

URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI

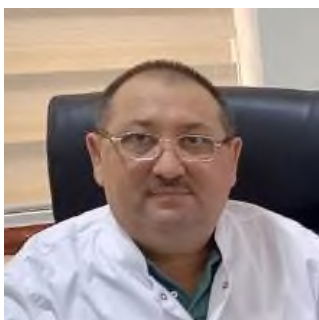
Adambayev Z.I., Qilichev I.A., Ahmadeeva L.R.



**GERPESVIRUSLI INFEKSIYA BILAN BOG`LIQ
SIMPTOMATIK EPILEPSIYA**

MONOGRAFIYA

Toshkent – 2026



Adambaev Zufar Ibragimovich, professor
Urganch Davlat tibbiyot instituti Asab kasalliklari,
tibbiyot psixologiyasi va psixoterapiya kafedrası professori
professori, t.f.d.



Kilichev Ibodulla Abdullaevich, professor
Urganch Davlat tibbiyot instituti Asab kasalliklari,
tibbiyot psixologiyasi va psixoterapiya kafedrası professori
professori, t.f.d.



Axmadeeva Leyla Rinatovna, professor
Rossiya Federatsiyasi Bashkortostan davlat
tibbiyot universiteti Nevrologiya kafedrası
professori, t.f.d.

Taqrizchilar:

Mirdjuraev Elbek Mirshavkatovich, professor
Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini
rivojlantirish markazi, Neyroreabilitatsiya
kafedrası mudiri, professor, t.f.d.

Matmurodov Rustam Djumanazarovich, professor
Toshkent Tibbiyot Universiteti Nevrologiya va tibbiy
psixologiya kafedrası professori, t.f.d.

KIRISH

Dolzarbli. Jahon sogʻliqni saqlash tashkiloti (JSST) maʼlumotlariga koʻra, «Gerpesvirusli infeksiya inson organizmida uchraydigan virusli kasalliklar orasida ikkinchi oʻrinda turadi (birinchi oʻrinda gripp). Birinchi turdagi oddiy herpes virusi (HSV-1) bilan dunyo aholisining taxminan 67%, yaʼni 3,7 milliardga yaqin kishi zararlangan. Dunyo aholisining taxminan 13% esa ikkinchi turdagi oddiy herpes virusi (HSV-2) bilan infeksiyalangan»¹. «Gerpesvirusli ensefalit markaziy nerv tizimining (MNT) oʻtkir monofazali patologik jarayon boʻlib, u koʻpincha surunkali holatga oʻtadi va simptomatik epilepsiya bilan murakkablashadi»². Bu esa ushbu muammoning tibbiy-ijtimoiy va iqtisodiy ahamiyatini belgilaydi.

Butun dunyoda gerpesvirusli infeksiyani aniqlashning yuqori samaradorligiga erishishga qaratilgan tadqiqotlarga alohida eʼtibor qaratilib, xususan, ushbu infeksiyaning oʻtkir va surunkali gerpesvirusli ensefalit (SGVE) shakllarida namoyon boʻlishi hamda simptomatik epilepsiya (SE) rivojlanishi bilan bogʻliq jihatlari chuqur oʻrganilmoqda.

Ushbu kasallikni davolash va oldini olish boʻyicha tadqiqotlar davom etmoqda. Shu munosabat bilan, SGVE bilan bogʻliq SE rivojlanishining kasallanish darajasi, chastotasi, xavfi hamda patogenetik sabablarini aniqlashga qaratilgan ilmiy tadqiqotlar amalga oshirilib, SGVE bilan bogʻliq SE ning ogʻirlik darajasini aniqlash uchun zamonaviy klassifikatsiyalar va diagnostik mezonlarni ishlab chiqish, shuningdek, ushbu kasallikning klinik va nevrologik namoyon boʻlish xususiyatlarini oʻrganish boʻyicha ilmiy izlanishlar olib borilib, zamonaviy diagnostika, davolash va profilaktika usullarini takomillashtirish ustida ish olib borilmoqda. Ushbu sohadagi ustuvor yoʻnalish – klinik-laborator va neyrovizualizatsiya natijalari oʻrtasidagi bogʻliqlikni aniqlash, ambulator va statsionar sharoitlarda konservativ davolash va reabilitatsiya usullarini ishlab chiqish, asoratlar rivojlanishining oldini olish, kasallikning profilaktikasi boʻyicha tizimli yondashuvni shakllantirish hamda bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan kompleks chora-tadbirlarni amalga oshirishdan iborat.

Mamlakatimizda hozirgi bosqichda ijtimoiy himoya va sogʻliqni saqlash tizimini takomillashtirishga alohida eʼtibor qaratilmoqda. Xususan, asab tizimining turli kasalliklarini diagnostika qilish, davolash va profilaktika sifatini oshirishga yoʻnaltirilgan chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda.

Oʻzbekiston Respublikasini 2017–2021-yillarda rivojlantirishning beshta ustuvor yoʻnalishi boʻyicha harakatlar strategiyasida: «...aholining tibbiy va ijtimoiy-tibbiy xizmatlardan foydalanish imkoniyatini kengaytirish va ularning sifatini oshirish, sogʻlom turmush tarzini shakllantirish; oilaning sogʻligʻini mustahkamlash boʻyicha kompleks chora-tadbirlarni amalga oshirish, ularga yuqori texnologiyali va maxsus tibbiy yordam koʻrsatish; nafaqa yoshdagi kishilar va nogiron shaxslar uchun tibbiy-ijtimoiy yordam tizimini yanada rivojlantirish va takomillashtirish; aholining kasallanish koʻrsatkichlarini kamaytirish va umr koʻrish

¹ OWH. World report on ageing and health: World Health Organization. 2020

² Ronak K. Kapadia, Kenneth L. Tyler and Daniel M. Pastula. Encephalitis in adults caused by herpes simplex virus / CMAJ August 10, 2020 192 (32) E919; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.191636>

davomiyligini oshirish»³ kabi maqsadlar belgilangan. Shu munosabat bilan, SGVE diagnostikasini yaxshilash hamda uni davolash va profilaktika qilishning zamonaviy samarali usullarini ishlab chiqish muhim ahamiyat kasb etadi.

Dunyo bo'ylab SGVE bilan bog'liq SE epidemiologiyasi, patogenez, diagnostikasi, davolash va profilaktikasi bo'yicha o'tkazilgan tadqiqotlar natijasida bir qator ilmiy natijalarga erishildi, xususan, aniqlanishicha, markaziy nerv tizimidagi (MNT) TLR3-ga bog'liq IFN- α / β va IFN- λ vositachiligidagi immunitetning tug'ma nuqsonlari HSV-1 tomonidan chaqirilgan ensefalit rivojlanishining asosi bo'lishi mumkin (American Society for Clinical Investigation, AQSh); aniqlanishicha, SGVE diagnostikasida klinik baholash eng muhim omillardan biri bo'lib qolmoqda, chunki orqa miya suyuqligidagi IPV uchun PZR testi dastlabki tekshiruvda ayrim bemorlarda salbiy natija ko'rsatishi mumkin. Bundan tashqari, avtoimmun ensefalit oddiy herpes virusi tomonidan qo'zg'atilishi mumkin va davolanish samara bermayotgan bemorlarda ushbu omilni hisobga olish zarur (Infectious Diseases Department, University and Hospital Grenoble Alpes, Grenoble Cedex, France; European Study Group on Infections of the Brain (ESGIB), Basel, Switzerland; Infectious Diseases Department, Santé Publique France, Saint Maurice Cedex, France); bundan tashqari, so'nggi 40 yil davomida asosiy antivirus preparat sifatida ishlatilayotgan atsiklovir allaqachon eskirgan. So'nggi yillarda bir nechta yangi antivirus preparatlar klinik sinovlardan o'tgan bo'lsa-da, ularning hech biri hali rasmiy litsenziyaga ega emas. Shu bilan birga, brintsidofovir yaqin kelajakda klinik amaliyotga joriy etilishi mumkin bo'lgan eng istiqbolli nomzodlardan biri hisoblanadi (Division of Infection & Immunity, University College London, London, UK).

Hozirgi vaqtda SGVE bilan bog'liq SE diagnostikasi hamda davolash bo'yicha erishilgan natijalar yangi savollarni tug'dirib, tadqiqotlarni davom ettirish zaruratini yuzaga keltirmoqda. Hali ham SGVE rivojlanish patogenez, immunodiagnostika hamda IFA va PZR diagnostikasining informativligi bo'yicha masalalar, shuningdek, SGVE da bosh miya KT va MRT tekshiruvlari informativligi darajasining solishtirma tahlili; EEG yoki video-EEG-monitoring yordamida tutqanoq holatlarining diagnostikasi samaradorligini oshirish, virusli ensefalit uchun differensial-diagnostik mezonlar va belgilarning ishlab chiqilish va takomillashtirilish dolzarb masalalar sirasiga kiradi; bundan tashqari, yangi samarali antiviral va immunomodulyator dorilarni izlash va ishlab chiqish, herpes infeksiyasiga qarshi vaktsina profilaktikasini ishlab chiqish, shuningdek, konservativ va jarrohlik davolashga yo'naltiriladigan bemorlarni saralash algoritmini ishlab chiqish bo'yicha izlanishlar davom etmoqda.

Muammoning o'rganilganlik darajasi. Ko'plab olimlarning tadqiqotlari herpesvirusli infeksiyaning nevrologik asoratlarning rivojlanishidagi roliga bag'ishlangan (Дюдюн А.Д., 2016; Фаткуллина Г.Р., va boshq., 2020), shuningdek, tutqanoqli holatlarning shakllanishi bilan bog'liq jarayonlarga e'tibor qaratilgan (Вашура Л.В. и др., 2014; Алексеева Л.А., va boshq., 2021). Bundan

³ Указ Президента Республики Узбекистан за №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

tashqari, immunitet pasayishi va/yoki immunosupressiv terapiya o'tkazilganda sitomegalovirus infeksiyasining (CMV) ko'payishi kuzatilgani haqida ilmiy ma'lumotlar mavjud (Gizem K.S. et al., 2021).

Ko'plab ilmiy nashrlar surunkali herpesvirusli ensefalit tashxisini tasdiqlashdagi qiyinchiliklarga bag'ishlangan (Bradshaw M.J., et al., 2016; Greninger A.L., et al., 2018; Ongrádi J., et al., 2017; Slifer C.M., et al., 2015). Shuningdek, SGVE bilan bog'liq SE bilan og'rigan bemorlarning davolash jarayonida qiyinchiliklarga duch kelinishi haqida ilmiy dalillar mavjud bo'lib, bu nafaqat herpesvirusli infeksiyaning o'zini davolash (Shaheen E.L., 2021; Rawlinson W.D. et al., 2017; Shchubelko R.V. va boshq., 2018), balki epilepsiyani davolash va ushbu bemorlarda farmakorezistentlik shakllanishi bilan bog'liq muammolarni ham qamrab oladi (Kaufmann E. et al., 2020; Bresnahan R. et al., 2019). So'nggi o'n yilliklarda zamonaviy neyrovizualizatsiya usullarining (EEG va MRT) klinik amaliyotga keng joriy etilishi SGVE bilan bog'liq SE bilan kasallangan bemorlarda epileptik patternga ega bo'lgan faol o'choqlarni aniqlash va epileptik o'choqning miya ichidagi aniq makonini aniqlash imkoniyatini bermogda (Дробни М. va boshq., 2020; Wanhui Lin et al., 2020; Yiou Liu et al., 2019).

Ilmiy nashrlarni tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, SGVE bilan bog'liq SE bilan kasallangan bemorlarni davolashning noxush natijalari katta miqdordagi herpesviruslar (8 ta turi) mavjudligi, herpesvirusli ensefalitlarni aniq tashxislashdagi qiyinchiliklar, ushbu kasallikning rivojlanish patogenezi bo'yicha yagona fikrning mavjud emasligi, shuningdek, samarali antivirus terapiyasi va profilaktika usullarining yetishmasligi bilan bog'liq. Hozirgacha SGVE diagnostikasi va davolash usullari bo'yicha to'plangan ma'lumotlarga qaramay, ushbu kasallik dolzarb muammo bo'lib qolmoqda va shu sababli, kasallikni aniqroq tashxislash mezonlarini ishlab chiqish va samarali terapevtik usullarni rivojlantirish zarur.

I BOB. SURUNKALI GERPEVIRUSLI ENSEFALIT MUAMMOSINING ZAMONAVIY KO'RINISHI (ADABIYOTLAR SHARHI)

1.1 Surunkali herpesvirusli ensefalit epidemiologiyasi

Birinchi turdagi oddiy herpes virusi (HSV-1) dunyo bo'ylab hayot uchun xavfli bo'lgan sporadik ensefalitning eng keng tarqalgan sabablaridan biri bo'lib, u mavsumiy o'zgarishlarga ega emas. Dunyo bo'ylab keksa yoshdagi aholining taxminan 60–90% HSV-1 ga nisbatan seropozitiv hisoblanadi [Smith JS, 2002]. AQShda 2005–2010 yillarda 14 dan 49 yoshgacha bo'lgan odamlar o'rtasida o'tkazilgan so'rov natijalariga ko'ra, HSV 1-turi va HSV 2-turi seropozitivligi mos ravishda 54% va 16% ni tashkil etgan. Dunyo bo'ylab oddiy herpes virusi tomonidan chaqirilgan ensefalitning yillik kasallanish ko'rsatkichi har 1 000 000 aholiga nisbatan taxminan 2–4 ta holatni tashkil qiladi [Halmarsson A., 2007]. AQShda har yili qayd etiladigan 20 000 ta virusli ensefalit holatlarining 10% dan 20% gacha bo'lgan qismini HSV-1 ensefaliti tashkil qiladi. Ko'p markazli populyatsion tadqiqotlar oddiy herpes virusini yuqumli ensefalitning eng keng tarqalgan sababi sifatida aniqlagan [Iro M.A., 2017; Wang X.X., 2012].

