были получены данные, приведенные в таблице 4.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении упруго-эластических свойств сосудов и увеличении степени выраженности венозной дисциркуляции при возрастании частоты эпилептических приступов.

Таблица 4

Средняя линейная скорость кровотока у больных эпилепсией основной и контрольной групп (см/с)

Артерия	Основная группа			Контроль
	Частота приступов			
	Редкая	Умеренная	Частая	
Общая сонная	34,6±3,3*	31,4±2,5**	27,2±2,8***	43,3±2,7
Внутренняя сонная	30,3±2,4**	27,1±2,2***	24,8±2,6***	42,3±2,8
Передняя мозговая	30,4±2,8	26,9±2,4*	23,8±2,7**	36,4±3,4
Средняя мозговая	27,8±2,5	25,4±3,2	23,6±2,2*	33,2±3,7
Задняя мозговая	30,1±2,4	28,3±2,3*	23,4±2,3***	35,6±2,4
Позвоночная	27,1±3,2	24,7±3,3*	22,3±2,6**	34,7±3,7

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

В пятой главе **«Оптимизация лечебной тактики»** тактика оптимизации лечения эпилепсии, основана на сборе анамнеза, мониторинга клинических, нейрофизиологических и данных и нейровизуализации, на основе плазмоконтцентрации индивидуальное дозирование, а также к значительному улучшению контроля припадков, чтобы уменьшить или предотвратить побочные эффекты.

Средняя продолжительность терапии составила 5,92 лет, при этом, что средняя длительность эпилепсии была 10,97 лет. При анализе качества противосудорожной терапии у пациентов с длительным анамнезом эпилепсии было установлено, что из 50 пациентов пожилого возраста лишь 23 (46%) больных находились на монотерапии препаратом первой очереди выбора (вальпроевой кислоты), причем в адекватной дозе и при оптимальной схеме дозирования. У 3 пациентов в качестве стартовой противосудорожной терапии применялись препараты второй и третьей очереди выбора (гексамидин, клоназепам и другие). 10 больных в качестве монотерапии принимали барбитураты (фенобарбитал или бензонал). У 17 пожилых больных суточная доза КБЗ (препарата с коротким периодом полувыведения) распределялась на 1-2 приема, причем 4 больных принимали КБЗ в недостаточных суточных дозах - по 100 или 200 мг один раз в сутки. Лечение эпилепсии в Самаркандской области отличается от международных стандартов низкой частотой применения современных противозэпилептических препаратов выбора (менее 20%) и, соответственно, низкой эффективностью.

Анализ лечения ПЭП выявил нарастание удельного веса вальпроатов с $1,37 \pm 1,36$ до $7,14 \pm 3,08\%$, карбамазепина с $9,59 \pm 3,45\%$ до $14,29 \pm 4,18$. Терапевтическая резистентность уменьшилась с $48,53 \pm 6,06\%$ до $31,82 \pm 5,73\%$. Такие показатели свидетельствуют о медленном улучшении характера лечения.

Учитывая тот факт, что у больных эпилепсией пожилого возраста имело место неадекватное и несоответствующее проведение современной терапевтической концепции, мы провели исследование плазмоконтцентрации вальпроевой кислоты.

У пожилых больных средние показатели плазмоконтцентрации применявшихся вальпроатов превышали их максимально допустимые показатели плазмоконтцентрации. Отмечалась тенденция увеличения с возрастом концентрации препарата в плазме крови. Возможно, этим объясняется большая частота побочных реакций (анорексия, головокружение, головная боль, нарушение функции печени, депрессия, повышенная утомляемость) исследуемых АЭП у пожилых больных и увеличение с возрастом частоты развития побочных реакций (табл. 5).

Таблица 5

Эффективная плазмоконтрация у больных получавших вальпроевую кислоту при длительном течении (более 3 месяцев).

Возраст (лет)	Кол-во больных	Средняя плазмоконтрация АЭП (50-100 мг/л)	
		Вальпроевая	
		Плазмоконтрация у больных до лечение (с увеличением дозирования)	Плазмоконтрация после лечение (с правильной схемой)
60-75	45	144,6	108,4
75 и более	15	160,8	116,7

Плазмоконтрация вальпроевой кислоты в возрастной группе 60-75 лет превышала допустимую в среднем на 23%, что составляло в среднем на 24,6 мг/л больше допустимой плазмоконтрации. В возрастной группе старше 75 лет средняя плазмоконтрация вальпроата была выше предельно допустимой в среднем на 34%, что больше в среднем на 40,8 мг/л. На основании полученных результатов плазмоконтрации суточные дозы исследуемых вальпроевой кислоты были уменьшены у больных в возрасте 60-75 лет в среднем на 20% и у больных старше 75 лет - на 35%. Вальпроевая кислота была назначена в дозе 12 мг/кг/сут. возрастной группе от 60 до 75 лет и в дозе 9,75 мг/кг/сут. у больных старше 75 лет. Коррекция суточной дозы АЭП у пожилых больных не повлияла на эффективность противосудорожной терапии. Адекватное уменьшение дозы АЭП у пожилых больных эпилепсией снизило частоту осложнений противосудорожной терапии.

Полученные данные подтвердили необходимость индивидуализации дозирования и позволили оптимизировать лечение эпилепсии в этой специальной группе больных. Основываясь на результатах проведенной работы, можно сделать вывод, что детальный сбор анамнеза, мониторинг клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных данных, а также индивидуализация дозирования, основанная на плазмоконтрации, позволяют значительно улучшить контроль эпилептических приступов у пожилых больных, снизить частоту или избежать побочных реакций.

Таким образом, оценка средней заболеваемости эпилепсией за десятилетний период (2000-2010 гг.) в «популяции-1» (город) и «популяции-2» (районы) выявила незначительное преобладание заболеваемости в городе в сравнении с селом ($P > 0,05$), что согласуется с данными литературы, которые объясняют такое соотношение воздействием техногенных факторов на этиологию эпилепсии. Средняя ежегодная заболеваемость эпилепсией за десять лет (2000-2010 г.г.) в популяции мужчин и женщин в возрасте 14-ти

лет и старше в Самарканде составила 22,63 случаев на 100 000 населения в год, в сельской популяции районов Самаркандской области - 20,62 случаев на 100 000 населения в год, что сопоставимо с заболеваемостью эпилепсией в других регионах мира. Таким образом, заболеваемость эпилепсией в городской и сельской популяциях у мужчин была выше, чем у женщин, составив соответственно 31,15 и 15,73 случаев на 100 000 населения в год в городе и 27,75 и 13,85 случаев на 100 000 населения в год в районах. Распространённость эпилепсии в популяции города составила 4,71 случаев на 1000 населения, в популяции районов - 5,19 случаев на 1000 населения, что приближается к её среднему уровню в мире. Распространённость эпилепсии в мужской популяции и города, и села была выше, чем в женской, составив соответственно 6,07 и 3,61 случаев на 1000 населения в городе и 5,55 и 4,85 случаев на 1000 населения в районах, но достоверные половые отличия выявлены только в городской популяции. Лечение эпилепсии в Самаркандской области отличается от международных стандартов низкой частотой применения современных противоэпилептических препаратов выбора (менее 20%) и, соответственно, низкой эффективностью.

В результате комплексного обследования 140 пациентов пожилого возраста установлены клинические особенности эпилепсии у пожилых.

Ведущим типом эпилептических приступов у больных эпилепсией пожилого возраста является парциальный (88,3%), в структуре которого преобладают комплексные припадки (65,4%).

Эпилепсия пожилых имеет ряд клинических особенностей, где преобладает симптоматическая эпилепсия (89,3%), наиболее частым фактором развития, которой являются цереброваскулярные заболевания (85,74%), представленные в большинстве случаев (57,14%) хронической ишемией головного мозга и реже - мозговым инсультом (28,6%), чаще повторным. Для пожилых больных характерно отсутствие бессудорожных форм генерализованных приступов.

