

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

ЮСУПОВА ДИЛНОЗА ЮСУПЖОН ҚИЗИ

**АНТИЭПИЛЕПТИК ДАВОНИНГ СУЯК МЕТАБОЛИЗМИГА
ТАЪСИРИ**

МОНОГРАФИЯ



ТОШКЕНТ 2026

УДК.616.831-06.9-036.21-07-08

Д.Ю. Юсупова “Антиэпилептик давонинг суяк метаболизмига таъсири”.

Тузувчи:

Д.Ю. Юсупова ТошДавТУ неврология ва тиббий психология кафедраси
ассистенти, PhD

Такризчилар:

Ф.Х.Муратов ТошДавТУ неврология ва тиббий психология кафедраси
профессори, т.ф.д

Н.Н. Абдуллаева Самарқанд давлат тиббиёт университети неврология
кафедраси профессори, т.ф.д.

Монография “Антиэпилептик давонинг суяк метаболизмига таъсири” мавзусига бағишланган бўлиб, унда антиэпилептик препаратларнинг суяк тўқимаси метаболизмига таъсир механизми, минерал ва гормонал алмашинувдаги ўзгаришлар, суяк ремоделляцияси жараёнлари ҳамда остеопороз ривожланиш хавфи билан боғлиқ омиллар кенг ёритилган. Шунингдек, эпилепсия билан касалланган беморларда суяк метаболизми кўрсаткичлари, биокимёвий маркерлар ва клиник-диагностик мезонлар баҳоланган. Монография неврологлар, эндокринологлар, клиник ординаторлар, магистрлар ҳамда илмий тадқиқотчилар учун клиник амалиёт ва илмий изланишларда долзарб муаммоларга илмий асосланган ечимлар топишда муҳим манба сифатида хизмат қилади.

КИРИШ

Дунёда соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, 2024 йил ҳолатига кўра эпилепсия билан касалланганлар сони 50 миллион нафардан ортиқни ташкил этган бўлиб, уларнинг тахминан 40%ини фертил ёшдаги аёллар (18–45 ёш) ташкил қилади¹. Ҳар йили тахминан 2,4 миллион янги ҳолат қайд этилади, шундан 1 миллионга яқини аёллар ҳиссасига тўғри келади. Антиэпилептик дори воситаларини (АЭ ДВ) узоқ муддат қабул қилиш фонида фертил ёшдаги аёлларда суяк метаболизмига таъсир қилувчи метаболик бузилишлар - остеопения ва остеопороз ҳолатлари 2–4 марта юқори учрайди².

Жаҳонда сўнгги йилларда фертил ёшдаги аёллар ўртасида эпилепсия нафақат кенг тарқалган неврологик касаллик сифатида, балки қатор тизимли ва метаболик ўзгаришлар билан кечувчи клиник муаммо сифатида ҳам долзарблик касб этмоқда. Фертил ёшдаги аёллар суяк тўқимаси ҳолатига таъсир этувчи метаболик ўзгаришлар учун хавф гуруҳини ташкил этади. Бу, аввало, уларда суяк тўқимасининг физиологик ремоделланиш жараёнлари фаол давом этаётгани, шунингдек, эстрогенларга боғлиқ гормонал гомеостаз, репродуктив функция ҳамда кальций- фосфор алмашинуви каби тизимларнинг ўта сезувчанлиги билан боғлиқ. Амалиётда эса ушбу патологиялар кўп ҳолларда кеч аниқланиб, фақат клиник симптомлар юзага чиққандан сўнггина ташхис қўйилади. Бундай кеч ташхис эса остеопороз, патологик суяк синишлари, меҳнат қобилятининг сусайиши ва ҳаёт сифатининг пасайиши каби оғир асоратларни юзага келтириши мумкин.

¹ World Health Organization. Epilepsy – Key facts. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

² Epilepsy Foundation. Epilepsy statistics. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/statistics>

Ўтказилган илмий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, фертил ёшдаги аёлларда АЭ ДВнинг метаболик жараёнларга таъсири замонавий неврология ва эндокринологиянинг мураккаб ва етарлича ўрганилмаган муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Антиэпилептик терапиянинг изчил ривожланиши ва замонавий дори воситаларининг амалиётда кенг жорий этилишига қарамасдан, уларнинг узоқ муддатли қўлланилиши натижасида минерал алмашинув, гормонал гомеостаз ҳамда суяк тўқимаси метаболизмига кўрсатаётган таъсир механизмлари тўлиқ ва ҳар томонлама ўрганилмаганлигича қолмоқда.

2000-йил бошидан бошлаб, хорижий ва маҳаллий адабиётларда антиэпилептик терапиянинг ножўя таъсирларини, шу жумладан калций, 25 (ОН) витамин Д ва паратгормон даражасига таъсирини ўрганишга бағишланган ишлар пайдо бўлди (Pack A.M., 2020; Petty S.J., 2019; Vestergaard P., 2018; Кононова Е.Ю., 2022; Зуева И.А., 2018). Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, АЭ ДВ маълум синфлари остеопения, гипоэстрогенизм ва суяк ремоделланишининг бузилиши ривожланиши билан боғлиқ. Бироқ, аксарият тадқиқотлар репродуктив ёшдаги аёлларда умумий метаболик бузилишларни ҳар томонлама баҳоламасдан, умумий ёки алоҳида жиҳатларга, масалан, 25 (ОН) витамин Д даражасига ёки суяк синишлар сонига АЭ ДВ таъсирига қаратилган.

Турли тоифадаги беморларда остеопения, 25 (ОН) витамин Д дефицити, фосфор-кальций алмашинувининг бузилиши ҳамда ушбу метаболик бузилишларни тузатишга қаратилган тадқиқотлар мавжуд (Ковалчук В.В., 2017; Базаров Д.Р., 2020; Лешенко А.А., 2021). Шу билан бирга, эпилепсия билан касалланган аёлларда суяк метаболизми ҳолатини баҳолашда гормонал ўзгаришлар, даволаш давомийлиги ва қўлланилаётган антиэпилептик дори воситаларининг фармакологик хусусиятларини комплекс

ҳисобга олган ҳолда ўтказилган тадқиқотлар амалда мавжуд эмас. Мавжуд адабиётларда айрим ҳолларда терапиянинг эстрадиол даражасига таъсири ва гипоэстроген ҳолат шаклланишининг эҳтимолий механизмлари муҳокама қилинади, бироқ гормонал, минерал ва суяк метаболизми профилларини ягона диагностик ёндошув доирасида интеграл баҳолаган комплекс тадқиқотлар жуда кам учрайди. Ўзбекистон Республикасининг илмий ишларида ҳам калсий-фосфор алмашинувининг бузилиши ва дори воситаларини узоқ вақт қабул қилишда метаболик асоратлар бўйича алоҳида тадқиқотлар тақдим этилган (Юнусова Д.М., 2020; З.Х.Рахимова, 2019; Мамараимова Ш.К., 2022), аммо эпилепсия билан оғриган аёлларда минерал ва гормонал гомеостазга таъсирининг мақсадли таҳлили ўтказилмаган.

Адабиётлар маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, ҳозирги вақтда антиэпилептик дори воситаларини қабул қилаётган фертил ёшдаги аёлларда минерал, гормонал ва суяк метаболизмининг тўлиқ ва мукамал клиник-лаборатор тавсифи мавжуд эмас. Суяк тўқимаси ремоделланишининг биомаркерлари (СТХ-I ва P1NP) орқали патологик ўзгаришларнинг эрта босқичда аниқланиши ва остеопоротик асоратлар ривожланиш хавфини баҳолашда уларнинг прогностик аҳамияти етарли даражада ўрганилмаган. Шунинг учун ҳам, эпилепсия билан касалланган репродуктив ёшдаги аёлларда суяк алмашинуви бузилишларининг патогенетик асосларини очиб бериш, хавфни баҳоловчи прогностик биомаркерларни аниқлаш ва самарали профилактик-диагностик алгоритмларни ишлаб чиқишга қаратилган кўп омилли комплекс тадқиқотлар ўтказилиши ушбу диссертацион ишнинг илмий ва амалий аҳамиятини белгилаб беради.

I БОБ. ФЕРТИЛ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА ЭПИЛЕПСИЯНИНГ ФАРМАКОТЕРАПИЯСИ МАСАЛАСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ).

§ 1.1. Эпилепсиянинг замонавий концепцияси.

Эпилепсия замонавий неврологиянинг устувор муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда, чунки у кенг тарқалган ва беморларнинг ҳаёт сифатига сезиларли таъсир кўрсатади [27,35,68]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, дунёда 50 миллиондан ортиқ эпилепсия билан оғриган беморлар мавжуд бўлиб, уларнинг тахминан 25 фоизини фертил ёшдаги аёллар ташкил этади. Ушбу касаллик барча неврологик ҳолатлар орасида учинчи ўринни эгаллайди ва тарқалиши бўйича фақат cerebrovascular патология ҳамда нейродегенератив жараёнлардан кейинги ўринда туради [12, 24,53].

Ҳар йили 5 миллион кишига эпилепсия ташхиси қўйилади. Юқори даромадли мамлакатларда йилига ҳар 100 минг аҳолига 49 та янги касалланиш ҳолати қайд этилади [70]. Паст ва ўрта даромадли мамлакатларда бу кўрсаткич ҳар 100 минг аҳолига 139 тагача етиши мумкин. Эпилепсия ҳолатларининг 80 фоизигача паст ва ўрта даромадли мамлакатларда кузатилади [63,90]. Ушбу ҳулоса Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) томонидан Халқаро Эпилепсия Лигаси (ИЛАЕ) ва Халқаро Эпилепсия Бюроси (ИБЕ) - бу муаммо билан шуғулланувчи етакчи ташкилотлар билан ҳамкорликда тайёрланган "Эпилепсий, а публис ҳеалтх императиве" ("Эпилепсия жамоат соғлиғини сақлашнинг устувор муаммоси сифатида") номли маърузада келтирилган [16].

Эпилепсия билан касалланган беморлар сонининг тез ўсиш суръатлари ҳақида ЖССТнинг "Global burden of epilepsy" (2023) ҳисоботидаги

маълумотлар шуни кўрсатадики, Марказий Осиё минтақасида эпилепсиянинг юқори тарқалиши Ўзбекистон Республикасида қайд этилган. Халқаро ва миллий манбалар маълумотларига кўра, мамлакатда эпилепсия билан касалланганларнинг умумий сони тахминан 600 000 кишини ташкил этади. Касалликнинг тарқалиши ҳар 1000 аҳолига тахминан 17-18 ҳолатни ташкил этади. Бу Марказий Осиё минтақасидаги ўртача кўрсаткичлардан сезиларли даражада юқори бўлиб, эрта ташхис қўйиш, ихтисослаштирилган ёрдам кўрсатиш имкониятларини кенгайтириш ва эпилептологик ёрдам дастурларини амалга ошириш масалаларига алоҳида эътибор қаратиш зарурлигини кўрсатади.

ILAE [9] таърифига кўра, "Эпилепсия - қуйидаги ҳолатлардан бирига мос келадиган бош мия касаллиги:

1. 24 соатдан ортиқ вақт оралиғида камида иккита сабабсиз (ёки рефлексор) эпилептик хуруж.

2. Битта сабабсиз (ёки рефлексорли) эпилептик хуруж ва кейинги 10 йил ичида иккита сабабсиз эпилептик хуруждан кейин қайталанишнинг умумий хавфига (60% га тенг ёки ундан юқори) мос келадиган такрорий хуружлар эҳтимоли.

3. Эпилептик синдром ташхиси."

Эпилептик хуруж деганда бош миянинг патологик ортиқча ёки синхрон нейрон фаоллигининг ўткинчи клиник кўринишлари тушунилади [3,6,21]. Бунда нормал бош мияга таъсир қилиб, тутқаноқ бўсағасини вақтинча пасайтирувчи қандайдир ўткинчи омил билан боғлиқ бўлган хуруж эпилепсияга киритилмайди.

Таснифланмаган эпилепсия (номаълум) - фокал ёки генераллашганини аниқлаш мумкин бўлмаган ва ЭЭГ маълумотлари мавжуд бўлмаган ёки кам маълумотли бўлган тутқаноқ хуружи.

Фертил ёшдаги аёлларда эпилепсиянинг кечиши алоҳида долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Чунки мазкур касаллик фақатгина неврологик ҳолатга эмас, балки репродуктив функцияга ҳам сезиларли таъсир кўрсатади [26,53,86,98,105,135]. Бунинг энг муҳим жиҳатларидан бири — эпилепсиянинг ўзи ва узоқ муддатли антиконвулсант терапиянинг фертиллик кўрсаткичларига таъсиридир. Масалан, Ҳиндистонда ўтказилган тадқиқотларда тутқанокқа қарши дорилар (ТҚД) политерапияси овулятор бузилишлар ва бепуштлиқ хавфини ошириши аниқланган [72,89,106,150]. Финляндиялик олимлар эса эпилепсия билан оғриган аёлларда туғиш кўрсаткичларининг асосан етук репродуктив ёшда статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада пасайишини кўрсатиб, бу ҳолат терапиянинг кумулятив таъсири билан изоҳланишини таъкидлаганлар [43,67].

Ушбу бузилишларнинг асосида эпилепсия, жинсий гормонлар ва антиконвулсант дори воситалари ўртасидаги мураккаб уч томонлама ўзаро таъсир ётади. Замонавий тадқиқотлар маълумотларига кўра, турли гормонлар тутқанок фаоллигига турлича таъсир кўрсатиши мумкин: айримлари кўзғатувчи, бошқалари эса ингибирловчи самарага эга. Масалан, прогестерон, тестостерон, адренотропик гормон ва дезоксикортикостерон тутқанокқа қарши таъсир кўрсатиб, тутқанок бўсағасини оширади. Шунингдек, эстрадиол, кортизол ва тиреоид гормонлар аксинча, нейронал барқарорликни сусайтиради ва хуружларнинг тарқалиш хавфини оширади [51,57].

Антиэпилептик дорилар гормонал мувозанатни иккита асосий механизм орқали бузиши мумкин. Биринчиси — гипоталамо-гипофизар ўққа тўғридан-тўғри таъсир қилиш орқали, иккинчиси эса жигар микросомал ферментларини индукция қилиш йўли билан билвосита таъсир кўрсатишдир [69]. Натижада стероид гормонлар метаболизми тезлашади, уларнинг қондаги концентрацияси пасаяди. Шу билан бирга, антиэпилептик дорилар жинсий

гормонларни боғловчи глобулин (ЖГБГ) синтезини рағбатлантиради, бу эса эстроген ва андрогенларнинг эркин биологик фаол шаклларининг пасайишига олиб келади. Аслида эса, айнан ушбу гормонлар овуляция жараёни ва умумий репродуктив функцияни қўллаб-қувватлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга [1,6,95].

Юқорида таъкидланганидек, хотин-қизларнинг репродуктив саломатлигини муҳофаза қилишга қаратилган давлат чора-тадбирлари алоҳида аҳамият касб этади. Ўзбекистон Республикасида ушбу йўналиш бир қатор меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлар, жумладан “Аҳолининг репродуктив саломатлиги тўғрисида”ги Қонун билан тартибга солинган бўлиб, у репродуктив соғлиқни сақлаш соҳасида тиббий ёрдам кўрсатишнинг ҳуқуқий ва ташкилий асосларини белгилаб беради. Мазкур Қонунда сурункали касалликларга, хусусан, эпилепсияга чалинган аёлларга устувор аҳамият бериш, улар учун ихтисослаштирилган тиббий хизматлар, маслаҳат ва қўллаб-қувватлаш чораларидан фойдаланиш имкониятини кафолатлаш назарда тутилган.

“Она ва бола саломатлиги” давлат дастури доирасида эндокрин-гинекологик касалликларни ташхислаш ва даволаш, тиббиёт ходимларининг малакасини ошириш, аҳоли ўртасида репродуктив саломатликка оид билимларни оширишга қаратилган тарғибот-ташвиқот ишлари изчил амалга оширилмоқда. Шу билан бирга, қўшма патологияга эга беморларни юритишда фанлараро ҳамкорлик ва комплекс ёндашувга алоҳида урғу қаратилмоқда.

Шундай қилиб, Ўзбекистонда аёлларнинг, жумладан сурункали неврологик касалликларга чалинган беморларнинг репродуктив саломатлигини муҳофаза қилишга қаратилган меъёрий-ҳуқуқий база шакллантирилган. Бироқ, давлат томонидан амалга оширилаётган чора-тадбирларга қарамасдан, эпилепсия билан оғриган аёлларда диагностика ва

даволаш йўналишларини янада такомиллаштириш зарурати сақланиб қолмоқда. Бу эса фармакологик терапияни оптималлаштириш, шунингдек, шахсийлаштирилган тиббий ёрдам доирасида неврологик, эндокринологик ва репродуктив аралашувларни интеграция қилишга асосланган самарали, хавфсиз ва иқтисодий жиҳатдан мақбул бошқарув стратегияларини ишлаб чиқишни талаб қилади.

1.2. § Эпилепсиянинг фармакотерапияси.

Фармакологик терапия ҳозирги кунда эпилепсияни даволашнинг асосий йўналиши бўлиб қолмоқда. Бу эса таъсир механизмларини, фармакокинетик параметрларни чуқур англашни, дори дозаларини индивидуал танлашни, кўрсатма ва қарши кўрсатмаларни инобатга олишни ҳамда эҳтимолий дори–дорилар ўзаро таъсирини ҳисобга олишни талаб этади. Шу билан бирга, терапиянинг ўткир ва узоқ муддатли ножўя таъсирларини баҳолашга алоҳида эътибор қаратиш зарур, чунки бу ҳолат даволашнинг хавфсизлиги ва чидамлилигини доимий равишда назорат қилиб боришни тақозо қилади.

Эпилепсияни замонавий даволаш тарихи XIX аср ўрталаридан бошланади. 1857-йилда шифокор Чарлз Локок “The Lancet” журнали саҳифаларида калий бромиднинг эпилепсия билан оғриган ёш аёлларда самарали экани ҳақида маълум қилган. Кейинчалик, 1912-йилда поляк психиатри Альфред Хауптман узоқ йиллар давомида асосий антиэпилептик восита бўлиб келган фенобарбиталнинг (ФБ) тутқанокқа қарши хусусиятларини кашф этди. 1940-йилда фенитоин, 1958-йилда эса этосуксимид клиник қўлланишга киритилиб, ўз даврида самарали дори воситалари сифатида эътироф этилди. 1960-йиллардан бошлаб энг кўп ишлатилган препаратлардан бири сифатида карбамазепин (КБЗ) кенг тарқалди ва энг кучли клиник далилларга эга бўлди. 1978-йилда эса валпроат

кислотасининг тутқанокқа қарши хусусиятлари кашф этилди [16,17,20,27,34,68,83].

Ушбу препаратлар антиэпилептик дориларнинг биринчи авлодига мансуб бўлиб, 1990-йилларнинг ўрталарига қадар асосий даволаш воситалари сифатида қўлланиб келди. Кейинчалик, клиник самарадорлиги юқори ва токсик таъсири камроқ иккинчи авлод антиэпилептик воситалар жорий этилди. Улар қаторига вигабатрин (1989), ламотриджин (1990), окскарбазепин (1990), габапентин (1993), фелбамат (1993), топирамат (1995), тиагабин (1998), зонисамид (2000), леветирацетам (2000), стириптол (2002), прегабалин (2004) ва руфинамид (2004) киради. Кейинги йилларда ишлаб чиқилган дори воситаларига лакосамид (2008), эсликарбазепин (2009) ва перампнел (2012) мансуб [85,96,106,127,139,145].

Ҳозирги авлод антиэпилептик воситалари қаторига сенобамат киради, у 2019-йил ноябрь ойида АҚШ Фармакологик назорат агентлиги (FDA) томонидан катталарда парциал тутқанокларни даволаш учун тасдиқланган. 2022-йилда эса 2–17 ёшли беморларда циклинга боғлиқ киназа етишмовчилиги билан кечувчи эпилептик хуружларда қўшимча даво сифатида ганаксолон — нейроактив стероид қўлланиши мақуулланди. Бундан ташқари, СГС-742 ва каннабидиварин (CBDV) каби айрим янги препаратлар клиник синов босқичида турибди [25,65,93,105,117,149].

Шундай қилиб, ҳозирги вақтда FDA томонидан тасдиқланган антиэпилептик дорилар арсенали 30 дан ортиқ препаратни ўз ичига олади [78].

Эпилепсиологик ҳамжамиятнинг кўпгина вакиллари эса терапиядан кўра кўпроқ беморларни таснифлаш, ташхислаш, прогноз қилиш ва реабилитация қилиш масалаларида ягона фикрга келган [73,95]. Европа қитъасидаги 33 мамлакатда олиб борилган таҳлилларда антиэпилептик воситаларни танлашда миллий ва минтақавий афзалликларда жиддий фарқлар

мавжудлиги кўрсатилди. Кўпчилик мамлакатлар дориларни танлашда анъанавий кўп йиллик тажрибага асосланишда давом этади ёки ИЛАЭ тавсияларига қарамай, миллий стандартларга амал қилади [44,72].

Ўзбекистонда эпилепсия фармакотерапияси клиник неврологиянинг энг муҳим йўналишларидан бири ҳисобланади. Сўнгги йилларда халқаро стандартларга мос замонавий ёндашувларни босқичма-босқич жорий этиш тенденцияси кузатилмоқда. Валпроат кислотаси ва карбамазепин каби биринчи авлод дори воситалари анъанавий тарзда кенг қўлланилиб келаётган бўлса-да, ҳозирги вақтда замонавий антиэпилептик воситалар — жумладан, леветирацетам ва ламотриджиннинг мавжудлиги ва улардан фойдаланиш кўрсаткичлари тобора ортиб бормоқда. Далилларга асосланган тиббиёт тамойилларини клиник амалиётга жорий этиш, мутахассислар учун таълим дастурларини кенгайтириш ҳамда фармакоиктисодий ташаббусларни ривожлантириш ИЛАЭ тавсияларини миллий амалиётга босқичма-босқич мослаштиришга имкон бермоқда. Бу эса, ўз навбатида, тутқаноққа қарши терапияни оптималлаштириш ва эпилепсия билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш учун мустаҳкам замин яратади.

Эпилепсияни даволашда терапиянинг давомийлиги ва препаратларни мунтазам қабул қилиш зарурати унинг хавфсизлиги масаласини биринчи даражали аҳамиятга эга муаммога айлантиради [55,86,16,62,48]. АЭДнинг ножўя таъсирлари жуда кенг тарқалган бўлиб, улар ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайтиради ва баъзи маълумотларга кўра, беморларнинг 40% ида даволаш самарасизлигига олиб келади. Дори воситаларининг токсик юкини камайтириш эса, аксинча, соғлиқнинг субъектив баҳосини яхшилашга хизмат қилади [31,98,106,152,127].

Ножўя таъсир (НТ) деганда, дори воситаси тавсия этилган дозада қўлланилганда, унинг фармакокинетик хусусиятлари билан боғлиқ ҳолда,

терапевтик таъсир доирасидан ташқарида намоён бўладиган ҳар қандай тасодифий таъсир тушунилади [16,43].

Маълумки, ҳар бир АЭДнинг клиник таъсирчанлиги унинг самарадорлик/чидамлилиқ нисбати билан белгиланади. Янги авлод препаратлари, одатда, эски дори воситаларидан кўпроқ чидамлилиги ва хавфсизлиги билан фарқ қилади. Сўнгги йилларда номақбул ҳолатлар деб юритиладиган ножўя таъсирлар кўпинча препаратни бекор қилишга асосий сабаб бўлмоқда [54,86,116,120,131]. Шу боис “яхши дори” атамаси илмий муомалага кириб келган бўлиб, у максимал терапевтик самарага ва минимал ножўя таъсирларга эга бўлган воситани англатади [13].

Э. Перучча (2022) антиэпилептик воситалар ножўя таъсирлари муаммосининг аҳамиятини белгилайдиган бир қатор омилларни қайд этган:

- айрим ҳолларда таҳдидли бўлиши мумкин бўлган ножўя таъсирларнинг юқори тарқалиши;
- ҳаёт сифатини кескин пасайтириши;
- турли препаратлар ўртасида “доридан дорига” фарқли даражада намоён бўлиши;
- индивидуал беморларда дори танлашда асосий мезон сифатида катта аҳамият касб этиши [35,67,97].