HSV ensefalit bilan shifoxonaga yotqizilgan bemorlar orasida eng ko'p aniqlanadigan qo'zg'atuvchi sifatida qayd etilgan bo'lib, Avstraliyada o'tkazilgan tadqiqotlar bilan tasdiqlangan [Britton P.N., 2016; Huppatz C., 2009]. Shvetsiya va AQShda o'tkazilgan tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, ushbu mamlakatlarda HSV-1 ensefalitining kasallanish darajasi deyarli bir xil [George B.P., 2014; Boucher A., 2017].

SGVE markaziy va periferik nerv tizimida og'ir asoratlar qoldirishi sababli alohida e'tiborga loyiq kasallik hisoblanadi. Ba'zi tadqiqotchilarning ma'lumotlariga ko'ra, SGVE kam uchraydigan kasallik emas [Adler A.C., 2011]. Herpesvirusli zararlanishga uchragan bemorlar orasida, hatto orqa miya suyuqligida virusni aniqlash uchun o'tkazilgan PZR tekshiruvi noto'g'ri manfiy natija bergan holatlarda ham, MRT ma'lumotlariga ko'ra, bemorlarning 90% da bosh miyaning mediobazal temporal bo'limlarida xarakterli o'zgarishlar aniqlanadi [Alvar A., 2021; Khandaker G., 2016; Tyler K.L., 2004]. Ushbu ma'lumotlar boshqa tadqiqotchilar tomonidan ham tasdiqlangan bo'lib, ular SGVEning populyatsiyalarda uchrash chastotasi yuqori ekani, ammo bu holat yetarlicha o'rganilmaganligini ta'kidlamodalar [Akyldz B.N., 2008; Greenlee J.E., 2012; Rozenberg F., 2011].

Herpesvirusli infeksiyani tashxislash va aniqlashdagi qiyinchiliklar inson organizmida bir vaqtning o'zida bir nechta serotiplardagi viruslarning mavjudligi bilan bog'liq [Черевко Н.А., 2010]. Hozirgi vaqtda Herpes viridae oilasiga mansub sakkiz turdagi virus mavjud bo'lib, ular quyidagilardir: HSV-1, HSV-2, EBV (Epshtein–Barr virusi), VZV (varisella-zoster virusi), CMV (sitomegalovirus), HSV-6, HSV-7 va HSV-8 [Шавловская, О. А. 2013, Викулов Г.Х., 2014; Pulickal A.S., 2013; De Chiara G., 2012].

Ba'zi tadqiqotchilarning fikriga ko'ra, herpesvirusli ensefalitning asosiy qo'zg'atuvchisi 95% holatlarda HSV-1 hisoblanadi [Деконенко, Е.П., 2012].

Ma'lumki, herpesvirusli ensefalit markaziy nerv tizimida (MNT) o'tkir patologik jarayon sifatida kechadi. Ko'pincha ushbu jarayon immun vositachiligida rivojlanadigan mexanizm orqali limbik tizimning zararlanishi bilan surunkali holatga o'tishi mumkin bo'lib, bu parainfeksion (avtoimmun) limbik ensefalit deb ataladi va simptomatik fokal epilepsiya bilan murakkablashadi [Симонова Е.В., 2014; Ahmed A., 2019; Pillai S.C., 2015]. Ayrim hollarda granulematoz (pseudotumoroz) limbik ensefalit ham rivojlanishi mumkin [Деконенко, Е.П. 2008, Усанов Е.И., 2010, Adamo, M.A. 2011]. Herpesviruslarning DNKsining bosh miyaning mediobazal (limbik) bo'limlarida uzoq muddatli hujayra ichidagi mavjudligi rezistent simptomatik mediobazal temporal epilepsiya rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin bo'lib [Andrei G., 2013], bundan tashqari, bu holat emotsional-irodaviy va kognitiv buzilishlar [Маджидова Ё.Н. 2013, De Surjo, 2015, Hahn K. 2012], shuningdek, kayfiyat va uyqu buzilishlari [Гребенюк А.Н., 2012] bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin.

1.2. Markaziy nerv tizimining turli herpesviruslar bilan zararlanishi oqibatida simptomatik epilepsiyaning rivojlanishi

Oddiy herpes virusining 1- va 2-turlari.

HSV-1 tomonidan markaziy nerv tizimining zararlanishi nisbatan yengil kechishi bilan tavsiflanadi va asosan lokalizatsiyalangan neonatal herpes shaklida namoyon bo'ladi. HSV-2 esa, ko'pgina hollarda, infeksiyaning disseminatsiyalangan shakli va herpesvirusli ensefalit ko'rinishida bosh miyaning zararlanishi bilan kechadi [Nicoll M.P., 2012]. Herpesvirusli ensefalit og'ir kechib, o'lim darajasi 20% gacha va nogironlik bilan tugash ehtimoli esa 50% hollarda kuzatiladi [Ronak K.Kapadia, 2020; Дробни М. 2020]. Klinika jihatidan herpesvirusli ensefalit (GE) ong buzilishi, gipertermiya, tutqanoqli sindrom va nevrologik o'choqli buzilishlar kabi 4 sindromlar bilan namoyon bo'ladi.

GE da o'choqli nevrologik harakat buzilishlari gemiparez, gemiplegiya yoki tetraparez shaklida rivojlanadi. Reflekslarning yo'qolishi yoki patologik reflekslarning paydo bo'lishi mumkin. Shuningdek, miya po'stlog'ining zararlanishi, ko'z harakati va bulbar buzilishlari kuzatilishi mumkin [Деконенко Е.П. и др. 2012; Hafezi W., 2013]. GE ning o'ziga xos xususiyati ikkilamchi generalizatsiyalangan epileptik tutqanoq rivojlanishi, tutqanoqlarning tez-tez takrorlanishiga moyil bo'lib, zamonaviy tutqanoqqa qarshi preparatlar bilan qiyin bartaraf etiladi va natijada farmakorezistentlik rivojlanishiga olib keladi [Michael B.D., 2012]. GE ning yana bir o'ziga xos xususiyati gipertermik sindrom hisoblanadi; ammo ba'zan «sovuq» GE shakllari ham uchraydi [Dyudune A.D., 2016]. Bundan tashqari, herpesvirusli ensefalit rabdomioliz bilan birgalikda kechishi mumkin [Yu Q. va boshq., 2021].

Suvchechak – faqat odamda uchraydigan va yuqori darajada yuqumli bo'lgan virusli infeksiya bo'lib, tana haroratining oshishi, o'rtacha darajada ifodalangan umumiy intoksikatsiya va o'ziga xos vezikulyoz hamda makulopapulyoz toshmalar bilan kechadi [Зрячкин Н.И. 2017]. Suvchechakni qo'zg'atuvchi Varicella Zoster virusi (VZV) yirik filtrlanadigan virus bo'lib (210 dan 250 mkm gacha), alfa-

gerpesviruslar oilasiga mansub bo'lib, ikkita turli kasallik – suvchechak va o'rab oluvchi temiratki gerpesini chaqiradi [Зрячкин Н.И., 2017].

Markaziy nerv tizimining suvchechak bilan zararlanishi klinik jihatdan ko'pincha (75% holatda) og'ir ensefalit shaklida kechadi, odatda toshma paydo bo'lganidan keyin 4–6-kunlarda rivojlanadi va 76% hollarda 7 yoshgacha bo'lgan bolalarda uchraydi. Bolalarda ushbu ensefalit shakli 83,6% hollarda serebellar (miyacha) ataksiya shaklida namoyon bo'lib, pyramidal sohasidagi buzilishlar bilan kechib, 100% hollarda to'liq sog'ayish bilan yakunlanadi. Kamroq hollarda (16,4% bemorlarda) ensefalitning serebral shakli uchrab, u ong buzilishi va tutqanoqlar bilan kechadi, bu esa 60% holatlarda epilepsiyaga aylanadi [Зрячкин Н.И. 2017].

Sitomegalovirusli ensefalit. Latent holatda sitomegalovirus (CMV) ko'pincha aholining katta qismida, ayniqsa keksa yoshdagilarda uchraydi. AQShda o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, klinik jihatdan sog'lom insonlarning 60% ida CMV ga nisbatan seropozitivlik aniqlangan [Micallef S., 2018]. Agar bolalar orasida CMV 36% hollarda aniqlangan bo'lsa, 80 yoshdan oshgan odamlarda bu ko'rsatkich 90% ga yetgan. Klinik jihatdan CMV odatda immunitetning sezilarli darajada pasayishi fonida opportunistik infeksiya sifatida namoyon bo'ladi va ko'pincha OITS bilan birga kechadi [Gizem K.S. va boshq., 2021].

Ma'lumotlarga ko'ra, sitomegalovirus (CMV) stress va qarish jarayoni ta'sirida reaktivlanishi mumkin [Barnes L.L., 2015]. CMV neyronlar va gliyal hujayralarga nisbatan tropiklik xususiyatga ega [Barnes L.L., 2015]. Nerv tizimining CMV tomonidan zararlanishi odatda uchta sindrom shaklida namoyon bo'ladi: ensefalit, meningit bilan yoki u siz, ventrikulit; bel-dumg'aza nerv ildizlarini zararlovchi poliradikulopatiya; ko'p sonli mononevropatiya [Birnbbaum T. va boshq., 2005]. «Sitomegalovirusli nerv tizimi zararlanishi» tashxisini tasdiqlash uchun orqa miya suyuqligida (OMS) ushbu virusning mavjudligini PZR usuli yordamida aniqlash talab etiladi [Mook-Kanamori B., 2009].

Morfologik jihatdan, CMV-infeksiyaga oid ensefalit nekroz o'choqlari, neyronlarning yo'qolishi va periventrikulyar demiyelinizatsiya bilan namoyon bo'ladi, shuningdek, patologik jarayonga kulrang modda va miya qorinchalarining endimasi ham jalb etiladi [Aydin H., 2012].

Markaziy nerv tizimining faqat CMV bilan monoinfeksiyasi natijasida tutqanoqli holatlar rivojlanishi haqida adabiyotlarda ma'lumot topilmadi. Biroq, CMV va boshqa gerpesviruslarning aralash infeksiyasi holatlarida simptomatik epilepsiya aniqlangani haqida ma'lumotlar mavjud [Вашура Л.В. 2016].

Epshtein–Barr virusi (EBV) – odamning 4-tip gerpes virusi bo'lib, infeksiyon mononukleoz va o'sma kasalliklari, xususan, Berkitt limfomasi, shuningdek, tarqoq skleroz (TS) va surunkali charchoq sindromi rivojlanishining asosiy qo'zg'atuvchisi hisoblanadi [Пронькина Н.С., 2013]. Bu virus sayyoradagi eng keng tarqalgan viruslardan biri bo'lib, uni tashuvchilar Yer aholisi orasida 95% gacha yetadi. Populyatsion tadqiqotlarda TSda epilepsiya uchrash chastotasi 1% dan 7,8% gacha ekani qayd etilgan. Mavjud populyatsion tadqiqotlarning meta-tahliliga ko'ra, TS da tutqanoqli buzilishlar 3,09% holatlarda aniqlangan [Marrie R.A., 2015].

TSda partzial epilepsiya uchrashi kutiladi. Haqiqatan ham, ko'pgina tadqiqotlarda eng keng tarqalgan tutqanoq turi – ikkilamchi generalizatsiyalangan tutqanoqlar ekani qayd etilgan, shuningdek, oddiy yoki murakkab partzial tutqanoqlar ham tez-tez kuzatiladi. Biroq, bosh miya blyashkalarining anatomik joylashuvi o'zgaruvchanligi sababli, TS bilan bog'liq epileptik tutqanoqlar juda xilma-xil bo'lishi mumkin. Epilepsia partialis continua, mioklonik, absans, turli reflektor va boshqa turdagi tutqanoqlar TS da tasvirlangan bo'lib, ularning 10% gacha bo'lgan qismi hali klassifikatsiyalanmagan [Lebrun C., 2006].

HSV-6 tipi. Turli mualliflarning ma'lumotlariga ko'ra, 6-tipli herpes virusining (HSV-6) tarqalish darajasi 0,2% dan 1,5% gacha yetadi. Ensefalit va tutqanoqli sindrom bilan kasallangan bolalarda ushbu virus 3,3% holatda aniqlangan [Chi J. va boshq., 2012]. Markaziy nerv tizimining HSV-6 infeksiyasi bilan zararlanishi charchoq, kognitiv buzilishlar, xotira pasayishi, shuningdek, tutqanoqli sindrom va o'tkir limbik ensefalit rivojlanishi bilan namoyon bo'ladi [Казимирчук В.Е., 2011]. Ushbu infeksiyaning tez-tez uchraydigan asorati tutqanoqli sindrom bo'lib, MRT tekshiruvlarida bosh miyaning temporal bo'laklarining medial bo'limlarida zararlanish o'choqlari aniqlanadi [Bartolini L., 2019]. Ma'lumotlarga ko'ra, HSV-6A TS rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin, chunki u Epshtein–Barr virusi (EBV), Chlamyidophila pneumoniae va inson endogen retroviruslari (HERVs) kabi boshqa viruslarni faollashtirish qobiliyatiga ega [Agut H., 2015; Uribe-San-Martin R., 2014].