У преимущественного большинства больных пожилого возраста (58,4%) отмечается умеренная частота эпилептических приступов. Для пожилых больных эпилепсией характерен осложненный постприступный период (84,3%) с медленным восстановлением сознания (60,7%), увеличением степени выраженности имеющейся неврологической симптоматики (84,3%), выраженным изменением системной гемодинамики (5,6%). Как показали результаты изучения у пожилых клиники симптоматической эпилепсии, развитие которой было обусловлено различными факторами, выявленные клинические особенности являются характерными для пожилого возраста.

Полученные ЭЭГ результаты показали, что у всех обследованных пожилых больных имели место нарушения БЭА головного мозга, однако степень и характер нарушений определялись как тяжестью неврологических нарушений и локализацией очага, так и степенью тяжести течения эпилепсии и типом эпилептического приступа (наличием или отсутствием вторичной генерализации).

Характеризуя данные МРТ в целом у больных эпилепсией пожилого возраста, можно говорить о преобладании диффузных изменений, гидроцефалии и очаговых поражений с вовлечением нескольких долей в группе пожилых больных эпилепсией по сравнению с группой молодых пациентов. Обращает на себя внимание большая частота множественных церебральных очагов в группе пожилых - у 32 (60,4%) больных в сравнении с 5 (25,0%) пациентами в группе больных эпилепсией молодого возраста и очаговые поражения в височной доле, преобладающие в группе сравнения (17,0% и 45,0% соответственно).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что более выраженные изменения мозговой гемодинамики наблюдаются у пожилых больных эпилепсией с частыми приступами, которые отмечаются в поздних стадиях ЦВЗ. Выявленные изменения являются сочетанием атеросклеротического процесса со спазмом сосудов при приступах.

Средние показатели плазмоконтрации применявшихся вальпроатов превышали их максимально допустимые показатели. Отмечалась тенденция увеличения с возрастом концентрации препарата в плазме крови. Возможно, этим объясняется большая частота побочных реакций исследуемых АЭП у пожилых больных и увеличение с возрастом частоты развития побочных реакций. После коррекции суточной дозы исследуемых АЭП их плазмоконтрация находилась в диапазоне оптимальной терапевтической плазмоконтрации в соответствии с данными литературы, а адекватное уменьшение дозы АЭП у пожилых больных эпилепсией снизило частоту осложнений противосудорожной терапии и не повлияло на ее эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В общей популяции больных эпилепсией, лица пожилого возраста (60-75 лет) с симптоматической формой составили 89,3%, с парциальной криптогенной - 8,1% и генерализованной идиопатической - 2,7%.

2. Фоновыми факторами эпилепсий у больных пожилого возраста являлись чаще всего сосудистые заболевания головного мозга (85,74%, ЧМТ (10%)), оперированные опухоли головного мозга (4,7%) и алкоголизм (1,42%).

3. Наиболее часто у больных пожилого возраста наблюдались сложные парциальные приступы без вторичной генерализации (55%). У пожилых больных, страдающих эпилепсией с детского или молодого возраста, после 55 лет не было отмечено динамики частоты приступов у 37,9% больных, урежение приступов имело место у 34,5% больных, учащение или трансформация типов приступов - у 27,6% больных.

4. У больных эпилепсией пожилого возраста эпилептическая активность проявлялась достоверно реже, чем в группе больных относительно молодого возраста. По данным МРТ, у больных эпилепсией пожилого возраста преобладали диффузные изменения, в отличие, относительно нормальных данных у больных молодого возраста.

5. Выявлены особенности плазмоконтрации вальпроата в зависимости от возраста, в старшем возрасте эффективность концентрации вальпроата в сыворотке крови оказалась выше, чем у лиц молодого и среднего возраста, что свидетельствует о замедленном процессе выведения препарата из организма пожилого возраста и требует осторожности, при использовании суточных дозировок.

6. Выявлено, что по данным анамнеза неадекватное и несоответствующее современной терапевтической концепции лечение эпилепсии проводилось у более чем половины (56,4%) больных пожилого возраста, в т.ч. с использованием недостаточных доз и неадекватной формулы приема антиконвульсантов (24,8% больных), необоснованным назначением антиконвульсантов второй и третьей очереди выбора (8,7% больных), политерапии в качестве стартовой терапии (4,03% больных). 28 (18,8%) больных пожилого возраста с установленным ранее диагнозом, противоэпилептическую терапию не получали.

7. Вывод по данным ЭЭГ и нейровизуализации, у исследованных в группе больных пожилого возраста, более чем в два раза чаще выявлялась двухсторонняя заинтересованность в генезе заболевания, так как у больных молодого и среднего возраста преобладали латерализованные формы эпилептического процесса.

8. В случае генерализованных судорожных пароксизмов, постприступная симптоматика (сопор, спутанность, сонливость) достоверно превалирует в группе пожилых, редко в группе молодого и среднего возраста.

9. Выявлена существенная разница в частоте представленности церебральных гемодинамических нарушений у больных с преобладанием их в основной группе.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCES 16.07.2013.Tib.19.01 AT TASHKENT
INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

ABDULLAYEVA NARGIZA NURMAMATOVNA

**“EPILEPSY AND EPILEPTIC PAROXYSMS IN ELDERLY AND OLD
AGE. ETIOPATHOGENETIC STRUCTURE AND PROBLEMS OF
TREATMENT”**

**14.00.13 – Neurology
(Medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2016 year

The subject of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in № 30.09.2014/B2014.3-4.Tib.59

The doctoral dissertation accomplished in Samarkand State Medical Institute.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is available on web-page of Scientific Council (www.tipme.uz) and on Information-educational portal «ZiyoNet» on address (www.ziynet.uz).

**Scientific
consultant:**

Gafurov Bahtiyor Gafurovich
Doctor of scientific medicine, professor

**Official
opponents:**

Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva
Doctor of scientific medicine, professor

Madjidova Yoqutxon Nabiyevna
Doctor of scientific medicine, professor

Xalimova Xanifa Musinova
Doctor of scientific medicine, professor

**Leading
organization:**

Kazakh National Medical University after
S.D. Asfandiyarov

The defense will take place «__» _____ 20__ at _____ at the meeting of Scientific Council 16.07.2013.Tib.19.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 100007, Uzbekistan, Tashkent, street Parkent, 51. Phone/fax: (+99871) 2681744), e-mail: info@tipme.uz)

The doctoral dissertation can be reviewed at the Information-resource centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (is registered under № ***) (Tashkent, street Parkent, 51. Phone/fax: (+99871) 2681744).

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2016 year.
(mailing report № _____ on _____ 2016 year)

D.M. Sabirov

Chairman of Scientific council on award of
scientific degree of doctor of sciences
MD, professor

N.N. Ubaydullaeva

Acting as Scientific secretary of Scientific council
on award of scientific degree of doctor of sciences,
C.M.S., senior lecturer

B.G. Gafurov

Chairman of scientific seminar under of
Scientific council on award of scientific degree
of doctor of sciences, MD, professor

INTRODUCTION (annotation of the doctoral dissertation)

The topicality and demand of the subject of dissertation. Carried out epidemiological investigations during the last 15 years in many countries showed that the risk of epilepsy in person approximately around 1% begins in the period of time from birth to 20 year old, and also this indication decreasing from 20 to 55 age but increasing tendency observe after 55 age. In 75 years old 3% people from all of population subjected in risk of epilepsy and in 10% people the risk of developing unit attack. The main risk of developing epilepsy in all population is 1%. (The incidence of epilepsy significantly decreasing in adults (approximately 25/100 000), but then increasing in mature age: the second focus comes in elderly age)²¹. According to the directed research of world epilepsy diagnose and effective treatment of epilepsy paying a great attention especially in old and elderly age epileptic paroxysms, etiopathogenetic structure and also for problem of treatment.