Муаллифнинг 2018-йилдаги тадқиқотларида клиник жиҳатдан кўзга ташланмайдиган ножўя таъсирларнинг аҳамияти алоҳида таъкидланган. Хусусан, суяк тизимига таъсир, дориларнинг ўзаро таъсирлари ва бошқа яширин ўзгаришлар клиник амалиётда катта аҳамият касб этиши кўрсатилган. Э. Перучча маълумотларига кўра, ножўя таъсирларнинг умумий частотаси тахминан 50% атрофида бўлиб, айниқса болаларда бу кўрсаткич янада юқорироқ. Шу билан бирга, беморларнинг 6% и ножўя таъсирлар туфайли стационарга ётқизилишга мажбур бўлган [10,12,36,77,82].

1. Аниқланиши қийин бўлган ножўя таъсирларга қуйидагилар мисол бўлади [48,88,91,105,136,143,151]:

2. Кам учрайдиган таъсирлар — масалан, валпроатлар қабул қилинганда кузатиладиган апластик анемия.

3. Алоҳида субгуруҳларда намоён бўладиган таъсирлар — масалан, валпроат кислота фонунда жигар етишмовчилиги.

4. Клиник кўринишни тақлид қиладиган таъсирлар — масалан, хуружларнинг парадоксал кучайиши.

5. Фақат махсус тестлар ёрдамида аниқланадиган таъсирлар — масалан, вигабатрин қўлланилганда кузатиладиган кўриш майдонидаги нуқсонлар.

6. Умумий популяцияда қайд этиладиган таъсирлар — масалан, туғма нуқсонлар.

7. Ноодатий ёки препарат таъсири билан бевосита боғлиқ деб ҳисобланмаган таъсирлар — масалан, барбитуратлар келтириб чиқарадиган Дюпюитрен контрактураси.

Ножўя таъсирлар ривожланиш хавфи қатор омиллар таъсирида сезиларли даражада ортади. Биринчи омил — препаратнинг юқори дозаларда тез буюрилиши; аксинча, дозани секин-аста титрлаш хавфни камайтиради. Иккинчи омил — организмнинг индивидуал реактивлиги: айрим беморларда стандарт терапевтик концентрацияда ҳам ножўя таъсирлар ривожланса, бошқаларда умуман кузатилмаслиги мумкин [87,88,130]. Учинчи хавф омили — полипрагмазия, яъни бир вақтнинг ўзида бир нечта препаратларни қўллаш. Бу ҳолат АЭДларнинг фармакокинетик ва фармакодинамик кўрсаткичларини ўзгартиради, уларнинг токсиклигини, жумладан гепатотоксик таъсирини кучайтиради. Илмий маълумотларга кўра, доза юкламасини камайтириш ва

препаратларни аста-секин титрлаш токсик ножўя таъсирлар сонини 10 мартагача камайтириш имконини беради [66,73,85].

Кўпгина замонавий антиэпилептик воситаларнинг асосий устунлиги уларнинг яхши кўтарилишидир. Шу билан бирга, ножўя таъсирлар шартли равишда икки тоифага ажратилади:

- Биринчи тоифа — одатий, кўп ҳолларда енгил кечадиган таъсирлар;
- Иккинчи тоифа — кам учрайдиган, оғир ва кўпинча асорат деб баҳоланадиган ҳолатлар.

Иккинчи тоифага кирувчи ножўя таъсирлар, одатда, препаратни тўхтатишни талаб қилади. Улар кўпинча аллергик ёки идиосинкрэзив реакциялар кўринишида намоён бўлади. Бироқ, ҳатто енгил таъсирларнинг ҳам, оғир реакцияларнинг ҳам ривожланишида генетик омиллар муҳим роль ўйнаши мумкин [47,63,68,74,96]. Кейинчалик қўшимча ҳодисаларнинг бошқача таснифи таклиф қилинган бўлиб, унга кўра:

А тури — потенциал ва дозага боғлиқ таъсирлар: чарчоқ, уйқусизлик, бош айланиши, мувозанат бузилиши, атаксия, тремор ва когнитив бузилишлар [55,70];

Б тури — аномал ва идиосинкрэзив реакциялар;

С тури — узоқ муддатли қўлланишда сурункали токсик таъсирлар (гирсутизм, алопеция, вазн ортиши, семизлик);

Д тури — тератоген ва онкоген таъсирлар.

АЭДнинг ножўя таъсирлари орасида энг хавфли кўринишлардан бири — оғир дори касаллиги синдромидир. У ички аъзоларнинг шикастланиши билан кечувчи иммунологик реакция орқали намоён бўлади ва полиорган етишмовчилиги ёки ҳатто ўлимга олиб келиши мумкин. Илмий тадқиқотларда кунига 150 мг/кг гача N-атсетилсистеин ва кунига 1 г/кг иммуноглобулин G

вена ичига юбориш ушбу ҳолатда истиқболли терапевтик тактика сифатида тавсия этилган, бу, айниқса, жигар етишмовчилиги кучайишини олдини олиши мумкинлиги кўрсатилган [25,33,37,46,51].

Ҳозирги вақтда ножўя таъсир шартли равишда тўрт тоифага бўлинади [60]:

А тури — дозага боғлиқ ва прогноз қилиш мумкин бўлган таъсирлар;

Б тури — аномал ва идиосинক্রазив реакциялар;

С тури — сурункали токсиклик билан боғлиқ таъсирлар;

Д тури — тератоген ва онкоген таъсирлар.

Бир қатор ножўя таъсирлар субклиник кечиши мумкинлиги сабабли, айрим лаборатория кўрсаткичларни мунтазам равишда кузатиб бориш зарур. Масалан, АЭДларнинг гепатотоксик таъсири препарат аннотатсияларида кўрсатилгани учун шифокорлар ҳам, беморлар ҳам жигар функцияларига етарлича эътибор қаратадилар ва қондаги фермент кўрсаткичларини кузатиш амалиётга жорий қилинган. Аммо қон тизимидаги ўзгаришлар аннотатсияларда деярли қайд этилмаган. Аслида эса, АЭД фонида лейкопения, апластик ва мегалобластик анемия, тромбоцитопения каби патологиялар ривожланиши мумкин. Буюк Британия Миллий маълумотлар базасига кўра, АЭД, айниқса карбамазепин ва валпроатларни қабул қилиш апластик анемия хавфини 9 мартагача оширади [38,50,53,76,89,105,137].

Эпилепсия билан оғриган беморларда синиш хавфи умумий популяцияга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлиб, остеопороз ривожланиш частотаси ҳам камида 1,7 баравар кўплиги аниқланган [78,89]. Жигар микросомал ферментлари (ситохром Р-450) индукторлари — фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин ва бошқалар — кальций-фосфор алмашинувига салбий таъсир кўрсатиб, остеопения ёки остеопороз ривожланишига олиб келади.

Патофизиологик механизм қуйидагича: CYP24 ферменти фаоллигининг ортиши натижасида 25(OH)D фаол бўлмаган 24,25(OH)₂D₃ метаболитига айланади; бу ҳолат Д витаминининг фаол метаболити етишмовчилигига, қалқонсимон олди беши ҳужайраларининг кўпайиши ва паратгормон секрециясининг кучайишига сабаб бўлади. Натижада иккиламчи гиперпаратиреоз, суяк резорбциясининг кучайиши, минераллашув жараёнларининг бузилиши ва суяк тузилишининг ўзгариши кузатилади, бу эса синиш хавфини сезиларли даражада оширади [83,95,142].

Шунингдек, жигар ферментларини индуцирламайдиган ёки уларни ингибирлайдиган АЭДлар ҳам суяк метаболизмига таъсир кўрсатиши мумкин. Масалан, валпроат кислота фонида суяк минерал зичлигининг пасайиши ва синиш хавфининг ошиши қайд этилган [152]. Бундан ташқари, валпроат остеокластлар фаоллигини ошириши мумкинлиги тахмин қилинган, бу эса суяк резорбцияси ва тузилиш жараёнлари ўртасида номуносибликка олиб келади.

Политерапия ва даволаш давомийлиги эса суяк минерал зичлигининг пасайиши ва синиш хавфининг ошиши учун асосий хавф омиллари ҳисобланади [3,6,55,83]. Цитохром P450 индукторлари ва политерапияни қўллаш суяк йўқотиш хавфини кучайтиради [19], шу билан бирга кальций гомеостази бузилиши, иккиламчи гиперпаратиреоз ва остеопения ривожланишига сабаб бўлади [62]. Эҳтимол, АЭ ДВнинг яна бир субклиник таъсири касалликнинг оғирлигига қараб скелет суякларининг минерал зичлигини ўртача 10% га камайтириш муҳимроқдир. Бу ҳолат қонда калсий ва 25-гидроксивитамин Д миқдорининг камайиши билан боғлиқ. Бу калсий сўрилишининг пасайиши, паратиреоид гормонига таъсири, шунингдек, жигар микросомал ферментлари индукцияси таъсирида Д витамини гидроксилланишининг кучайиши билан боғлиқ деб тахмин қилинади [95].

Эпилепсия билан оғриган беморларда тутқаноқ хуружлари билан боғлиқ травматик шикастланишлар, айниқса суяк синишлари хавфининг юқорилиги патогенетик ва клиник жиҳатдан катта аҳамият касб этади. Бу ҳолат фақат хуруж вақтидаги тўғридан-тўғри механик таъсир билан эмас, балки антиэпилептик дориларнинг суяк метаболизмига узоқ муддатли таъсири билан ҳам чамбарчас боғлиқ. Шунингдек, тана вазнининг ўзгариши муаммоси сўнгги йилларда клиник амалиётда алоҳида долзарблик касб этмоқда. Агар классик АЭДлар даврида бу масала деярли кўтарилмаган бўлса, янги авлод препаратларининг қўлланилиши билан вазнга таъсир этувчи таъсирлар аниқ намоён бўлди. Хусусан, карбамазепин, вигабатрин, окскарбазепин ва айниқса валпроатлар тана вазнининг ортиши билан боғлиқ бўлса, аксинча топирамат, зонисамид ва фелбамат кўп ҳолларда катаболик таъсир кўрсатиб, вазн йўқотишига олиб келиши мумкин.

Валпроатлар билан даволаш жараёнида метаболик ва эндокрин ўзгаришлар мураккаб механизмлар орқали намоён бўлади: қонда инсулин даражаси ошиши ва оқсилларга боғланган инсулинга ўхшаш ўсиш омили (IGF-1) концентрациясининг пасайиши аниқланган. Бу ҳолат қон глюкозаси гомеостазини бузиши ва метаболик синдром ривожланишига замин яратиши мумкин. Муҳими, тадқиқотчилар ушбу ўзгаришларнинг валпроатдан ламотриджинга ўтиш пайтида ҳам кузатилишини қайд этганлар, бу эса АЭДларнинг эндокрин-метаболик тизимга таъсири кўп қиррали ва даволаш тактикасида эътиборли бўлишини кўрсатади.

Бундан ташқари, гормонал дисбаланс ва тухумдонлар поликистоз синдроми (ТПС) масаласи катта клиник аҳамиятга эга. Валпроатлар билан боғлиқ гиперинсулинемия, андрогенлар даражасининг ошиши ва овулятор дисфункция ТПС ривожланиши учун асосий патофизиологик механизмлардан бири ҳисобланади. Бу эса нафақат метаболик саломатликка, балки

репродуктив функцияга ҳам салбий таъсир кўрсатади. Шу боис, эпилепсия билан оғриган ва узок муддат АЭД қабул қилаётган аёлларда эндокрин ва гинекологик мониторинг олиб бориш жуда муҳимдир [74,75,89,114].

1.3. § Замонавий тиббиётда остеопороз диагностикасининг комплекс ёндашувлари.

Остеопороз (ОП), Халқаро остеопороз жамғармаси (International Osteoporosis Foundation, IOF) президенти профессор Жон Кениснинг таърифича, суяк тўқимаси тузилишининг бузилиши, суяк массаси ва унинг мустаҳкамлигининг пасайиши билан тавсифланадиган, барча мамлакатларни қамраб олган “сокин эпидемия” ҳисобланади. У кўпинча синишлар ривожланишига ва жарроҳлик аралашувига эҳтиёж пайдо бўлишига олиб келади [65,89,117]. Суяк касалликлари, айниқса остеопороз, жаҳон соғлиқни сақлаш тизимида жиддий муаммолардан бири бўлиб, тахминан барча аёлларнинг ярмини ва эркекларнинг чорак қисмини қамраб олади. IOF маълумотларига кўра, остеопороз билан боғлиқ сон суяги проксимал қисми синиш хавфи аёлларда сут бези, тухумдон ва бачадон саратонининг биргаликдаги хавфидан ҳам юқори ҳисобланади, синишларнинг ўзи эса беморларнинг камида ярмида ногиронликка олиб келади [41,55,67,90]. Шу сабабли остеопорозни жаҳон соғлиқни сақлашнинг устувор йўналишларидан бири сифатида баҳолаш зарур.

Адабиётларда қайд этилганидек, эпилепсия билан даволанган беморларнинг 20–65%ида анъанавий антиэпилептик дори воситалари фонида остеомалация белгилари ривожланиши кузатилади. Умумий популяция билан таққослаганда, бундай беморларда йиқилиш ва синиш ҳолатлари 6 баравар кўп учрайди, шунингдек, периостал суяк тўқимаси минерал зичлиги йилига ўртача 1–2% га камаяди. Йирик истиқболли когорт тадқиқотларда анъанавий АЭД

қабул қилган аёлларда сон суяги умумий минерал зичлигининг йилига 1,16% га пасайиши аниқланган [58,95].

Суяк саломатлигини баҳолашда бир қатор турли усуллардан фойдаланиш мумкин: қон зардобини ёки сийдикда биомаркерлар таҳлили, турли радиологик усуллардан тортиб компьютер томографиясигача бўлган визуализация, биомеханик тестлар ҳамда суяк гистоморфометрияси каби комплекс ёндашувлар қўлланилади [66,81,89,95,109].

Остеопороз ташхисида энг кенг қўлланиладиган усул – суяк денситометриясидир. Икки энергияли рентген абсорбциометрияси (DEXA) ЖССТ томонидан суяк минерал зичлигини баҳолашда “олтин стандарт” сифатида тавсия этилган. Бироқ, ЖССТ шу мақсадда муқобил технологияларни ишлаб чиқиш ва ўрганиш зарурлигини ҳам қайд этган. Ҳозирги вақтда синиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш бўйича ягона умумжаҳон сиёсати мавжуд эмас [3,95].

Суяк минерал зичлигини баҳолаш скринингининг муҳим қисми ҳисобланса-да, DEXA усули бир қатор чекловларга эга: у кўндаланг кесим майдони ёки суякнинг органик таркибидаги ўзгаришларни ҳисобга олмайди. Шу боис суякнинг органик таркибий қисмини баҳолаш орқали “суяк сифатини” аниқлаш муҳим аҳамият касб этади. Органик таркибнинг бузилиши суяк мустаҳкамлигини пасайтиради ва мўртликка олиб келади [43,87,99]. Денситометриянинг яна бир камчилиги шундаки, суяк минерал зичлигидаги ўзгаришларни терапия бошланганидан камида 1,5–2 йил ўтгачгина баҳолаш мумкин, бу эса остеопорозни эрта тузатиш имкониятини чеклайди. Шу боис суяк сифатини баҳолашда минерал зичликдан ташқари трабекуляр тузилиш, микроёриқларнинг тарқалиши, суяк геометрияси ва матрикс хусусиятларини қамраб олувчи кўрсаткичлар қўлланилиши таклиф қилинган [50].

Бу эса уч ўлчамли визуализация усуллариининг ривожланишига туртки бўлди. Улардан бири – микдорий периферик компьютер томографияси (qCT) бўлиб, у махсус фантомлар орқали калибрланади ва кортикал суяк ҳамда минерал зичликни аниқроқ баҳолаш имконини беради. Тадқиқотларда qCT остеопорозни аниқлашда DEXAга нисбатан сезгирроқ эканлиги кўрсатилган. Бироқ, унинг ҳам жиддий чекловлари мавжуд: стандартлаштиришнинг йўқлиги, юқори радиация юки ва қимматбаҳо технология бўлиши [64,98,150].

QpКТ усулининг мавжуд чекловлари сабабли суяк сифатини периферик баҳолашнинг янада такомиллаштирилган варианты ишлаб чиқилди – юқори аниқликдаги микдорий периферик КТ (HR-qpКТ). У нафақат суякнинг минерал зичлигини, балки унинг микроархитектура морфологиясини ҳам (кортикал ва трабекуляр қисмлар) баҳолаш имконини беради. Бу усул суякнинг механик яхлитлигига таъсир этувчи омилларни қамраб олади. Шу билан бирга, HR-qpКТда нурланиш дозаси сезиларли даражада камайтирилган бўлиб, сканерлаш вақти қисқаради ва кўрсаткичларни баҳолашнинг аниқлиги ошади [55]. Бироқ, ҳозирги пайтда ҳам qpКТ, ҳам HR-qpКТ ишланишнинг дастлабки босқичида қолмоқда ва асосан тадқиқот мақсадларида қўлланилмоқда. Шунингдек, уларнинг динамик ўзгаришларни кузатиш қобилияти ҳали ҳам шубҳа остида, чунки аниқланган кўрсаткичлар клиник натижалар билан тўлиқ таққосланмаган [44,86,91,143].

Остеопорозни баҳолашда МРТнинг аҳамияти ҳам тобора ошмоқда. Бу, аввало, остеопороз билан боғлиқ ҳолда суяк кўмигининг прогрессив ёғли инволютсиясини баҳолаш имкони билан изоҳланади [40]. Ёғ фракциясини таҳлил қилиш учун T1-муаллақ визуализатсия, диффузион-муаллақ визуализатсия ва протон магнит-резонанс спектроскопия каби усуллар таклиф этилган. Бироқ, бу усуллар ҳали ҳам клиник амалиётга тўлиқ жорий этилмаган ва универсал скрининг стандартлари сифатида қабул қилинмаган [10].

Радияция таъсири ва усулнинг портатив эмаслиги билан боғлиқ хавотирлар туфайли товон суягининг миқдорий ултратовуш текшируви ҳам ўрганилган. Бу ионлаштирмайдиган ва ташишда қулай усул бўлса-да, яллиғланиш касалликлари мавжуд беморларда унинг аниқлиги пасаяди [66,83]. Ҳозирги вақтда ушбу усул учун мувофиқлаштирилган диагностик мезонлар мавжуд эмас, шунинг учун у остеопороз скрининги учун тавсия этилмайди.

Охирги йилларда остеопороз ташхисида спектроскопия усулларига қизиқиш кучайди. Жумладан, Фурье ўзгартириши билан инфрақизил спектроскопия остеопороз билан боғлиқ метаболик ўзгаришларни аниқлаш имконини бериши мумкин. Ушбу технология суякнинг органик ва ноорганик таркибидаги из метаболитларнинг нисбатини инфрақизил нурланиш орқали баҳолашга асосланади [4,54,55,67,80,115].

Яқинда суяк мустаҳкамлигини баҳолашнинг яна бир инновацион усули – рентген қоронғу майдонли векторли радиография (XVR) таклиф этилди. Бу технология кичик бурчакли сочилиш механизмига асосланган бўлиб, оддий рентген манбалари билан мос келади ва юқори сифатли қоронғи майдон тасвирларини ҳосил қилади. У нафақат суякнинг микроструктурасини визуализация қилиш, балки унинг анизотроп хусусиятларини баҳолаш орқали боғланган механик мустаҳкамлик ҳақида ҳам маълумот бериш имконини яратади [7].

Бундан ташқари, суяк метаболизмининг биомаркерлари турли популяцияларда остеопороз ва остеопения хавфини башорат қилишда истиқболли йўналиш сифатида намоён бўлмоқда. Молекуляр биологиядаги сўнгги ютуқлар суякнинг минерал зичлиги ва остеопороз ривожланиш хавфи билан боғлиқ бўлган турли оқсиллар ва метаболитларни аниқлаш имконини

берди. Шунингдек, сўнгги ўн йилликларда биомаркерларни таҳлил қилишнинг аниқлиги ва ишончлилиги сезиларли даражада ошди [54,90,95,98].

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, фертил ёшдаги аёлларда узок муддатли антиэпилептик терапия фонида суяк метаболизмининг бузилиши жиддий фанлараро муаммо ҳисобланади. Айрим дори воситаларининг суяк минерал зичлигига таъсирини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар мавжуд бўлса-да, ҳалигача терапия давомийлиги ва турли АЭДларнинг таъсирига қараб остеопороз ва остеопениянинг клиник, биокимёвий ва морфологик хусусиятларини тўлиқ ва комплекс баҳолаш амалга оширилмаган [99,100].

Шунинг учун эпилепсия билан оғриган фертил ёшдаги аёлларда остеопороз муаммоси етарлича ўрганилмаган бўлиб қолмоқда ва унинг олдини олиш ҳамда индивидуал терапияни такомиллаштириш учун кенг кўламли клиник ва лаборатория тадқиқотлар ўтказиш зарур.

II БОБ. ТЕКШИРИЛГАН БЕМОРЛАРНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ

Ушбу тадқиқот иккита таққослаш гуруҳини ўз ичига олган кўндаланг истиқболли кузатувдан иборат: асосий гуруҳга камида 12 ой давомида эпилепсияга қарши даво олаётган, эпилепсия ташхиси тасдиқланган 90 нафар фертил ёшдаги аёл ва назорат гуруҳига биокимёвий ва инструментал кўрсаткичларнинг меъёрий қийматларини аниқлаш учун киритилган, ёши бўйича таққосланадиган 30 нафар соғлом аёл киритилган.

Танланманинг репрезентативлигини таъминлаш ва антиэпилептик даво (АЕД) таъсирини ҳар томонлама таҳлил қилиш учун тадқиқотга бирламчи текширув вақтида ҳам анъанавий препаратларни, ҳам янги авлод антиэпилептис дори воситаларини (АЕ ДВ) олган беморлар киритилди.

Тадқиқот дастури ва унинг алоҳида бўлимлари тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларига мослаштирилган ҳам анъанавий, ҳам замонавий усуллар мажмуасидан фойдаланишни назарда тутувчи методологик ёндашув асосида амалга оширилди. Тадқиқотда клиник-неврологик, нейрофизиологик, лаборатория ва инструментал текширув усуллари қўлланилди, олинган маълумотлар статистик ишлов берилиб, таҳлилий талқин қилинди. Бундай ёндашув патофизиологик қонуниятларни аниқлаш ва клиник амалиёт учун илмий асосланган тавсияларни шакллантиришга қаратилган.

2.1. § Клиник кузатувларнинг умумий тавсифи.

Бизнинг ишимиз эпилепсия билан касалланган фертил ёшдаги 90 нафар аёлни текшириш натижаларига асосланган. Беморларнинг ёши 18 ёшдан 45 ёшгача бўлиб, ўртача $33 \pm 2,6$ ёшни ташкил этди.

Эпилепсия билан оғриган беморлар 2022-2025-йиллар давомида Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникасида статсионар ва

амбулатор шароитда даволанди. Беморларни тадқиқотга киритиш мақсадли танлов усули билан амалга оширилди. Кейинчалик тадқиқотда иштирок этиш учун беморларни киритиш ва киритмаслик мезонлари белгиланди.