HSV -7 va HSV -8 tiplari

Hozirgi vaqtda HSV-7 β -gerpesviruslar oilasiga mansub deb tasniflanadi. Seroepidemiologik tadqiqotlar ushbu virusning keng tarqalganligini ko'rsatgan. HSV-7 ning izolyatsiya chastotasi 0–11 oylik bolalarda 0%, 12–23 oylik bolalarda 50%, 24–35 oylik bolalarda 75%, 36 oylik va undan katta bolalarda esa 100% ni tashkil etadi (bu HSV-6 dan farqli ravishda, uning serokonversiyasi 12 oylikgacha sodir bo'ladi) [Фаткуллина Г.Р., 2020]. Donorlar qonida HSV-7 DNKsi 97,3% tekshirilgan shaxslarda aniqlangan, bu virus genomining 53 hafta davomida saqlanishi kuzatilgan. Shu sababli, HSV-7 xo'jayin organizmida dastlabki infeksiyadan keyin persistent holatda qoladi va sog'lom kattalardan eng ko'p izolyatsiya qilinadigan viruslardan biri hisoblanadi. Hozircha uning patologik jarayonlardagi roli to'liq o'rganilmagan. HSV-7 limfoproliferativ kasalliklar, surunkali charchoq sindromi va immunitet tanqisligi sindromlari bilan bog'liq [Булыгин Г.В. 2013].

HSV-8 esa Kaposhi sarkomasi bilan bog'liq bo'lgan herpesvirus hisoblanadi. Ushbu virus populyatsiyada keng tarqalgan bo'lib, katta yoshdagi aholining 25% dan ortig'i va OIV-infeksiyalanganlarning 90% HSV-8 ning litik oqsillariga qarshi antitellarga ega [Белова У.Г., 2006]. Hozircha HSV-7 va VGCh-8 turlarining simptomatik epilepsiya rivojlanishiga ta'siri haqida adabiyotlarda ma'lumot mavjud emas.

1.3. Surunkali herpesvirusli infeksiyada markaziy va periferik nerv tizimi zararlanishining patogenezi

Herpesviruslar inson hujayrasining genetik apparatiga kirib, u yerda umr bo'yi noaktiv (latent) holatda qoladi. Agar virus hujayrada ko'payishni boshlasa, hujayra parchalanadi va viruslar limfa tomirlariga hamda qonga chiqadi, u yerda limfotsitlar, eritrotsitlar va trombositlar kabi qonning shaklli elementlariga joylashadi. Buning natijasida zararlangan qon elementlarining funksional faolligi pasayadi, bu esa immunosuppressiyaga olib keladi. Sog'lom immunitet sharoitida organizm ko'pchilik organ va to'qimalardan virusni yo'q qila oladi. Biroq, bundan istisno holat sifatida paravertebral sezgi gangliylarida virus uzoq muddat davomida latent holatda saqlanib qolishi mumkin. Immunitet pasayganda – ya'ni, makrofaglar, T-helper limfotsitlar, sitotoksik limfotsitlarning faolligi yetarli bo'lmaganda, shuningdek, immun mediatorlar, jumladan interferonlar ishlab chiqarilishi kamayganda – virusning faollashuvi sodir bo'ladi [Banerjee A., 2020; Martin C., 2017].

Herpesviruslar xo'jain immun javobiga qaramay, hujayralarda uzoq vaqt davomida saqlanib qolishi mumkin [Stahl J.P., Mailles A., 2019]. Turli xildagi omillar ta'sirida latent infeksiya klinik shaklda namoyon bo'ladigan kasallikka aylanadi. Virus va hujayralar o'rtasidagi ushbu ikki ekstremal o'zaro ta'sir shakllari orasida ko'plab o'tish shakllari mavjud. Ayrim hollarda, inson immun tizimi ta'sirida virus qisman o'zgarishi mumkin va shu tariqa neytrallashtiruvchi antitanachalar va ikkilamchi maxsus immun himoya mexanizmlaridan qisman qochib qutuladi [Agelidis A.M., 2017]. Dastlabki infeksiya yuz bergach, kasallikning klinik yoki subklinik shaklida namoyon bo'lishidan qat'i nazar, organizmda maxsus antitanachalar ishlab chiqiladi. Biroq, bu antitanachalar organizmni virusdan to'liq ozod eta olmaydi; virus bosh miyning sezgi yoki orqa miya gangliylarining neyronlarini "kolonizatsiya" qiladi va butun umr davomida saqlanib qola oladi. Bu jarayon L- va PREP-zarralar shaklida membranasi virus fragmentlarining mavjudligi bilan tavsiflanadi [Ahmad L., 2019].

Organizmnining immun reaksiyalaridan qat'i nazar, herpesvirusli MNT zararlanishlari patogenezinin asosiy omili viruslarning nerv hujayralariga, ayniqsa, temporal burmalar, gippokamp va limbik tizimning boshqa qismlariga nisbatan yuqori tropiklik xususiyatiga ega ekanligi bo'lib, bu herpesviruslarning MNTga kirish yo'li bilan bog'liq bo'lishi mumkin [Miranda-Saksena, M., 2018]. Bosh miyada patologik jarayon virusning nerv hujayralariga bevosita ta'siri bilan bog'liq. Herpesviruslarning kuchli neyrotropiligi hisobga olinsa, viruslarning MNTga kirishining ikki asosiy yo'li mavjud bo'lishi mumkin:

1) Gematogen yo'l – virus qondan gematoensefalik to'siq (GET) orqali miya to'qimalariga o'tadi;

2) Neyronal yo'l – virus nerv uchlarini zararlaydi va keyinchalik nerv tolalari orqali butun MNT bo'ylab tarqaladi [Miranda-Saksena, M., 2018].

Aniqlanishicha, o'tkir virusli ensefalitlarda epileptik tutqanoqlar rivojlanish xavfi birlamchi ensefalitlarda ikkilamchi ensefalitlarga qaraganda sezilarli darajada yuqori. Bu holat asosan bosh miyaning kulrang moddasida kechadigan mahalliy birlamchi nekrotik jarayonlar bilan bog'liq bo'lib, ular barqaror patologik faollik

o'choq'ining shakllanishiga, ya'ni epileptik o'choq paydo bo'lishiga sabab bo'lishi mumkin. Ikkilamchi, o'tkir disseminatsiyalangan ensefalitlar va meningoensefalitlarda esa bosh miyaning oq moddasining ustunlik bilan zararlanishi kuzatiladi, shu bois neyronlar (miya po'stlog'i) odatda jiddiy shikastlanmaydi. Shunga qaramay, ikkilamchi ensefalitning o'tkir davrida ham epileptik tutqanoqlar kuzatilishi mumkin va ayrim hollarda ular epileptik status bilan murakkablashishi ehtimoli mavjud [Bradshaw M.J., 2016].

Shunday qilib, bosh miya virusli zararlanishlarida epilepsiya patogenezida ketma-ket kechadigan to'rtta asosiy neyrofiziologik va neyromorfologik bosqich ajratiladi: bosh miya tuzilmalarining shikastlanishi, birlamchi epileptogen o'choq shakllanishi, epileptik tizimlarning rivojlanishi va bosh miyaning epileptizatsiyasi.

Epileptogen o'choq miyada turli xavf omillari – orttirilgan (viruslar tomonidan miya zararlanishi) yoki tug'ma moyillik natijasida yuzaga keladi. Morfologik jihatdan epileptogen o'choq sohasida neyronlarning o'limi, neyronlararo bog'lanishlarning buzilishi va neyronlar sonining kamayishi kuzatiladi. Shuningdek, bosh miyadagi destruktiv zona ortib boruvchi neyron faolligi bilan tavsiflanmaydi [Cai Q. va boshq., 2017].

Neyrofiziologik jihatdan epileptik neyronlar spontan paroksizmal depolyarizatsion siljishga moyilligi bilan tavsiflanadi, bu esa haddan tashqari neyron zarbalarini chaqiradi. Epileptogen o'choqning peysmeyker neyronlari ortiqcha neyron zarbalarini hosil qiladi va potensialga bog'liq hamda kimyoviy boshqariladigan Na^+ kanallarining ochilishi orqali yangi neyronlarni epileptik jarayonga jalb etadi. Vaqt o'tishi bilan epileptik jarayonga subkortikal va uzunchoq miya tuzilmalari ham qo'shilib, barqaror patologik bog'lanishlarning shakllanishi yuz beradi [Hagemann A., 2021].

Epileptik tutqanoqlar bosh miyada chuqur metabolik o'zgarishlarga olib kelib, keyingi tutqanoq rivojlanishi uchun zamin yaratadi. Epileptogen o'choqning agressivligi shundaki, epileptik jarayonga bosh miya hududlarining yangi qismlari asta-sekin tortiladi. Bu esa turli miya tuzilmalarini o'z ichiga olgan ko'p darajali epileptik tizimning shakllanishiga olib keladi. Natijada yopiq patologik tizim – «epileptik miya» shakllanadi. Epileptik miyaning shakllanishi moddalar almashinuvi va neyromediator jarayonlarining buzilishi, mikrotsirkulyatsiya o'zgarishlari hamda bosh miya immun javobining faollashuvi bilan kechib, ushbu jarayon davomida miya atrofiyasi tobora kuchayib boradi [Wilting J., 2019].

SGVE zo'rayishi natijasida zararlangan bosh miya bo'limlari epileptogen o'choqlar sifatida shakllanadi [Sellner J., 2012]. Ushbu o'choqlar kelajakda simptomatik (parainfeksion) fokal epilepsiyaning rivojlanish xavfini aniqlashda muhim ahamiyatga ega [Mohammad S.S. va boshq., 2016].

Umuman olganda, Herpesviridae oilasiga mansub viruslar yuqori neyrotrop xususiyatga ega bo'lib, MNTga agressiv ravishda gematoensefalik to'siq orqali kirib borib, miya neyronlarini infeksiyalab, ularda ko'payishni davom ettiradi. Inson MNT hujayralarida herpesviruslar dastlabki yuqishdan keyin uzoq vaqt davomida latent holatda saqlanishi mumkin. Herpesviruslarning ushbu xususiyati yashirin latent va sekin kechuvchi neyroinfeksiyalarni, shuningdek, herpesvirusli

ensefalitning birlamchi surunkali jarayon shakllanishi va adekvat antivirus va immunomodulyator terapiya bo'lmaganda kasallikning tez-tez qaytalashini keltirib chiqarishi mumkin [Soulillou A. va boshq., 2013]. Shuningdek, bu holat MNTgi neyrodegenerativ jarayonlarning rivojlanish sabablari orasida ham ko'rib chiqiladi [Martin C., 2012].

Immun tizim herpesviruslarga qarshi kurashishga harakat qiladi, biroq noto'g'ri yo'nalgan tasir natijasida bosh miyaga zarar yetkazadi – limbik soha oqsillariga nisbatan maxsus antitanachalar hosil bo'lib, ular ayniqsa gippokamp va amigdalaga yo'naltiriladi, bu esa avtoimmun reaksiyaning boshlanishiga olib keladi [Oyanguren B. va boshq., 2013]. Yallig'lanish sitokinlari, jumladan interleykin-1 β (IL-1 β), limbik tizim neyronlarining shikastlanishiga (neyronal disfunktsiyasiga) va ularning asta-sekin o'limiga sabab bo'ladi [Алексеева Л.А., 2021].

Kemiruvchilarda o'tkazilgan eksperimental tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, SGVEda bosh miya yallig'lanish reaksiyalari neyronlarning qo'zg'aluvchanligini oshiradi, ularning yashovchanligini yomonlashtiradi va gematoensefalik to'siqning o'tkazuvchanligini kuchaytiradi. Shuningdek, hayvon modeli yordamida SGVE da epileptogenezning gippokampda joylashgan neyronlarining shikastlanishi bilan bog'liq ekani aniqlangan [Jones C., 2013].

Herpesviruslar bilan kolonizatsiyalangan birlamchi persistentlik hududlari (burun qo'shimcha bo'shliqlari, hid bilish epiteliysi) antitanachalar ishlab chiqaradi. Dendrit hujayralari herpesviruslar tomonidan zararlangan hujayralarning apoptotik mahsulotlarini o'zlashtirib, limfa tugunlariga migratsiya qiladi, u yerda ular neyron antigenlarini immun tizim hujayralariga taqdim etadi. Ushbu faollashtirish usuli «kesishgan taqdim etish» (cross-presentation) deb nomlanadi va u T- va B-limfotsitlarning faollashuviga olib keladi. Faollashgan B-limfotsitlar plazmatik hujayralarga aylanishi va antitanachalar ishlab chiqarishi mumkin. Sitotoksik T-limfotsitlar va plazmatik hujayralar gematoensefalik to'siqni kesib o'tib, limbik tizimning sog'lom neyronlarini nishonga oladi, bu esa avtoimmun yallig'lanish, neyronlarning shikastlanishi va oxir-oqibat hujayralarning nobud bo'lishiga olib keladi [Bale J.F. Jr., 2015].

So'nggi o'n yillikda SGVE bilan bog'liq turli sinflardagi antitanachalar aniqlangan, jumladan, N-metil-D-aspartat retseptori (NMDAR) va potensialga bog'liq kaliy kanali (VGKC) antitanachalar aniqlanib, ushbu retseptorlar gippokampda ekspressiya qilinib, epileptik tutqanoqlar va xulq-atvor buzilishlari rivojlanishida muhim patogenetik rol o'ynashi aniqlangan [Dalmau J. va boshq., 2011].

So'nggi vaqtlarda MNTdagi yallig'lanish jarayonlarining infeksiyon patologiyalar fonida bosh miya neyronlarining epileptizatsiyasiga ta'siri chuqur o'rganilmoqda. Eksperimental tadqiqotlar natijasida interleykin-1 β , 2, 6, 8, 10 (IL-1 β , 2, 6, 8, 10) va o'sma nekroz omili- α (TNF- α) kabi yallig'lanishga oid oqsillar va sitokinlarning epileptogenezda ishtirok etishi isbotlangan. Ushbu biologik faol moddalar pro- va antikonvulsant ta'sirga ega bo'lib, neyroinfeksiyalar fonida epileptik jarayonlarning rivojlanishiga ta'sir ko'rsatishi mumkin [Rana A., 2018].