In our countries during independent years the quality of Health Care System is developing and carrying out reversing measures, including to diagnose epilepsy and anxious-depressive disturbances and achieved to a good results of treatment.

In the world and region's degree the epilepsy of old and elderly age and epileptic paroxysms, also etiopathogenetic structure and treatment problem are important for investigation. Above mentioned and there for take into consideration to the region conditions epilepsy in old and elderly age patients, identify the features of their brain vascular system, to increase a complex of effective therapy against anxiety in epileptic patients with developing factors of disease pathogenesis, to increase efficacy of anticonvulsive monotherapy with valproic acid preparations, carbamazepin and lamotrizhadin in elderly epileptic patients and to produce of practical invitation in prevent complications of disease and also to argument the reference of important recommendation in dynamic peculiarities of plasmic concentration of anticonvulsant remedies (e.g. valproic acid) in elderly epileptic patients.

The authorization of President Republic of Uzbekistan in November 28, 2011 year, PP-№-1652 "The measure about the deepening reformation Health Care Systems in Republic of Uzbekistan " were approved the scientific objective solving according to this dissertation research.

Relevant research priority directions of Science and Technology development in the Republic of Uzbekistan. This dissertation research was performed in accordance with the priority directions of Science and Technology development in the Republic of Uzbekistan GTIN-9 "Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases"

Review of foreign scientific researches on the subject of the dissertation. Research works aimed to determining the prevalence, clinical and diagnostic

²¹ <http://www.scienceforum.ru/2014/452/2246>

features and the optimization of tactics of epilepsy treatment in the elderly and old age were carried out in by the Worldwide leading Higher Educational Medical establishments and Scientific Centers, including Epilepsy European Commission, Anti-Epilepsy in International League (ILAE), International Epilepsy according the Bureau (IBE) and result of World Health Organization (WHO), Advita Fund USA AFU), Whole Russian Neurologists Society (WRNS), Neurosurgery Scientific-Research Institute after Burdengo (NSRIB), Russian State Medical University (RSMU) and Russian Medico-Social Rehabilitation Institute (RMSRI).

According to the The European Commission on epilepsy carried out a number of investigations results: including risk factors and declaration of insurance produced. According to the Epilepsy, risk factors and insurance carried out socio-economic aids and their treatment standard. According to the International League Against Epilepsy carried out general clinic epilepsy disease, etiopathogenetic classification and criteria. According to the International Bureau for Epilepsy; World Organization of healthcare carried out the features of anticonvulsant, recommended stage of the method of electrophysiological examination, therapeutic control of medicines, treatment method of surgery, declaration about clinic psychology in epilepsy patients; according to Neurosurgery Scientific-Research Institute after Burdengo (NSRIB) confirmed efficiency of treatment pharmaco-resistant epilepsy.

In the World scale are carrying out epilepsy and epileptic paroxysm among old and elderly age and also etiopathogenetic structure and treatment problems including following directed priority scientific-researches: improve the determination method of hormonal and immunologic changes and produce effective ways. Simplify individual procedure doses of AEP preparations: increase the quality of diagnostic disease, prophylaxis and treatment; research work is carrying out reorganization on protecting socio-economic competent in patients.

The degree of knowledge concerning the problem. Despite the high study of epilepsy in elderly age prevalence and intensity rate in some countries remain in a high level (Johnston et al. Expert Reviews Neurotherapeutics. 2010).

Most of the works are devoted to various aspects of epileptic attacks in acute period of disturbance cerebral circulation or postapoplectic period (Hecht A.B., Burd G.S. et al. 2010)²².

According to the brain vascular disease many authors paid attention to the problem of epilepsy. (Gusev E.I., Skvorsova B.I. 2001; Hecht A.B.2005, Gusev E.I., Brodie M.J., Kwan P., 2005, Burd G.S., Badalyan O.L, Chukanova A.S., 2008; and others.)²³ They studied the problem of epilepsy of vascular genesis in different years, emphasizing the fact that vascular genesis epilepsy includes the most important problems of neurophysiology, gerontology and epileptology. A lot of research workers describe partial (focal) onset of attacks in elderly patients, however only few scientists take into account semiological aspects of these attacks

²² Heght A. B., Melikyan E. G., Lebedeva A. V. Epilepsy in elderly age patients:etiology, diagnostics, treatment, qualityof life. Epilepsy / Under general edition N. G. Neznanova. - SPb., 2010. - p. 452-462

²³ Brodie M.J., Kwan P. Epilepsy in elderly people // BMJ. - 2005, December. 3. – Vol. 331. – P. 1317-1322.

which occur mainly in post insult epilepsy (Kurash O.Ya., 2002; Crinberg L.T., Thal D.D., 2010)²⁴ and their possible differences from partial attacks in young patients (Leppik I.E., Birnbaum A.K., 2010)²⁵. The problem of epilepsy treatment in elderly patients is still contradictory among experts (Litonchenko T.A., 2005; Dubenko A.E., 2005; Borodie, M.J., Borodie, M.J., Stephen L.J., 2007)²⁶ and in general clinical practice as well (Vlasov P.N., Shaxabasova Z.S., Filatova N.B., 2010)²⁷. There are only several works devoted to the study of efficacy and safety of anticonvulsants use in elderly patients (Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F., et.al 2005; Perucca E., Bercowitz D., Birnbaum A. et al. 2006)²⁸. Simultaneously with wide introduction of AEP dosing method using average therapeutic concentration corridor, its dogmatic employment is more often criticized. In opinion of many authors there are no therapeutic limits equal for all patients taking into account individual reactions to one AEP intake (Desoky E.E., et al., 1999; Eadie M.J., 2001; Van Cott A.C., 2002)²⁹

The last ten years investigators are producing the trial concepts results of epilepsy in old and elderly age. Nevertheless there are no data in literature indicating individual dose and prognosing AEP concentration change in elderly epileptic patients with employment of population mathematic modeling methods. This suggestion is problem of situation and solving of dissertation method.

Association of the research work with scientific research plans. The dissertation is made in accordance with scientific research plan of project 000643 Samarkand Medical Institute on the theme of “Epilepsy and epileptic paroxysms in elderly and old age. Etiopathogenetic structure and problem of treatment”.

The aim of the research. Determination of prevalence, clinic-diagnostic features and improvement of epilepsy treatment tactics in elderly and old age.

In accordance with a planned aim the following problems of research **were being decided:**

²⁴ Kurash O.Ya., 2002; Crinberg L.T., Thal D.D., 2010, Crinberg L. T., Thal D. S. Vascular pathology in aged human brain // *Fcta Neuropatol.* – 2010. – Vol.119. – P. 277-290.

²⁵ Leppik I. E., Birnbaum A. K. Epilepsy in the elderly // *Annals Of The New York Academy Of Sciences.* – 2010. – Vol. 1184, №1. – P. 208-224.

²⁶ Litovchenko T. A. Treatment of epilepsy in elderly patients with somatic associated pathology // *Practical Neurology.* – 2005. - № 4. - p. 4. Dubenko A. E. Lamictal as preparation of first choice for epilepsy treatment // *Ucrain. psychoneurol.* - 2005. - Tom 13, pub. 1. - p. 101-103.

²⁷ Vlasov P. N., Shaxabasova Z. S., Filatova N. V. Epilepsy, first occurring in elderly patients: diagnostics, differentiated diagnostics, therapy. // *Pharmacy.* – 2010. - №7. – p. 220-221.