Киритиш мезонлари қуйидагилар эди:

Асосий гуруҳга:

- ЖССТ томонидан белгиланган фертил ёш (15 ёшдан 45 ёшгача);
- ИЛАЕ тавсияларига мувофиқ таснифланган тасдиқланган эпилепсия

ташхиси;

- эпилепсия ташхиси ва АЕ ДВ қабул қилиш давомийлиги камида 12 ой;

Назорат гуруҳига:

- анамнезида неврологик касалликлар, шу жумладан эпилепсия бўлмаган фертил ёшдаги аёллар;

- суяк метаболизмига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган АЕ ДВ ва бошқа дори воситаларини қабул қилмайдиганлар (глюкокортикоидлар, гормонал терапия, бисфосфонатлар ва бошқалар);

- мунтазам ҳайз цикли билан ва эндокрин патология белгиларисиз;

- суяк тўқимаси касалликларининг клиник ва лаборатория белгиларисиз (остеопороз, остеопения, остеомалаятсия ва б.);

Киритмаслик мезонлари:

- анамнезда суяк метаболизмига таъсир қилиши мумкин бўлган касалликларнинг мавжудлиги (қалқонсимон без касалликлари (гипертиреоз ва гипотиреоз), жигар, буйрак касалликлари, гематологик, ревматологик ва ошқозон-ичак касалликлари, хусусан, сўрилишнинг бузилиши);

- Д витамини ёки калсий қўшимчаларини қабул қилиш;

- остеопоротик касалликларнинг оилавий анамнези;

- суяк тўқимаси метаболизмига таъсир кўрсатадиган ёки суяк массасининг йўқолишига олиб келиши мумкин бўлган дори воситаларини

қабул қилиш (глюкокортикоидлар, бисфосфонатлар, тиазидлар, антикоагулянтлар ва стероидлар);

Чиқариш мезонлари:

- тиббий кўрсатмалар бўйича антипсихотиклар, кортикостероидлар, гормон ўрнини босувчи терапия каби препаратлардан фойдаланишни бошлаш;
- аниқланган ҳомиладорлик.

Танлов мезонларига кўра, терапия давомийлигига қараб, асосий гуруҳ иккита кичик гуруҳга бўлинди: биринчи кичик гуруҳни 5 йилдан ортик тутқаноққа қарши даво олган 48 нафар аёл; иккинчи кичик гуруҳни 5 йилдан кам вақт давомида АЕ ДВ қабул қилган 42 нафар аёл ташкил этди.

2.1.1. § Клиник-неврологик текширувлар.

Тадқиқотга киритилган барча беморлар неврологик ҳолатни обектив баҳолаш ва касаллик кечишининг клиник хусусиятларини аниқлаштириш мақсадида анъанавий клиник-неврологик текширувдан ўтказилди.

Текширув доирасида неврологик ҳолат батафсил таҳлил қилинди, хусусан, умумий мия ва менингеал белгилар, бош мия нервларининг ҳолати, шунингдек, ҳаракат, сезги ва вегетатив асаб тизими функциялари баҳоланди. Юқоридаги тадқиқотлар дастлабки кўрик пайтида ҳам, кейинги ташрифларда ҳам тутқаноққа қарши даволашнинг самарадорлигини баҳолаш ва беморларнинг соматик ва неврологик ҳолатларида ижобий ва (ёки) салбий ўзгаришларни аниқлаш учун ўтказилди.

2.1.2. § Хуружлар оғирлигининг Британия миллий шкаласи (NHS3).

Текширувлар рўйхатига, шунингдек, даволаш самарадорлигининг асосий кўрсаткичи бўлган хуружлар частотасини баҳолаш ҳам киритилди. Эпилептик хуружларнинг оғирлиги НХС3 хуружлар оғирлигининг миллий касалхона шкаласи бўйича аниқланди.

Эпилептик тутқанокларнинг оғирлигини тизимли баҳолаш учун NHS3 шкаласи (National hospital seizures scale, NHS3) қўлланилади. У хуружларни аниқ таснифлашга ёрдам беради, уларнинг хусусиятлари ва бемор учун оқибатларини таҳлил қилади. Бу тутқанокқа қарши даволаш самарадорлигини кузатиш ва даволашни тўғрилаш учун муҳимдир, айниқса турли омиллар, масалан, ёндош неврологик касалликлар хуружларнинг оғирлигига қандай таъсир қилиши мумкинлигини ҳисобга олган ҳолда, бу турли аҳоли гуруҳлари орасида ўтказилган тадқиқотларда кўрсатилган. NHS3 шкаласи ёрдамида баҳолашда ҳисобга олинадиган асосий параметрлар:

- Хуруж давомийлиги - эпилептик тутқанок давом этадиган вақт;
- Хуруж тури - фокал ва генераллашган тутқаноклар ўртасидаги фарқ;
- Хуруждан кейинги неврологик ҳолат - онгнинг чалкашлик даражаси, хуруждан кейинги тикланиш давомийлиги;
- Хуруж интенсивлиги - хуруж пайтида симптомларнинг яққоллиги (масалан, тутқанок даражаси, ҳушдан кетиш);
- Хуруж оқибатлари - хуруж туфайли жароҳатлар, нафас олишнинг қийинлашуви ёки бошқа тиббий асоратларнинг мавжудлиги.

Ушбу шкаладан фойдаланиш хуружнинг қанчалик оғир бўлганлигини баҳолашга ёрдам беради ва беморнинг ҳаёт сифатини яхшилаш учун даволашни ўз вақтида тузатиш имконини беради.

2.1.3. § Тутқанокқа қарши дори воситаларининг ножўя таъсирларининг Ливерпул шкаласи (LAEP).

Тадқиқотда эпилепсияга қарши даволашга толерантликни комплекс баҳолаш доирасида ножўя таъсирларнинг Ливерпул шкаласи (LAEP) қўлланилди. Ушбу восита клиник амалиётда тутқанокқа қарши

препаратларнинг ножўя таъсири билан боғлиқ субектив шикоятларни баҳолаш учун кенг қўлланилади ва уларнинг беморнинг ҳаёт сифатига таъсирини миқдорий жиҳатдан тавсифлаш имконини беради.

LAEP сўровномаси 19 та бандни ўз ичига олади, уларнинг ҳар бири тутқаноққа қарши даволаш фонида юзага келиши мумкин бўлган ножўя таъсирни акс эттиради. Беморлар сўнгги 4 ҳафта ичида ҳар бир аломатнинг намоён бўлишини 0 дан 3 баллгача бўлган шкала бўйича мустақил равишда баҳоладилар:

Баҳолаш параметрлари ҳам соматик (чарчоқ, бош айланиши, кўнгил айланиши, тери реакциялари), ҳам когнитив-психоемоционал ножўя таъсирларни (хотира бузилиши, тушкунлик, асабийлашиш, уйқу ва нутқнинг бузилиши) ўз ичига олди.

Умумий балл барча баҳолар йиғиндиси сифатида ҳисоблаб чиқилди, сўнгра ножўя таъсирларнинг намоён бўлиш даражаси бўйича табақалаштирилди:

2.1.4. § Эпилепсия билан оғриган беморларда ҳаёт сифатини баҳолаш шкаласи (QOLIE-10).

Ҳаёт сифатини субектив идрок этишни ҳар томонлама баҳолаш мақсадида QOLIE-10 (Quality of life in epilepsy -10) шкаласи қўлланилди. Бу шкала беморларнинг ушбу тоифаси учун махсус ишлаб чиқилган қисқа ва тасдиқланган сўровнома ҳисобланади.

Ушбу восита касаллик ва тутқаноққа қарши даволанишнинг ҳаётнинг асосий соҳаларига таъсирини акс эттирувчи 10 та бандни ўз ичига олади: ҳиссий ҳолат, билиш қобилияти, жисмоний фаоллик, ижтимоий иштирок ва касбий фаолият.

Ҳар бир савол 5 баллик шкала бўйича баҳоланади, бунда юқори балл эпилепсиянинг тегишли соҳага камроқ таъсирини кўрсатади. Якуний кўрсаткич жавобларни жамлаш орқали ҳисобланиб, кейин стандартлаштирилган баллга (0 дан 100 гача) айлантирилади, бунда юқори қийматлар ҳаёт сифатининг яхшилигини билдиради.

2.2. § Инструментал тадқиқот усуллари.

2.2.1. § Электроэнцефалография.

Кенг қамровли текширув доирасида барча беморларга эпилепсия ташхисини тасдиқлаш, тутқаноқ турларини ва уларнинг нейрофизиологик хусусиятларини аниқлаш мақсадида электроэнцефалографик мониторинг (ЭЭГ) ўтказилди. ЭЭГни қайд этиш халқаро 10-20 уланиш тизими бўйича 21 каналли рақамли қурилмалар ("Нейрон-Спектр 4VPM") ёрдамида амалга оширилди. Мониторинг давомийлиги 4 соатдан 10 соатгача бўлиб, ҳам уйғоқлик, ҳам кундузги ёки тунги уйқу ҳолатларини қамраб олди. Текширув 3-27 Гц оралиғидаги фотостимулятсия ва 3-5 дақиқа давомидаги гипервентилятсия каби стандарт функционал синамалар билан бирга олиб борилди. Қайд этилган тутқаноқлар мавжуд бўлганда, ЭЭГ фаоллигини топографик ва морфологик баҳолаш ўтказилиб, бошланиш зонаси, иктал белгининг хусусияти, тутқаноқ давомийлиги ва унинг уйқу фазалари билан боғлиқлиги аниқланди. Хуружларни аниқлаш эпилепсиянинг фокал ёки генераллашган шаклига тегишлилигини аниқлашга ва ILAE мезонларига мувофиқ касаллик таснифини аниқлаштириш имконини берди.

2.2.2. § Магнит-резонанс томография.

Бош миянинг визуал текшируви иккала гуруҳдаги беморларда ўтказилди. Қарши кўрсатмалар бўлмаганда, бош миянинг МРТ текшируви Siemens magneton ёки General Elestris/Optima MP450w қурилмаси ёрдамида,

магнит майдон кучланганлиги 1,5 тесла бўлган ҳолда ўтказилди. МРТ текширувида T1-TSE, тра & cor; T2-dark fluid, T1-CE sag; DWI режимларидаги тасвирлар олинди. Тадқиқот аксиал, фронтал ва сагиттал текисликларда ўтказилди. Кесмаларнинг қалинлиги 5 мм, улар орасидаги масофа эса 3 мм ни ташкил этди.

МРТ текширувига қарши кўрсатмалар бўлган беморларга бош миянинг МСКТ текшируви ("GE/Light Speed 64" МСКТ) ўтказилди.

2.2.3. § Денситометрия.

Денситометрия текширувлари икки энергияли рентген абсорбциометрияси (ДХА) тамойили асосида ўтказилди. Ушбу усул юқори аниқликка эга бўлиб, GE Lunar Prodigy ёки Hologic Discovery WI каби сертификатланган ускуналардан фойдаланилди.

Сканерлаш стандарт тартибда икки анатомик соҳада амалга оширилди: умуртқа поғонасининг бел қисми (L1–L4) ва сон суягининг проксимал қисми, шу жумладан сон бўйни. Барча текширувлар бемор ётган ҳолда, ускунанинг автоматлаштирилган калибровкасида сўнг ва Халқаро клиник денситометрия жамияти (ISCD, 2019) тавсияларига мувофиқ бажарилди. Сканерловчи кесмаларнинг қалинлиги 1 мм ни ташкил этди, асбобнинг фазовий ажратиш қобилияти эса клиник ташхис талабларига тўлиқ жавоб берди. Муолажалар аксиал проексияда ва минимал нурланиш дозаси билан амалга оширилди.

Натижалар ЖССТ таснифи ва янгиланган ISCD тавсиялари асосида Т-ва Z-мезонларни ҳисобга олган ҳолда талқин қилинди:

Т-мезон (T-score) — беморнинг суяк тўқимаси минерал зичлиги (СТМЗ) кўрсаткичининг суяк массаси чўққисига эга бўлган ёш соғлом аёллар популяциясидаги ўртача қийматдан стандарт оғишини акс эттиради. У суяк тўқимаси етишмовчилигининг даражасини баҳолашда асосий меъёр сифатида қўлланилди:

$T \geq -1,0$ — СТМЗ меъёрда;

$T -1,0$ дан $-2,5$ гача — остеопения (СТМЗ пасайиши);

$T \leq -2,5$ — остеопороз.

Z-мезон (Z-score) — СТМЗнинг бир хил ёш ва жинс гуруҳи учун ўртача қийматдан оғиш даражасини кўрсатади. Ушбу тадқиқотда ўрганилган контингентнинг ёши (50 ёшгача) туфайли асосий баҳолаш мезони сифатида Z-мезон қабул қилинди:

$Z \geq -2,0$ — ушбу ёш учун меъёрий қиймат;

$Z < -2,0$ — ёш меъёридан паст минерал зичлик, иккиламчи остеопорознинг эҳтимолий белгиси сифатида баҳоланиб, қўшимча диагностик изланишларни талаб қилди.

2.3. § Тадқиқотнинг лаборатор текшириш усуллари.

Тадқиқотга киритилган фертил ёшдаги аёлларда суяк алмашинуви ҳолатини баҳолаш мақсадида биокимёвий таҳлиллар ўтказилди. Лаборатория диагностикаси Халқаро Остеопороз Жамғармаси (IOF) ва Халқаро клиник денситометрия жамияти (ISCD) тавсияларига мувофиқ, стандарт операцион протоколларга риоя этган ҳолда амалга оширилди. Веноз қон намуналари эрталаб, қатъий оч қоринга, беморнинг 10–15 дақиқа жисмоний тинчлик ҳолатидан сўнг олинди. Биоматериал тирсак венасидан антикоагулянт (гепарин) қўшилган вакуум пробиркаларга йиғилди, кейин 3000 айланиш/дақиқа тезликда 10 дақиқа давомида центрифугаланди. Олинган зардоб таҳлил учун дарҳол ишлатилди ёки тадқиқот ўтказилгунга қадар -20°C ҳароратда сақланди. Умумий калсий миқдори фотометрик (колориметрик) усулда аниқланди, бу усул юқори сезгирлик ва такрорланувчанлик билан ажралиб туради ҳамда клиник амалиёт мезонларига тўлиқ жавоб беради. 25-гидроксивитамин D 25(OH), паратгормон (ПТГ) ва эстрадиол (E2) даражалари ИСО талабларига жавоб берадиган сертификатланган диагностика

тўпламлардан фойдаланиб, қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил усули ёрдамида аниқланди. Ушбу усул таҳлил қилинаётган модданинг антитаналар билан ўзига хос боғланиши ва кейинчалик ранг интенсивлигини фотометрик қайд этишга асосланган. Шунингдек, суяк тўқимасининг қайта тикланиш маркерлари — I турдаги коллагеннинг C-охирги телопептидлари (CTX-I) ва I турдаги проколлагеннинг N-терминал пропептиди (PINP) ҳам валидатсиядан ўтган тўпламлар ёрдамида усули билан баҳоланди. Бу маркерлар IOF ва Халқаро клиник кимё федератсияси (IFCC) томонидан 2011 йилда эълон қилинган консенсусда суяк алмашинувининг стандарт кўрсаткичлари сифатида тавсия этилган. CTX-I суяк тўқимаси резорбциясининг сезгир маркери бўлиб, етук I турдаги коллаген парчаланиш тезлигини акс эттиради ва қон зардобидаги унинг даражаси остеокластлар фаоллиги билан бевосита боғлиқ. У тезлашган суяк парчаланиши билан кечадиган ҳолатларда — постменопаузал остеопороз, узоқ муддатли ҳаракатсизлик, гиперпаратиреоз ва глюкокортикоидларни қабул қилишда — сезиларли ошиши билан тавсифланади. CTX-I юқори ўзига хосликка эга ва яққол суткалик ритм билан ажралиб туради, шунинг учун қон олиш қатъий равишда эрталаб оч қоринга амалга оширилди. PINP эса суяк тўқимаси шаклланишининг етакчи маркери ҳисобланиб, остеобластлар фаоллиги ва янги I турдаги коллаген синтез жараёнларини акс эттиради. У юқори барқарорликка, паст кунлик ўзгарувчанликка ва такрорланувчанликка эга бўлганлиги учун клиник тадқиқотларда ишончли кўрсаткич сифатида қўлланилади.

2.4. § Статистик таҳлил.

Статистик таҳлил StatTech 4.7.1. дастурида амалга оширилди. Миқдорий кўрсаткичлар Колмогоров-Смирнов мезони ёрдамида нормал тақсимотга мувофиқлиги баҳоланди. Нормал тақсимот мавжуд бўлмаган ҳолларда миқдорий маълумотлар медиана (Me) ва қуйи ва юқори кваттиллар (Q1 - Q3)

ёрдамида тавсифланган. Тақсимланиши меъёрдан фарқ қилган миқдорий кўрсаткич бўйича икки гуруҳни таққослаш Манн-Уитни U-мезони ёрдамида амалга оширилди. Муайян натижани башорат қилишда миқдорий белгиларнинг дискриминатсион қобилиятини баҳолаш учун ROC-эгри чизикларини таҳлил қилиш усули қўлланилди. Кесиш нуқтасидаги миқдорий белгининг ажратувчи қиймати Юден индексининг энг юқори қиймати бўйича аниқланди. Фарқлар $p < 0,05$ да статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

Категориал маълумотлар мутлақ қийматлар ва фоиз улушларини кўрсатган ҳолда тавсифланган. Фоиз улушлари учун 95% ишонч оралиқлари Клоппер-Пирсон усули бўйича ҳисобланди. Тўрт майдонли боғлиқлик жадвалларини таҳлил қилишда фоиз улушларини таққослаш Пирсоннинг хи-квадрат мезони ёрдамида амалга оширилди (кутилаётган ҳодисанинг 10 дан ортиқ қийматларида). Нисбий кўрсаткичларни таққослашда таъсирнинг миқдорий ўлчови сифатида 95% ишонч оралиғи (ОШ; 95% ДИ). Кўп майдонли қўшма жадвалларни таҳлил қилишда фоиз улушларини таққослаш Пирсоннинг хи-квадрат мезони ёрдамида амалга оширилди. Фарқлар $p < 0,05$ да статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

Эпилепсия билан оғриган аёлларда суяк метаболизми бузилиши ривожланишининг индивидуал хавфини миқдорий баҳолаш учун Баес эҳтимолий усули қўлланилди, бу кузатилган клиник ва лаборатория белгилари мажмуаси асосида патологик ҳолат эҳтимолини аниқлашга имкон беради.

Усул Б белгилари мавжуд бўлганда А ҳодисасининг (метаболик бузилишнинг мавжудлиги) апостериор эҳтимолини аниқлайдиган Баес формуласига асосланади:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \cdot P(A)}{P(B)}$$

Ҳар бир диагностик белгининг ҳиссасини ҳисобга олиш учун эҳтимолликларнинг логарифмик ўзгаришларидан (лог-оддс) фойдаланилди, бу кўп марталик ҳисоблашларни соддалаштириш ва моделнинг аниқлигини ошириш имконини берди. Ўзгартирилган формула қуйидаги кўринишни олади:

$$\log \left(\frac{P(A|B)}{1 - P(A|B)} \right) = \log \left(\frac{P(A)}{1 - P(A)} \right) + \log \left(\frac{P(B|A)}{P(B|\neg A)} \right)$$

Шундай қилиб, йиғинди логарифмик индекс ҳолатнинг аниқланган эҳтимоллигини ҳисоблаш имконини беради.

Баес ёндашуви турли хил маълумотларни бирлаштириш ва ҳар бир беморда индивидуал ўзгаришларни ҳисобга олиш имконини берувчи энг мослашувчан ва маълумотли усул сифатида танланди.

Шундай қилиб, тақдим этилган методология далилларга асосланган тиббиёт талабларига жавоб берадиган замонавий клиник-лаборатор ва инструментал усулларни ўз ичига олади. Бу натижаларнинг юқори такрорланувчанлиги ва ишончлилигини таъминлади, шунингдек, тутқанокқа қарши терапиянинг турли схемаларини қабул қилаётган фертил ёшдаги эпилепсияли аёлларда суяк метаболизми бузилишларининг энг муҳим биомаркерларини аниқлаш имконини берди.

III БОБ. КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ВА БИОКИМЁВИЙ ТАДҚИҚОТЛАР НАТИЖАЛАРИ.

Ўтказилган антиэпилептик даволаш давомийлигига кўра, асосий гуруҳдаги беморлар (n=90) икки кичик гуруҳга ажратилди: биринчи гуруҳга (n=48) — 5 йилдан ортиқ вақт давомида антиэпилептик препаратлар қабул қилган аёллар, иккинчи гуруҳга (n=42) эса — 5 йилдан кам муддат давомида антиконвулсант терапия олган аёллар киритилди. Гуруҳлашнинг мақсади АЭДни қабул қилиш давомийлигининг суяк метаболизми ҳолатига таъсирини баҳолаш бўлиб, бу даволаш тактикасини оптималлаштириш ва унинг мумкин бўлган ножўя таъсирларини олдини олишнинг муҳим жиҳати ҳисобланади.

Таққослаш мезонлари сифатида эпилептик хуружларнинг тури ва частотаси, қўлланилаётган терапия схемаси (монотерапия ёки политерапия), тана вазни индекси (ТВИ), лаборатор кўрсаткичлар (умумий калций, 25(ОН) витамин Д, паратгормон) ҳамда суяк метаболизми биомаркерлари — I тур коллагеннинг C-терминал телопептиди (СТХ-I) ва I тур проколлагеннинг N-терминал пропептиди (P1NP) танлаб олинди.

Бундан ташқари, АЭД терапиясининг жигар фаолиятига мумкин бўлган токсик таъсирини баҳолаш мақсадида жигар трансаминазалари — аланинаминотрансфераза (АЛТ) ва аспартатаминотрансфераза (АСТ) даражалари аниқланиб, улар жигар функционал ҳолатининг маркерлари сифатида қўлланилди.

Эпилептик синдромнинг оғирлигини комплекс баҳолаш учун NHS3 хуружларининг оғирлик шкаласи қўлланилди. Эпилепсияга қарши дори воситаларининг субектив ножўя таъсирлари тасдиқланган Ливерпул ножўя таъсирлар шкаласи (Liverpool Adverse Events Profile — LAEP) ёрдамида баҳоланди. Эпилепсия ва ўтказилган даволашнинг ҳаёт сифатига таъсирини таҳлил қилиш учун беморларнинг психоэмоционал ҳолати, ижтимоий

мослашуви ва умумий аҳволининг асосий жиҳатларини қамраб олувчи QOLIE-10 (Quality of Life in Epilepsy Inventory-10) сўровномасидан фойдаланилди.

3.1. Текширилган беморларнинг клиник-неврологик тавсифи.

3.1.1. Эпилепсиянинг клиник шакллари ва қўлланиладиган терапиянинг хусусиятлари таҳлили.

Текширилган беморларда анамнестик, клиник, нейро-визуализацион ва электроэнцефалографик кўрсаткичларни таҳлил қилиш асосида, ILAE (2022) таснифига мувофиқ, эпилептик синдромларнинг қуйидаги шакллари ҳамда эпилептик хуружларнинг турлари аниқланган.

71 нафар (78,8%) беморда идиопатик генерализацияланган эпилепсия ташхиси қўйилди. Улардан 52 нафарида (73,3%) генерализацияланган тоник-клоник хуружлар устун бўлган изоляцияланган генерализацияланган тутқаноқ хуружлари қайд этилди. Энг кўп ҳолларда хуружлар уйғонганидан кейин кузатилди. ЭЭГ текширувларида беморларнинг 64% да эпилептик фаоллик тарқалган чўққи–полиспайк–тўлқинли разрядлар кўринишида қайд этилди.

12 нафар (16,9%) беморда ўсмирлар миоклоник эпилепсияси (ЎМЕ) аниқланди. Ушбу синдром миоклоник хуружлар ва генерализацияланган тоник-клоник тутқаноқ хуружлари комбинатсияси билан тавсифланди. ЭЭГда 47% ҳолларда интериктал даврда генерализацияланган чўққи–тўлқинли фаоллик ва генерализацияланган полиспайк–тўлқинли разрядлар қайд этилди.

7 нафар (9,8%) беморда ўсмирлик абсанс эпилепсияси (ЎАЭ) ташхиси қўйилди. Бу ҳолатлар типик абсанслар билан кечиб, ≥ 3 Гц частотали генерализацияланган чўққи–тўлқинли разрядлар билан тавсифланди.

Умуман олганда, текширилган аёлларнинг 84% ида генерализацияланган хуружлар устунлик қилгани аниқланди.