Epileptogenezda demiyelinizatsiya jarayonining ahamiyati klinik va eksperimental jihatdan tasdiqlangan. Miyelin qavatining shikastlanishining biomarkerlari sifatida neyropsifik oqsillar (NSO) guruhi ajratiladi. Ushbu guruhga miyelin asosiy oqsili (MAO), S100 oqsili, galaktozerebrozid C1 va enolaza kiradi. NSOga tugʻma immunologik tolerantlik mavjud emas, shuning uchun gematoensefalik toʻsiqning shikastlanishi natijasida ushbu oqsillar qon tomir tizimiga tushganda, immun tizimi faollashib, avtoimmun reaksiyalar kaskadi boshlanadi, bu esa maxsus autoantitanachalar va sezgir limfotsitlar hosil boʻlishiga olib keladi [Shiihara T., 2012]. Turli shakldagi epilepsiya bilan kasallangan bemorlarning 96,9% da NSO ga nisbatan limfotsitlarning sezgirligi aniqlangan boʻlib, bu miyelin destruksiyasini koʻrsatadi. Shu bilan birga, qon zardobida neyronspetsifik enolaza mavjudligi epilepsiyaning diagnostik markeri sifatida baholanadi [Рахимбаева Г.С., 2011]. Hujayraviy immunitetning buzilishi T-limfotsitlar sonining mutlaq kamayishi va ularning subpopulyatsiyalarining nisbatlaridagi oʻzgarishlar bilan namoyon boʻladi. Qonda CD3, CD4 va CD8 limfotsitlari va CD4/CD8 indeksining pasayishi kuzatiladi, bu oʻzgarishlar ayniqsa farmakorezistent epilepsiya bilan kasallangan bemorlarda yaqqol namoyon boʻladi. Shuningdek, bunday bemorlarda NK hujayralarning soni va sitotoksik faolligi pasayishi, shuningdek, neytrofillar va makrofaglarning fagotsitar faolligi susayishi kuzatiladi [Madjidova Y.N., 2014].

1.4. Surunkali herpesvirusli ensefalit bilan bogʻliq simptomatik epilepsiyaning diagnostik yondashuvlari

Bosh miya biopsiyasi, Herpesviridae oilasiga mansub viruslarga qarshi intratekal antitanachalarni serologik tekshirish hamda virus DNKsini orqa miya suyuqligida aniqlash [Ahmed R. va boshq., 2013] surunkali herpesvirusli ensefalit (SGVE) diagnostikasida asosiy usullar hisoblanadi. Biroq, ushbu usullarning invazivligi sababli ular faqat statsionar sharoitda qoʻllanilishi mumkin. Shu bilan birga, SGVEning herpesvirusli mikst-infeksiya bilan bogʻliq shaklida likvorda virus DNKsini PZR usuli orqali aniqlash notoʻgʻri manfiy natijalar berishi mumkin [Shnayder N.A., 2015]. Ushbu molekulyar diagnostikadagi xatolar klinik tashxis qoʻyishda va davolash strategiyasini tanlashda notoʻgʻri qarorlar qabul qilinishiga olib kelishi, shuningdek, spetsifik antiviral va immunomodulyator terapiyaning asossiz ravishda erta toʻxtatilishiga sabab boʻlishi mumkin [Ицубелко P.B., 2018].

SGVE bilan kasallangan bemorlarda SE ni klinik-nevrologik tashxisini tasdiqlash uchun ambulator sharoitda neyroradiologik tadqiqotlar muhim ahamiyatga ega. Bular orasida bosh miyaning yuqori maydonli kontrast gadoliniy bilan oʻtkaziladigan magnit-rezonans tomografiyasi (MRT) va magnit-rezonans spektroskopiya alohida oʻrin tutadi [Shnayder N.A., 2015].

Koʻpincha bosh miya zararlanish oʻchoqlari peshona, chakka va mediobazal sohalarda aniqlanadi, biroq boshning teppa va ensa sohalarda ham, kamroq boʻlsa-da, shikastlanishlar kuzatilishi mumkin. Biroq, GE baʼzan neyrovizualizatsiya usullarida hech qanday oʻchoqli oʻzgarishlarsiz ham namoyon boʻlishi mumkin [Pelliccia V. va boshq., 2013].

O'tkir herpes infeksiyasining, ayniqsa 6-tipli herpes virusi (HSV-6) tomonidan chaqirilgan holatlarda, diagnostikasi klinik ma'lumotlar va laborator usullar majmuasiga asoslanadi. Maxsus antitanachalarni aniqlash uchun eng keng qo'llaniladigan immunobiologik usullardan biri immunoferment tahlil (IFA) bo'lib, uning sezuvchanligi 99%, spesifikligi esa 95% ni tashkil qiladi. Serodagnostika organizmda virusning mavjudligi haqida retrospektiv ma'lumot beradi. Oppurtunistik infeksiyalarni tashxislashda serologik testlarning bir qator kamchiliklari mavjud bo'lib, quyidagilarni o'z ichiga oladi: sog'lom odamlarda yuqori tashuvchilik darajasi kuzatiladi, IgG antitanachalarning mavjudligi faqat infeksiyaga immun javob berganini bildiradi, ammo uning faolligini ko'rsatmaydi. Antitanachalarning yo'qligi virusning yo'qligini anglatmaydi, chunki immunitet tanqisligi antitanachalar ishlab chiqarilishini kamaytirishi mumkin. Surunkali infeksiya har doim ham IgM antitelolarining aniqlanishi bilan kechmaydi, shuningdek, serologik testlar HSV-6A va HSV-6B ni farqlay olmaydi. Agar polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR), IFA va immunofluoressensiya reaksiyasi (IFR) skrining usullari sifatida tavsiya etilsa, tasdiqlovchi diagnostika uchun eng yaxshi usul sezgir hujayra kulturasida qon hujayralarida herpesvirus antigenlarini aniqlash hisoblanadi [Капцова А.И. 2017].

Neyroinfeksiyalar, ayniqsa, kasallikning avj olgan davrida va bolalarda hayotning dastlabki yillarida EEGda MNTning morfofunktsional yetilmaganligi bilan bog'liq bo'lgan noaniq diffuz buzilishlar ustunlik qiladi. Ushbu yetilmaganlik miyelinlanish jarayonining to'liq yakunlanmaganligi, miya to'qimalarining yuqori gidrofilligi, neyronlarning yuqori metabolizm darajasi va MNTdagi tormozlovchi tizimlarning yetishmovchiligi bilan bog'liq [Maturana M.I., 2020]. Virusli infeksiyalarda polimorf sekin to'liqlik faollik ustunlik qiladi. Biroq, faqat 10–30% hollarda kasallikning o'tkir davrida o'choqli o'zgarishlar aniqlanadi [Maturana M.I., 2020]. Neyroinfeksiyaning turli etiologiyalarida EEG tasvirida o'ziga xos xususiyatlar kuzatiladi. 1- va 2-tipli oddiy herpes virus (HSV-1/2) tomonidan chaqirilgan ensefalitlarda kasallik boshlanganidan 1–2 kun o'tib, yuqori amplitudali sekin to'liqlik faollik fonida mono- yoki bitemporal pik-to'liqlik o'zgarishlar kuzatilib, ushbu etiologiya uchun patognomonik belgidir. Ushbu ensefalitga xos xususiyatlardan yana biri alfa-faollikning susayishi va delta-to'liqlarning kuchayishi hisoblanadi [Kovac S., 2014].

Zamonaviy nurli neyrodiagnostika usullari, jumladan kompyuter tomografiya (KT) va magnit-rezonans tomografiya (MRT), neyroinfeksiyalarni kompleks diagnostikasida qo'llaniladi va bosh miya tuzilmasida yuzaga kelgan strukturaviy o'zgarishlarni aniqlashga imkon beradi, bu esa simptomatik epilepsiyaning shakllanishi uchun asos bo'lib xizmat qiladi [Скрипченко Н.В. 2015].

Shunday qilib, herpesvirusli ensefalitlarda patognomonik belgilar KT tekshiruvda diffuz yoki lokal past zichlikdagi o'choqlar yoki MRT ning T2-ish tartibida tasvirida giperintensiv o'choqlar shaklida aniqlanadi. Ushbu o'zgarishlar peshona yoki chakka sohalarning mediobazal bo'limlarida kasallik boshlanganidan 1–2-kuni aniqlanishi mumkin va bu holat 95% dan ortiq bemorlarda kuzatiladi. 6-tipli herpes virusi (HSV-6) bilan bog'liq nerv tizimi zararlanishlarida MRT

tekshiruvlari asosan chakka sohalarining medial qismlarida o'choqlarni aniqlaydi, ular limbik tizim bilan bog'liq tuzilmalarga, jumladan, amigdalaga, gippokampga, gipotalamus yadrolari va talamusga tarqalishi mumkin. Kam hollarda bosh miya oq moddasida diffuz o'zgarishlar ham aniqlanadi [Горелик Е.Ю. va boshq., 2016].

1.5. Herpesvirusli neyroinfeksiyani davolash

Herpesviruslarning bosh miyaning mediobazal (limbik) bo'limlarida uzoq muddat latent saqlanishi qarshilikka ega bo'lgan (rezistent) simptomatik chakka-mediobazal epilepsiyaning rivojlanish manbai bo'lishi mumkin [Kaufmann E. va boshq., 2020].

Shu sababli, ayniqsa surunkali va qaytalanuvchi shakllardagi herpesvirusli infeksiyalarni davolash kompleks yondashuvni talab qiladi. Davolash tarkibiga har xil kimyoviy tuzilishga ega bo'lgan antivirus preparatlar, interferon induktorlari va donorlarini qo'llash hamda immunitet o'zgarishlarini inobatga olgan holda immunomodulyatorlarni buyurish kiritilishi lozim. Mavjud vaktsinalarni qo'llash va yangi vaktsinalarning ishlab chiqilishi kasallik qaytarilishining oldini olishda muhim rol o'ynashi mumkin [Kaufmann E. va boshq., 2020]. Neyroinfeksiyalar bilan bog'liq simptomatik tutqanoqlarning terapevtik boshqaruvi o'ziga xos xususiyatlarga ega [Карлов В.А. va boshq., 2016].

Virusli ensefalitlarda ma'lum virusli agentlarga nisbatan faollikka ega bo'lgan spetsifik antivirus preparatlar hamda nospetsifik antivirus ta'sirga ega bo'lgan immunomodulyator dorilar buyuriladi [Воронкова К.В. va boshq., 2018]. Etiotrop davolash bilan birgalikda kompleks patogenetik terapiya ham olib borilib, bosh miya shishining oldini olish, neyronlarning perfuziyasi va metabolizmini yaxshilash hamda epileptik tutqanoqlarni to'xtatish maqsadida qo'llaniladi. Bosh miya himoyasida (serebroproteksiya) muhim omillardan biri – sun'iy hayotiy funksiyalarni qo'llab-quvvatlash fonida nazorat ostidagi dori vositalari bilan sedatsiya o'tkazish hisoblanadi [Bresnahan R. va boshq., 2019].

Bundan tashqari, epilepsiyaning farmakorezistentligini yengish maqsadida ba'zi mualliflar transkraniyal magnit stimulyatsiyadan foydalanish [Евстигнеев В.В. 2017] yoki jarrohlik davolash usullarini qo'llashni tavsiya qiladilar [Yiou Liu, 2019].

Yuqorida bayon etilganlar simptomatik epilepsiya bilan kasallangan bemorlarni erta aniqlash imkonini beradigan kompleks sifat va miqdor jihatidan to'liq neyrovizualizatsiya va laborator tekshiruvlarni o'tkazish zaruriyatini ko'rsatadi. Neyroinfeksiyalarni kasallikning birinchi soatlari va kunlaridanoq kompleks etipatogenetik terapiya bilan davolash rezidual nevrologik asoratlarning minimallashtirishini ta'minlaydi va simptomatik epilepsiyaning rivojlanish ehtimolini kamaytiradi.

Shunday qilib, adabiyotlarning sharhi shuni ko'rsatadiki, herpesvirusli infeksiyalar aholi orasida keng tarqalgan bo'lib, ular 90% gacha yetishi mumkin. Herpesvirusli markaziy nerv tizimi zararlanishi bemorlarning sog'lig'i uchun eng katta xavf tug'diradi, chunki o'lim darajasi 20% gacha yetishi va nogironlik bilan tugash ehtimoli 50% bemorlarda kuzatilishi mumkin.

MNT zararlanishlari orasida herpesvirusli ensefalit klassik ensefalit namunasi sifatida aniqlanadi. Ushbu kasallik to'rtta asosiy sindrom bilan tavsiflanadi: ong buzilishi sindromi, gipertermik sindrom, tutqanoqli sindrom va o'choqli nevrologik buzilishlar sindromi. Herpesvirusli ensefalitga quyidagi herpesvirus turlari sabab bo'ladi: 2-tipli oddiy herpes virusi (HSV-2), sitomegalovirus (CMV), Epshtein-Barr virusi (EBV) va 6-tipli herpes virusi (HSV-6). Herpesvirusli simptomatik epilepsiyaning rivojlanishiga esa asosan HSV-2, EBV va HSV-6 sabab bo'ladi. Biroq, HSV-1 va CMV ham simptomatik epilepsiya bilan bog'liq bo'lib, ular ko'pincha herpesvirusli mikst-infeksiya tarkibida aniqlanadi.