²⁸ Rowan A. J. et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine // *Neurology.* - 2005. – Vol. 64, №11. – P. 1868-1873.
Perucca E. et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly // *Epilepsy Res.* - 2006. – Vol. 68 (suppl. 1) – P. 49-63.

²⁹ Desoky E. E. et al. Spotlight on the continual applicability of routine plasma monitoring antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy // *Pharmac. Res.* - 1999. - Vol. 39, №4. P. 269-274.
Eadie B. J. et. al. Particle transport, nutrient cycling, and algal community structure associated with a major winter-spring sediment resuspension event in southern Lake Michigan // *J. Great Lakes Res.* – 2001. – Vol. 28, №3. – P. 324-337. Van Cott A. C. Epilepsy and EEG in the Elderly // *Epilepsia.* - 2002. - Vol. 43, suppl. 3. - P. 94-102.

to study of clinic peculiarities and electroencephalographic features of epilepsy in elderly patients;

to study complex anticonvulsive therapeutic efficacy in old elderly age patients of preparations taking into account pathogenesis of the disease as the factors of epilepsy development;

to study dynamic peculiarities of plasmic concentration of anticonvulsant remedies (e.g. valproic acid) epilepsy in elderly age patients;

to determine peculiarities of cerebral dynamics in patients epilepsy;

to study efficacy and complications of anticonvulsive monotherapy with valproic acid preparations, carbamazepin and lamotrigine in elderly epileptic patients.

The object of the research - epilepsy in old and elderly age in the Region of Samarkand.

The subject of the research- etiology, clinical course, bioelectric activity and morphology of the brain, efficacy and complications of anticonvulsive therapy, efficacy of treatment in combination of pathogenetic and anticonvulsant therapy, epidemiology of epilepsy in Samarkand Region.

Methods of the research: In the dissertation work used the following methods: cliniconeurological examination, EEG, USDG CT and MRT, determination of AEP concentration by the help of psychochemical methods, TLM of anticonvulsive therapy. Epidemiological methods: the method of complete statistical observation, the method of representative selection, the method of consideration of pathological cases according to patients' apply to local medical prophylactic institutions. Mathematic processing, construction of diagrams, tables and charts were performed on personal EEM joint computer using applied package of "Excel" and "Word" programs of Microsoft company production.

Scientific novelty in the result of research is following as a result of the work etiopathogenetic structure was verified and clinic-neurophysiological features of elderly and old age epileptic patients in comparison with young patients were revealed. Additional data on epilepsy prevalence in elderly and old age patients were received. This research made it possible to reveal age features of epilepsy development in elderly and old age patients. Analysis of antiepileptic therapeutic efficacy in elderly and old age epileptic patients was performed. For the first time association of epileptic course with accompanying somatic pathology (cardiovascular insufficiency, broncho pulmonary pathology and others) was analyzed in elderly and old age patients. On the basis of the received data population mathematic modeling with individual dosage and prognosis of changes of anticonvulsants concentration in changing of dosage regimen was performed in epileptic patients of elderly and old age.

On the basis of the data of therapeutic medicinal monitoring reliable differences of pharmacokinetics of the last generation anticonvulsants in elderly and young patients were shown.

Practical results of research work include the following are as follows:

the efficiency of the use of AEP plasma concentrations of antiepileptic drugs to improve the treatment of epilepsy in the elderly, prevention of complications of epileptic attacks and recommendation for wide using in neurology;

expediency of AEP use with individual approach in elderly patients with epilepsy was founded, as this group of patients has a large number of additional adverse factors.

The reliability of the research results a formalized card - questionnaire developed at the Department of Neurology SamMI was filled in for each patient with epilepsy. The questionnaire reflected the age, sex, nationality, social status, clinical signs of epilepsy (seizures character at the onset and at the time of the examination, the age of the debut, the type of the course, etiology), and others. The diagnosis of epilepsy is established in the presence of recurrent unprovoked epileptic seizures. Documented anamnestic data of laboratory and clinical findings at the moment of study were used in diagnosis of epilepsy.

Theoretical and practical significance of the study results the results of the research are the theoretical basis for the development of approaches of individual prevention and treatment of epilepsy in elderly.

Based on our research the structure of etiopathogenetic, clinical and neurophysiological features of epilepsy in elderly patients and options for transforming the clinical manifestations of their attacks were revealed and they expand the current understanding of the clinical manifestations of epilepsy and will contribute to improve the diagnosis of the disease in this age category of patients. The received results of improved treatment of elderly patients with epilepsy based on etiopathogenetic and clinical features of epilepsy and anticonvulsants plasmococoncentration features made it possible to correct treatment adequately, to reduce the time and costs of selection of therapy for treatment of diseases in elderly patients. Use in neurological practice findings of anticonvulsants plasmococoncentration allowed to individualize the dosing of anticonvulsants, to reduce the frequency and severity of side effects. Application of population modeling methods will improve the safety and efficacy of treatment of epilepsy in these patients.

Introduction of the research results. The Results of the study are introduced into clinical practice of the Department of Neurology of SamMI Clinic, Regional Hospital in Samarkand city, Samarkand branch OF RSCEMA. The results of the study are also included in the educational process of the Department of Neurology for SamMI students, masters and students of FPP. Determining the number of anticonvulsants decreased from 30 per cent in the blood (plasmokoconcentration) way to select individual dose of the drug in elderly and senile patients with epilepsy seizure frequency of patients in 35 percent of cases occurred remission (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan number 8H10 27.10.15).

Approval of the work. The approval of the work took place at the conference of the Chair of Neurology of SamMI, at the joint conference of the Chairs of Neurology, Psychiatry, Neurosurgery of SamMI, at the conference of

neurologists, at The Third International Innovation Symposium “Modern Aspects of Practical Neurology”. (Yalta, 2011), at the conference with international participation “Neurocognitive Disturbances” (Tashkent 2012), at the conference with international participation “Actual Problems of Neurology”. (Tashkent 2013); at the scientific practical conference with international participation “Actual Problems of Medical Rehabilitation of Physiotherapy and Sport Medicine” (Samarkand 2014).

Publication of the results. According to the dissertation work 22 scientific labors have been published, 9 of them articles in specialized editions according to enumeration of Uzbekistan HAC, 2 of them published in foreign scientific journals, 8 thesis published in International and Republic scientific-practical conference materials.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation covers 198 pages of typewriting, 5 chapters, conclusion and used literatures, illustrated 58 tables and 17 figures.

MAIN CONTENTS OF DISSERTATION

The main contents of the thesis. The introduction shows the relevance of the theme, the goals and objectives of the study, its scientific novelty and practical significance are formulated role in Republic science and technology, there are a lot of foreign scientific-research commentaries, the studied degree of level analysis, theme associated with Higher Educational establishments. The material includes aim, project, subject and research methods. The chapter contains of novelty and practical results, using receiving results and approbation for defense was presented.

Chapter 1. “Contemporary opinion concerning epilepsy in elderly patients, epidemiology of epilepsy and features of pharmacokinetics of antiepileptic preparation in elderly patients”. Contemporary period of epileptic study is characterized by development of experimental models for research of molecular bases and genetic factors of the disease, diagnostics by means of neurophysiological, radial radioactive methods, active pharmacotherapy and development of surgical methods of treatment of the disease. Epilepsy is considered to be a widespread disease and the disease index ranges in different countries from 11/100.000 to 190/100.000 people of the population. In spite of general acknowledgement of age factor in epileptic development the decision and development of this problem are not realized sufficiently. In particular it is not much known how the age effects clinical manifestation of epilepsy.

The analysis of literature showed that evolution of epileptic syndromes and their age transformation appear to be quite a new problem in epileptology.

According to literature authors it is more difficult to diagnose epilepsy in elderly than in comparatively younger patients and that is associated with a number of causes (Tallis R. et al, 2002).