Эпилепсиянинг структур шакллари 19 нафар (21,1%) беморда қайд этилди. Шулардан 6 нафарида гиппокампа склероз билан боғлиқ мезиал

чакка эпилепсияси аниқланиб, у хушнинг бузилиши билан ёки бузилишсиз кечувчи фокал хуружлар билан намоён бўлди. МРТ натижаларида ушбу беморларда гиппокампал склерозга хос белгилар қайд этилди.

3.1.1-жадвал.

Эпилепсия этиологияси бўйича беморларнинг тақсимланиши

Этиологияси	(n=90)	%
Идиопатик генеталлашган эпилепсия (n=71); 78,8%		
якка тарқалган тутқаноқ хуружлари билан кечувчи эпилепсия	52	73,3%
ўсмирлар миоклоник эпилепсияси	12	16,9%
ўсмирлар абсанс эпилепсияси	7	9,8%
Фокал эпилепсия (n=19); 21,1%		
Гиппокампал склероз билан ИЕ	6	31,6%
Оилавий ўзгарувчан ўчоқли ФЕ	9	47,4%
Ўйку билан боғлиқ эпилепсия	4	21%

9 беморда пешона ва чакка соҳаларида фокал эпилепсия кузатилди. Уларнинг ЭЭГ кўрсаткичларида мос эпилептик ўчоқлар аниқланиб, нейровизуализация жараёнида глиоз-чандиқли ўзгаришлар топилди. 4 нафар беморда эса уйку билан боғлиқ гипермотор эпилепсия кузатилиб, бу ҳолат уйку даврида пайдо бўладиган мотор хуружлар билан характерланди (3.1.1-жадвал).

МРТ маълумотларига кўра, 6 нафар беморда гиппокампал склероз, 7 нафарида кортикал дисплазия, 10 нафарида эса глиоз ўчоқлари шаклида постишемик ёки посттравматик ўзгаришлар қайд этилди.

Эпилептик хуружлар ILAE тавсияларига мувофиқ таснифланиб, уларнинг тақсимооти 3.1.1-жадвалда келтирилган

3.1.3-жадвалдан кўриниб турибдики, иккала гуруҳда ҳам беморларнинг аксарияти монотерапия олган (биринчи кичик гуруҳда 70,8% ва иккинчисида 66,7%), бу эпилепсияни даволашнинг дастлабки тактикаси бўйича замонавий

тавсияларга мос келади, бизнинг тадқиқотларимизда эса политерапия олган беморлар иккинчи гуруҳда кўпроқ эди.

3.1.2-жадвал.

Хуружлар тури бўйича беморларнинг тақсимланиши

Эпилептик тутқаноқ турлари	n=90	%
1.Фокал хуружлар		
1.1. Фокал пешона хуружлари	7	7,7%
1.2. Чакка фокал хуружлари	6	6,6%
1.3. Икки томонлама тоник-клоник хуружларга ўтадиган фокал хуружлар	8	8,8%
2. Тарқалган хуружлар		
2.1. Тонико-клоник хуружлар	69	76,6%
2.2. Миоклоник хуружлар	12	13,3%
2.3. Абсанслар	7	7,7%

Эпилепсияга қарши терапия тузилишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, иккала гуруҳда ҳам энг кўп қўлланилган дори воситаси карбамазепин бўлиб, биринчи гуруҳдаги 16 беморга ва иккинчи гуруҳдаги 14 беморга буюрилган. Бунда монотерапияда карбамазепиннинг ўртача суткалик дозалари мос равишда $800 \pm 54,8$ мг ва $857 \pm 53,2$ мг ни ташкил этди ($p > 0,05$; 95% CI: 80-280) (3.1.4. -жадвал.).

3.1.3-жадвал.

Тадқиқот гуруҳида антиконвулсant терапия турларининг тақсимланиши

Кўрсаткичлар	Антиэпилептик дори воситалари	Гуруҳлар		p
		биринчи гуруҳ (n=48)	иккинчи гуруҳ (n=42)	
даволаш схемаси, абс. (%)	монотерапия	34 (70,8%)	28 (66,7%)	0,924
	политерапия	14 (29,2%)	14 (33,3%)	
АЭ ДВ,	карбамазепин	16 (33,3%)	14 (33,3%)	0,645

абс. (%)	левитиратсетам	8 (16,7%)	4 (9,52%)	
	валпроат кислота	10 (20,8%)	10 (23,8%)	
	ВК+КБЗ	7 (14,58%)	7 (16,67%)	
	КБЗ+ЛТ	4 (8,33%)	5 (11,9%)	
	ВК+ЛЕВ	3 (6,25%)	2 (4,76%)	

$p > 0,05$ = аҳамиятсиз; $p < 0,05$ = аҳамиятли; $p < 0,01$ юқори аҳамиятли

Иккинчи энг кўп қўлланилган дори воситаси валпроат кислотаси бўлиб, биринчи ва иккинчи гуруҳдаги 10 нафар беморга (мос равишда 20,8% ва 23,8%) буюрилган. Монотерапияда ўртача дозалар мос равишда $1020 \pm 32,7$ мг ва $1010 \pm 55,7$ мг ни ташкил этди.

Иккала гуруҳда ҳам комбинацияланган даволашнинг энг кенг тарқалган схемаси карбамазепин ва валпроат кислотасининг комбинацияси бўлиб, у биринчи гуруҳдаги беморларнинг 14,6% ва иккинчи гуруҳдаги беморларнинг 16,7% да буюрилган. Карбамазепиннинг леветирацетам билан комбинатсияси мос равишда 8,3% ва 11,9% да қайд этилган.

3.1.4-жадвал.

Монотерапияда эпилепсияга қарши воситаларнинг ўртача кунлик дозаларининг қиёсий тавсифи

Эпилепсияга қарши воситалар	Биринчи гуруҳ (М±м)	Иккинчи гуруҳ (М±м)	p	95% ДИ
Валпроат	$1020,0 \pm 32,66$ мг	$1010,0 \pm 56,67$ мг	$>0,05$	[70; 300]
Карбамазепин	$800,0 \pm 54,77$ мг	$857,1 \pm 53,16$ мг	$>0,05$	[80; 280].
Левитирацетам	$928,6 \pm 130,4$ мг	$1000,0 \pm 204,12$ мг	$>0,05$	[80; 350].

$p > 0,05$ = аҳамиятсиз; $p < 0,05$ = аҳамиятли; $p < 0,01$ юқори аҳамиятли

Бундан ташқари, бизнинг кузатувларимизда валпроат кислота ва ламотрижиннинг комбинацияси 6,25% ва 4,8% ҳолларда учради. Препаратларнинг бошқа комбинацияларини (масалан, ламотриджин

топирамат билан, леветирацетам окскарбазепин билан ва бошқалар) қўллаш вақти-вақти билан учради ва гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатмади ($p = 0,645$).

Шундай қилиб, АЭ ДВни қабул қилиш давомийлигидаги фарқларга қарамай, фармакотерапия тузилиши умуман олганда ўхшаш эди ва даволаш схемаларини танлашда афзалликлар нафақат касалликнинг давомийлиги, балки индивидуал терапевтик жавоб реакцияси билан ҳам аниқланган. Бу эпилепсия билан оғриган беморларни олиб бориш тактикасини танлашда шахсий ёндашув зарурлигини таъкидлайди.

Эпилепсия билан оғриган аёлларда нейрофизиологик хусусиятларни аниқлаш мақсадида эпилепсияга қарши даволанаётган аёлларда ЭЭГ мониторинги ўтказилди. Патологик ўзгаришлар белгиларисиз нормал биоэлектрик фаоллиги 17,7% беморларда ($n=16$), асосан идиопатик тарқалган эпилепсия ва ижобий клиник кечиши бўлган гуруҳда кузатилди. Мия устини бузилишларини акс эттирувчи биоэлектрик фаолликнинг диффуз секинлашиши 10% ($n=9$) да қайд этилган. 16,6% ҳолларда ($n=15$) тета ва/ёки делта диапазонида, асосан пешона ва чакка тармоқларида, шу жумладан латераллашган ҳолда турғун ёки даврий секинлашиш аниқланди.

Текширилганларнинг 46,3% ($n=42$) да турли характердаги интеректал эпилептиформ ўзгаришлар қайд этилди, бунда генераллашган эпилептиформ фаоллик устунлик қилди - 14% (13 ҳолат). Энг кўп учрайдиган локализацияга пешона соҳаси (19%; $n=17$), пешона-чакка ва пешона-марказий-чакка соҳаси (8,9%; $n=8$), шунингдек, чакка соҳаси (10%; $n=9$) киради. 5 нафар беморда (5,5%) эпилептиформ фаолликнинг иккита мустақил ўчоғи қайд этилди, бу эпилептогенезнинг мултифокал хусусиятини англатади. Олинган маълумотлар ЭЭГ мониторинги паттернларининг сезиларли ўзгарувчанлигини ва уларнинг терапия давомийлиги, эпилепсия тури ва

текширилган аёлларда кузатилган метаболик бузилишлар билан боғлиқлигини кўрсатади (3.1.5. -жадвал).

3.1.5-жадвал.

Фертил ёшдаги эпилепсияли аёлларда ЭЭГ наъмуналарининг тақсимланиши

Кўрсаткичлар		н=90	%
Нормал активлик		16	17,
Фаолликнинг секинлашиши	Диффуз	9	10
	Генераллашган (тета/делта)	15	16,6
Эпилептик фаоллик	Генераллашган	13	14
	Пешона	17	19
	Пешона-чакка / марказ-чакка	8	8,8
	Чакка	9	10
Иккита мустақил фокус		5	5,5

Аёлларда эпилептик хуружларнинг клиник ифодаланишини баҳолаш учун хуружлар оғирлигининг Миллий госпитал шкаласи (NHS3) – объектив клиник мезонлар тўплами асосида хуружларнинг оғирлигини миқдорий баҳолашга имкон берадиган стандартлаштирилган восита қўлланилди.

3.1.6-жадвал.

NHS3 шкаласи бўйича хуружлар оғирлигининг қиёсий тавсифи

Гуруҳ	NHS3 ўртача қиймати ($M \pm m$).	р қиймат
1-кичик гуруҳ	$14,75 \pm 0,93$	< 0,05
2-кичик гуруҳ	$12,1 \pm 0,90$	

$p > 0,05$ = аҳамиятсиз; $p < 0,05$ = аҳамиятли; $p < 0,01$ юқори аҳамиятли

Олинган натижалар шуни кўрсатдики (2-жадвал). 3.1.6), иккала гуруҳда NHS3 шкаласи бўйича хуружлар оғирлигининг ўртача қийматлари биринчи гуруҳдаги беморларда статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори

эканлиги аниқланди. Ушбу гуруҳда ўртача балл $14,75 \pm 0,93$ ни ташкил этди, иккинчи гуруҳдаги беморларда эса - $12,1 \pm 0,90$ ($p < 0,05$).

3.1.2. § Тадқиқот гуруҳларида клиник-неврологик кўрсаткичлар таҳлили.

Бирламчи текширувда аксарият аёлларда соматик профилдаги турли шикоятлар комплекси қайд этилди. Симптомларнинг ўрганилаётган гуруҳлар бўйича батафсил тақсимланиши 3.1.7-жадвалда акс эттирилган.

Иккала гуруҳда ҳам астеник ва соматовегетатив шикоятлар энг кўп қайд этилган. Шундай қилиб, сурункали чарчоқ ва мушакларнинг заифлиги биринчи гуруҳдаги аёлларнинг 83% ни, иккинчи гуруҳда эса 61% ни қайд этилди. Бел ва бел соҳасидаги оғриқлар (мос равишда 76% ва 48%), шунингдек, оёқлар ва тос соҳасидаги оғриқлар (биринчи гуруҳда 68% ва иккинчи гуруҳда 36%) сезиларли улушни ташкил этди.

3.1.7-жадвал.

Эпилепсияга қарши терапия давомийлигига қараб беморларда соматик шикоятларнинг тақсимланиши

№	Шикоятлар	Биринчи гуруҳ (%)	Иккинчи гуруҳ (%)
1	Сурункали чарчоқ, мушаклар заифлиги	79,17	61,9
2	Мушак оғриғи	72,92	47,62
3	Чанок ва оёқлардаги оғриқлар	66,67	38,10
4	Парестезиялар (тунда)	60,42	33,33
5	Тирноқ мўртлиги, соч тўкилиши, тери қуруқлиги	52,08	23,81
6	Бош оғриғи	72,92	52,38
7	Уйқу бузилиши	72,92	52,38
8	Хотира пасайиши	66,67	42,86
9	Ҳиссий ўзгарувчанлик, безовталиқ	70,83	47,62

Психоэмоционал бузилишлар асосан биринчи гуруҳда кўпроқ қайд этилди. Хусусан, хотира пасайиши 66% ҳолларда (иккинчи гуруҳда – 43%), эмоционал лабиллик ва хавотирланиш – 69% (иккинчи гуруҳда – 46%), уйқу бузилишлари (уйқусизлик, тез-тез уйғониш, кундузги уйқучанлик) эса 71% ҳолларда (иккинчи гуруҳда – 52%) кузатилди. Ушбу аломатлар марказий асаб тизимига антиэпилептик дориларнинг узоқ муддатли таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган астено-невротик синдромнинг эҳтимолий намоёни сифатида баҳоланди. Шундай қилиб, олинган маълумотлар эпилепсия билан оғриган аёлларда АЭДни узоқ вақт қабул қилишда шикоятларнинг частотаси ва оғирлигининг ошишига мойиллигини кўрсатади. Бу эпилепсияга қарши терапиянинг фертил ёшдаги аёлларнинг умумий соматик, психоэмоционал ва нейровегетатив ҳолатига кумулятив салбий таъсирини кўрсатади, ножўя таъсирларни эрта аниқлаш ва профилактика ва компенсация чораларини индивидуал танлаш зарурлигини таъкидлайди.

Беморларни комплекс текшириш доирасида неврологик ҳолатни баҳолаш ўтказилди, бунда турли неврологик бузилишлар аниқланди (3.1.8-жадвал).

3.1.8-жадвал.

Текширилаётган беморларнинг неврологик статуси

Шикоятлар / Аломатлар	Биринчи гуруҳ (%)	Иккинчи гуруҳ (%)
Гиперрефлексия	22,92	19,05
Анизорефлексия	18,75	14,29
қорин рефлексларининг йўқлиги	14,58	9,52
Қорин рефлексларининг пасайиши	8,33	4,76
Оёқ кафти рефлексларининг пасайиши	10,42	9,52
Оёқ кафти рефлексларининг ассиметрияси	14,58	11,9
ВИИ жуфт енгил марказий парез	16,67	9,52
Нистагм	8,33	7,14

Неврологик ҳолатнинг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, пирамидал етишмовчиликнинг оғирлиги касаллик давомийлиги билан пропорционал равишда ортиб боради. Хусусан, гиперрефлексия биринчи гуруҳ беморларининг 23,5% да, иккинчи гуруҳда эса 14,8% да қайд этилди.

Рефлектор соҳани баҳолашда биринчи гуруҳдаги беморларнинг 14,6% да ва иккинчи гуруҳдаги беморларнинг 11% да, асосан оёқларда анизорефлексия аниқланган. Қорин рефлексларининг пасайиши мос равишда 9,2% ва 6% да, гипорефлексия эса 6,7% ва 4% да кузатилди. Оёқ қафти рефлексларининг пасайиши биринчи гуруҳ аёлларининг 8,3% да, иккинчи гуруҳ аёлларининг эса 3,5% да аниқланган. Рефлекс асимметрияси эса мос равишда 10,2% ва 6,3% беморларда қайд этилди.

Олинган маълумотлар эпилепсия билан оғриган аёлларда неврологик белгиларнинг юқори даражада ўзгарувчанлигини кўрсатди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида эпилепсияга қарши терапиянинг ножўя таъсирлари Ливерпул шкаласи (Liverpool Adverse Events Profile — LAEP) ёрдамида баҳоланди. Ушбу шкала узок муддатли антиэпилептик препаратлар қўлланилиши фонида юзага келадиган когнитив, соматик ва психоэмоционал бузилишларнинг кенг доирасини қамраб олади. Танланма бўйича ЛАЕПнинг ўртача умумий кўрсаткичи $37,2 \pm 7,8$ баллни ташкил этди.

Терапия давомийлигига боғлиқлик таҳлилида 5 йилдан ортиқ даволанган ва 5 йилдан кам даволанган беморлар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқлар аниқланди. Узок муддатли даволаниш анамнезига эга бўлган аёлларда ЛАЕП кўрсаткичи $41,3 \pm 6,4$ баллни ташкил этган бўлса, иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич сезиларли даражада паст — $33,1 \pm 6,9$ балл ($p < 0,001$) бўлган. Бу эса даволаниш муддати узайиши билан ножўя таъсирларнинг тўпланиб боришини кўрсатади.

Энг кўп учрайдиган шикоятлар диққатни жамлашнинг сусайиши ва унутувчанлик, умумий чарчоқ, уйқучанлик, ҳиссий беқарорлик, бош оғриғи ва бош айланиши бўлди. Биринчи гуруҳ беморларида энг кўп кузатилган шикоятлар қуйидагилар бўлди: диққат сусайиши — 78,3% га нисбатан 52,4% ($p=0,008$), бош айланиши — 63,0% га нисбатан 39,0% ($p=0,021$), мувозанатнинг бузилиши ва атаксия — 41,3% га нисбатан 19,0% ($p=0,014$).

3.1.9-жадвал.

Текширилаётган беморларда ножўя таъсирларнинг Ливерпул шкаласи кўрсаткичлари

Гуруҳ	ЛАЕР ўртача бали ($M \pm m$)		р қиймат
Биринчи гуруҳ	$25,4 \pm 0,45$		$p < 0,01$.
Иккинчи гуруҳ	$22,8 \pm 0,65$		
монотерапия	$22,48 \pm 0,62$	$20,52 \pm 0,59$	$< 0,05$
политерапия	$24,81 \pm 0,56$	$21,81 \pm 0,53$	$< 0,01$
КБЗ	$22,75 \pm 0,55$	$21,12 \pm 0,52$	$< 0,05$
ЛТ	$21,21 \pm 0,48$	$19,57 \pm 0,47$	$< 0,05$
ВК	$22,56 \pm 0,56$	$20,19 \pm 0,40$	$< 0,01$
ВК+КБЗ	$26,56 \pm 0,36$	$22,67 \pm 0,61$	$< 0,01$
КБЗ+ЛТ	$24,6 \pm 0,33$	$22,24 \pm 0,49$	$< 0,01$
ВК+ЧҚ	$23,92 \pm 0,38$	$20,95 \pm 0,34$	$< 0,01$

$p > 0,05$ = аҳамиятсиз; $p < 0,05$ = аҳамиятли; $p < 0,01$ юқори аҳамиятли

АЕД қабул қилиш давомийлиги ва ЛАЕР шкаласи бўйича ножўя таъсирлар оғирлиги ўртасида ишончли ижобий корреляция аниқланди ($r = 0,48$; $p < 0,01$). Бу натижа даволаш муддати узайиши билан беморларнинг неврологик ва психоэмоционал ҳолатига таъсири ортиб бораётганини тасдиқлайди. Олинган терапиянинг характери (монотерапия ёки политерапия) ҳамда қўлланилган препарат турига қараб амалга оширилган таҳлил ножўя таъсирларнинг намоён бўлиши дори терапияси турига боғлиқлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, олинган натижалар LAEP шкаласининг АЭД фонида субъектив аҳамиятга эга бўлган ножўя реакцияларни аниқлашда юқори сезгирлигини намоён этди. Шу билан бирга, мазкур шкала эпилепсияли аёлларда даволашни кўтара олиш даражасини назорат қилиш ва терапияни коррекция қилишда самарали восита сифатидаги аҳамиятини тасдиқлайди (жадвал 3.1.9).

Беморларнинг субъектив ҳаёт сифатини баҳолаш учун валидатсиядан ўтган QOLIE-10 (Quality of Life in Epilepsy Inventory-10) шкаласи қўлланилди. Ушбу сўровнома эпилепсия ва унинг даволаш жараёнининг психоэмоционал ҳолат, кундалик фаоллик, ижтимоий мослашув ва умумий саломатликка таъсирини қамраб олади.

QOLIE-10 шкаласи бўйича ўртача умумий кўрсаткич биринчи гуруҳ беморларида $38,6 \pm 4,2$ ни ташкил этди, бу иккинчи гуруҳ кўрсаткичидан ($31,4 \pm 4,7$) сезиларли даражада юқори эди. Бундай натижалар биринчи гуруҳда субъектив ҳаёт сифатининг яққол пасайишини кўрсатади.

Бир омилли дисперсион таҳлил натижалари гуруҳлар ўртасида ишончли фарқларни аниқлади ($F = 29,53$; $p < 0,001$). Узоқ муддатли АЭД қабул қилган беморларда ҳаёт сифатининг кўрсаткичлари 5 йилдан кам даволанган беморларга нисбатан сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди ($p = 0,004$).

Ҳаёт сифатининг умумий пасайишига энг катта таъсир кўрсатган омиллар қуйидагилар бўлди: хуружларни кутуш билан боғлиқ хавотирнинг ортиши (ўртача балл $4,7 \pm 0,6$), психоэмоционал беқарорлик ($4,6 \pm 0,7$), ижтимоий фаолликнинг чекланиши ($4,2 \pm 0,9$), шунингдек кундалик фаолиятдаги қийинчиликлар (жадвал 3.1.10).

Тадқиқот давомида беморларда ТВИ давомийлиги ва қабул қилаётган АЭДга қараб таҳлил қилинди (3.1.11-жадвал).

3.1.10-жадвал.

QOLIE-10 шкаласи бўйича субъектив ҳаёт сифати кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи

QOLIE-10 шкаласи саволи	Биринчи гуруҳча	Иккинчи кичик гуруҳ
1. Хуружлар частотаси	4,4	3,6.
2. Келажакдаги хуружлар ҳақида хавотир	4,7	3,8
3. Ижтимоий ҳаётдаги чекловлар	4,2	3,5
4. Стресс ёки хавотир ҳисси	4,6	3,7
5. Энергия/чарчаш	4.	3,2
6. Эмоционал ҳолат	4,6	3,6.
7. Хотира ва концентратсия	4,3	3,4
8. Даволанишдан қониқиш	3,8	3.
9. Ҳаётдан умумий қониқиш.	4,1	3,2
10. Эпилепсиянинг кундалик фаолиятга таъсири	4,1	3,3
Умумий балл	38,6 ± 4,2	31,4 ± 4,7

Келтирилган жадвалдан кўриниб турибдики, ўрганилаётган гуруҳларда ТВИ сезиларли даражада фарқ қилди ($p < 0,05$). Биринчи гуруҳда ортикча тана вазни ва семизлиги бўлган аёллар иккинчи гуруҳга нисбатан сезиларли даражада кўпроқ кузатилди ($p < 0,05$, 95% ДИ: 1,8-4,2). Аксинча, тана вазнининг етишмовчилиги иккинчи гуруҳда кўпроқ учради ($p < 0,05$, 95% ДИ: -0,9-0,2).

Ортиқча тана вазни ва семизлик АЭДнинг метаболизмга таъсири, жумладан, иштаҳанинг ошиши, суюқликнинг ушланиб қолиши ва гормонал мувозанатнинг ўзгариши каби механизмлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шу билан бирга, тана вазнининг етарли эмаслиги иштаҳани пасайтирадиган ва вазн йўқотишга ёрдам берадиган АЕПлардан фойдаланиш билан изоҳланиши мумкин.

3.1.11-жадвал.