Herpesviridae oilasiga mansub viruslar yuqori neyrotrop xususiyatga ega bo'lib, MNTga agressiv ravishda gematoensefalik to'siq orqali kirib borib, miya neyronlarini infeksiyalab, ularda ko'payishni davom ettiradi. Inson MNT hujayralarida herpesviruslar dastlabki yuqishdan keyin uzoq vaqt davomida latent holatda saqlanishi mumkin. Herpesviruslarning ushbu xususiyati yashirin latent va sekin kechuvchi neyroinfeksiyalarni, shuningdek, herpesvirusli ensefalitning birlamchi surunkali jarayon shakllanishi va adekvat antivirus va immunomodulyator terapiya bo'lmaganda kasallikning tez-tez qaytalashini keltirib chiqarishi mumkin. Shuningdek, bu holat MNTgi neyrodegenerativ jarayonlarning rivojlanish sabablari orasida ham ko'rib chiqiladi.

Tashqi qo'zg'atuvchi omillar (gipotermiya, asabiy zo'riqish, interkurrent infeksiyalar va boshqalar) ta'sirida immun tizimi gipokamp, amigdala va bosh miya miyeliniga yo'naltirilgan avtoimmun reaksiyalarni ishga tushiradi, natijada MRT ma'lumotlariga ko'ra 3 ml dan 5 ml gacha bo'lgan nekroz o'choqlari hosil bo'lishi mumkin. Surunkali herpesvirusli ensefalitda epileptogenez gipokamp neyronlarining shikastlanishi bilan bog'liq. Nerv hujayralarida hujayra ichidagi kalsiy darajasi oshib, sinapslarda suv-elektrolit muvozanatining buzilishiga olib keladi, bu esa infeksiya fonida tutqanoqli sindrom rivojlanishiga va natijada antikonvulsant preparatlarga rezistentlik shakllanishiga sabab bo'ladi.

Xulosa. Agar bemorda simptomatik epilepsiya, ayniqsa uning farmakorezistent shakli kuzatilsa, uni quyidagi herpesviruslar mavjudligi bo'yicha tekshirish zarur: 2-tipli oddiy herpes virusi (HSV-2), sitomegalovirus (CMV), Epshtein-Barr virusi (EBV) va 6-tipli herpes virusi (HSV-6). Agar ushbu herpesviruslar aniqlansa, tegishli antivirus va immunomodulyator terapiya o'tkazish talab etiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В., Жирков А.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. II. Судорожный синдром. Инфекция и иммунитет. 2021;11(3):433-446.
2. Антипова Л.Н., Маремкулов А.Р., Дряева Л.Г. и др. Мультифазное течение герпес-ассоциированного мультифокального энцефалита. Клинический случай // Вестн. МУЗ ГБ №2. 2013; 2 (26):020-034.
3. Белова У.Г., Кускова Т.К. Герпесвирусы 6, 7, 8-го типов // Лечащий врач, медицинский научно-практический портал, 2006, 02/06.
4. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции // Фундамент. исслед. 2013; 5 (1): 124-128.
5. Вашура Л.В. Роль герпесвирусов в генезе судорожных состояний у детей: современный взгляд на проблему / Л. В. Вашура, М. С. Савенкова, М. М. Заваденко // Педиатрия. 2016; 95 (4): 203-208.

6. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 3:35-40.
7. Воронкова К.В., Никитин А.Э., Рудакова И.Г. и др., Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018;10(2):74-81.
8. Горелик, Е.Ю. Острая некротизирующая энцефалопатия – клинические наблюдения у детей раннего возраста / Е.Ю. Горелик [и др.] // Инфекционные болезни. 2016; 2:63–68.
9. Гребенюк А.Н., Светлик М.В. Показателей ЭЭГ в состояниях сна и бодрствования у взрослых пациентов с «неконтролируемой» локально – обусловленной эпилепсией // Журн. невролог. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (11): 37–41.
10. Деконенко Е. П. и др. Атипичное течение герпетического энцефалита у подростка // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 112 (2): 67–69.
11. Деконенко Е.П. Энцефалит с отсутствием очаговых изменений в мозге при нейровизуализационных методах исследования / Невролог. журн. – 2012; 4: 28–30.
12. Деконенко Е.П., Панина Т.Н. Дилемма: опухоль головного мозга или хронический вялотекущий герпетический энцефалит лобной локализации? // Невролог, журн. 2008; 13 (1): 27-31.
13. Деконенко, Е.П. Трудности диагностики герпетического энцефалита в неврологической и нейрохирургической практике // Бюл. сибирской мед. – 2008; 7(5-1): 100-106.
14. Демкина В.А., Воробьева Н.Л., Гервасиева В.Е. и др. Особенности гуморального ответа у больных вирусными энцефалитами // Инфекционные болезни. 2006; 4(1): 26-31.
15. Дробни М., Кркошка Д., Соболева Г. И др. Различные исходы энцефалита, вызванного Herpes Simplex Virus (клинические и ЭЭГ наблюдения). Общая реаниматология. 2020;16(2):41-51. doi.org/10. 15360/1813-9779-2020-2-41-51
16. Евстигнеев В.В., Бельская Г.Н., Кистень О.В., Пономарева И.В., Лузанова Е.И. Качество жизни и восстановительная терапия с использованием ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентной эпилепсией / «Международный неврологический журнал», 2017; 4(90):85-92.
17. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) // Журнал Инфектологии, 2017; 9(3):117-128.
18. Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2011; (5).
19. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии. Эпилепсия. Под ред. Н. Г. Незнанова. СПб. 2010; Глава 26 (III): 730-741.
20. Карлов В.А. и соавт. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 6 (1): 109-114; 2016; 7 (2): 120-129.
21. Карпова А.Л. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Обзор литературы / А.Л.Карпова, М.В. Нароган, Н.Ю. Карпов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(1): 10-17.
22. Маджидова Ё.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б. Клиническая характеристика когнитивных расстройств у больных с эпилепсией // Международный неврологический журнал 2 (56) 2013.
23. Маджидова Ё.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б. Нейроиммуно-патогенетические механизмы эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(1):15-18.
24. Нейроинфекции у детей: коллективная монография / под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб.: «Тактик-Студио», 2015.– 856 с.
25. Пронькина Н.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Ю.С. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции // Фундаментальные исследования. – 2013; 5-1: 124-128.
26. Псевдотуморозное течение герпетического энцефалита, редкое клиническое наблюдение / Е.И. Усанов, А.В. Устрехов, Д. Е. Мацко и др. // Рос. нейрохирург, журн. им. А.Л. Поленова. - 2010. - Т. 2, № 1. - С. 82-85.
27. Рахимбаева Г.С., Рашидова Н.С. Нейрон-специфическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер эпилепсии / Международный неврологический журнал 2 (40) 2011.
28. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., и др. Лимбический энцефалит герпесвирусной этиологии. Детские инфекции. 2014;13(4):6-13.
29. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Мусина А.Р. Инфекция вируса герпеса человека 7 типа у детей. Клинико-лабораторные аспекты / Журнал Инфектологии, 2020; 12(5):114-122.
30. Черевко Н.А., Попова И.С., Климов В.В. Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне герпес-инфицирования // Российский аллергологический журнал. 2010; 1(1):207–208.
31. Шавловская О.А. Вирусный энцефалит смешанного генеза (цитомегаловирус и вирус простого герпеса 1-го типа // Журн. невролог. и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 113(12):100-104.
32. Шнайдер Н.А., Камзалакова Н.И., Крыжановская С.В., Панина Ю.С. Возможные пути оптимизации диагностической помощи больным с симптоматической эпилепсией на фоне хронического герпесвирусного энцефалита // Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2015; 7(1):6-17.

33. Щубелко Р.В., Зайкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии / «РМЖ» 2018; 8(1):39-45.
34. Adamo M.A., Abraham L., Pollack I.F. Chronic granulomatous herpes encephalitis: a rare entity posing a diagnostic challenge // *J. Neurosurg. Pediatr.* 2011; 8(4):402-406.
35. Adler A.C., Kadimi S., Apaloo C. et al. Herpes simplex encephalitis with two false – negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting // *Case Rep. Neurol.* 2011; 3(2):172–178.
36. Agelidis, A. M., Hadigal, S. R., Jaishankar, D., and Shukla, D. Viral activation of heparanase drives pathogenesis of herpes simplex virus-1. *Cell Rep.* 2017; 20:439–450.
37. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2015; 28(2):313–335. 4
38. Alvar A, Hahn Arkenberg R, McGowan B, Cheng H, Malandraki GA. The role of white matter in the neurol control of swallowing: A systematic review // *Front Hum Neurosci.* 2021 Jun 28;15:628424.
39. Ahmad, L., Mashbat, B., Leung, C., Brookes, C., Hamad, S., Krokowski, S., et al. Human TANK binding kinase 1 is required for early autophagy induction upon herpes simplex virus 1 infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143: 765–769.e7.
40. Ahmed R., Kiani I.G., Shah F. et al. Herpes simplex encephalitis presenting with normal CSF analysis // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2013;23(10):815–817.
41. Andrei G., Snoeck R. Herpes simplex virus drug – resistance: new mutations and insights / G. Andrei, // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013;26(6):551–560.
42. Aydin H., Oktay N. A., Kizilgoz V. et al. Value of Proton-MR-Spectroscopy in the Diagnosis of Temporal Lobe Epilepsy; Correlation of Metabolite Alterations with Electro – encephalography // *Iran J. Radiol.* 2012;9(1):1–11.
43. Bale JF Jr. Virus and immune-mediated encephalitides: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Pediatr Neurol.* 2015;53:3–12.
44. Banerjee A, Kulkarni S and Mukherjee A Herpes Simplex Virus: The Hostile Guest That Takes Over Your Home. *Front. Microbiol.* 2020;11:733.
45. Barnes L.L., Capuano A.W., Aiello A.E., et al. Cytomegalovirus infection and risk of Alzheimer disease in older black and white individuals. *J Infect Dis.* 2015; 211 (2): 230–7.
46. Baron J., Herrero - Velazquez S., Ruiz - Pinero M. et al. Encephalitis due to the Epstein - Barr virus: a description of a clinical case and review of the literature // *Rev. Neurol.* 2013;57(10):451-54.
47. Bartolini L., Theodore W., Jacobson S., Gaillard W. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res.*, 2019;153:34–39.
48. Birnbaum T., Padovan C. S., Sporer B., et al. Severe Meningoencephalitis Caused by Human Herpesvirus 6 Type B in an Immunocompetent Woman Treated with Ganciclovir // *Clin Infect Dis.* 2005, Mar 15; 40 (6): 887–889.
49. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect.* 2017;47:221–235.
50. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics.* 2016;13(3):493–508.
51. Bresnahan R. et al. Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd, 2019;10.
52. Britton PN, Khoury L, Booy R, et al. Encephalitis in Australian children: contemporary trends in hospitalisation. *Arch Dis Child.* 2016;101:51–56.
53. Cai, Q., Gan, J., Luo, R., Qu, Y., Li, S., Wan, C., et al. The role of necroptosis in status epilepticus-induced brain injury in juvenile rats. *Epilepsy Behav.* 2017; 75:134–142.
54. Chi J., Gu B., Zhang C., et al. Human herpesvirus 6 latent infection in patients with glioma // *J Infect Dis.* 2012, Nov; 206 (9): 1394–1398.
55. Chorea and developmental regression associated with human herpes virus -6 encephalitis / A. S. Pulickal, S. Ramachandran, P. Rizek et al. // *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(3):249-251.
56. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10:63–74.
57. De Chiara G., Marcocci M. E. , Sgarbanti R. et al. Infectious agents and neurodegeneration // *Mol. Neurobiol.* 2012;46(3):614–638.
58. De Surjo, Hart K., Jennifer C.L. Breuer. Judith Herpes simplex virus and varicella zoster virus recent advances in therapy / *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2015;28(6):589-595
59. Diffusion - weighted magnetic resonance is better than polymerase chain reaction for early diagnosis of herpes simplex encephalitis: a case report / B. N. Akyldz, H. Gumiiş, S. Kumandaş et al. // *Pediatr. Emerg. Care.* 2008;24(6): 377-379.
60. Dyudune A.D. General principles of diagnosis and treatment of patients with herpesvirus infection (clinical lecture) / *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexopathology* 2016;1-4:118-155.
61. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PLoS One.* 2014;9(9):e104169.