So, elderly patients more often suffer from attacks and nobody notice it as they often don't work and live alone, they are less socially active. An elderly patients doesn't realized exactly the problems and symptoms of his disease and

can't tell about them to his doctor in detail. There are no data in literature on individual dosage and prognosis of AEP concentration changes in elderly epileptic patients in employment of population mathematic modeling methods. All works on population modeling are practically associated with younger contingent of patients (Gusev E.I. et al 2000; Li S et al 2002)³⁰

All the aforesaid made the bases for study of pharmacodynamic peculiarities of valproic acid in elderly patients in comparison with young patients and carrying out individual dosing of valproic acid on the bases of TLM data.

The second chapter-**“Material and methods of the research”**.

Research material of epilepsy disease results marking and the task of methods, analyzed according to the theme, used efficiency existing method and observed proper directed deep progress. Research materials on this chapter refer to a modern and statistic medicine and evaluated on objective, formalized results.

The investigations were carried out in 2009-2015 on the basis of the Department of Neurology of SamMI Clinic, Samarkand branch of The Emergency

Department of Neurology RSCEMA, Department of Neurology of Samarkand City and Regional medical associations.

The study involved 220 patients with epilepsy. The patients were divided into the main and control groups. The main group consisted of 140 elderly patients with epilepsy (WHO classification over 60 years). The number of elderly age patients made 60-75 years, old age made 75-90 at the onset. The control group consisted of 80 patients (29 men and 51 women) with epilepsy at a young age from 25 to 44 years, the average age of onset was 44-60 years. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies including the study of neurological and somatic status, fundus of the eye, clinical and biochemical blood tests, cerebral dynamics of brain activity and plasmocentration of valproic acid was investigated in 60 patients (45 elderly and 15 old age), in MDS center (Tashkent). Statistical analysis of the results was carried out by calculating of average indexes, their mean square errors and the reliabilities of differences using Student's t test. Mathematical processing, charting, tables and graphs were produced on a personal joint ECM computer sharing of application software packages of «Exel» and «Word» Production of Microsoft.

The third chapter-**“The results of the study and their discussion. Epidemiology of epilepsy in the Samarkand region”**.

The project (Samarkand Region) and object epidemiology of disease in the region had studied deeper, followed to the level of spreading, period, diagnosis and treatment features, paid attention to the effectiveness of medico-neurologic measures.

The study involved 220 patients with epilepsy, including the elderly age. An epidemiological examination of the largest population of Samarkand (55 232

³⁰ Gusev E. I. and co auth. Treatment epilepsy: rational dosage of anticonvulsants. - Sank-Peterburg, 2000. - 201 p.
Li S. et al. Epidemiology of epilepsy in urban areas of the People's Republic of China // Epilepsia. – 1985. – Vol. 26. - P. 391-394.

people), 260 epileptic patients over the age of 14 years were registered in the course of the study of «Population 1», of them 150 males (57.69%) and 110 female (42.31%). According to uptake to medical institutions of prophylactic outpatient department for epilepsy 204 patients were identified ($78,46 \pm 2,55\%$), of them 122 patients ($46,92 \pm 3,09\%$) have been observed at the neurologist city polyclinic - 82 people ($31,54 \pm 2,88\%$) at the psychiatrist of the Republican mental hospital. In the analysis of medical records (outpatient cards, case histories, cards of the city ambulance call) 52 patients ($20,0 \pm 2,48\%$) were additionally revealed. In the backyard rounds 4 persons ($1,54 \pm 0,76\%$) suffering from epilepsy were actively identified. In the study of «Population-2» (areas of population numbering 24 214) persons the uptake of accounting patients for epilepsy and the method of analysis of medical records were used. In total 114 patients with epilepsy were revealed in «population-2», including 61 males (53.51%) and 53 women (46.49%).

In local neurologist 55 patients with epilepsy ($48,25 \pm 4,68\%$) were observed, in psychiatrists of the city polyclinic and the mental hospital - 42 patients ($36,84 \pm 4,52\%$). In the analysis of medical records 17 patients ($14,91 \pm 3,34\%$) were further revealed with the diagnosis of epilepsy, which was established after the advisory opinion of the neurologist. In the analysis of the incidence of epilepsy in the population over three years (2008-2010 years), it was shown that in population method the incidence rates of diseases was higher than in anamnestic analysis. Probably the proportion of patients over the years, «drop out» of the field of view of doctors due to the migration of patients, mortality, favorable outcomes of certain forms of epilepsy, unwillingness to «legalize» their illness for fear of social stigmatization of patients with epilepsy. The dynamics of prevalence of epilepsy in the studied population, depending on age and sex was characterized by a predominance of men of all age groups ($5,55 \pm 0,9$ per 1000 male population) than among women ($4,85 \pm 0,82$ per 1,000 female population) ($P > 0.05$). Greater exposure of men to epilepsy we explain as the influence of etiological factors, due to differences of biosocial genders.

Analysis of the prevalence of epilepsy according to age showed a gradual increase of damage from epilepsy in the average age groups with a peak in the group of 40-49 years and a gradual reduction from the sixth decade. It is further noted the decline of indexes almost doubled and in the seventh decade, and since the age of 70 epileptic patients in rural populations were not found. This ratio is probably due to a decrease in life expectancy in this region and a high mortality rate from cardiovascular diseases and cancer.

The increase in the prevalence of epilepsy in the age of 30-59 years, indicates a high incidence of epilepsy in the middle and older age groups, which is comparable with the literature. Attention is drawn to the fact that in the age group of 30-59 years the prevalence of epileptic cases among women compared to men has been noted, which is probably due to the migration of working-age men in the city in search of work. A slight predominance of women with epilepsy damage in the seventh decade associated, in our opinion, with the elimination of men with epilepsy, due to high rates of mortality. Since the age of 50 years, the number of

men in the general population begins to decline, and in the age of 70 they are more than two times less than women. The mortality rate was 4.11%.

Mortality in patients with epilepsy in Samarkand region was due to the same pathology that in the general population and epilepsy has been extremely low. Estimation of the average incidence of epilepsy over a ten year period (2000-2010) in the «Population 1» and «Population 2» revealed a slight predominance of incidence in the city compared to rural areas ($P>0.05$), which is consistent with the literature, that explains this relationship as influence of anthropogenic factors in the etiology of epilepsy.

The average annual incidence of epilepsy in ten years (2000-2010 years) in the population of men and women at the older age groups in Samarkand was 22.63 cases per 100 000 population per year. In rural areas the population of Samarkand region makes - 20.62 cases of epilepsy per 100 000 population per year, which is comparable to the incidence of epilepsy in other regions of the world. Thus, the incidence of epilepsy in the urban and rural populations of men was higher than of women respectively, 31.15 and 15.73 cases per 100 000 per year in the city and 27.75 and 13.85 cases per 100 000 population per year in regions. (Table 1)

Table 1

Average morbidity (during 2000-2010) in “population-1” and “population-2”

Sex group	Average standard by sex group morbidity (on 100 000 of proper sex group population)	
	« population-1»	« population-2»
Males	31,15±11,22	27,75±17,26
Females	15,73±7,18	13,85±12,09
Both sex groups	22,63±6,40*	20,62±10,49*

Note: * - reliable differences between the indexes for males and females (* - $p<0.05$).

The prevalence of epilepsy in the population of the city was 4.71 cases per of 1,000 population of the regions and - 5.19 cases per 1000 rural population, which is close to its average level in the world. The prevalence of epilepsy in the male population, both in the city and the village was higher than in the female one, making respectively, 6.07 and 3.61 cases per 1,000 population in the city and 5.55 and 4.85 cases per 1,000 population in the regions, but significant sex differences were revealed only in urban populations.