Беморларнинг тана вазни индекси (ТВИ) тоифалари бўйича тақсимланиши

ТВИ тоифалари	1-группа (n=48); %	2-группа (n=42); %	Назорат гуруҳи (n=30)
Нормал тана вазни оғирлиги	8 (16,67%)	9 (21,4%)	21 (70%)
Етарли бўлмаган вазн	2 (4,17%)	11 (26,19%)	1 (3,33%)
Ортиқча оғирлик	21 (43,75%)	13 (30,95%)	5 (16,67%)
Семизлик	17 (35,42%)	10 (23,8%)	3 (10%)

Биокимёвий таҳлил натижалари эпилепсия билан оғриган беморларда тутқаноққа қарши терапия давомийлиги ошгани сайин жигар трансаминазалари фаоллигининг сезиларли даражада ошишини кўрсатди. Назорат гуруҳида аланинаминотрансфераза (АЛТ) $22,1 \pm 4,6$ Бир/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) $24,3 \pm 5,1$ Бир/л ни ташкил этди. Биринчи гуруҳдаги беморларда АЛТ қийматлари назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди - $38,2 \pm 6,7$ Бир /л ва АСТ - $41,5 \pm 5,9$ Бир /л ($p < 0,001$). Иккинчи гуруҳдаги аёлларда ҳам назоратга нисбатан трансаминазаларнинг ошиши қайд этилди: АЛТ - $30,6 \pm 5,2$ Бир /л ($p = 0,003$), АСТ - $33,9 \pm 4,8$ Бир /л ($p = 0,002$). Шу билан бирга, биринчи кичик гуруҳнинг кўрсаткичлари иккинчи кичик гуруҳнинг қийматларидан сезиларли даражада ошди ($p < 0,01$) (3.1.12-жадвал)/

Бир омилли дисперсион таҳлил ёрдамида вариатсия таҳлили АЛТ ($F = 29,84$; $p < 0,001$) ва АСТ ($F = 31,12$; $p < 0,001$) даражалари бўйича ҳар учала гуруҳ ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар мавжудлигини тасдиқлади. Энг катта фарқлар 1-кичик гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида қайд этилди.

3.1.12-жадвал

Кичик гуруҳларга қараб АЛТ ва АСТ фаоллик кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи	1 гуруҳ	2-гуруҳ	р (1-гр. ва назорат)	р (2-гр ва назорат)	р (1 ва 2)
АЛТ (бирл/л)	22,1 ± 4,6	46,37 ± 0,57	36,9 ± 1,02	0,001	<0,001	<0,01
АСТ (бирл/л)	24,3 ± 5,1	39,71 ± 1,13	32,61 ± 0,53	0,001	<0,001	<0,01

р > 0,05 = аҳамиятсиз; р < 0,05 = аҳамиятли; р < 0,01 юқори аҳамиятли

Фертил ёшдаги аёлларда суяк алмашинувига таъсир қилувчи муҳим, аммо етарлича ўрганилмаган омиллардан бири эстрадиол даражасидир.

Эстрогенлар суяк тўқимасининг физиологик гомеостазини таъминлашда асосий рол ўйнайди, остеокластлар ва остеобластлар фаолиятини бошқаради. Эстрогенлар етишмовчилиги суяк резорбциясининг кучайишига ва суяк массасининг тез йўқолишига олиб келади. Репродуктив ёшдаги аёлларда эстрадиол даражаси одатда физиологик меъёр доирасида қолишига қарамай, баъзи тадқиқотлар узоқ муддатли АЭДда унинг пасайиши мумкинлигини кўрсатмоқда [59,87].

Эстрадиол даражасининг пасайиши АЭД фонида минерал алмашинув бузилишини кучайтириши мумкинлигини ҳисобга олган ҳолда, ушбу кўрсаткични тадқиқотга киритиш эпилепсия билан оғриган аёлларда суяк метаболизми бузилиши ривожланишининг патогенетик механизмларини чуқурроқ ўрганиш имконини беради.

Тадқиқот доирасида эстрадиол даражаси ҳайз даврининг эрта фолликуляр фазасида, 3-5-кунида баҳоланди. Ушбу даврни танлаш шу билан боғлиқки, бу вақтда эстрадиол даражаси минимал даражада бўлади, бу овулятор ва лютеин фазаларига хос бўлган энг юқори қийматларнинг

таъсирини истисно қилиб, энг репрезентатив маълумотларни олиш имконини беради.

Бундан ташқари, эрта фолликуляр фазада эстрадиол даражаси нисбатан барқарор бўлиб, бу гуруҳлараро ўзгарувчанликни камайтиради ва қиёсий таҳлилнинг аниқлигини оширади. Кечки фолликуляр фазада эстрадиол концентратсиясининг сезиларли даражада ошиши кузатилади, бу эса натижаларни талқин қилишни қийинлаштириши ва хулосаларнинг тўғрилигига таъсир қилиши мумкин.

Бир омилли дисперсион таҳлил натижаларига кўра, текширилган гуруҳлар ўртасида эстрадиол даражасидаги фарқлар ишончли ва статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлиги тасдиқланди ($F = 14,27$; $p < 0,001$). Бу кўрсаткич даволаш муддати узайиши билан биргаликда эстроген етишмовчилиги чуқурлашиб бораётганини ва патологик жараённинг давомийлик омиллари билан яқиндан боғлиқлигини кўрсатади.

Олинган натижаларга кўра, назорат гуруҳида эстрадиолнинг ўртача даражаси $85,4 \pm 3,28$ пг/мл ни ташкил этди. Иккинчи гуруҳдаги кўрсаткичлар ($62,1 \pm 1,59$ пг/мл) назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди ($p = 0,018$; фарқ – 23,3 пг/мл). Биринчи гуруҳда эса эстрадиолнинг ўртача миқдори $43,2 \pm 0,53$ пг/мл ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан кескин фарқланди ($p < 0,001$; фарқ – 42,2 пг/мл). Шу билан бирга, биринчи ва иккинчи гуруҳлар ўртасида ҳам ишончли фарқ мавжуд бўлиб, ўртача кўрсаткичлар орасидаги фарқ 18,9 пг/мл ни ташкил этди ($p < 0,001$).

Ушбу натижалардан кўриниб турибдики, энг юқори эстрадиол кўрсаткичлари назорат гуруҳида кузатилган, иккинчи гуруҳда ўртача даражада пасайиш қайд этилган, биринчи гуруҳда эса энг паст кўрсаткичлар аниқланган. Бошқача қилиб айтганда, антиэпилептик дориларни 5 йилдан

ортиқ муддат давомида қабул қилган беморларда эстроген етишмовчилиги анча ифода этилган бўлиб, бу ҳолат репродуктив функция ва умумий гормонал мувозанатга жиддий таъсир кўрсатиши мумкин.

Статистик таҳлил шуни кўрсатдики, даволаш муддати билан боғлиқ ҳолда эстрадиол даражаси босқичма-босқич пасайиб боради. Ушбу динамика аёлларда остеопороз ва метаболик бузилишлар хавфининг ортишига биологик асос бўлиши мумкин. Шу сабабли, олинган маълумотлар эпилепсия билан оғриган аёлларда гормонал ҳолатни мунтазам назорат қилиш ва профилактик чораларни ўз вақтида кўриш зарурлигини тасдиқлайди. Ўтказилган коррелятсион таҳлил АЭД қабул қилиш давомийлиги ва қондаги эстрадиол даражаси ўртасида сезиларли салбий боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди ($r = -0,46$; $p = 0,004$), бу эса АЭДнинг иккиламчи гипоестрогения шаклланишида иштирок этишини тахмин қилиш имконини беради.

Ушбу жараённинг энг эҳтимолий механизмлари эстрогенларнинг жигар метаболизмини тезлаштирадиган цитохром Р450 тизими ферментларининг индуксияси, шунингдек, АЭДнинг нейроэндокрин бошқарувнинг марказий бўғинларига таъсири натижасида гонадотропинлар секретсиясининг таъсири натижаси ҳисобланади (3.1.13-жадвал).

3.1.13-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида эстрадиол кўрсаткичлари

Гуруҳ	Эстрадиолнинг ўртача даражаси, пг/мл	Стандарт оғиш	p (назорат гуруҳига нисбатан)	95% ДИ, пг/мл
Биринчи гуруҳ	43,24	0,53	< 0,001	40,2-46,2
Иккинчи гуруҳ	62,05	1,59	< 0,001	58,7-65,5
Назорат гуруҳи	85,4	3,28	-	80,9 - 89,9

$p > 0,05$ = аҳамиятсиз; $p < 0,05$ = аҳамиятли; $p < 0,01$ юқори аҳамиятли

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, АЭДни узок муддатли қўллаш репродуктив ёшдаги аёлларнинг гормонал ҳолатига салбий таъсир кўрсатади ва эстрадиол даражасининг сезиларли даражада пасайиши билан бирга келади.

Тадқиқот давомида биз суяк тўқимаси метаболизмига мумкин бўлган таъсирини аниқлаш учун алоҳида антиэпилептик дори воситаларининг суяк метаболизми кўрсаткичларига таъсирини ўргандик.

Таҳлил натижалари (3.1.14-жадвал) маълумотлари биринчи гуруҳда карбамазепин ва валпроат кислотасини узок муддат қўллашда калций даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайишини кўрсатди (мос равишда 1,13 ммол/л ва 1,32 ммол/л). Бу ушбу препаратларнинг калций гомеостазига сезиларли таъсирини кўрсатиши мумкин, бу эса ўз навбатида суяк тўқимасининг деминерализатсиясини тезлаштириши ва остеопороз хавфини ошириши мумкин.

3.1.14-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида қўлланиладиган антиэпилептик дори воситаларига қараб калций кўрсаткичининг ўртача қийматларининг қиёсий тавсифи

Антиэпилептик дори воситаси	1- гуруҳ (М±м) ммол/л	2- гуруҳ (М±м) ммол/л	п.
Карбамазепин	1.13 ± 0.08	2,03 ± 0,07	<0,001
Левитиратсетам	1,75 ± 0,08	2,1 ± 0,09	<0,05
Валпроат кислота (ВК)	1,32 ± 0,05	2,05 ± 0,06	<0,001
ВК + КБЗ	2.0 ± 0.07	2 ± 0,05	>0,05
КБЗ + ЛТ	1,87 ± 0,12	2,08 ± 0,07	>0,05
ВК + ЧҚ	1,67 ± 0,07	2,02 ± 0,15	<0,05

p > 0,05 = аҳамиятсиз; *p < 0,05 = аҳамиятли; **p<0,01 юқори аҳамиятли

Иккинчи гуруҳда калций даражасининг пасайиши асосан карбамазепин ва валпроат билан даволанган беморларда қайд этилди (мутаносиб равишда

2,03 ммол/л ва 2,05 ммол/л). Бу ҳолат суяк тўқимаси метаболизмига ушбу дориларнинг таъсирини кўрсатиши мумкин, гарчи ўзгаришлар биринчи гуруҳга нисбатан камроқ ифода этилган бўлса-да.

25(ОН) витамин D даражасини таҳлил қилиш (жадвал 3.1.15) шуни кўрсатдики, энг яққол пасайиш биринчи гуруҳда карбамазепин (16,2 нг/мл) ва валпроат кислотаси (18 нг/мл) қабул қилган беморларда кузатилди. Бу ҳолат жигар ферментларининг индукцияси билан боғлиқ бўлиб, 25(ОН) витамин D метаболизмини тезлаштиради ва унинг етишмовчилигига олиб келади.

Комбинацияланган терапия (карбамазепин + валпроат кислотаси) ҳам 25(ОН) витамин D даражасининг сезиларли пасайиши (21,67 нг/мл гача) билан намоён бўлди, бу эса ушбу дориларнинг мумкин бўлган қўшилма (кумулятив) таъсирини кўрсатади.

Иккинчи кичик гуруҳда 25(ОН) витамин D даражасининг пасайиши камроқ ифодаланган бўлиб, бу эҳтимол терапиянинг нисбатан қисқа давомийлиги билан изоҳланади.

3.1.15-жадвал

Қўлланилган антиэпилептик дори воситаларига қараб ўрганилаётган гуруҳларда 25-(ОН) витамин Д кўрсаткичининг ўртача қийматларининг қиёсий тавсифи

Антиэпилептик дори воситаси	1-гуруҳ (М±m) нг/мл	2-гуруҳ (М±m) нг/мл	р қиймат
Карбамазепин	16.3 ± 0.45	22.14 ± 0.82.	<0,001
Левитиратсетам	20.7 ± 1.54	26.0 ± 1.08	<0,05
Валпроат кислота (ВК)	18.1 ± 0.48	27.0 ± 0.81	<0,001
ВК + КБЗ	19.0 ± 0.72	25.0 ± 1.05	<0,001
КБЗ + ЛТ	17.3 ± 1.0	26.0 ± 1.52	<0,001
ВК + ЛЕВ	15.33 ± 0.33	20.5 ± 0.50	<0,001

р > 0,05 = аҳамиятсиз; *р < 0,05 = аҳамиятли; **р<0,01 юқори аҳамиятли

Шунга қарамай, карбамазепин нисбатан қисқа вақт давомида қўлланилганда ҳам 25(ОН) витамин D концентрациясининг пасайиши кузатилди. Иккинчи гуруҳда 25(ОН) витамин D даражасининг пасайиши камроқ ифодаланган бўлиб, бу ҳолат терапиянинг қисқароқ давомийлиги билан изоҳланиши мумкин. Бироқ маълумки, ҳатто қисқа муддатли карбамазепин терапиясида ҳам 25(ОН) витамин D концентрациясида сезиларли пасайиш қайд этилади.

Маълумотлар таҳлили шунингдек, беморлар гуруҳлари ўртасида паратгормон даражасида ишончли фарқларнинг мавжудлигини кўрсатди (жадвал 3.1.17). Энг юқори кўрсаткичлар карбамазепин (99 нг/мл) ва валпроат кислотаси (97,5 нг/мл) қабул қилган беморларда қайд этилди. Бу ҳолат калций ва 25(ОН) витамин D етишмовчилигига жавобан қалқонсимон без олди безларининг компенсатор фаоллашуви билан изоҳланади.

Бундай ўзгаришлар суяк резорбсия жараёнининг тезлашишига олиб келади ва, ўз навбатида, остеопороз ривожланиши учун қўшимча хавф омилларидан бири ҳисобланади.

3.1.16-жадвал

Қўлланилган антиэпилептик дори воситаларига қараб ўрганилаётган гуруҳларда паратгормон кўрсаткичининг ўртача қийматларининг қиёсий тавсифи

Антиэпилептик дори воситаси	1-гуруҳ (M±m) нг/мл	2-гуруҳ (M±m) нг/мл	p қиймат
Карбамазепин	99,06 ± 3,40	48.0 ± 5.8	<0,001
Левитиратсетам	87,86 ± 3,73.	46.0 ± 4.78	<0,001
Валпроат кислота (ВК)	97,5±3,86.	43,0 ± 3,12	<0,001
ВК + КБЗ	91,0 ± 2,45	38.1 ± 0.94	<0,001
КБЗ + ЛТ	92,25 ± 5,71.	40.8 ± 1.98	<0,001
ВК + ЛЕВ	87,3 ± 5,36	42,5 ± 6,50	<0,001

Иккинчи кичик гуруҳда паратгормон даражаси сезиларли даражада паст бўлиб, 38-53 пг/мл оралиғида ўзгариб туради. Топирамат (38 пг/мл) қабул қилган беморларда минимал кўрсаткичлар қайд этилди, бу ушбу препаратнинг калций алмашинувини тартибга солишга камроқ таъсирини кўрсатиши мумкин. Шу билан бирга, карбамазепиннинг валпроат кислота билан комбинатсиясида паратгормон даражаси 53 пг/мл гача кўтарилади, бу ушбу препаратларнинг кумулятив таъсири натижасида юзага келади (3.1.17 - жадвал).

Шундай қилиб, ўтказилган таҳлил натижалари антиконвулсант терапиянинг калций алмашинуви кўрсаткичлари, 25(ОН) витамин D даражаси ва паратгормон секрециясига, айниқса препаратларни узоқ муддатли қўлланишда, сезиларли таъсир кўрсатишини тасдиқлади. Аниқланган ўзгаришлар суяк тизими учун жиддий потенциал хавф омиллари ҳисобланади. Бу эса узоқ муддат даволанган беморларда остеопороз ривожланиш эҳтимолини камайтириш мақсадида метаболик кўрсаткичларни мунтазам равишда назорат қилиш ва профилактик чора-тадбирларни ўз вақтида амалга ошириш зарурлигини яна бир бор таъкидлайди.

3.2. § Минераллар алмашинуви кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи суяк алмашинуви параметрларини таҳлил қилишга қаратилди. Маълумотларни статистик қайта ишлаш натижаларига кўра, биринчи ва иккинчи гуруҳлар ўртасида барча кўрсаткичлар бўйича — калций, 25(ОН) витамин D ва паратгормон даражаларида ишончли фарқлар мавжудлиги аниқланди ($p < 0,001$). Шу билан бирга, иккинчи гуруҳ кўрсаткичлари назорат гуруҳи билан таққосланганда сезиларли фарқ қайд этилмади (жадвал 3.2.1).

Ўрганилаётган гуруҳлар ўртасида калцийнинг ўртача даражасини қиёсий таҳлил қилиш сезиларли фарқларни аниқлади. Биринчи гуруҳда

кальцийнинг ўртача қиймати 1,64 ммол/л ни ташкил этган бўлса, иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич анча юқори — 2,10 ммол/л га тенг эди. Шунинг ҳам таъкидлаш жоизки, биринчи гуруҳда кальций кўрсаткичлари нисбатан тор диапазонда тарқалган, иккинчи гуруҳда эса қийматларнинг кенг тарқалиши кузатилди. Бу ҳолат метаболизмнинг индивидуал хусусиятлари билан изоҳланади.

3.2.1-жадвал.

Минерал алмашинув кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар	М	Q1 - Q3	n	p
Кальций (ммол/л)	1-кичик гуруҳ	1,64	1,98 - 1,1	48.	< 0,001*
	2-кичик гуруҳ	2,15	2,6-2,0	42.	
	Назорат гуруҳи	2,78	3,2 - 2,1	30.	
25-ОН Д витамини (нг/мл)	1-кичик гуруҳ	18,85	22,0 - 16,9	48.	< 0,001*
	2-кичик гуруҳ	45,90	72 - 27	42.	
	Назорат гуруҳи	55,83	68 - 39	30.	
Паратгормон (нг/мл)	1-гуруҳ	89,84	106 - 80.	48.	< 0,001*
	2-гуруҳ	50,83	75 - 35	42.	
	Назорат гуруҳи	35,27	52-26.	30.	

* - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга ($p < 0,05$);

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, биринчи гуруҳда гипокальциемия частотаси иккинчи гуруҳ ва назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган. Хусусан, биринчи гуруҳда беморларнинг 63% да гипокальциемия аниқланди, иккинчи гуруҳда эса бу кўрсаткич 15% ни

ташкил этди. Назорат гуруҳида эса калций кўрсаткичлари референс меъёрларга тўлиқ мос келди.

25(ОН) витамин D даражаси таҳлили ҳам гуруҳлар ўртасида ишончли фарқларни кўрсатди. Биринчи кичик гуруҳда ўртача концентрация 17,9 нг/мл ни ташкил этган бўлса, иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич юқори — 27 нг/мл эди. Витамин D танқислигининг энг юқори частотаси биринчи гуруҳда қайд этилди: беморларнинг 85% дан ортиғида 25(ОН) витамин D даражаси меъёрдан паст бўлган. Иккинчи гуруҳда танқислик 23% беморларда аниқланди, бу ҳам клиник жиҳатдан аҳамиятли кўрсаткич ҳисобланади. Назорат гуруҳида эса 25(ОН) витамин D концентрацияси референс диапазон доирасида бўлди.

Маълумотлар таҳлили шунингдек, биринчи кичик гуруҳда паратгормон (ПТГ) даражасининг иккинчи гуруҳга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли ўсишини кўрсатди. Биринчи гуруҳда ПТГ ўртача даражаси 89,05 пг/мл ни ташкил этди, бу иккинчи гуруҳ кўрсаткичларидан (45,75 пг/мл) анча юқори эди.

Гиперпаратиреоз частотаси таҳлили ҳам ушбу ҳолатни тасдиқлади: биринчи гуруҳда у 87% беморларда, иккинчи гуруҳда эса 28% беморларда аниқланди. Назорат гуруҳида гиперпаратиреоз қайд этилмади.

Эҳтимол, аниқланган гиперпаратиреоз иккиламчи характерга эга бўлиб, калций ва витамин D етишмовчилигига компенсатор жавоб сифатида шаклланган. Бу ҳолат аввалги натижалар билан уйғунликда бўлиб, антиконвулсант терапиянинг узоқ муддатли таъсири жигарда витамин D метаболизмининг тезлашишига, қондаги унинг концентрациясининг пасайишига ва натижада паратгормон секрециясининг фаоллашишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатади. Паратгормон даражасининг ортиши эса

суяк тўқимаси резорбциясини кучайтиради ва остеопороз ривожланиш хавфини оширади.

Шунингдек, кейинги босқичда минерал алмашинув кўрсаткичлари ва касаллик давомийлиги ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш мақсадида корреляцион таҳлил амалга оширилди (3.2.2 - жадвал).

3.2.2-жадвал.

Минераллар алмашинуви ва касаллик давомийлиги ўртасидаги корреляцион таҳлил натижалари

Кўрсаткичлар	Корреляцион боғланиш тавсифи		
	ρ	Чеддок шкаласи бўйича боғланиш зичлиги	p
Калций даражаси - АЭД давомийлиги (йил)	-0,980	Жуда юқори	< 0,001*
25-(ОН) витамин Д даражаси - АЭД давомийлиги (йил)	-0,834	Баланд	< 0,001*
Паратгормон даражаси - АЭД давомийлиги	0,917	Жуда юқори	< 0,001*

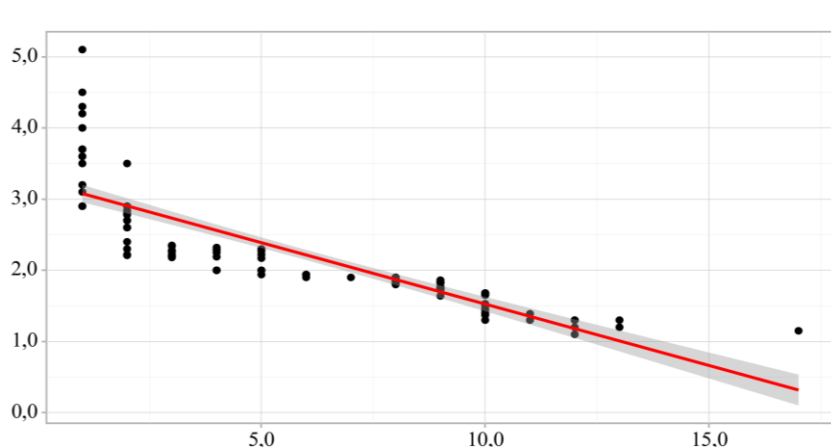
* - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга ($p < 0,05$);

Корреляцион таҳлил АЭД давомийлиги ва минерал алмашинув кўрсаткичлари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқликларни аниқлади. Хусусан, калций даражаси ва АЭД терапияси давомийлиги ўртасида кучли салбий боғлиқлик аниқланди ($\rho = -0,980$, $p < 0,001$), бу терапия давомийлиги ошгани сайин калций даражасининг прогрессив пасайишини кўрсатади.

Кузатилган калцийнинг касаллик давомийлигига боғлиқлиги жуфт чизиқли регрессия тенгламаси билан тавсифланади:

$$Y_{\text{кальций}} = -0,172 \times X_{\text{давомийлиги}} + 3,25$$

Олинган моделга кўра, АЭД давомийлиги 1-йилга ошганда кальций миқдори ўртача 0,172 ммол/л га камаяди. Таклиф этилган регрессион модел кузатилган кальций дисперсиясининг 71,6% ни тушунтиради, бу унинг юқори башорат қилиш қобилиятини кўрсатади (3.2.1-расм).



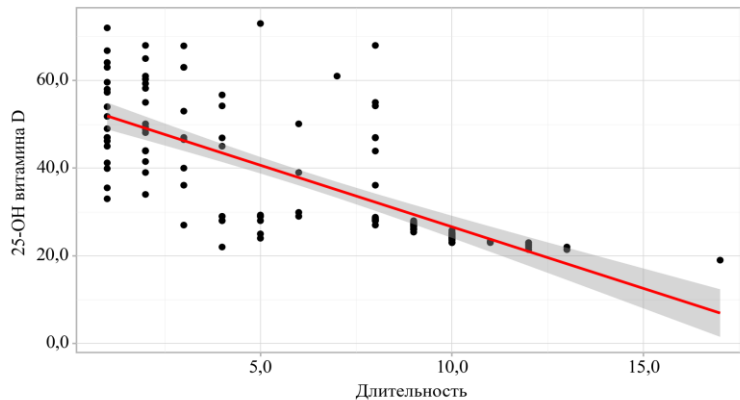
3.2.1.-расм. - Кальцийнинг касаллик давомийлигига боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функцияси графиги.