62. Gizem K.S., Sahin E., Rezzan E.S. et al. Cytomegalovirus infection in patients with glomerular diseases treated with cyclophosphamide: a single-center prospective study / *Int Urol Nephrol*. 2021 Aug 16. doi: 10.1007/s11255-021-02973-w.
63. Greenlee, J. E. Encephalitis and postinfectious encephalitis // *Continuum (Minneap. Minn)*. (Infect. Dis.) 2012;18(6):1271-1289.
64. Hafezi, W., Hoerr V. In vivo visualization of encephalitic lesions in herpes simplex virus type 1 (HSV – 1) infected mice by magnetic resonance imaging (MRI) // *Methods Mol. Biol.* 2013;1064:253–265.
65. Hahn K., Schildmann E. K., Baumeister C. et al. Cognitive impairment after acute encephalitis: an ERP study // *Int. J. Neurosci.* 2012;122(11):630–636.
66. Hagemann A, Wiltig J, Samimizad B, Mormann F, Priesemann V Assessing criticality in pre-seizure single-neuron activity of human epileptic cortex. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(3):e1008773.
67. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 01;45(7):875-80.
68. Huppatz C, Durrheim DN, Levi C, Dalton C, Williams D, Clements MS, Kelly PM. Etiology of encephalitis in Australia, 1990-2007. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1359-65.
69. Jones, C. Bovine Herpes Virus 1 (BHV-1) and Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Promote Survival of Latently Infected Sensory Neurons, in Part by Inhibiting Apoptosis. *J. Cell Death.* 2013; 6:1–16.
70. Iro MA, Sadarangani M, Goldacre R, et al. 30-year trends in admission rates for encephalitis in children in England and effect of improved diagnostics and measles-mumps-rubella vaccination: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:422–430.
71. Kaufmann E. et al. European Expert Opinion on ANT-DBS therapy for patients with drugresistant epilepsy (a Delphi consensus) // *Seizure*. W.B. Saunders Ltd, 2020; 81: 201–209.
72. Khandaker G, Jung J, Britton PN, et al. Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:1108–1115.
73. Kovac S., Chaudhary U.J., Rodionov R. et al. Ictal EEG source imaging in frontal lobe epilepsy leads to improved lateralization compared with visual analysis // *J. Clin. Neurophysiol.* 2014; 31(1):10–20.
74. Lebrun C. Epilepsy and multiple sclerosis // *Epileptic disorders.* 2006; 8(1): 55–58.
75. Marrie R.A., Cohen J., Stuve O. et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview // *Multiple Sclerosis Journal.* 2015; 21(3):263–281.
76. Martin C., Aguila B., Araya P. et al. Inflammatory and Neurodegeneration Markers during Asymptomatic HSV – 1 Reactivation // *J. Alzheimers Dis.* – 2012; 2.
77. Martin, C., Leyton, L., Hott, M., Arancibia, Y., Spichiger, C., McNiven, M. A., et al. Herpes Simplex Virus Type 1 Neuronal Infection Perturbs Golgi Apparatus Integrity through Activation of Src Tyrosine Kinase and Dyn-2 GTPase. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:371.
78. Maturana MI, Meisel C, Dell K, Karoly PJ, D’Souza W, Grayden DB, et al. Critical slowing down as a biomarker for seizure susceptibility. *Nature Communications.* 2020;11(1):1–12. pmid:32358560
79. Micallef S., Galea R. CMV encephalitis in an immune-competent patient / *Case Reports* 2018;2018:bcr-2018-224740.
80. Michael B.D., Solomon T. Seizures and encephalitis: clinical features, management, and potential pathophysiologic mechanisms // *Epilepsia.* 2012; 53(4):63–71.
81. Miranda-Saksena, M., Denes, C. E., Diefenbach, R. J., and Cunningham, A. L. Infection and transport of herpes simplex virus type 1 in neurons: role of the cytoskeleton. 2018;10:E92.
82. Misra U.K., Tan C.T., Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy // *Epilepsia.* 2008; 49(6):13-18.
83. Mohammad SS, Soe SM, Pillai SC, et al. Etiological associations and outcome predictors of acute electroencephalography in childhood encephalitis. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:3217–3224.
84. Mook-Kanamori B, van de Beek D, Wijds EF. Herpes simplex encephalitis with normal initial cerebrospinal fluid examination. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Aug;57(8):1514-5.
85. Nicoll M.P. Proenca J.T., Efstathiou S. The molecular basis of herpes simplex virus latency // *FEMS Microbiol. Rev.* 2012; 36(3):684–705.
86. OWH. World report on ageing and health: World Health Organization. 2020
87. Oyanguren B., Sánchez V., González F. J. et al. Limbic encephalitis: a clinical – radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies // *Eur. J. Neurol.* 2013;20(12):1566–1570.
88. Pillai SC, Hachohen Y, Tantsis E, et al. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome. *Pediatrics.* 2015;135:e974–e984
89. Pelliccia V., Mai R., Francione S. et al. Ictal EEG modifications in temporal lobe epilepsy // *Epileptic Disord.* 2013;15(4):392–399.
90. Rana A., Musto A. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J. Neuroinflammation*, 2018; 15(1):144. doi: 10.1186/s12974-018-1192-7.
91. Ronak K. Kapadia, Kenneth L. Tyler and Daniel M. Pastula. Encephalitis in adults caused by herpes simplex virus / *CMAJ* August 10, 2020; 192 (32): E919;
92. Rozenberg F., Deback C., Agut H. Herpes simplex encephalitis: from virus to therapy // *Infect. Disord. Drug Targets.* 2011;11(3):235-250.

93. Sellner J., Trinka E. Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: current concepts and future directions of pathogenesis and management // *J. Neurol.* 2012; 259(10): 2019-2030.
94. Shiihara T., Miyake T., Izumi S., Watanabe M., Kamayachi K., Kodama K., Nabetani M., Ikemiyagi M., Yamaguchi Y., Sawaura N. Serum and cerebrospinal fluid S100B, neuron-specific enolase, and total tau protein in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: a diagnostic validity. *Pediatr. Int.*, 2012;54(1):52–55.
95. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis.* 2002;15:186 Suppl 1:S3-28.
96. Soulillou A., Larabi K., Lucchini-Lecomte M. J. et al. Herpes encephalo – polyneuropathy // *Presse Med.* 2013; 42(4-1):472–474.
97. Stahl, Jean Paul, Mailles, Alexandra. Herpes simplex virus encephalitis update / *Current Opinion in Infectious Diseases*: 2019; 32(3):239-243
98. Tyler, K. L. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's / K.L.Tyler // *Herpes.* 2004; 11(2): 57A-64A.
99. Uribe-San-Martin R, Ciampi-Diaz E, Suarez-Hernandez F, Vásquez-Torres M, Godoy-Fernández J, Cárcamo-Rodríguez C. Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Seizure.* 2014;23:81–3.
100. Wang X.X., Jiang J.X., Wang F.et al. Analysis on epidemiology and the main clinical symptoms of viral encephalitis in Gansu // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2012; 46(12):1099–1102.
101. Wanhui Lin, Shenggen Chen, Hanbin Lin, Changyun Liu, Huapin Huang Continuous video electroencephalogram for herpes simplex encephalitis: a case report and literature review / *Acta Epileptologica* volume 2, Article number: 2020; 10.
102. Wilting J, Priesemann V. 25 years of criticality in neuroscience—established results, open controversies, novel concepts. *Current opinion in neurobiology.* 2019;58:105–111.
103. Yiou Liu, Wenjing Zhou. Clinical features and surgical treatment of epilepsy after viral encephalitis / *Brain Science Advances* 2019; 5(1): 41–50 ISSN 2096-5958
104. Yu, Q., Han, C., Pei, L. et al. A rare case of adult herpes simplex encephalitis complicated with rhabdomyolysis. *BMC Infect Dis* 2021; 21:110

II BOB. SURUNKALI GERPEVIRUSLI ENSEFALIT BILAN BOG‘LIQ SIMPTOMATIK EPILEPSIYA BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA SHAXSIY TADQIQOT NATIJALARI

Tadqiqot ishi 120 nafar simptomatik epilepsiyali bemorlarni prospektiv kuzatishga asoslangan bo‘lib, ulardan 100 nafari surunkali herpesvirusli ensefalit (SGVE) bilan bog‘liq simptomatik epilepsiya (SE) bilan, 20 nafari esa travmadan keyingi etiologiyaga ega simptomatik epilepsiya bilan (taqqoslash guruhi sifatida) tashkil qildi. Tadqiqot 2018–2021-yillarda Xorazm viloyati hududida, Xorazm viloyat shifoxonasi nevrologiya bo‘limlari va Xorazm viloyati tez tibbiy yordam markazida davolanayotgan bemorlar orasida o‘tkazilgan.

Bemorlar orasida ayollar soni ustunlik qilgan – 70 nafar (58,34%), erkaklar esa 50 nafar (41,67%)ni tashkil qilgan. Bemorlarning o‘rtacha yoshi $37,3 \pm 1,0$ yosh bo‘lib, erkaklarda $37,6 \pm 1,5$ yosh, ayollarda esa $37,1 \pm 1,3$ yoshga teng edi.

SGVE bilan bog‘liq simptomatik epilepsiyali bemorlar epileptik tutqanoqlarning chastotasi va og‘irlik darajasiga qarab 3 guruhga ajratildi: kasallikning yengil shakli (31 bemor), o‘rta og‘irlikdagi shakl (13 bemor) va og‘ir shakl (56 bemor) aniqlandi. Bundan tashqari, taqqoslash guruhi (TG) sifatida travmadan keyingi etiologiyaga ega simptomatik epilepsiyali 20 bemor ajratildi.

Biz GVE bilan bog‘liq SE bilan kasallangan bemorlar uchun etiopatogenetik davolash usulini taklif qilib, ushbu usul epilepsiyaga qarshi terapiyani optimallashtirishga asoslangan. Shu munosabat bilan, GVE bilan bog‘liq SE bilan kasallangan bemorlar ikkita guruhga ajratildi: asosiy guruh (AG) – 59 bemor va nazorat guruhi (NG) – 41 bemor, ular yosh bo‘yicha o‘zaro mos edi. Ikkala guruh (AG va NG) bemorlariga optimallashtirilgan epilepsiyaga qarshi terapiya berildi, biroq AG bemorlariga qo‘shimcha ravishda antivirus va immunomodulyator terapiya ham qo‘llandi.

Bemorlar Xorazm viloyati shifoxonasining nevrologiya bo‘limlari hamda Xorazm viloyati tez tibbiy yordam markaziga yengil va o‘rta og‘irlikdagi holatda, epileptik tutqanoqlar bilan qabul qilindi. Kasalxonaga yotqizilish vaqtida bemorlarga dastlabki tashxis, jumladan: «Tutqanoqli sindrom», «Idiopatik epilepsiya», «Infeksion-allergik etiologiyaga ega serebral araxnoidit tutqanoqli sindrom bilan» kabi tashxislar qo‘yilgan. Barcha bemorlar standart tekshiruv rejasiga muvofiq tekshirildi, jumladan: shifokor ko‘rigi va fizik tekshiruv, klinik qon tahlili, umumiy siydik tahlili va biokimyoviy qon tahlili. Serologik qon tekshiruvi (IFA) o‘tkazilib, sitomegalovirus (CMV) va 1/2-tipli oddiy herpes virusi (HSV-1/2) ga nisbatan IgM va IgG antitanalarni aniqlashga qaratildi. Agar herpesvirusli infeksiyalarga qarshi IgM va IgG antitelolarining yuqori titrlari aniqlansa, herpesvirusli ensefalit tashxisini tasdiqlash uchun orqa miya suyuqligi (likvor) tahlili o‘tkazilib, unda herpesvirusli infeksiyaga IgM va IgG antitanachalarning titrlari aniqlangan.

Ko‘pgina hollarda surunkali herpesvirusli ensefalit bilan kasallangan bemorlarda orqa miya suyuqligini (likvor) tekshirish natijasida herpesvirus infeksiyasiga nisbatan PZR testi manfiy natija bergan. SGVE guruhiga bemorlarni kiritish mezonlari quyidagilardan iborat bo‘ldi: qon va likvorda immunoferment

tahlil (IFA) yordamida sitomegalovirus (CMV) va 1/2-tipli oddiy herpes virusi (VPG-1/2) ga nisbatan IgM va IgG antitanachalarning aniqlanishi, shuningdek, EEG va MRT tekshiruvlarining mos keluvchi natijalarning aniqlanganligi.

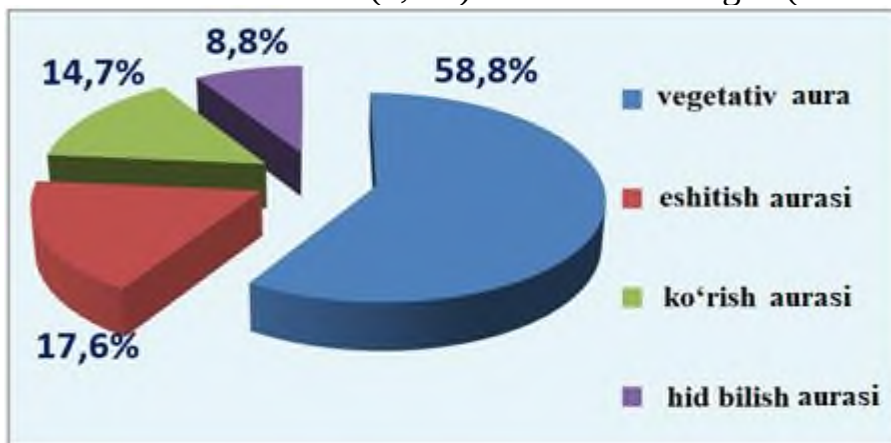
Bemorlarning klinik ko‘rinishlari

Bemorlarning shikoyatlarini tahlil qilish natijasida barcha bemorlar tutqanoq xurujlari mavjudligidan shikoyat qilganlari aniqlandi. SGVE bilan bog‘liq SEga chalingan bemorlarda nospetsifik shikoyatlar orasida tez charchash eng keng tarqalgan belgi bo‘lib, u barcha (100%) bemorlarda kuzatilgan, shuningdek, xotira pasayishi 97% bemorlarda, bosh og‘rig‘i esa 89% bemorlarda aniqlangan. TG bemorlarida xotira pasayishi (90%) va bosh og‘rig‘i (85%) SGVE bilan bog‘liq SE bilan kasallangan bemorlardagi ko‘rsatkichlarga yaqin bo‘lgan, ammo tez charchash sezilarli darajada kamroq uchrab, faqat 15% hollarda qayd etilgan.

Epilepsiyaning boshlanishi ikkala guruhda ham asosan 35 yoshgacha bo‘lgan davrga to‘g‘ri kelgan – SGVE bilan bog‘liq SE guruhi bemorlarining 84%da, TG bemorlarining esa 90%da epilepsiya aynan shu yoshgacha namoyon bo‘lgan. Kasallik davomiyligi 5 yilgacha bo‘lgan bemorlar 63% ni tashkil qilgan. Bemorlarning 27% da birinchi epileptik tutqanoq neyroinfeksiyaning o‘tkir davrida kuzatilgan, qolgan 73% bemorlarda esa tutqanoq uzoq davom etgan latent davrdan so‘ng – 6 oy bilan 10 yil oralig‘ida paydo bo‘lgan.