In the fifth chapter- **“Questions of pathogenesis and diagnosis”**. Analysis of the data showed that in elderly patients the most frequent etiological factors of epilepsy are the disease of the brain (85.74% of patients), CCT (57.14%), CHEM head trauma (10%) operated brain tumors (4.7%) and alcohol (1.42%), and cranial cerebral trauma (CCT, 47.5%) in young patients as etiological factors of epilepsy.

As a result of a comprehensive study of 140 elderly patients, the basic types of clinical seizures in elderly patients with epilepsy were established. The leading type of epileptic seizures in elderly patients with epilepsy is partial (88.3%), in the

structure of which complex seizures (65.4%) are dominated. For elderly patients the absence of unconvulsive generalized seizures is specific, while in young patients most frequently idiopathic or cryptogenic – epilepsy perinatal ischemic - hypoxic brain damage is observed,

One of the features of the clinical picture of studied elderly epileptic patients was a higher incidence of polymorphic attacks in the elderly, which combines various paroxysmal states, while the younger patients' attacks were more often of the same type. We have shown an increased number of attacks in the elderly age. Such worsening of epilepsy in the elderly age underscores the need for monitoring in the «aging» epilepsy. Increased attacks were associated with exacerbation of various somatic and vascular diseases, alcohol intoxication, head trauma and psychogenic trauma.

In assessing the extent of the disease in the examined elderly patients, it should be noted that, a history of mild to moderate course of epilepsy was observed in elderly patients more often than in the young patients. Severe course in a group of elderly is less common than in younger (mild severity of epilepsy was present in 21.4% of older and 10% of younger patients, the average degree - at 41.4% and 32.5%, severe epilepsy - at 37.1% and 57.5% of older and younger age groups of patients, respectively) (table 2).

Table 2

Comparison of the degree of severity of epilepsy in elderly and younger patients

Degree of epileptic course severity	elderly		younger	
	n	%	n	%
Mild	30	21,4*	8	10,0
Moderate severity	58	41,4	26	32,5
Severe	52	37,1	46	57,5
Total	140	100,0	80	100,0

Note: * $p < 0,001$, the data of younger patients are significantly different.

In the analysis of EEG parameters of bioelectric activity (BEA) of the brain in patients with epilepsy, the elderly were compared with the results of EEG examination of the patients in the comparison group.

The results showed that in all the examined elderly patients there were violations of BEA of the brain, but the extent and nature of the violations were defined both by severity of neurological disorders and localization of the focus, and by the degree of severity of epilepsy and the type of epileptic seizure (the presence or absence of the secondary generalization).

Thus, in the study of marked diffuse changes of the brain BEA ,we have identified mild changes in the form of alpha-rhythm disruption in frequency modulation lack or absence of modulation of the alpha rhythm in 9 (7.4%) in elderly patients, marked BEA changes - in 76 (62.3%) patients, rough changes - in 37 (30.3%) of elderly patients. In the comparison group, the BEA slight changes

were noted in 20 (29%) of young patients, moderate - in 38 (55.1%) and marked change of BEA - in 4 (5.8%) patients. Thus, the rough BEA changes in the group of elderly were observed more frequently than in the comparison group.

It is important to note that in the result of the antiepileptic treatment, slight BEA changes were observed only in 31 (25.4%) elderly patients with epilepsy, moderate in 75 (61.4%) patients, rough BEA changes in 16 (13.1 %) patients.

For focal BEA changes focal slow wave activity and focal paroxysmal activity are specific. In table 3 a generalized characterization of focal changes detected on EEG in elderly patients in the comparison group is presented.

Table 3

Characterization of focal EEG changes in elderly patients and in relatively young patients.

Focal EEG changes	elderly		younger	
	n=140	%*	n=80	%*
Focal slow wave activity(SWA)	44	45,4	16	26,7
Focal paroxysmal activity (FPA)	24	24,7	25	41,7
Focal SWA+ FPA	29	29,9	19	31,7
Total	97	100	60	100

Note: *% is counted towards the total number of patients with focal changes (n=97 and n=60).

As it is seen from Table. 3, focal changes in BEA were identified in 97 (69.3%) of the 140 elderly patients and in 60 (75%) patients of the comparison group (young patients). Thus, focal changes were absent in 43 (30.7%) and 10 (25%) younger patients.

In 44 (45.4%) patients with epilepsy of elderly focus MBA was noticed as a local slow rhythm of the dominant appearance of slow activity of theta and delta range. In the comparison group (young patients) of such type focal MVA was observed only in 16 (26.7%) patients. It must be noted that, in contrast to the focal MVA focal paroxysmal activity (FPA) was less often observed in the older group - 24 (24.7%) patients than among younger - 25 (41.7%) patients, as well as the combination of focal MBA and APF (at 29.9% compared with 31.7% in the young).

In elderly epileptic patients the following features of bioelectrical activity were revealed.

Presence of pathologic phenomena of tetra and alpha-rhythm amplitude not higher than 50 mkv registered either as diffuse in all diversions or bilateral synchronic mainly in parietal – temporal - occipital diversions;

Absence of paroxysmal organization of pathologic phenomena;

Presence of low-amplitude sharp waves, registered mainly in parietal – temporal diversions as bilateral synchronic;

Absence of focal changes on EEG regardless of primary or secondary generalized attacks. We have performed comparison of neuroimaging (MRT) data in elderly and younger age epileptic patients.

Combination of focal and diffuse damage to the brain occurred more often in elderly group of patients (in 33,8%) than in the group of young patients and isolated focal damage occurred more often in the group of young patients (55,6% of cases) than in elderly ones (8,8%).

The changes on neuroimaging data in elderly patients with epilepsy were mainly characterized by cerebral atrophy with asymmetrical enlargement of the subarachnoid cracks and mixed hydrocephalus, which is consistent with the facts of other researchers for late epilepsy.

In the study of the state liquor- tract it was revealed that internal hydrocephalus was found out more frequently in elderly patients (54,8% and 30.7 % respectively), while total hydrocephalus is most often met in the comparative group (11% in the group of elderly patients and 23% in the comparative group). It is interesting to note that local atrophy of the cortex of hemispheres more often occurred in the comparative group.

Analyzing the ratio of cortical and subcortical localization of the focus according to the data of neurovisualization, we have received a greater frequency of cortical foci in the group of elderly patients (67,9%) in comparison with the group of young patients (45%) and a great incidence of subcortical localization of the focus in the group of young patients (45%) compared with elderly patients (20.8%).

Reliable differences between the groups were determined by the multiplicity of foci. So, in the group of elderly age patients multiple foci occurred in 17 (32.1%) patients, in the comparative group - only 1 (5%) patient ($p < 0.05$). A single focus without involvement of the cortex was more often revealed in patients of the comparative group.

Thus, describing CT and MRT data in general in elderly patients with epilepsy, we can say about the prevalence of diffuse changes, hydrocephalus, and focal damages with involvement of multiple lobes in the group of elderly patients with epilepsy compared to the group of young patients. High incidence of multiple cerebral foci in elderly group of patient - 32 (60,4%) compared to 5 (25,0%) patients in the group of epileptic patients of young age and focal damages in the temporal lobe, prevailing in the comparative group (17.0% 45,0%, respectively) are of special attention.

Changes in cerebral hemodynamic indexes were in relation to the frequency of attacks and reduction of the rate of arterial cerebral blood flow, increasing of the linear pulse index and systolic velocity of venous flow with increase in the frequency of attacks. In CLCK examination the main cerebral arteries in patients of both groups the data presented in Table 4 were derived.

The results show the decrease in elastic properties of blood vessels and increase of the severity of venous discirculation in increasing of epileptic seizures frequency.