Шунга ўхшаш тенденция 25-ОН витамин Д ($\rho = -0,834$, $p < 0,001$) га нисбатан ҳам кузатилади, аммо боғланиш даражаси бироз пастроқ бўлиб, бу Д витамини метаболизмидаги индивидуал фарқлар ва ташқи муҳит омиллари билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Таҳлил шуни кўрсатдики, Д витаминининг 25-ОН даражаси АЭД давомийлигига боғлиқ бўлиб, бу чизиқли регрессия тенгламаси билан ифодаланади:

$$Y_{25\text{-ОН}} = -2,811 \times X_{\text{давомийлиги}} + 54,712,$$

бу ерда АЭД давомийлиги 1-йилга ошганда 25-ОН витамин Д нинг 2,811 ммол/л га камайишини кутиш керак. Олинган модел Д витаминининг 25-ОН дисперсиясининг 51,7% ни тушунтиради (3.2.2-расм).



3.2.2-расм. Д витамини 25-ОН нинг давомийликка боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функцияси графиги

Шу билан бирга, паратгормон даражаси АЭД давомийлиги билан кучли ижобий боғлиқликни кўрсатади ($r=0,917$, $p < 0,001$), бу организмнинг калций ва Д витамини пасайишига жавобан компенсатор реакциясини кўрсатади. АЭД ни узок вақт қабул қилишда паратгормоннинг кўпайиши иккиламчи гиперпаратиреоз ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин, бу эса ўз навбатида остеопороз хавфини ошириши мумкин.

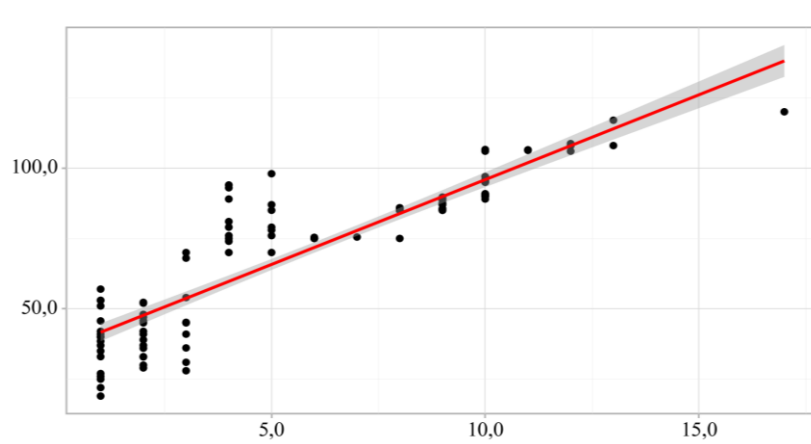
$$Y_{\text{паратгормон}} = 6,026 \times X_{\text{Муддати}} + 35,63$$

Шундай қилиб, АЭД давомийлиги 1 йилга ошганда, паратгормоннинг 6,026 пг/мл га (паратгормоннинг кузатилган дисперсиясининг 81,9%) ошишини кутиш керак (3.2.3-расм).

Олинган корреляцион таҳлил натижалари АЭД ни қабул қилиш давомийлиги ва минерал алмашинув кўрсаткичларининг ўзгариши ўртасида аниқ боғлиқликни кўрсатади.

Олинган натижалар антиэпилептик дориларни қабул қилиш давомийлиги ортиши билан метаболик бузилишлар частотаси барқарор ўсиш тенденциясини намоён этишини кўрсатади. Бу ҳолат АЭДнинг суяк метаболизмига вақт ва дозага боғлиқ салбий таъсирини тасдиқлайди. Аниқланган корреляцион боғлиқликлар суяк ремоделланиши жараёнларида,

айниқса узок муддатли терапия анамнезига эга беморларда, дезорганизациянинг тизимли тарзда шаклланиб боришини акс эттиради.



3.2.3-расм. Паратгормоннинг давомийликка боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функциясининг графиги

3.3. § Тадқиқот гуруҳларида суяк метаболизмининг хусусиятлари.

Фертил ёшдаги аёлларда эпилепсияга қарши терапиянинг метаболик оқибатларини ўрганишдаги асосий йўналишлардан бири — суяк алмашинуви бузилишларини баҳолашдир. Ушбу кичик бобда суяк метаболизми биомаркерлари даражаларининг қиёсий таҳлили келтирилган. СТХ-I ва P1NP каби кўрсаткичларни таҳлил қилиш суяк метаболик юкининг даражасини баҳолаш ҳамда турли клиник-терапевтик профиллар билан боғлиқ потенциал фарқларни аниқлаш имконини берди. Олинган натижалар эса терапиянинг патогенетик ролини баҳолаш ва суяк метаболизми бузилишлари шаклланишидаги ўрнини аниқлаш учун асос бўлди.

Суяк резорбсияси маркери — I тур коллагеннинг C-охирги телопептиди (СТХ-I) таҳлил қилинганда, эпилепсияга қарши терапия давомийлигига боғлиқ ҳолда гуруҳлар ўртасида ишончли фарқлар аниқланди. Биринчи кичик гуруҳда СТХ-I нинг ўртача қиймати 0,88 нг/мл (Q1–Q3: 0,77–1,59) бўлиб,

иккинчи кичик гуруҳда бу кўрсаткич анча паст даражада — 0,46 нг/мл (Q1–Q3: 0,40–0,52) ни ташкил этди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди ($p < 0,001$), бу эса эпилепсияга қарши дориларни узок муддатли қўлланишда суяк резорбцияси интенсивлигининг ошишини кўрсатади (3.3.1-расм).

Биринчи гуруҳда СТХ-I кўрсаткичининг юқори бўлиши остеокластик фаолликнинг ортиши ва суяк тўқимаси деструкциясининг тезлашувини акс эттиради. Бу ҳолат узок муддатли АЭД анамнезига эга беморларда суяк минерал зичлигининг йўқолишига олиб келувчи асосий патогенетик механизмлардан бири ҳисобланади.

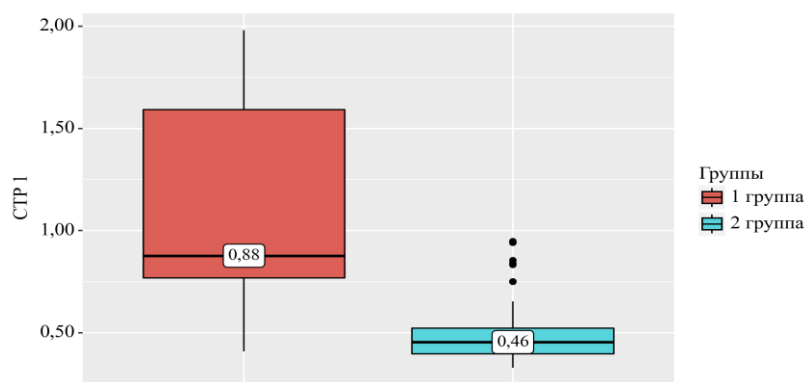
Иккинчи кичик гуруҳда СТХ-I нинг паст даражалари эса патологик жараёнлар ҳали фаол резорбция босқичига етмаганлигини, терапиянинг дастлабки босқичларига хос бўлган нисбатан енгил ўзгаришларни кўрсатади. Бу даврда аниқланган ҳолатлар, суяк йўқотишлари кучайишидан олдин профилактик аралашувлар ўтказиш имконияти мавжудлигини англатади.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар АЭД қабул қилиш давомийлиги ва суяк тўқимаси резорбция жараёнлари оғирлиги ўртасидаги аниқ боғлиқликни намоён қилди. Бу эса ушбу тоифадаги беморларда суяк метаболизмини мунтазам равишда назорат қилиш зарурлигини яна бир бор таъкидлайди.

Суяк метаболизми маркерлари таҳлили шунингдек, суяк ҳосил бўлиш интенсивлигини акс эттирувчи P1NP даражалари бўйича ҳам ўрганилаётга гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқларни кўрсатди.

Биринчи кичик гуруҳда беморларнинг P1NP медиана қиймати 84,70 нг/мл (Q1–Q3: 78,48–98,12) ни ташкил этди, иккинчи кичик гуруҳда эса бу кўрсаткич сезиларли даражада паст бўлиб, 49,05 нг/мл (Q1–Q3: 41,88–66,47) ни ташкил этди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар юқори даражада статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Назорат гуруҳида эса суяк

тўқимасининг барқарор физиологик метаболизмига хос бўлган қийматлар қайд этилди: медиана 72,30 нг/мл (Q1–Q3: 64,50–83,20) (3.3.2-расм).

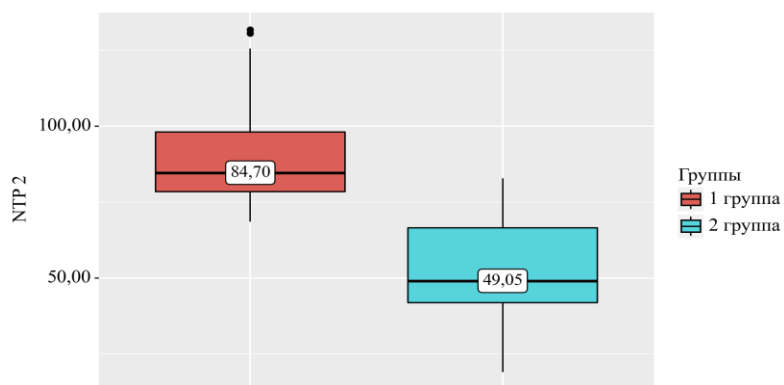


3.3.1-расм. Ўрганилаётган кичик гуруҳлар ўртасида СТХ-I консентратсияси кўрсаткичлари.

Олинган натижалар даволаш давомийлигига қараб суяк метаболизмининг патологик жараёнга жалб этилишининг турли босқичларини акс эттиради. Биринчи кичик гуруҳда P1NP даражасининг юқорилиги суяк тўқимасидаги яққол резорбсияга жавоб сифатида остеобластик фаолликнинг компенсатор ошишини ифода этади. Бу ҳолат СТХ-I кўрсаткичларининг бир вақтнинг ўзида юқори бўлиши билан ҳам тасдиқланади. Бироқ, суяк ҳосил бўлишнинг бундай стимулятсияси тартибсиз характерга эга бўлиб, метаболик декомпенсация шароитида юзага келгани сабабли суяк тузилишининг тўлиқ тикланишини таъминлай олмайди.

Иккинчи кичик гуруҳда P1NP даражасининг пастлиги эса, айниқса ҳали аниқ компенсатор жавоб шаклланмаган шароитда, АЭД таъсири остида суяк тўқимасининг синтетик фаоллиги эрта пасайишини кўрсатади.

Шундай қилиб, кичик гуруҳларнинг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, сурункали АЭД фонида гипоанаболик ҳолатдан патологик фаол, аммо самарасиз суяк ремоделланишига патогенетик ўтиш юз бермоқда.



3.3.2-расм. Ўрганилаётган кичик гуруҳлар ўртасида P1NP концентратсияси кўрсаткичлари.

Тадқиқот давомида, биз минерал алмашинув кўрсаткичлари ва суяк биомаркерлари ўртасидаги корреляцион таҳлилни амалга оширдик (3.3.1 - жадвал).

3.3.1-жадвал.

Минерал алмашинувининг ўзаро боғлиқлигини корреляцион таҳлил натижалари

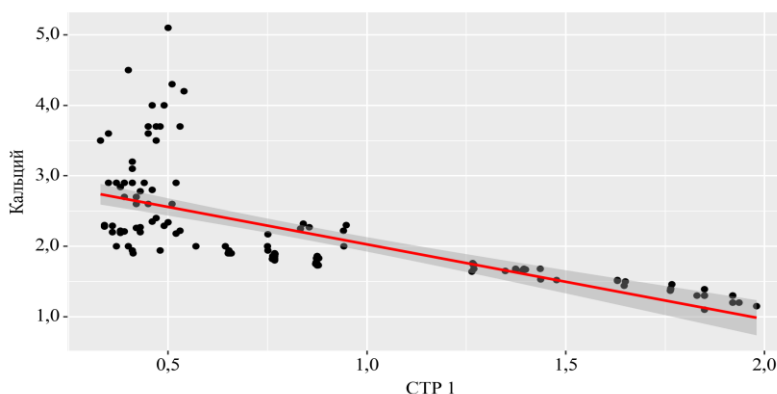
Кўрсаткичлар	Корреляцион боғланиш тавсифи		
	р	Чеддок шкаласи бўйича боғланиш зичлиги	р
СТХ-I - калций	-0,864	юқори	< 0,001*
СТХ-I – 25 (ОН) витамин Д	-0,863.	юқори	< 0,001*
СТХ-I - паратгормон	-0,827	юқори	< 0,001*
P1NP - калций	-0,913	жуда юқори	< 0,001*
P1NP – 25 (ОН) витамин Д	-0,814;	юқори	< 0,001*
P1NP - паратгормон	0,840	юқори	< 0,001*

* - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик аҳамиятга эга ($p < 0,05$);

Калций ва СТХ-I ўртасидаги боғлиқликни баҳолашда юқори зичликдаги тескари алоқа ўрнатилди. Калцийнинг СТХ-I га кузатилган боғлиқлиги жуфт чизиқли регрессия тенгламаси билан тавсифланади:

$$Y_{\text{кальций}} = -1,062 \times X_{\text{СТХ-I}} + 3,089$$

СТХ-I нинг 1 нг/мл га ошиши билан калцийнинг 1,062 ммол/л га камайишини кутиш керак. Олинган модел кузатилган калций дисперсиясининг 45,2% ни тушунтиради (3.3.3-расм).

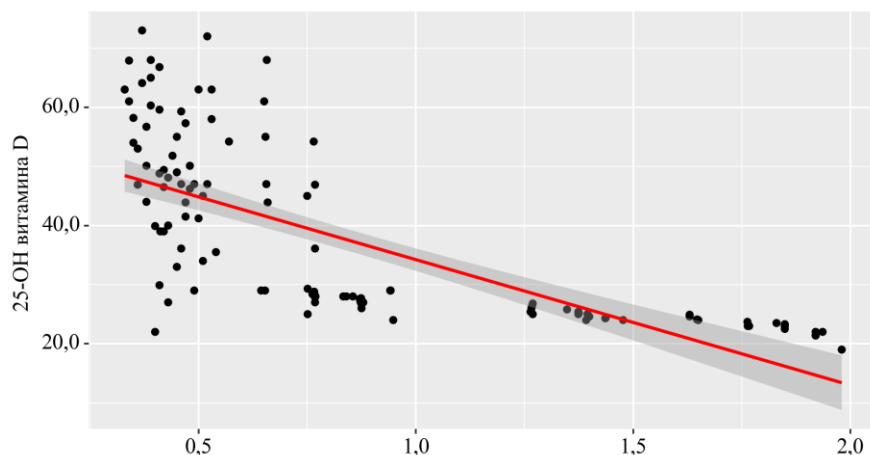


3.3.3-расм. - Калцийнинг СТХ-I га боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функцияси графиги.

Шунингдек, 25-ОН витамин Д ва СТХ-I ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилиш сезиларли салбий коррелятсияни аниқлади. СТХ-I даражасининг 1 нг/мл га ошиши 25-ОН витамин Д концентратсиясининг ўртача 21,238 нг/мл га пасайиши билан бирга келади. Ишлаб чиқилган модел 25-ОН витамин Д қийматларининг 49,1% ўзгарувчанлигини тушунтиради (3.3.4-расм).

Кузатилаётган 25-ОН витамин Д нинг СТХ-I га боғлиқлиги жуфт чизиқли регрессия тенгламаси билан тавсифланади:

$$Y_{25\text{-ОН}} = -21,238 \times X_{\text{СТХ-I}} + 55,457$$

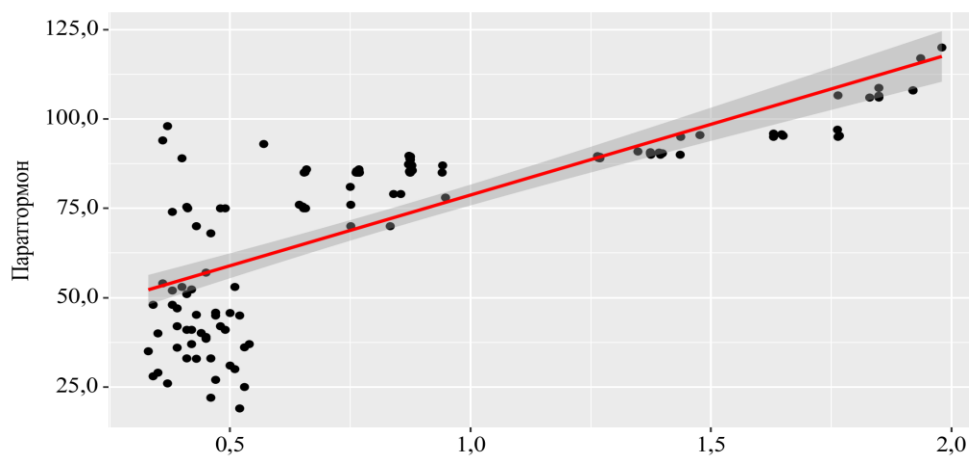


3.3.4-расм. 25-ОН витамин Д нинг СТХ-І га боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функцияси графиги

Паратгормон ва СТХ-І нисбатини баҳолашда юқори зичликдаги тўғридан тўғри боғлиқлик аниқланди. СТХ-І нинг 1 нг/мл га ошиши билан паратгормоннинг 39,57 пг/мл га ошишини кутиш керак. Олинган модел паратгормоннинг кузатилган дисперсиясининг 58,8% ни тушунтиради (3.3.5-расм).

Паратгормоннинг СТХ-І га кузатилган боғлиқлиги жуфт чизиқли регрессия тенгламаси билан тавсифланади:

$$Y_{\text{паратгормон}} = 39,579 \times X_{\text{СТХ-І}} + 39,141$$

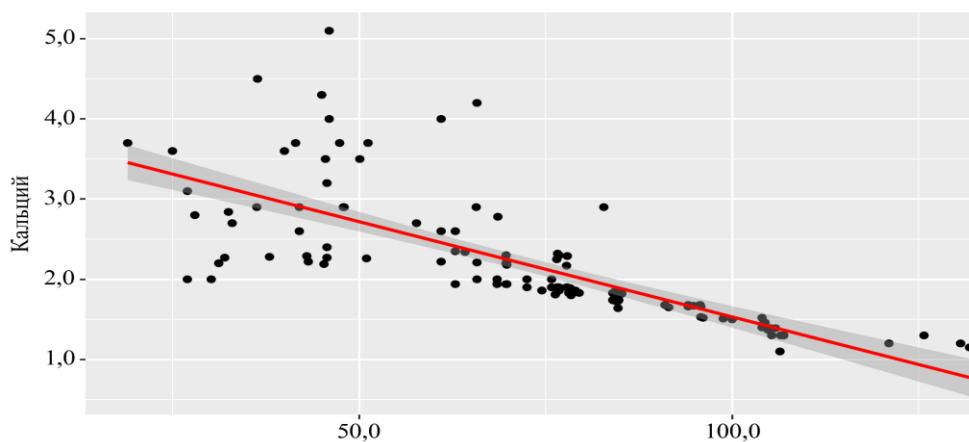


3.3.5-расм. - Паратгормоннинг СТХ-І га боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функцияси графиги

Калций ва P1NP ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш жараёнида сезиларли салбий коррелятсия аниқланди. Келтирилган графикдан кўриниб турибдики, P1NP нинг 1 нг/мл га ошиши билан калцийнинг 0,024 ммол/лга камайишини кутиш керак. Олинган модел кузатилаётган калций дисперсиясининг 55,8% ни тушунтиради (3.3.6-расм).

Калцийнинг P1NP га кузатилган боғлиқлиги жуфт чизикли регрессия тенгламаси билан тавсифланади:

$$Y_{\text{кальций}} = -0,024 \times X_{\text{P1NP}} + 3,907$$

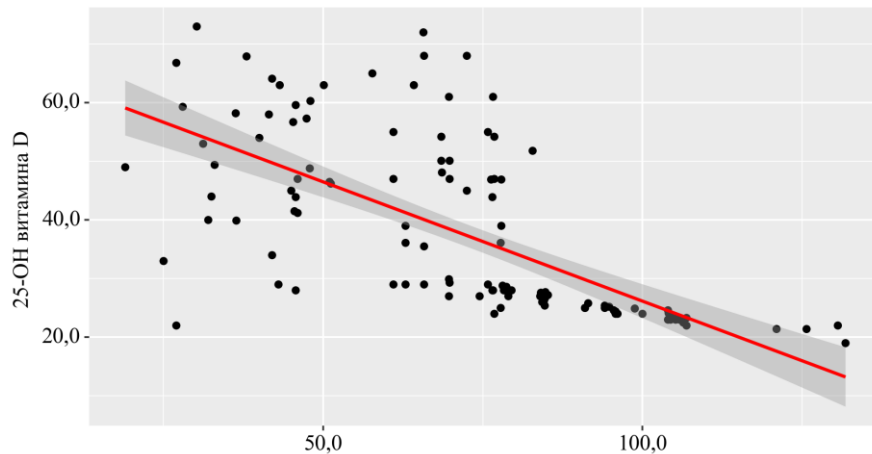


3.3.6-расм - Калцийнинг P1NP га боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функцияси графиги

Корреляцион таҳлил 25-ОН витамин Д ва P1NP даражаси ўртасида юқори даражадаги тескари алоқа мавжудлигини кўрсатди, бу Д витамини танқислиги ва суяк резорбциясининг ошиши ўртасидаги боғлиқликни кўрсатади. 25-ОН витамин Д нинг P1NP га кузатилган боғлиқлиги жуфт чизикли регрессия тенгламаси билан тавсифланади:

$$H_{25\text{-ОН}} 25\text{-ОН витамин Д} = -0,407 \times X_{\text{P1NP}} + 66,837$$

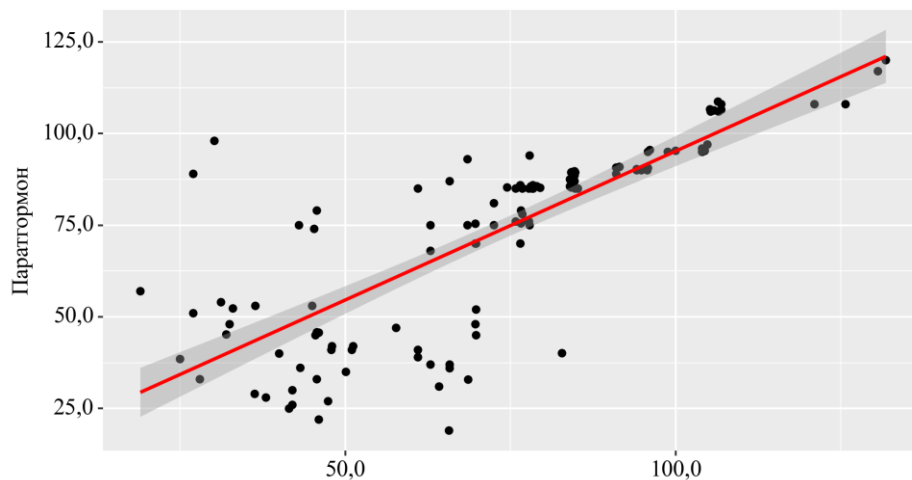
P1NP даражасининг 1 нг/мл га ошиши 25-ОН витамин Д концентрациясининг 0,407 нг/мл га пасайиши билан бирга келади. Олинган модел 25-ОН витамин Д нинг кузатилган дисперсиясининг 44,4% ни тушунтиради (3.3.7-расм).