Epileptik tutqanoqlarning chastotasi bo‘yicha SGVE bilan bog‘liq SEga chalingan bemorlar orasida sezilarli farqlar kuzatilib, birinchi marta aniqlangan tutqanoqlardan kuniga 2–3 martagacha bo‘lgan holatlar qayd etildi. 3 nafar (3%) bemorda epileptik tutqanoqlar birinchi marta aniqlangan, 28 (28%) bemorda tutqanoqlar 2–3 oyda bir martadan oyiga 1–3 martagacha, 13 (13%) bemorda oyiga 4–5 marta, 49 (49%) bemorda oyiga 5–7 marta, 7 (7%) bemorda esa 2–3 kunda bir martadan kuniga 2–3 martagacha kuzatilgan.

Hushni yo‘qotish bilan kechmaydigan fokal epileptik tutqanoqlar (auralar) SGVE bilan bog‘liq SE guruhi bemorlarining 34% da, TG bemorlarining esa 25%da qayd etilgan. SGVE bilan bog‘liq SE bemorlar orasida eng ko‘p uchragan epileptik auralar vegetativ auralar bo‘lib, ular 20 nafar (58,8%) bemorda aniqlangan, kamroq uchraydigan aurali turlar esa – eshitish aurasi 6 nafar (17,6%), ko‘rish aurasi 5 nafar (14,7%) va hid bilish aurasi 3 nafar (8,8%) bemorda kuzatilgan (Rasm 2.1).



Rasm 2.1. SGVE bilan bog‘liq SE bemorlarda epileptik auralar turlari

SGVE bilan bog'liq SE bemorlarda quyidagi turdagi tutqanoqlar kuzatildi: hushni yo'qotishsiz kechuvchi fokal tutqanoqlar (oddiy partsial) – 18 nafar (18%) bemorda, hushni yo'qotishsiz kechuvchi motor fokal tutqanoqlar (Jekson, frontal, parietal) – 27 nafar (27%) bemorda, generalizatsiyalangan tutqanoqlar (absans, Petit mal, Grand mal) – 45 nafar (45%) bemorda, fokal tutqanoqlarning bilateral tonik-klonik tutqanoqlarga aylanishi (ikkilamchi generalizatsiyalangan) – 10 nafar (10%) bemorda kuzatilgan. TG bemorlarida ushbu tutqanoqlar quyidagi nisbatda uchragan: oddiy partsial tutqanoqlar – 8 nafar (40%) bemorda, motor fokal tutqanoqlar – 6 nafar (30%), generalizatsiyalangan tutqanoqlar – 6 nafar (30%) bemorda, ikkilamchi generalizatsiyalangan tutqanoqlar esa kuzatilmagan. Shunday qilib, bizning bemorlarimiz orasida epileptik tutqanoqlarning turli shakllari aniqlanib, shuningdek, epilepsiyaning og'irlashishi bilan birga uning generalizatsiyasi kuchaygani va og'ir shakllar soni ortgani qayd etildi. Ushbu holatlar NHS3 shkala bo'yicha baholangan epilepsiya og'irlik darajasi bilan tasdiqlandi (Jadval 1). Epilepsiyaning NHS3 shkala bo'yicha og'irlik darajasining ortishi bilan farmakorezistentlik rivojlanishi o'rtasida yuqori korrelyatsion bog'liqlik ($r=0,69$) borligi aniqlangan.

Epileptik tutqanoqlarning og'irlik darajasi NHS3 shkalasi bo'yicha baholanganda, SGVE bilan bog'liq SE bilan kasallangan bemorlarda o'rtacha ball $18,1 \pm 0,5$ ni tashkil qilgan, TG bemorlarida esa $11,9 \pm 0,4$ ball bo'lgan. SGVE bilan bog'liq SE guruhi ichida NHS3 shkalasi bo'yicha baholash natijalarining tahlili epilepsiya og'irligi oshishi bilan NHS3 ballari ham ortishini ko'rsatdi: yengil shaklda – $12,0 \pm 0,3$ ball, o'rta og'irlikdagi shaklda – $17,2 \pm 0,5$ ball, og'ir shaklda – $21,7 \pm 0,2$ ball (Jadval 2.1).

SGVE bilan bog'liq SE bilan kasallangan bemorlarning obektiv nevrologik tekshiruvlari turli nevrologik simptomlar aniqlanib, ular odatda kam sonli bo'lib, diffuz va ikki tomonlama xarakterga ega edi. Bemorlarning 21% ida yengil darajadagi kranial innervatsiya buzilishlari, 20% da piramidal yetishmovchilik (ba'zan parez darajasigacha yetuvchi), 15%da sezgi buzilishlari, 18% ida koordinatsiya buzilishlari, shu jumladan, 15%da yengil serebellar sindrom va 3% bemorda ekstrapiramidal sindrom qayd etildi. Vegetativ disfunksiya (vegetativ-qon tomir yetishmovchiligi va distoniya, vegetativ-visseral krizlar) XGVE-SE guruhi bemorlarining 52% ida kuzatildi. Bosh miya oliy funksiyalarining buzilishi (har xil darajadagi kognitiv yetishmovchilik) esa bemorlarning 95% ida qayd etildi. TG bemorlarining nevrologik tekshiruv natijalari quyidagicha bo'ldi: 15% bemorlarda anizokoriya, 25% bemorlarda nistagm va 20% bemorlarda nazolabial burmalar tekislanishi kuzatildi.

Bemorlarning 15% ida sezgirlik buzilishlari gemitip bo'yicha kuzatildi. 20% bemorda anizorefleksiya aniqlangan bo'lib, ulardan 5% ida yengil darajadagi gemiparez (4 ballgacha) qayd etilgan. 40% bemorlarda koordinatsiya buzilishlari kuzatilib, ular quyidagicha ifodalangan: 30% bemorda Romberg holatida beqarorlik va shikastlangan tomonga og'ish, 15% bemorda barmoq-burun sinamasi (BBP) va tovon-tizza sinamalarda (TTP) intension tremor, 5% bemorda ataktik yurish kuzatilgan.

Jadval 2.1.

Bemorlarning shikoyatlari, aura, epileptik tutqanoqlar va so'rovnoma ma'lumotlari taqsimoti

Shikoyatlar, tutqanoq turlari va shkalar	SGVE bilan bog'liq SE bemorlar				Travmadan keyingi SE bemorlar n=20	P
	yengil daraja n=31	o'rta daraja n=13	og'ir daraja n=56	Barcha bemorlar n=100		
Tutqanoqlarning mavjudligi	31 (100%)	13 (100%)	56 (100%)	100 (100%)	20 (100%)	
Tez charchash	31 (100%)	13 (100%)	56 (100%)	100 (100%)	3 (15%)	
Xotira pasayishi	28 (90,3%)	13 (100%)	56 (100%)	97 (97%)	18 (90%)	
Bosh og'rig'i	20 (64,5%)	13 (100%)	56 (100%)	89 (89%)	17 (85%)	
Aura	6 (19,4%)	4 (30,8%)	24 (42,9%)	34 (34%)	5 (25%)	
hushni yo'qotishsiz kechuvchi fokal tutqanoqlar (oddiy partsial)*	18 (58,1%)	0	0	18 (18%)	8 (40%)	
hushni yo'qotishsiz kechuvchi motor fokal tutqanoqlar (Jeksonian, frontal, parietal)*	9 (29%)	4 (30,8%)	14 (25%)	27 (27%)	6 (30%)	
Generalizatsiyalangan (abzan, Petit mal, Grand mal)*	4 (12,9%)	7 (53,8%)	34 (60,7%)	45 (45%)	6 (30%)	
fokal tutqanoqlarning bilateral tonik-klonik tutqanoqlarga o'tuvchi (ikkilamchi generalizatsiyalangan)*	0	2 (15,4%)	8 (14,3%)	10 (10%)	0	
NHS3	12,0±0,3	17,2±0,5	21,7±0,2	18,1±0,5	11,9±0,4	<0.005
QOLIE-10	32,5±0,5	22,1±0,7	14,9±0,3	21,3±0,8	32,2±0,6	<0.005
HADS tashvish	4,5±0,2	8,0±0,2	9,9±0,1	8,0±0,3	4,2±0,3	<0.005
HADS depressiya	5,1±0,2	7,8±0,2	10,4±0,1	8,4±0,3	4,6±0,3	<0.005

Izoh: P – barcha bemorlar va taqqoslash guruhi ko'rsatkichlari farqlarining ishonchliligi.

*- qavs ichida eski tasnif bo'yicha

Kognitiv buzilishlar turli darajada 90% bemorda qayd etilgan, shuningdek, 60% bemorda asabiylashish va tez jahldorlik kuzatilgan.

Kasallarning hissiy holatini shifoxona xavotir va depressiya shkalasi (HADS) bo'yicha o'rganish natijasida SGVE bilan bog'liq SE bemorlarning aksariyatida xavotir (66%) va depressiya (65%) belgilari aniqlangan. Shu bilan birga, bemorlarning ko'pchiligida subklinik xavotir (51%) va depressiya (43%) belgilari mavjud bo'lsa, 15% bemorda yengil xavotir, 22% bemorda esa yengil depressiya belgilari aniqlangan. Simptomatik epilepsiyaning og'irlashishi bilan birga bemorlarda xavotir va depressiya belgilari subklinik shakllardan yengil shakllargacha ortib borishi kuzatildi. Yengil kechishda xavotir darajasi $4,5 \pm 0,2$ ball, depressiya darajasi esa $5,1 \pm 0,2$ ballni tashkil etdi. O'rta og'irlikdagi shaklda ushbu ko'rsatkichlar $8,0 \pm 0,2$ va $7,8 \pm 0,2$ ball, og'ir shaklda esa $9,9 \pm 0,1$ va $10,4 \pm 0,1$ ballgacha oshgani qayd etildi. TG – travmadan keyingi simptomatik epilepsiyali bemorlarda xavotir va depressiya belgilari aniqlanmadi (jadval 1).

QOLIE-10 shkalasi bo'yicha hayot sifatini baholash natijalariga ko'ra, SGVE bilan bog'liq SE bemorlarning hayot sifati past bo'lib, $21,3 \pm 0,8$ ballni tashkil etdi, TG bemorlarida esa ushbu ko'rsatkich $32,2 \pm 0,6$ ballga teng bo'ldi. SGVE-SE bemorlarida kasallikning og'irlashishi bilan hayot sifati ballari pasayib borishi tendensiyasi kuzatildi. Yengil shaklda bu ko'rsatkich $32,5 \pm 0,5$ ball, o'rta og'irlikdagi shaklda $22,1 \pm 0,7$ ball, og'ir shaklda esa $14,9 \pm 0,3$ ballni tashkil etdi. Ushbu bemorlar orasida tez charchash, psixologik va jismoniy sog'liqqa ta'sir, xotira bilan bog'liq muammolar va kelgusi epileptik tutqanoqlar haqida xavotirlanish hollari sezilarli darajada ko'p uchragan (Jadval 1).

Barcha bemorlarga IFA va immunologik tekshiruvlar o'tkazilib, bunda qon va orqa miya suyuqligi (likvor) namunalarida tekshiruvlar amalga oshirildi. IFA orqali qon zardobida herpes va sitomegalovirus (CMV) ga nisbatan IgM va IgG antitanelarning titrlari aniqlanganda, SGVE bilan bog'liq SE bemorlarning aksariyatida IgM titrlari herpes va CMV ga nisbatan me'yoriy referent qiymatlar doirasida – 1,0 U/ml gacha bo'lgani kuzatildi. Faqat og'ir shakldagi bemorlarda ushbu ko'rsatkichlar referent qiymatlardan biroz yuqori bo'lgani qayd etildi. IgG ga nisbatan tekshiruvlarda esa SGVE-SE bilan og'ir barcha bemorlarda herpes va CMV ga qarshi antitanelar titrlari referent qiymatlardan 5–11 baravar yuqori bo'lgani aniqlandi. Ushbu parametrlardagi oshish kasallikning yengil shaklidan og'ir shakliga o'tishi bilan ortib borishi kuzatilub, yengil shaklda IgG herpes $1/2 - 4,9 \pm 0,1$, IgG CMV – $5,1 \pm 0,3$, o'rta og'irlikdagi shaklda IgG herpes $1/2 - 6,5 \pm 0,6$, IgG CMV – $6,6 \pm 0,4$, og'ir shaklda esa IgG herpes $1/2 - 9,7 \pm 0,4$, IgG CMV – $10,9 \pm 0,3$ ni tashkil etdi. TG bemorlarida esa herpes va CMV ga nisbatan IgM va IgG antitanelarning titrlari me'yoriy referent qiymatlar chegarasida bo'lgani qayd etildi (Jadval 2).

Herpesvirusli ensefalit tashxisini tasdiqlash maqsadida SGVE bilan bog'liq SE bemorlar guruhida likvorda herpes va sitomegalovirus (CMV) ga nisbatan IgM va IgG antitanelariga tekshiruv o'tkazildi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, likvorda herpes va CMV ga nisbatan IgM antitanelar referent me'yor chegaralarida bo'lib, bu o'tkir herpesvirusli ensefalit mavjud emasligini ko'rsatdi. Biroq, herpes va CMV ga

nisbatan IgG antitanalar referent me'yorlardan 1,9-2,2 baravar yuqori bo'lib, bu surunkali herpesvirusli ensefalit mavjudligini tasdiqladi. Shu bilan birga, bu ko'rsatkichlar kasallikning yengil shaklidan og'ir shakliga o'tishi bilan oshib borishi aniqlanib, yengil shaklda IgG herpes 1/2 – $1,2 \pm 0,01$, IgG CMV – $1,3 \pm 0,1$, o'rta og'irlikdagi shaklda IgG herpes 1/2 – $1,6 \pm 0,1$, IgG CMV – $1,6 \pm 0,1$, og'ir shaklda esa IgG herpes 1/2 – $2,4 \pm 0,1$, IgG CMV – $2,7 \pm 0,1$ ni tashkil etdi (Jadval 2.2).