The five chapter – **“Optimization of treatment tactics”**. The average length of treatment was 5,92 years, while the average duration of epilepsy was 10,97 years. In the analysis of the quality of anticonvulsant therapy in patients with

a long history of epilepsy it was found out that of 50 elderly patients, only 23 (46%) patients were on monotherapy with the first stage of the selection (CBZ), and in an adequate dose and optimal dosing regimen.

Table 4

The average linear rate of blood flow in patients with epilepsy and control group (cm / s)

Artery	The main group			The control group
	Frequency of attacks			
	Rare	Moderate	Frequent	
General carotic	34,6±3,3	31,4±2,5	27,2±2,8	43,3±2,7
Internal carotic	30,3±2,4	27,1 ±2,2	24,8±2,6	42,3±2,8
Anterior cerebral	30,4±2,8	26,9±2,4	23,8±2,7	36,4±3,4
Middle cerebral	27,8 ±2,5	25,4 ± 3,2	23,6±2,2	33,2±3,7
Posterior cerebral	30,1 ±2,4	28,3 ± 2,3	23,4±2,3	35,6±2,4
Vertebral	27,1±3,2	24,7 ± 3,3	22,3±2,6	34,7±3,7

Note : p<0,05** - p<0,01*** - p<0,001, p –reliability of control group deviation

In 3 patients as a starting anticonvulsant drugs second and third stage of the selection (hexamidine, clonazepam and other) were used. 10 patients as monotherapy took barbiturates (phenobarbital or benzonal). In 17 elderly patients CBZ 24 hours dose (drug with a short half-life) was distributed to 1-2 administration, where 4 patients took insufficient CBZ dose - 100 mg or 200 mg once in 24 hours dose a day. Treatment of epilepsy in Samarkand region is different from the international standards for low frequency use of modern antiepileptic drugs of choice (less than 20%) and, consequently, of low efficiency. Analysis of treatment of AED showed growth of the proportion of valproates from 1,37±1,36 to 7,14±3,08%, carbamazepine from 9,59±3,45% to 14,29±4,18. Therapeutic resistant decreased from 48,53±6,06% to 31,82±5,73%. These indexes show a slow improvement in the nature of treatment.

Taking into consideration the fact that in elderly patients with epilepsy inadequate and improper to modern therapeutic concept took place, we carried out a study of plasmococoncentration of valproic acid.

In elderly patients the average plasmococoncentration indexes of used valproates exceded their maximum allowable plasmococoncentrations. There was a tendency to increase, the concentration of drug in the blood plasma with age. Perhaps this explains the high frequency of adverse reactions (anorexia, dizziness, headache, abnormal liver function, depression, increased tiredness) of studied AEP in elderly patients and increase, of adverse reactions incidence with age (Table 5).

Valproic plasmococoncentration in the age group (according to the data of literature) of 60-75 years was higher than possible dose on the average in 23%, that made on the average 24,6 mg/l more than possible plasmococoncentration is. At the age group older than 75 valproat plasmococoncentration was 34% higher than

extremely possible dose on the average should be, that is 40,8 mg/l higher than the average.

Table 5

Effective plasmococoncentration in patients who received valproic acid in prolonged treatment (more than 3 months)

Age (years)	The number of patients	Average plasmococoncentration of AEP (50-100ml/l)	
		Valproic	
		Plasmococoncentration in patients before treatment (with increase of dosage)	Plasmococoncentration in patients after treatment (according to proper scheme)
60-75	45	144,6	108,4
75 and more	15	160,8	116,7

On the basis of the received results 24 hours plasmococoncentrations of the studied AEP were 20% decreased in patients aged 60-75 years and 35% in patients older than 75.

Valproic acid was administered in 12 mg/kg/24h dose at the age group of 60-75 years and 9,75 12 mg/kg/24h dose in patients older than 75. Correction of 24 hours dose of AEP in elderly patients has not affected the effectiveness of anticonvulsant therapy. An adequate dose reduction of AEP in elderly patients with epilepsy reduced the incidence of complications of anticonvulsant therapy.

The findings confirmed the need for individual dosing and allowed to optimize the treatment of epilepsy in this special group of patients. Based on the results of the work, it can be concluded that a detailed medical history, monitoring of clinical, neurophysiological and neuroimaging data, and individualization of dosing based on plasmococoncentration can significantly improve the control of epileptic seizures in the elderly, reduce the frequency or avoid adverse reactions.

Thus estimation of the average incidence of epilepsy over a ten year period (2000-2010 years) in the «Population 1» (a city) and «Population 2» (regions) revealed a slight predominance of incidence in the city compared to rural regions ($P>0.05$) which is consistent with the literature that explains this relationship influence of anthropogenic factors in the etiology of epilepsy. The average annual incidence of epilepsy in ten years (2000-2010 years) in a population of males and females aged 14 years and older in Samarkand was 20.63 cases per 100 000 population per year, the population in rural areas of Samarkand region - 20.62 cases per 100,000 population per year, which is comparable to the incidence of epilepsy in other regions of the world. Thus, the incidence of epilepsy in the urban and rural population of males was higher than of females, respectively, 31.15 and 15.73 cases for 100 000 population per year in the city and 27.75 and 13.85 cases

per 100 000 population per year in regions. The prevalence of epilepsy in the population of the city was 4.71 cases per 1,000, in the regional population - 5.19 cases per 1000 of population, which is close to its average level in the world. The prevalence of epilepsy in the male population, both in the city and the village was higher than in the females, respectively, 6.07 and 3.61 cases per 1,000 population in the city and 5.55 and 4.85 cases per 1,000 population in the regions, but significant sex differences were revealed only in the urban population. Treatment of epilepsy in Samarkand region is different from the international standards for low frequency of use of modern antiepileptic drugs of choice (less than 20%) and, consequently of low efficiency.

As a result of a comprehensive examination of 140 elderly patients the clinical features of epilepsy in the elderly were estimated.

Epilepsy of elderly patients has a number of clinical features with prevalent symptomatic epilepsy (89.3%), the most common factor of its development is cerebra-vascular disease (85.74%) presented in most cases (57.14%), chronic cerebral ischemia and less - brain stroke (28.6%), most often as recurrent one. The leading type of epileptic seizures in elderly patients with epilepsy is partial (88.3%), the structure of which is dominated by complex seizures (65.4%). For elderly patients absence of anticonvulsant generalized seizures forms are specific.

In the large majority of elderly patients (58.4%) moderate frequency of epileptic seizures is noted. For elderly patients complicated post attack period with the slow recovery of consciousness (84.3%), (60.7%), increase in severity of existing neurological symptoms (84.3%), marked changes in hemodynamic system (5.6%) are typical. As the results of the study of symptomatic epileptic clinic in elderly patients, the development of which was due to various factors, the identified clinical features are characteristic for the elderly.

These EEG results showed that all the examined elderly patients had disturbances of the brain BEA, but the extent and nature of disturbances were defined as severity of neurological disorders and localization of foci, and the degree of both the severity of epilepsy and the type of epileptic seizure (the presence or absence of the secondary generalization).

Describing the MRI data in elderly patients with epilepsy, it may be said about the predominance of diffuse changes, hydrocephalus and focal lesions involving multiple lobes in a group of elderly patients with epilepsy compared with the group of younger patients. High frequency of multiple cerebral lesions in the group of elderly - in 32 (60.4%) patients compared to 5 (25.0%) patients in the group of younger epileptic patients and focal lesions in the temporal lobe, prevailing in the comparison group (17.0% and 45.0% respectively) are of special attention.

The results of the study suggest that more marked changes in cerebral hemodynamics are observed in elderly patients with epilepsy with frequent attacks, which are marked in the later stages of the CEH. The revealed changes are a combination of the atherosclerotic process with vascular spasm during attacks.