3.3.7-расм. - 25-ОН витамин Д нинг P1NP га боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функцияси графиги

P1NP даражасининг 1 га ошиши паратгормон концентратсиясининг 0,812 пг/мл га ошиши билан бирга келиши аниқланди. Олинган модел паратгормоннинг кузатилган дисперсиясининг 61,1% ни тушунтиради (3.3.8-расм). Паратгормоннинг P1NP га боғлиқлиги жуфт чизикли регрессия тенгламаси билан тавсифланади:

$$Y_{\text{паратгормон}} = 0,812 \times X_{\text{P1NP}} + 13,993$$



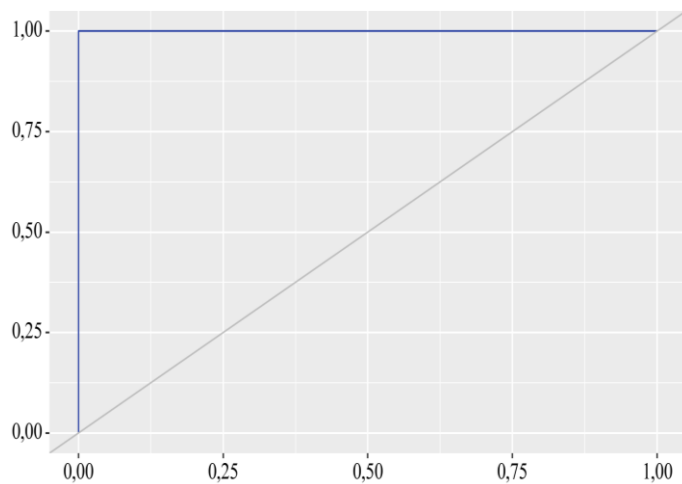
3.3.8-расм. Паратгормоннинг P1NP га боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функцияси графиги

3.4. § Беморларда минерал алмашинув кўрсаткичларининг қиёсий корреляцион таҳлили.

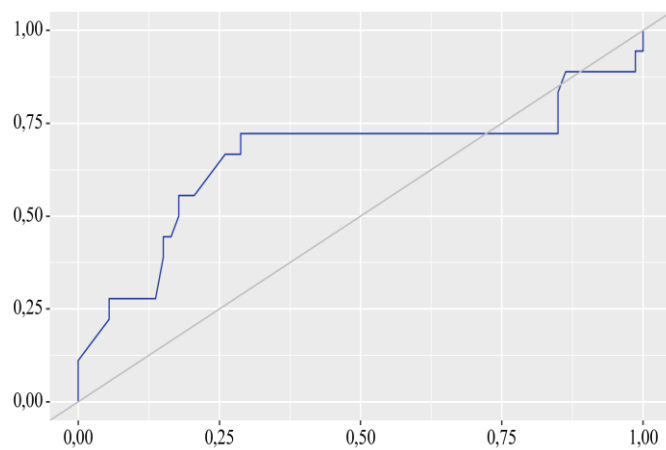
Тадқиқотимиз доирасида биз биомаркерларнинг сезгирлиги, ўзига хослиги ва диагностик қийматини ва уларнинг остеопороз ривожланиш хавфи даражасини башорат қилиш қобилиятини аниқлаш учун ROC таҳлилини қўлладик. Шунингдек, ROC -таҳлили ушбу кўрсаткичларнинг чегаравий қийматларини аниқлаш имконини берди, уларнинг ошиши ёки пасайиши остеопоротик ўзгаришлар эҳтимолини оширади. Шундай қилиб, ROC таҳлили бизга лаборатория маркерларининг диагностик қийматини миқдорий жиҳатдан баҳолашга ва уларнинг клиник амалиёт учун энг муҳимларини аниқлашга ёрдам берди. Калцийнинг дискриминатсион қобилиятини баҳолашда қуйидаги эгри чизиқ олинган:

3.4.1-диаграмма биринчи кичик гуруҳдаги беморларда калций даражасини башорат қилиш қобилиятини кўрсатади. Кўриниб турибдики, ROC эгри чизиғи тасодифий башоратлар диагоналидан сезиларли даражада фарқ қилади, бу эса тестнинг юқори диагностик қийматини кўрсатади. Эгри чизиқнинг шакли сезгирлик ва ўзига хосликнинг яхши нисбатини кўрсатади, бу AUC нинг юқори қиймати билан тасдиқланади ($AUC = 1,000$; 95% ИШ: $1,000 - 1,000$, $p < 0,001$).

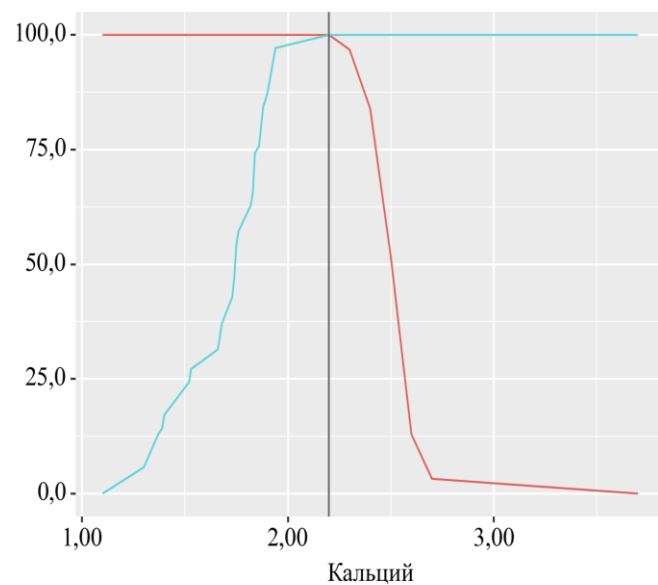
3.4.2-расмда иккинчи кичик гуруҳ учун ROC эгри чизиғи кўрсатилган. Ушбу ҳолатда ROC эгри чизиғи тасодифий башоратлар диагоналидан озгина оғади, бу эса ушбу кичик гуруҳда тестнинг диагностик қиймати пастлигини кўрсатади. Бу касалликнинг дастлабки босқичларида калций даражаси остеопороз хавфини баҳолаш учун маълумот берувчи кўрсаткич эмаслигини кўрсатиши мумкин ($AUC = 0,656$; 95% ИШ: $0,525 - 0,787$, $p = 0,041$).



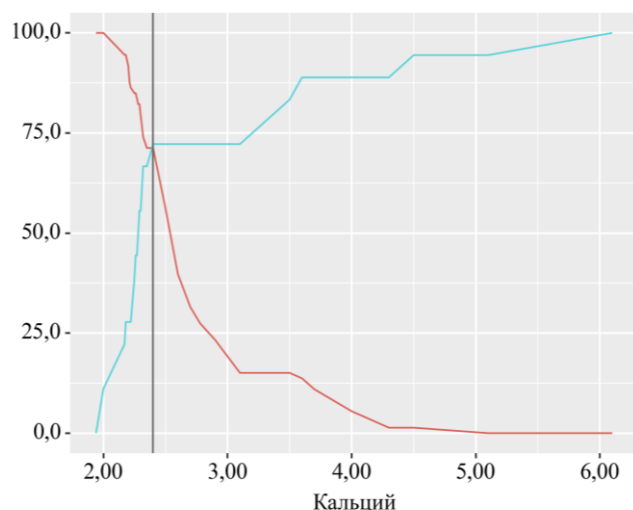
3.4.1-график.
Диагностик аҳамиятнинг
ROC егри чизиғи
биринчи гуруҳдаги
беморларда калций даражаси



3.4.2-график.
Диагностик аҳамиятнинг
ROC егри чизиғи иккинчи
гуруҳ беморларида калций
даражаси



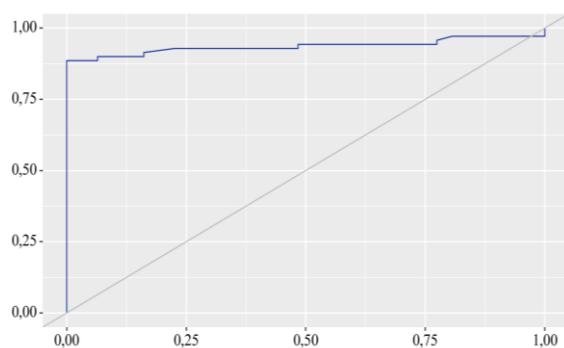
3.4.3-график.
Биринчи гуруҳдаги
беморларда сезувчанлик
ва ўзига хосликнинг
калций даражасига
боғлиқлиги



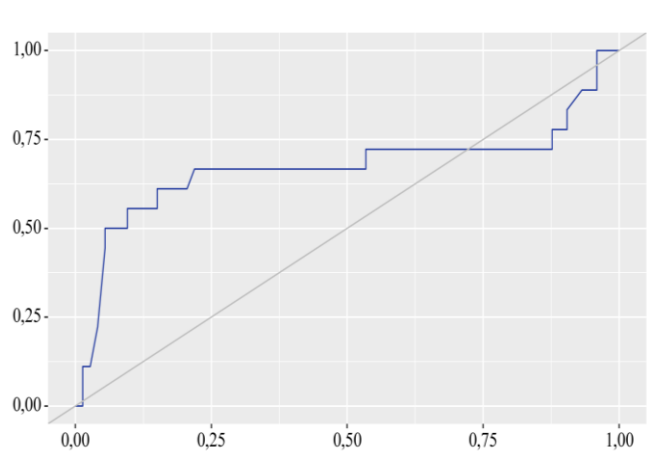
3.4.4-график.
Иккинчи гуруҳдаги
беморларда сезувчанлик ва
ўзига хосликнинг калций
даражасига боғлиқлиги

3.4.5 ва 3.4.6-графикларда ROC-эгри чизиқлари 25(ОН) витамин D кўрсаткичининг диагностик аҳамиятини ифодалайди. Биринчи кичик гуруҳда эгри чизиқнинг тикроқ шаклга эга бўлиши юқори диагностик аниқликдан далолат беради ($AUC = 0,936$; 95% ИШ: 0,874–0,998; $p < 0,001$). Бу эса 25(ОН) витамин D даражасининг суяк метаболизми бузилиши хавфи юқори бўлган беморларни ишончли равишда фарқлай олиш қobiliятини тасдиқлайди.

Шу билан бирга, иккинчи кичик гуруҳда ROC-таҳлил натижалари сезгирлик ва ўзига хосликнинг пастроқ даражада эканлигини кўрсатди ($AUC = 0,669$; 95% ИШ: 0,540–0,798; $p = 0,027$). Бу ҳолат Д витамини танқислигининг АЭД терапиясининг дастлабки босқичларида суяк метаболизмига нисбатан камроқ таъсир кўрсатиши билан изоҳланади.

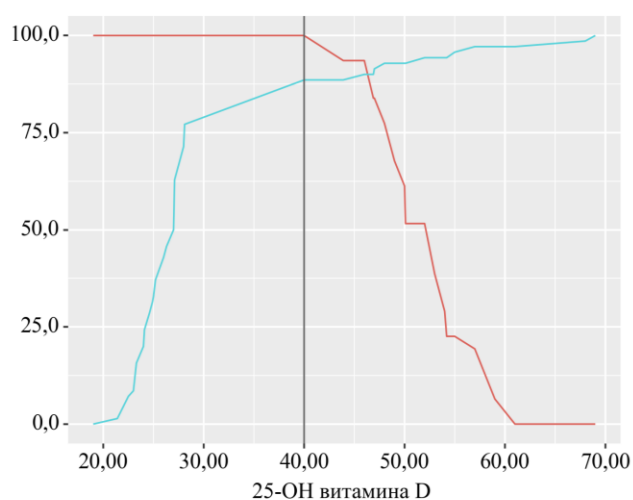


3.4.5-график.
Диагностик аҳамиятга эга
ROC эгри чизиғи
биринчи кичик гуруҳдаги
беморларда Д витамини
даражаси



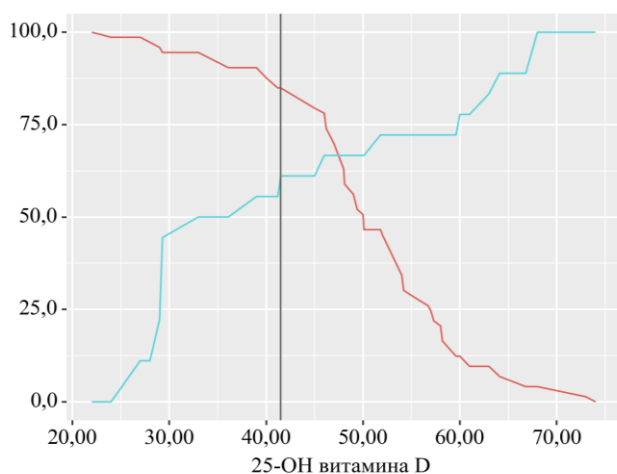
3.4.6-график.

Диагностик аҳамиятга эга
ROC егри чизиғи иккинчи
гуруҳдаги беморларда Д
витамини даражаси



3.4.7-график.

Биринчи гуруҳдаги
беморларда Д витамини
даражасига сезувчанлик ва
ўзига хосликнинг боғлиқлиги



3.4.8-график.

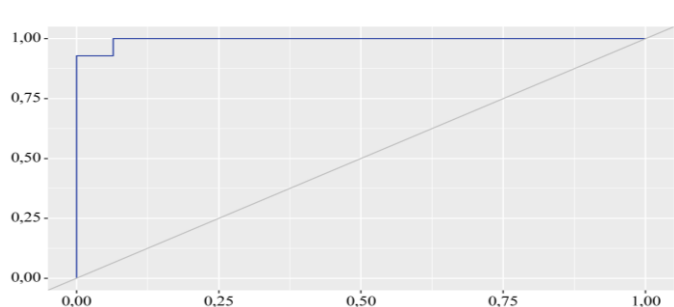
Иккинчи кичик гуруҳдаги
беморларда Д витамини
даражасига сезувчанлик ва
ўзига хосликнинг
боғлиқлиги

Сезгирлик ва ўзига хослик графиклари (3.4.7–3.4.8) таҳлили чегаравий қийматлардаги фарқларни кўрсатди. Биринчи кичик гуруҳда 25(ОН) витамин

D даражаси тахминан 40 нг/мл бўлган ҳолларда сезувчанлик 75% га етди. Иккинчи гуруҳда эса шу даражадаги сезувчанлик бироз юқорироқ витамин D қийматларида кузатилди. Бу ҳолат витамин D танқислигининг антиэпилептик терапия узок вақт қўлланилганда тўпланиб борувчи таъсири мавжудлигидан далолат бериши мумкин.

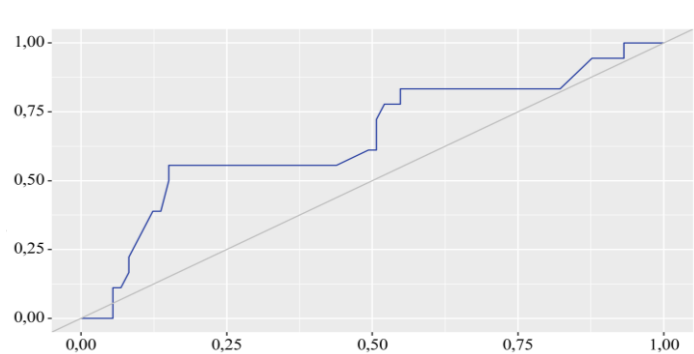
3.4.9–3.4.12-расмларда келтирилган ROC-эгри чизиклари паратгормон даражасининг диагностик аҳамиятини ҳамда унинг сезгирлик ва ўзига хослик кўрсаткичларини таҳлил қилади. Биринчи кичик гуруҳда паратгормон юқори самарадорликка эга диагностик маркер сифатида намоён бўлди ($AUC = 0,995$; 95% ИШ: 0,984–1,000; $p < 0,001$). Бу ҳолат ПТГ даражаси суяк метаболизми бузилишларини аниқлашда ишончли прогностик кўрсаткич эканлигини тасдиқлайди. Иккинчи кичик гуруҳда эса паратгормоннинг диагностик қиймати анча паст бўлиб чиқди ($AUC = 0,656$; 95% ИШ: 0,507–0,806; $p = 0,041$). Бу даволашнинг дастлабки босқичларида суяк метаболизмида ҳали катта ўзгаришлар ривожланмаганлиги билан изоҳланиши мумкин.

Сезгирлик ва ўзига хослик нисбатини таҳлил қилганда, биринчи кичик гуруҳда 75 пг/мл дан юқори паратгормон даражаси сезувчанликнинг кескин пасайиши билан боғлиқлиги аниқланди. Бу ҳолат калций алмашинувининг жиддий бузилиши билан уйғун ҳолда кечиши мумкинлигини кўрсатади. Иккинчи кичик гуруҳда эса паратгормоннинг чегаравий қиймати пастроқ (тахминан 60 пг/мл) бўлиб, бу терапия таъсирида ривожланаётган калций алмашинувидаги дастлабки ўзгаришларни акс эттиради.



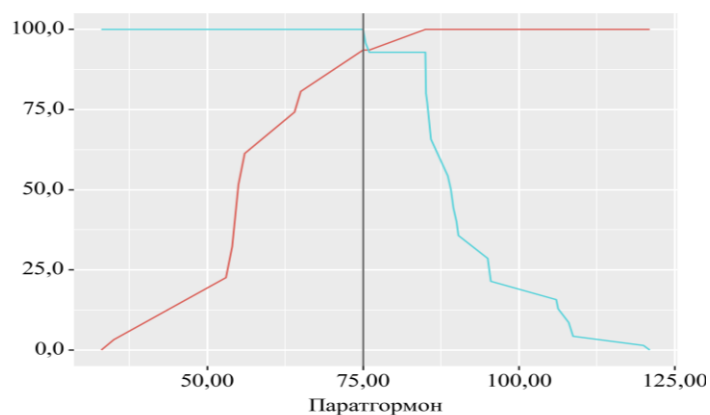
3.4.9-график.

Диагностик аҳамиятнинг ROC эгри чизиг биринчи гуруҳ беморларида паратгормон даражаси



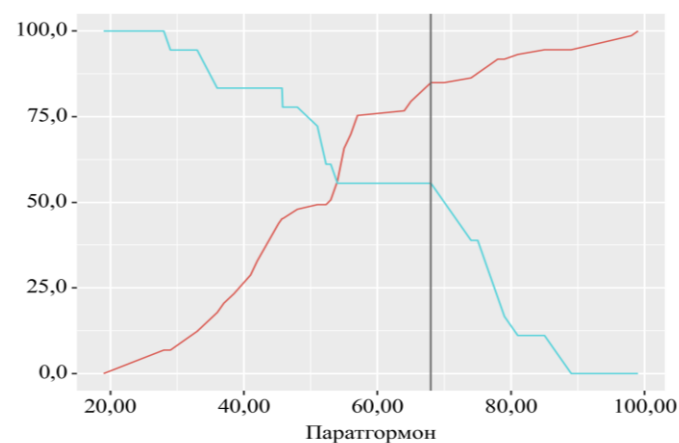
3.4.10-график.

Диагностик аҳамиятнинг
ROC эгри чизиги иккинчи
гурӯх беморларида
паратгормон даражаси



3.4.9-график.

Биринчи гурӯҳдаги
беморларда сезувчанлик ва
ўзига хосликнинг
паратгормон даражасига
боғлиқлиги



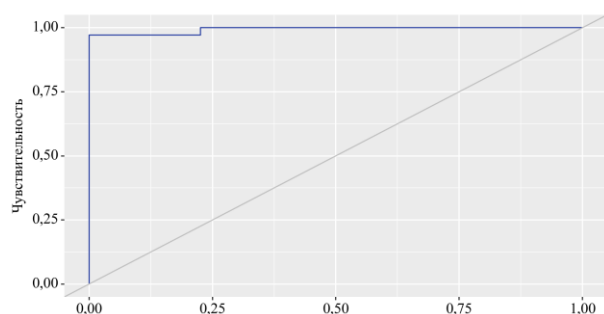
3.4.10-график.

Иккинчи гурӯҳдаги
беморларда сезувчанлик ва
ўзига хосликнинг
паратгормон даражасига
боғлиқлиги

Тақдим этилган маълумотлар таҳлили СТХ-I (AUC = 1,000; 95% СИ: 1,000 - 1,000, $p < 0,001$;) ва P1NP (AUC = 1,000; 95% СИ: 1,000 - 1,000, $p < 0,001$) эпилепсия билан оғриган аёлларда суяк метаболизми бузилишларини эрта аниқлашда муҳим аҳамиятга эга. Тузилган ROC эгри чизиклари калций, 25-ОН

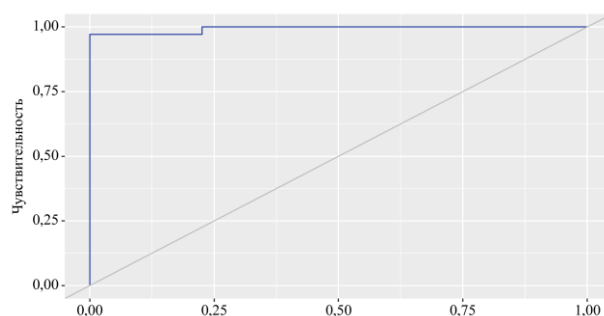
витамин Д ва паратгормон каби анъанавий биокимёвий кўрсаткичларга нисбатан сезгирлик ва ўзига хосликнинг устунлигини кўрсатади.

Юден индексининг энг юқори қийматига мос келадиган cut-off нуқтасида СТХ-1 нинг чегара қиймати 0,480 ни ташкил этди, шу билан бирга остеопороз ушбу кўрсаткичнинг қиймати кўрсатилган қийматдан юқори ёки унга тенг бўлганда, сезувчанлик 97,1% ва ўзига хослик 100,0% билан башорат қилинди. Бу тутқаноққа қарши дори воситаларини узок вақт қабул қилган беморларда суяк алмашинуви бузилишларини аниқлашда СТХ-1 нинг юқори прогностик аҳамиятини кўрсатади.



3.4.11-график.

Диагностик аҳамиятнинг
РОС егри чизиғи даража
СТХ-1 биринчи гуруҳ
беморларида



3.4.12-график.

Диагностик аҳамиятнинг
РОС егри чизиғи даража
СТХ-1 иккинчи гуруҳ
беморларида

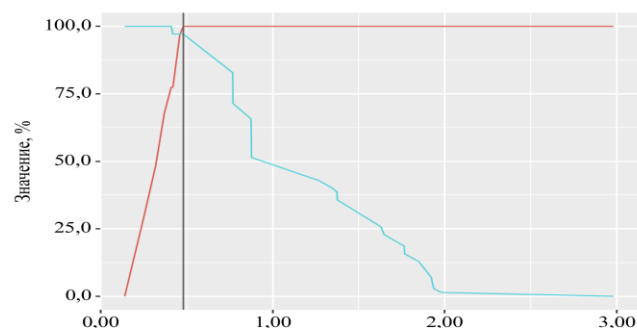
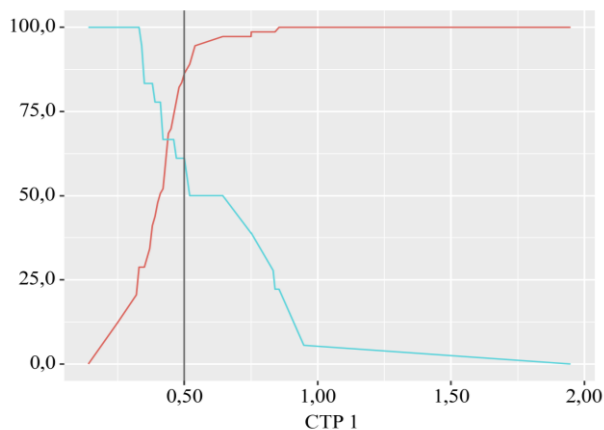


График 3.4.13.

Биринчи гуруҳ
беморларида сезувчанлик
ва ўзига хосликнинг СТХ-1
даражасига боғлиқлиги



3.4.14-график.

Сезувчанлик ва ўзига
хосликнинг иккинчи гуруҳ
беморларида СТХ-1
даражасига боғлиқлиги

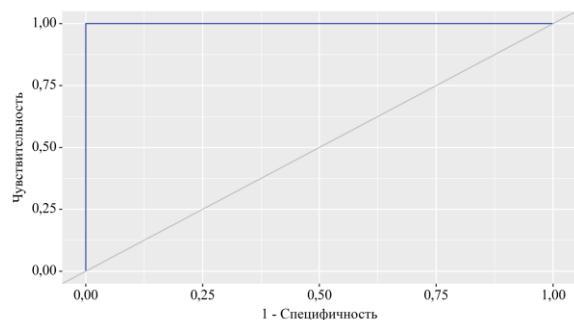
Худди шундай, P1NP учун оптимал чегара қиймати 68,500 ни ташкил этди, бунда диагностик модел остеопорозни башорат қилишда 100,0% сезгирлик ва 100,0% ўзига хосликни таъминлаб, максимал аниқликни аниқ кўрсатади. Ушбу кўрсаткич ҳам юқори информативликни намоён этди, бу эса унинг остеопоротик ўзгаришлар хавфини баҳолашдаги аҳамиятини тасдиқлайди.

Кузатувларимиз кўрсатганидек, эришилган натижалар суяк метаболизми ҳолатини баҳолашда суяк резорбцияси маркерларининг асосий ролини кўрсатадиган олдинги тадқиқотлар маълумотларига мос келади, бунда СТХ-1 ва П1НП даражасининг ошиши суяк резорбцияси жараёнларининг фаоллашувини кўрсатиши мумкин.

Олинган натижалар суяк метаболизми бузилишларини ташхислашда СТХ-1 ва P1NP биомаркерларидан фойдаланиш зарурлигини кўрсатади, чунки уларни биргаликда қўллаш остеопорозни эрта босқичларда аниқроқ аниқлашни таъминлаб, максимал сезувчанлик ва ўзига хосликка эришиш имконини беради (3.4.15-3.4.18-жадвал).

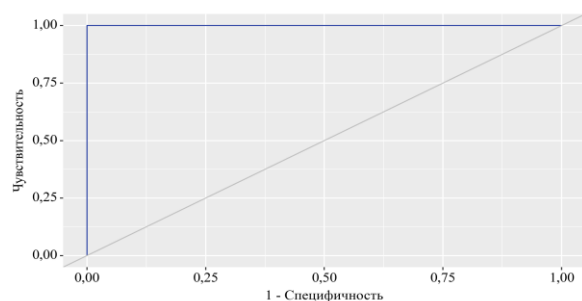
Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот натижалари узоқ муддатли эпилепсияга қарши терапия олаётган эпилепсия билан оғриган аёлларда остеопороз хавфини баҳолаш учун сезгир ва маълумот берувчи биомаркерлар

сифатида СТХ-1 ва P1NP суяк ремоделланиши маркерларининг клиник аҳамиятини тасдиқлайди.



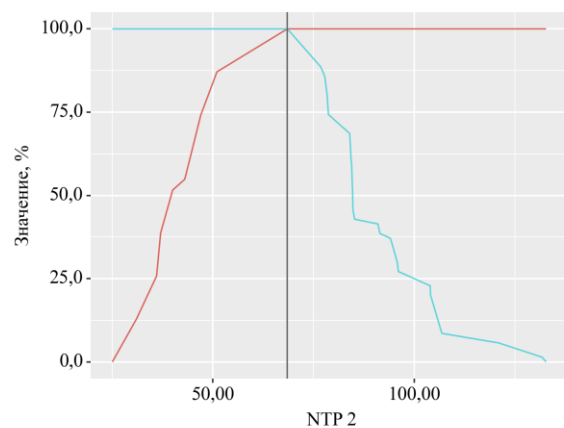
3.4.15-график.

Диагностик аҳамиятга эга
ROC эгри чизиғи даража
P1NP биринчи гуруҳ
беморларида



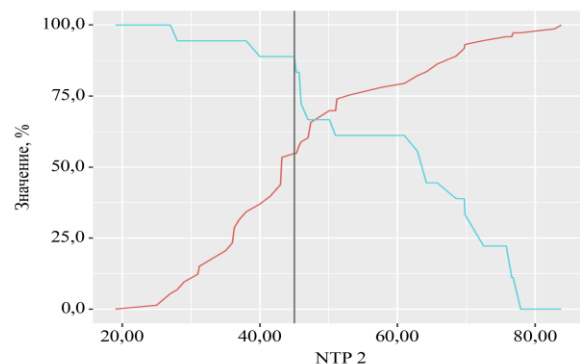
3.4.16-график.

Диагностик аҳамиятга эга
ROC эгри чизиғи даража
P1NP иккинчи гуруҳ
беморларида



3.4.17-график.

Биринчи гуруҳ беморларида
сезувчанлик ва ўзига
хосликнинг P1NP даражасига
боғлиқлиги



3.4.18-график.

Сезувчанлик ва ўзига
хосликнинг иккинчи гуруҳ
беморларида P1NP
даражасига боғлиқлиги

Ушбу маркерларни мунтазам амалиётда қўллаш суяк метаболизми бузилишларини мониторинг қилиш самарадорлигини сезиларли даражада ошириши мумкин, бу эса суяк ҳосил бўлиши ва резорбция жараёнлари номутаносиблигини эрта аниқлаш имконини беради. Бу, ўз навбатида, остеопеник асоратлар хавфини камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган профилактик ва даволаш чора-тадбирларини ўз вақтида тайинлаш учун замин яратади.

Хулоса.

Узоқ муддатли эпилепсияга қарши терапия олаётган беморларда бир қатор клиник ва функционал бузилишлар кузатилди. Жумладан, эпилептик хуружларнинг оғирлашиши, ҳаёт сифатининг пасайиши ҳамда даволашга нохуш реакциялар частотасининг ортиши қайд этилди. Бу ўзгаришлар стандартлаштирилган сўровномалар —NHS3, QOLIE-10 ва LAEP натижалари билан тасдиқланиб, узоқ муддатли терапиянинг кумулятив салбий таъсирини кўрсатди. Терапия давомийлиги ва минерал алмашинув бузилишларининг оғирлик даражаси ўртасида статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлик топилди.

Шунингдек, узоқ муддатли АЭД қабул қилган беморларда суяк ремоделлашувининг асосий маркерлари — СТХ-I ва P1NP даражаси сезиларли ошиши аниқланди. Ушбу кўрсаткичларнинг юқори диагностик аҳамияти ROC-таҳлили ҳамда минерал алмашинув параметрлари билан корреляция таҳлили орқали тасдиқланди. Бу эса СТХ-I ва P1NPнинг суяк тўқимаси бузилишларини эрта босқичда аниқлашда муҳим клиник аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди.

Фойдаланилган адабиётлар

1. «Эпилепсия. Важнейшая задача общественного здравоохранения. Резюме». Женева: Всемирная организация здравоохранения; (WHO/MSD/MER/19.2) 2019. – 12с.
2. Абдуллаева М.Р. Связь между длительностью эпилепсии и степенью остеопении у женщин. // Журнал неврологии Узбекистана. – 2022. – №2. – С. 55–60.
3. Абдуллаева Н., Мавлянова З., Ким О. (2017). Эпидемиологическая характеристика эпилепсии в зависимости от возраста и пола в условиях сельских районов самаркандской области // Журнал проблемы биологии и медицины – 2017. - №3(96). – С.9–13.
4. Абдурахманова С.К. Влияние длительной противоэпилептической терапии на костный метаболизм. // Эндокринология и обмен веществ. – 2022. – №2. – С. 50–55.
5. Абосхужаева Л.С., Исламбеков Р.К. Остеопороз у женщин: эпидемиология, диагностика и профилактика. // Эндокринология и обмен веществ. – 2020. – №3 (97). – С. 27–33.
6. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной Противоэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т.9, №.1. – С. 6-25.
7. Азизова Р.Б. Клинико-нейроиммунологические аспекты течения эпилепсии у женщин репродуктивного возраста: дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2019. – 178 с.

8. Азизова Р.Б., Абдуллаева Н.Н. Нарушения костного обмена у женщин с эпилепсией: современные представления и подходы. // Журнал неврологии Узбекистана. – 2021. – №2. – С. 45–50.

9. Амирханян М. Г. Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индуцированного патоморфоза эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т.10, №2. – С.59-73.

10. Ахмаджонов А.К. Влияние гипотиреоза на костный обмен: экспериментальное исследование: дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2021. – 145 с.

11. Ахмаджонов А.К., Туракулов Я.Х. Влияние гипотиреоза на костную ткань: экспериментальные и клинические наблюдения. // Журнал биомедицинских исследований. – 2022. – Т. 10, №1. – С. 52–58.

12. Бархатов М.В., Бахтин И.С., Беляев О.В., Ямин М.А. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара®) в лечении идиопатической генерализованной эпилепсии у лиц женского пола: многоцентровое исследование // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т.13, №.4. – С.325-337.

13. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 2021. Т.24, №.2. – С.4–47.

14. Белоусов Д.Ю. Побочные эффекты противоэпилептических препаратов второго поколения // Качественная клиническая практика. – 2008. №.2. – С.79-81.

15. Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной Противоэпилептической Лиги 2022 года // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т.14, №2. – С.101-182.

16. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К. и др. Возрастные и гендерные аспекты нежелательных побочных реакций у пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами (по данным регистра Университетской клиники) // Фарматека. – 2016. - №7. – С. 71-75.

17. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К. и др. Персонализированный подход к повышению безопасности фармакотерапии эпилепсии // Доктор Ру. – 2018. – Т.153, №9. – С.13-18.

18. Власов П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, ;4. – С.129-138.

19. Власов П.Н. Современные возможности противоэпилептической терапии на старте лечения фокальной эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т.13, №.1S. – С.74-78.

20. Воронкова К.В., Голосная Г.С., Лемешко И.Д., Петрухин А.С. Преимущества антиэпилептических препаратов с широким спектром терапевтического действия в выборе стратегии лечения эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т.9, №1. – С.79-85.

Гордеев Л.С., Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Влияние карбамазепина на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т.19, №6. – С.484–491.

21. Горелова И.В., Чугунова А.А., Одинцова Г.В. Эпилепсия и вспомогательные репродуктивные технологии: клинический случай и обзор литературы // Проблемы репродукции. – 2019. – Т.25, №3. – С.57-62.

22. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. Персонализированная медицина. – М.: ЭНЦ, 2025. – 760 с.

23. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: метод. пособие для врачей. – М.: 2022. – 120 с.

24. Джурабекова С.Т., Парманова А.М., Амонова З.К., Джурабекова А.Т. Влияние антиэпилептических препаратов на становление репродуктивной функции у девушек и женщин // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2022. - №2. – С.6-10.

25. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Говорина Ю. Б., Муравьева А. В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7 (3): 15-20.

26. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. и др. Витамин D3 и здоровье женщины // Гинекология. – 2019. – Т.21, №1. – С.44–51.

27. Донцева Е.А., Пилипенко П.И., Шнайдер Н.А. с соат. Частота встречаемости антиконвульсант-индуцированного дефицита витамина D // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т.14, №3. – С.304-315.

28. Ерохина А.М., Казначеева Т.В., Адамян Л.В. Влияние противэпилептических лекарственных препаратов на уровень стероидных гормонов // Фарматека. - 2022. - Т.29, №.6. - С.95–100.

29. Ерохина А.М., Казначеева Т.В., Адамян Л.В. Влияние противэпилептических лекарственных препаратов на уровень стероидных гормонов // Фарматека. – 2022. - №6. – С.95-100.

30. Жидкова И.А. Эпилепсия: берегите красоту женщины с детских лет // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т.13, №.1S. – С.S65–S70.

31. Жидкова И.А., Казначеева Т.В., Демидова Е.Ю., Берсенева В.В. Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на

минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. - спецвыпуск 1. - С. 59-65.

32. Жидкова И.А., Карлов В.А., Власов П.Н. Эффективность и безопасность эсликарбазепина в лечении фокальных эпилепсий в клинической практике (по данным международного исследования «Euro-Esli» и собственного опыта) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2020. – Т.12, №3. – С.182–191.

33. Зарипова Д.Я., Туксанова Д.И. Диагностика остеопороза у женщин в климактерическом периоде // Биология ва тиббиёт муаммолари – 2021. - №1/1 (126) – С.107-108.

34. Ибрагимова Л.К. Эпилепсия и остеопороз: междисциплинарный подход к лечению. // Медицинский вестник. – 2023. – №5. – С. 70–75.

35. Исламбеков Р.К. Патогенетические аспекты нарушения обмена кальция и витамина D при эндокринной патологии. – Ташкент: Илим, 2017. – 240 с.

36. Исмоева Ш.У. Эффективность витамина D в профилактике остеопороза у женщин с эпилепсией. // Эндокринология и обмен веществ. – 2020. – №1. – С. 40–45.

37. Камилова Л.Р. Применение бифосфонатов в лечении остеопороза у женщин с эпилепсией. // Журнал клинической медицины. – 2021. – №5. – С. 55–60.

38. Каримова Ш.А. Влияние противэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани у женщин. // Журнал клинической медицины. – 2020. – №2. – С. 30–35.

39. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. - М., 2019. – 893с.

40. Ковалева И. Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2017. – Т. 9, №1. – С. 51-61.

41. Локшин В.Н., Аширбекова А.М., Бурибаева Ж.К., Кондыбаева А.М. Особенности диагностики и лечения репродуктивного здоровья женщин с эпилепсией: обзор литературы // Репродуктивная медицина (Центральная Азия). – 2024. - №.2. – С.45-53.

42. Лусникова И.В. Связь качества жизни с приверженностью к лечению и удержанием на терапии у пациентов с эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т.14, №.1. – С.65–73.

43. Малышев С.М., Алексеева Т.М. Качество жизни и его детерминанты у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2020. – Т.12, №4. – С.216–225.

44. Марова Е.И., Иловайская И.А. Остеопороз у женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом. // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – №3. – С. 37–40.

45. Мирзаева Г.Ш. Эффективность комбинированной терапии остеопороза у женщин с эпилепсией. // Журнал неврологии Узбекистана. – 2021. – №1. – С. 60–65.

46. Мокрышева Н.Г. Генетически детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики и ведения. – М.: РАН, 2019. – 56 с.

47. Мусеква О.П., Махадо Л. Жизнь с эпилепсией: знания пациентов и психосоциальное влияние // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2024. – Т.16, №1. – С.33-44.

48. Мухаммадиева Н.Х. Оценка качества жизни у женщин с эпилепсией и остеопорозом. // Журнал клинической медицины. – 2023. – №1. – С. 50–55.

49. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. – М.: Арт-Бизнес-Центр, 2020. – 319 с.

50. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Алиханов А.А., Меликян Э.Г. Диагностика и лечение парциальных форм эпилепсии. – М.: РГМУ, 2022. – 56 с.

51. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Благодосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. – М.: Медицина, 2020. – 623 с.

52. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. – М.: Альварес Паблишинг, 2024. – 440 с.

53. Назарова Д.Т. Профилактика остеопороза у женщин с эпилепсией: современные подходы. // Эндокринология и обмен веществ. – 2021. – №1. – С. 40–45.

54. Назирова М.У., Каттаходжаева М.Х., Асилова С.У. Ранняя диагностика остеопороза у женщин перименопаузального периода // Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. – 2023. – Т.4, №3. – С.197-203

55. Нуриева З.К. Комплексная терапия остеопороза у женщин с эпилепсией: клинические рекомендации. // Медицинский вестник. – 2023. – №2. – С. 70–75.

56. Нурматова С.Д. Роль физической активности в профилактике остеопороза у женщин с эпилепсией. // Журнал неврологии Узбекистана. – 2020. – №4. – С. 40–45.

57. Орчинская А.В., Дегтерёва К.В., Зотова С.А. и др. Роль эпилепсии в репродуктивной функции женщин // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. - 2024. - Т.11, №2. - С.147–158.

58. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием остеопороза // Фарматека. – 2020. №.4. – С.108-118.

59. Петров К.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Механизмы действия и безопасность физических упражнений у больных с эпилепсией (обзор) // Вестник восстановительной медицины. – 2021. - №6. – С.81-91.

60. Петрухин А.С. Лекарства для человека. Мифы и реальность // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т.13, №.4. – С.400-403.

61. Под ред. С. Дидериха, Й. Фельдкамп, М. Гуссендорфа, М. Райнке; пер. с нем.; под ред. Н.Г. Мокрышевой, Е.Н. Андреевой, М.В. Шестаковой. Эндокринология и диабетология. Диагностика, лечение, прогноз: практическое руководство. – М.: 2024. – 832 с.

62. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. – 2019. – Т.14, №3 – С.37-60.

63. Рахимова Л.Т. Оценка риска переломов у женщин с эпилепсией и остеопорозом. // Журнал клинической медицины. – 2021. – №3. – С. 60–65.

64. Рахимова М.Х. Эпилепсия у женщин: особенности течения и терапии. // Медицинский журнал Узбекистана. – 2019. – №4. – С. 60–65.

65. Рахматова Н.А. Оценка уровня паратгормона у женщин с эпилепсией и остеопорозом. // Журнал биомедицинских исследований. – 2023. – Т. 11, №2. – С. 40–45.

66. Романов А.Р., Шарахова Е.Ф. Фармакотерапия эпилепсии: новые решения старых проблем // Аспирантский Вестник Поволжья. — 2023. — № 23(2). — С. 43–52.

67. Романов А.С., Шарахова Е.Ф. Медико-социальные аспекты эпилепсии (обзор литературы) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2023. - №3. - С.80–103.

68. Саидова Н.Р. Влияние гормонального статуса на развитие остеопороза у женщин с эпилепсией. // Журнал эндокринологии. – 2021. – №2. – С. 55–60.

69. Сафарова З.А. Биохимические маркеры костного метаболизма у женщин с эпилепсией. // Эндокринология и обмен веществ. – 2021. – №4. – С. 35–40.

70. Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Трухина И.Ю. и др. Влияние антиконвульсантов на метаболизм костной ткани: промежуточные результаты кросс-секционного исследования // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2024. – Т.16, №3. – С.192–201.

71. Собирова Д.С., Рахимбаева Г.С. Клинико-нейровизуализационные параллели при структурной постинсультной эпилепсии // Неврология. – 2023. - №4(96). – С.2-4.

72. Струков В.И. Актуальные проблемы остеопороза: монография. – Пенза: Ростра, 2019. – 342 с.

73. Струков В.И. Гипервитаминоз D и гиперкальциемические состояния. Когда кальций опасен?: монография. – 2-е изд. – Пенза: ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, 2014. – 194 с.

74. Струков В.И. Первичный остеопороз: монография. – Пенза: Ростра, 2018. – 132 с.

75. Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Громова О.А., Сардарян И.С. Антиэпилептические препараты третьего поколения: механизм действия, фармакокинетика, взаимодействие и применение в детском возрасте // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2023. – Т.15, №2. – С.160-170.

76. Тактика ведения пациента в эндокринологии: практическое руководство / Под ред. Н.Г. Мокрышевой. – М.: 2024. – 152 с.

77. Танащян М.М., Антонова К.В., Мазур А.С., Спрышков Н.Е. Неврологические заболевания и остеопороз // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т.8, №.19. – С.42–50.

78. Ташпулатова М.С. Оценка риска остеопороза у женщин с эпилепсией с использованием шкалы FRAX. // Журнал клинической медицины. – 2022. – №4. – С. 45–50.

79. Торопина Г.Г. Леветирацетам в лечении эпилепсии. Собственный опыт применения у взрослых пациентов // Медицинский совет. – 2017. - №10. – С.60-64.

80. Туракулов Я.Х. Роль тиреоидных гормонов в регуляции костного метаболизма: учебное пособие. – Ташкент: Медицина, 2015. – 180 с.

81. Улитин А.Ю., Василенко А.В., Исмаилов С.Г. с соавт. Стигматизация эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2024. – Т.16, №2. – С.157-160.

82. Хасанова Г.Б. Влияние диеты, богатой кальцием, на минеральную плотность костной ткани у женщин с эпилепсией. // Медицинский журнал Узбекистана. – 2021. – №2. – С. 45–50.

83. Ходжаева Ф.Т. Минеральная плотность костной ткани у женщин с эпилепсией: результаты денситометрии. // Медицинский журнал Узбекистана. – 2020. – №3. – С. 35–40.

84. Цаллагова Е.В., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Боровкова В.В. Влияние противоэпилептических препаратов на менструальную и репродуктивную функцию женщины (обзор литературы) // Гинекология. - 2018. -Т.20, №3. - С. 26–31.

85. Цаллагова Е.В., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Боровкова В.В. Влияние противоэпилептических препаратов на менструальную и репродуктивную функцию женщины (обзор литературы) // Гинекология. – 2018. – Т.20, №3. – С.26–31.

86. Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. - Т. 67, № 3. — С.83–94.

87. Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Дмитренко Д.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетика карбамазепина // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т.11, №4. – С.364-378.

88. Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Киссин М.Я. с соавт. Роль нейропептида Y в развитии вальпроат-индуцированного расстройства пищевого поведения // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2024. – Т.16, №4. С.349-361.

89. Юлдашева М.Т. Влияние менопаузы на развитие остеопороза у женщин с эпилепсией. // Медицинский вестник. – 2022. – №6. – С. 65–70.

90. Юсупова З.М. Роль витамина D в патогенезе остеопороза у женщин с эпилепсией. // Журнал неврологии Узбекистана. – 2022. – №3. – С. 50–55.

91. Якунина А.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А., Ненашева С.А. Опыт применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин с эпилепсией в период беременности // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т.9, №3. – С.22-31.

92. A. Saadi et al. Quality of life in epilepsy - 31 inventory (QOLIE-31) scores: A global comparison // Epilepsy & Behavior. – 2016. - №65. – P.13–17

93. Akyüz E., Köklü B., Ozenen C. et al. Elucidating the Potential Side Effects of Current Anti-Seizure Drugs for Epilepsy // Curr Neuropharmacol. – 2021. - Vol.19, №11. – P.1865-1883.

94. Ali II, Greenberg D.A. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density // *Epilepsy Behav.* – 2024. – Vol.5, №3. – P.296–300.
95. Ambroziak K., Kuteykin-Teplyakov K., Luna-Tortos C. et al. Exposure to antiepileptic drugs does not alter the functionality of P-glycoprotein in brain capillary endothelial and kidney cell lines // *Eur J Pharmacol.* – 2019. - №628. – P.57–66.
96. Andress D.L., Ozuna J., Tirschwell D. et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures // *Arch Neurol.* – 2022. - №59. – P.781–786.
97. Apeland T., Mansoor M.A., Strandjord R.E., Kristensen O. Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs // *Acta Neurol Scand.* – 2020. - №101. – P.217–223.
98. Arora E., Singh H., Gupta Y.K. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring and prevention strategies // *Indian J Pharmacol.* – 2016. - Vol.48, №6. – P.625–631.
99. Arora E., Singh H., Gupta Y.K. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies // *J Family Med Prim Care.* – 2016. – Vol.5, №3. – P. 248-253
100. Arora E., Singh H., Gupta Y.K. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies // *J Family Med Prim Care.* – 2016. - Vol.5, №2. – P.248–253.
101. Attilakos A., Papakonstantinou E., Schulpis K. et al. Early effect of sodium valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy // *Epilepsy Res.* - №71. – P.229–232.
102. Back D.J., Bates M., Bowden A. et al. The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy // *Contraception.* – 2020. - №22. – P.495–503.

103. Baddoo D.R., Mills A.A., Kullab R.B. et al. Metabolic bone disease in patients with epilepsy and the use of antiepileptic drugs – Insight from a Danish cross-sectional study // *Seizure*. – 2021. – Vol. 86. – P. 29-34/
104. Baddoo D.R., Owusu-Darkwa J. et al. Metabolic bone disease in patients with epilepsy treated with enzyme-inducing AEDs: increased osteoporosis risk with longer duration // *Seizure*. – 2021. - №86. – P.14–20.
105. Bansal A., Dahiya K., Dalal D. Some Aspects of Epilepsy. - MedDocs Publishers LLC, 2020.
106. Beghi E., Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy // *Neuroepidemiology*. – 2018. - №51. – P.216–223.
107. Beniczky S.A., Viken J., Jensen L.T. et al. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs // *Seizure*. – 2022. – Vol.21, № 6. – P.471–475.
108. Beyenburg S., Stavem K., Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis // *Epilepsia*. – 2022. - №53. – P.512–520.