Average indexes of plasmaconcentration of applied valproate exceeded their maximum allowable indexes. There was a tendency to increase the concentration of drug in the blood plasma with age. Perhaps this explains the high frequency of adverse reactions of studied AEP in elderly patients and increased incidence of adverse reactions with age. After correction of the 24 hours dose of studied AEP their plasmaconcentration ranged in optimal therapeutic plasmaconcentration in accordance with literature data and an adequate dose reduction of AEP in elderly patients with epilepsy reduced the incidence of complications of anticonvulsant therapy and did not affect its effectiveness.

CONCLUSIONS

1. In general population of epileptic patients the number of elderly age persons (of 60-70 years) with symptomatic form made 89,3%, with partial cryptogenic 8,1% and generalized idiopathic – 2,7%.
2. Phone factors of epilepsy in elderly patients were most often vascular diseases of the brain (85,74%), CCT (10%), operated tumors of the brain (4,7) and alcoholism (1,42%).
3. Most often in patients of elderly age complex partial attacks without secondary generalization (in 55%) were observed. In elderly aged patients suffering from epilepsy from childhood or in young age, older than 55 years dynamics of attacks rate hadn't been noted in 37.9% patients, decreasing of attacks took place in 34.5% patients, acceleration or transformation of types of attacks in 27.6% patients.
4. In elderly aged patients with epilepsy, epileptic activity was manifested reliably more seldom, than in patients of younger age. By the MRT results in patient of elderly age predominated diffuse changes compare to normal data in young age patients.
5. Detected characteristics plasmaconcentration of valproic depending on age, in elderly age efficiency of concentration valproic is higher in blood serum than in young and average age, the evidence of delayed process of discharging the preparation from the body of elderly patients and requires to be careful in use of 24 hours doses.
6. It is revealed that according to the data of anamnesis in adequate to modern therapeutic conception, treatment of epilepsy was carried out in more than a half (56,4%) of elderly patients, including the use of insufficient doses and inadequate formula of anticonvulsants administration (24,8% of patients), unmotivated anticonvulsants administration of second and third term choice administration (8,7% of patients), polytherapy as a starting therapy (4,03% of patients) 28 (18,8%) elderly patients with earlier made diagnosis didn't receive antiepileptic therapy.
7. The conclusion according to EEG and neurovisualization in the studied elderly patients more than twice revealed bilateral interest in the genesis of the disease as in patients of both young and middle age lateralized forms of epileptic process predominated.
8. In cases of generalized convulsive paroxysms post attack symptomatic (spoor, confusion, sleepiness) predominate reliably in elderly group and seldom in young and middle age groups.
9. Sufficient difference is revealed in frequency of presented cerebral hemodynamic disturbances in patients with their prevalence in the main group.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLICATIONS

I. Бўлим (I часть; I part)

1. Абдуллаева Н.Н. Эпилепсия у пожилых и лиц старческого возраста. // Журнал «Неврология». – Ташкент, 2009. - №4 (44),-С. 63-66.(14.00.00, № 4)
2. Абдуллаева Н.Н. Эпидемиологические аспекты эпилепсии в Самаркандской области. //Журнал «Проблемы биологии и медицины». Самарканд, 2010.-№4(63).-С.112-113.
3. Абдуллаева Н.Н. Эпилепсия в пожилом и старческом возрасте // Журнал «Неврология». – Ташкент, 2010.-С. 45-47. (14.00.00, № 4)
4. Абдуллаева Н.Н. Эпидемиология эпилепсии у пожилых // Журнал. «Проблемы биологии и медицины». Самарканд, 2011.-№3(66).-С.3-5.
5. Абдуллаева Н.Н. Этиологическая структура эпилепсии и судорожного синдрома у пожилых // Журнал «Неврология»–Ташкент, 2011. №3.-С.25-26.(14.00.00, № 4)
6. Абдуллаева Н.Н. Этиология, клинические проявления и типы приступов эпилепсии в пожилом возрасте // Medical & Health Science Journal. Чехия, 2011.-№9.-С.104-107.(№43 Universal IF - 0,4839).
7. Абдуллаева Н.Н. Оценка эффективности лечения базовыми противосудорожными препаратами больных пожилого возраста // Журнал. Вестник ТМА.–Ташкент, 2012. -№ 1.-С.53-56.(14.00.00, № 13)
8. Абдуллаева Н.Н. Особенности электроэнцефалографического обследования у больных эпилепсией пожилого возраста при цереброваскулярной патологии // Журнал «Неврология»–Ташкент, 2012.- №1 (53).-С. 54-55. (14.00.00, № 4)
9. Абдуллаева Н.Н. Особенности электроэнцефалографического обследования у больных эпилепсией пожилого возраста // Журнал. «Проблемы биологии и медицины». Самарканд, 2012.-№1 (68).-С. 7-8.
10. Абдуллаева Н.Н. Клинический анализ эпилептических припадков у лиц пожилого возраста // Журнал. «Проблемы биологии и медицины». - Самарканд, 2012 -№1 (68)- С. 9-10.
11. Абдуллаева Н.Н. Сравнительный анализ пациентов с постинсультной эпилепсией // Medical & Health Science Journal. – Чехия, 2012. - Volume.11. P. 27-30. (№ 43 Universal IF - 0,4839).

I. Бўлим (II часть; II part)

1. Абдуллаева Н.Н. Лечение эпилепсии у пожилых больных с сопутствующей соматической патологией // Журнал. Вестник врача. Самарканд. 2011. № 3. С. 20-22.
2. Абдуллаева Н.Н. Нарушение когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений // Журнал. Вестник врача. – Самарканд, 2012. - №3. С.14-16.
3. Абдуллаева Н.Н. Новые возможности в терапии функциональных нарушений у больных с постинсультной эпилепсией // Уральский медицинский журнал. - 2014. - №9 (123). С.101-106.
4. Абдуллаева Н.Н. Стратегии базисной терапии инсульта // Конференция с международным участием на тему «Актуальные вопросы неврологии». – Ташкент, 2010.
5. Абдуллаева Н.Н. Клинико-нейрофизиологические аспекты эпилепсии у пожилых // III-Международный инновационный симпозиум «Современные аспекты практической неврологии». – Ялта, 2011. С. 12-13
6. Абдуллаева Н.Н. Судорожные синдромы на фоне острого нарушения мозгового кровообращения // Научно-практический семинар с международным участием «Актуальные проблемы сосудистых заболеваний головного мозга и пути их решения» - Самарканд, 2012.
7. Абдуллаева Н.Н. Эпилепсия в пожилом и старческом возрасте. // Конференция с международным участием на тему «Актуальные вопросы неврологии». – Ташкент, 2013.
8. Абдуллаева Н.Н. Медико-социальная реабилитация больных с эпилепсией в пожилом и старческом возрасте // Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальный проблемы медицинской реабилитации физиотерапии и спортивной медицины» - Самарканд, 2014.
9. Абдуллаева Н.Н. Применение магнитотерапии в комплексном лечении невралгии тройничного нерва // Журнал «Проблемы биологии и медицины»: Сб.: материалов докладов международной конференции. – Самарканд, 2014. - №4 (80). С. 281-282.
10. Абдуллаева Н.Н. Повышение эффективности лечения эпилепсии при применении антигипертензивных препаратов // Журнал «Профилактика тиббиёт: кеча, бугун ва эртага: Сб.: материалов докладов международной конференции. – Андижан, 2015. С.11.
11. Абдуллаева Н.Н. Оценки эмоциональные нарушение у пациентов с эпилепсии // Журнал «Вопросы современной медицинской науки», Сб. материалов докладов международной студенческой конференции. Самарканд, 2015. С.55.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёти» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
(“2”_февраль 2016 йил)