Surunkali herpesvirusli infeksiyaning bosh miya moddasi shikastlanishiga ta'sirini tasdiqlash uchun SGVE bilan bog'liq SE bemorlar guruhida qonda aylanib yuruvchi immun komplekslari (AYuIK), miyelin asosiy oqsiliga (MAO) nisbatan IgG antitanalari va MAO ga nisbatan IgE antitanalar tekshirildi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, bemorlarda AYuIK miqdori normal diapazonning yuqori chegaralariga yaqin bo'lib, og'ir darajadagi bemorlarda referent qiymatlardan biroz yuqori ekani qayd etildi – $56,5 \pm 0,3$. Biroq, miyelin asosiy oqsiliga nisbatan IgG va IgE antitanalar miqdori sezilarli darajada referent me'yorlardan yuqori bo'lib, kasallikning og'irlashishi bilan ularning miqdori ham ortib borgan. Yengil shaklda MAOga nisbatan IgG antitanalari – $99,1 \pm 4,3$, MAOga nisbatan IgE antitanalar – $8,1 \pm 0,3$, o'rta og'irlikdagi shaklda MAOga nisbatan IgG antitanalari – $220,7 \pm 11,1$, MAOga nisbatan IgE antitanalar – $24,7 \pm 1,5$, og'ir shaklda esa MAOga nisbatan IgG antitanalari – $531,7 \pm 7,5$, MAOga nisbatan IgE antitanalar – $47,0 \pm 0,9$ ni tashkil etdi. TG bemorlarida esa IFA natijalari va AYuIK ko'rsatkichlari normal diapazon doirasida ekanligi aniqlandi (Jadval 2.2).

Barcha bemorlarga neyrovizualizatsiya tekshiruvi o'tkazildi. MRT tadqiqoti natijalariga ko'ra, simptomatik epilepsiyali bemorlarning bosh miya tuzilmalarida quyidagi patologik o'zgarishlar aniqlangan: tashqi gidrotsefaliya, ya'ni subaraxnoidal bo'shliqlarning atrofik o'zgarishlari SGVE bilan bog'liq SE bemorlarning 66%da va TG bemorlarining 50%da kuzatilgan. Ichki likvor bo'shliqlarining kengayishi (yon, uchinchi, to'rtinchi miya qorinchalarining va miya asosidagi sisternalarning kengayishi) SGVE-SE bemorlarining 45%da va TG bemorlarining 30%da qayd etilgan. Shuningdek, SGVE-SE bemorlarida epilepsiya og'irligi oshishi bilan birga tashqi va ichki likvor bo'shliqlarining kengayishi ham ortib borganligi aniqlanib, yengil shaklda subaraxnoidal bo'shliqlar kengayishi 6 nafar (19,4%) bemorda, qorinchalar va sisternalar kengayishi esa 5 nafar (16,1%) bemorda kuzatilgan. O'rta og'irlikdagi shaklda ushbu ko'rsatkichlar 8 nafar (61,5%) va 6 nafar (46,1%) ni tashkil etgan bo'lsa, og'ir shaklda esa 52 nafar (92,9%) va 34 nafar (60,7%) bemorda qayd etilgan (Jadval 2.3).

Barcha bemorlarda bosh miya moddasida o'choqli o'zgarishlar aniqlangan bo'lib, ular peshona va chakka bo'laklarda, shuningdek, subkortikal tuzilmalar – amigdala, gipokamp, gipotalamus yadrolarida va talamuslarda demiyelinizatsion o'choqlar shaklida kuzatilgan. Ushbu o'zgarishlar Fazekas vizual shkalasi bo'yicha baholandi. SGVE bilan bog'liq SE bemorlarda Fazekas shkalasi bo'yicha o'rtacha ball $2,7 \pm 0,1$ ni tashkil qilgan bo'lsa, TG bemorlarida bu ko'rsatkich $1,5 \pm 0,2$ ball bo'lgan. SGVE-SE bemorlarida kasallik og'irlashishi bilan miya

Jadval 2.2.

Bemorlarda IFA va immunologik ma'lumotlarning taqsimlanishi

Buzilish turlari	SGVE bilan bog'liq SE bemorlar				Travmadan keyingi SE bemorlar n=20	P
	yengil daraja n=31	o'rta daraja n=13	og'ir daraja n=56	Barcha bemorlar n=100		
IgM Gerpes 1/2 (qon)	0,8±0,1	1,0±0,1	1,2±0,01	1,0±0,01	0,4±0,01	<0.005
IgG Gerpes 1/2 (qon)	4,9±0,1	6,5±0,6	9,7±0,4	7,8±0,3	0,4±0,01	<0.005
IgM CMV (qon)	0,7±0,01	0,9±0,1	1,2±0,01	1,0±0,01	0,4±0,01	<0.005
IgG CMV (qon)	5,1±0,3	6,6±0,4	10,9±0,3	8,6±0,3	0,5±0,01	<0.005
IgM Gerpes 1/2 (likvor)	0,3±0,01	0,3±0,01	0,4±0,01	0,3±0,01	-	
IgG Gerpes 1/2 (likvor)	1,2±0,01	1,6±0,1	2,4±0,1	1,9±0,1	-	
IgM CMV (likvor)	0,2±0,01	0,3±0,01	0,4±0,01	0,3±0,01	-	
IgG CMV (likvor)	1,3±0,1	1,6±0,1	2,7±0,1	2,2±0,1	-	
MAOga nisbatan IgG antitanalar (qon)	99,1±4,3	220,7±11,1	531,7±7,5	357,2±20,7	19,2±0,8	<0.005
MAOga nisbatan IgE antitanalar (qon)	8,1±0,3	24,7±1,5	47,0±0,9	32,1±1,9	4,5±0,3	<0.005
AYuIK (qon)	47,6±1,0	51,4±0,9	56,5±0,3	53,1±0,6	18,0±0,9	<0.005

Izoh: P – barcha bemorlarning taqqoslash guruhi bilan ko'rsatkichlar farqining ishonchliligi.

demiyelinizatsiyasining kuchayishi Fazekas vizual shkalasi bo'yicha ham ortib borgani qayd etilib, yengil shaklda $1,4 \pm 0,1$ ball, o'rta og'irlikdagi shaklda $1,9 \pm 0,2$ ball, og'ir shaklda esa $3,5 \pm 0,1$ ballni tashkil qilishi aniqlangan (Jadval 2.3).

Barcha SGVE bilan bog'liq SE bemorlarga xurujlararo davrda EEG tekshiruvi o'tkazildi. Tekshiruv natijalariga ko'ra, 38 nafar (38%) bemorda spaykalar, 43 nafar (43%) bemorda o'tkir-sekin to'liqlik faollik, 19 nafar (19%) bemorda esa spayk-sekin to'liqlik faollik kuzatildi (Jadval 2.3).

Bizning bemorlarimizda bosh miyada mono-, di- va multifokal epileptiform o'choqlar aniqlangan. SGVE bilan bog'liq SE bemorlarning EEG natijalari tahlil qilinganda, epileptik o'choqlarning bosh miya bo'laklari bo'yicha taqsimoti ustun ravishda chakka bo'lakda (63 o'choq) va peshona bo'lakda (41 o'choq) joylashgani aniqlangan bo'lib, kamroq darajada tepa (38 o'choq) va ensa bo'laklarida (9 o'choq) kuzatilgan. Epileptik o'choqlarning SGVE-SE bemorlaridagi taqsimotini kasallikning og'irlik darajasi bilan bog'liq holda tahlil qilganda, kasallik og'irlashishi bilan birga epileptogen o'choqlarning ko'payish tendensiyasi kuzatilgan bo'lib, bu bosh miya ichida demiyelinizatsion o'choqlarning ortishini va EEG ko'rsatkichlarining yomonlashishini ko'rsatgan. Yengil shaklda barcha 31 (100%) bemorda faqat mono-o'choqlar kuzatilib, o'rta og'irlikdagi shaklda esa mono-o'choqlar 8 (61,5%) bemorda, difokal o'choqlar esa 5 (38,5%) bemorda qayd etilgan. Og'ir shaklda esa 46 (82,1%) bemorda difokal, 10 (17,9%) bemorda esa multifokal o'choqlar aniqlangan. TG bemorlarida 20 nafar bemorda epileptik faollikning asosiy lokatsiyasi peshona bo'lakda 10 nafar bemorda, chakka bo'lakda 6 nafar bemorda, tepa bo'lakda 2 bemorda va ensa bo'lakda 2 nafar bemorda kuzatilgan (Jadval 2.3).

Olingan ma'lumotlarga asoslanib, biz herpesvirusli ensefalitda epilepsiyaning rivojlanish patogeneziga oid o'z konsepsiyamizni taklif qilamiz (Rasm 2.2).

Qonda herpes va CMV ga nisbatan IgG miqdorining 5-10 baravar oshishi herpesviruslarning bosh miyaga turli yo'llar (gematogen, hid bilish nervi orqali va boshqalar) orqali kirib borishiga olib keladi, bu esa miyada latent holda saqlanib rivojlanishi va surunkali herpesvirusli ensefalit shakllanishiga sabab bo'ladi. Ushbu jarayon likvorda aniqlangan herpes va CMV ga nisbatan IgG darajasining referent me'yorlardan 1,9-2,2 baravar yuqori bo'lishi bilan tasdiqlanadi. Bundan tashqari, bu ko'rsatkichlar qondagi herpes va CMV ga nisbatan IgG miqdori bilan yuqori musbat korrelyatsiyaga ega ($r=0,94-0,99$). Ehtimol, qonda va likvorda herpes va CMV ga nisbatan IgG miqdorining ortishi hamda bosh miyada herpesvirusli infeksiyaning surunkali latent holda saqlanib bilan bog'liq holda, autoimmunizatsiya jarayonlari boshlanadi, bu esa qonda AYuIK miqdorining referent me'yorlardan biroz oshishi va biz tomonidan aniqlangan MAO ga nisbatan IgE va IgG antitanalarning mavjudligi bilan tasdiqlanadi. Ushbu antitanalar AYuIK bilan yuqori korrelyatsion bog'liqlikka ega bo'lib, $r=0,7-0,71$ ni tashkil etadi.

Demiyelinizatsion jarayon bosh miyada MRT tekshiruvlarida yakka yoki ko'p sonli demiyelinizatsion o'choqlar shaklida aniqlanadi. Ushbu o'choqlar keyinchalik epileptogen o'choqlarga aylanib, simptomatik epilepsiyaning rivojlanishiga olib keladi va natijada nisbiy yoki ba'zan mutlaq farmakorezistentlikka sabab bo'ladi.

Jadval 2.3.

Bemorlarda EEG va MRT ma'lumotlarning taqsimlanishi

Buzilish turlari	SGVE bilan bog'liq SE bemorlar				Travmadan keyingi SE bemorlar n=20
	yengil daraja n=31	o'rta daraja n=13	og'ir daraja n=56	Barcha bemorlar n=100	
O'tkir to'lqinlar	31 (100%)	13 (100%)	56 (100%)	100 (100%)	20 (100%)
Spayklar	15 (48,4%)	5 (38,5%)	18 (32,1%)	38 (38%)	9 (45%)
O'tkir sekin-to'lqinli komplekslar	16 (51,6%)	5 (38,5%)	22 (39,3%)	43 (43%)	11 (55%)
Spayk-sekin to'lqinli komplekslar	0	3 (23%)	16 (28,6%)	19 (19%)	0
Monofokal o'choqlar	31 (100%)	8 (61,5%)	0	31(31%)	20 (100%)
Difokal o'choqlar	0	5 (38,5%)	46 (82,1%)	51 (51%)	0
Multifokal o'choqlar	0	0	10 (17,9%)	10 (10%)	0
Subaraxnoidal bo'shliqlarning kengayishi	6 (19,4%)	8 (61,5%)	52 (92,9%)	66 (66%)	10 (50%)
Qorincha va sisternalarning kengayishi	5 (16,1%)	6 (46,1%)	34 (60,7%)	45 (45%)	6 (30%)
Fazekas shkalasi bo'yicha demiyelinizatsiya sohalari (ball)	1,4±0,1	1,9±0,2	3,5±0,1	2,7±0,1	1,5±0,2

Ushbu o‘zaro bog‘liq jarayonlar 2.2-rasmda ko‘rsatilgan bo‘lib, ular orasidagi yuqori darajadagi korrelyatsion bog‘liqlik borligi qayd etilgan.

Ko‘plab autoimmun reaksiyalar MAOga nisbatan demiyelinizatsiya jarayonini kuchaytirishga yo‘naltirilgan. Simptomatik epilepsiyada oq moddaning shikastlanishi Gaykova O.N. (2010) tomonidan o‘rganilgan. U o‘z tadqiqotida fokal epilepsiya sababli operatsiya vaqtida olib tashlangan bosh miya tuzilmalarini o‘rganib, barcha bemorlarda elektron-mikroskopik tekshiruv natijasida aksonlarning miyelin qobig‘ida jiddiy shikastlanish mavjudligini aniqlagan. Ushbu shikastlanish miyelin qatlamlarining parchalanishi, ularning gomogenizatsiyasi va aksonlarning to‘liq demiyelinizatsiyasi bilan namoyon bo‘lgan. Natijada, qo‘zg‘alish normal sinapslar orqali emas, balki noto‘g‘ri yo‘llar orqali uzatilgan, shu bilan birga neyronning ozuqaviy ta‘minoti buzilgan, bu esa teskari zararlangan neyron hujayralarining tiklanish jarayonini yomonlashtirgan. Shunday qilib, epileptik tutqanoqlarning soni oshgani, kasallik davomiyligi va og‘irlik darajasi ortgani sari autoimmun jarayonning tajovuzkorligi ham kuchayib boradi.

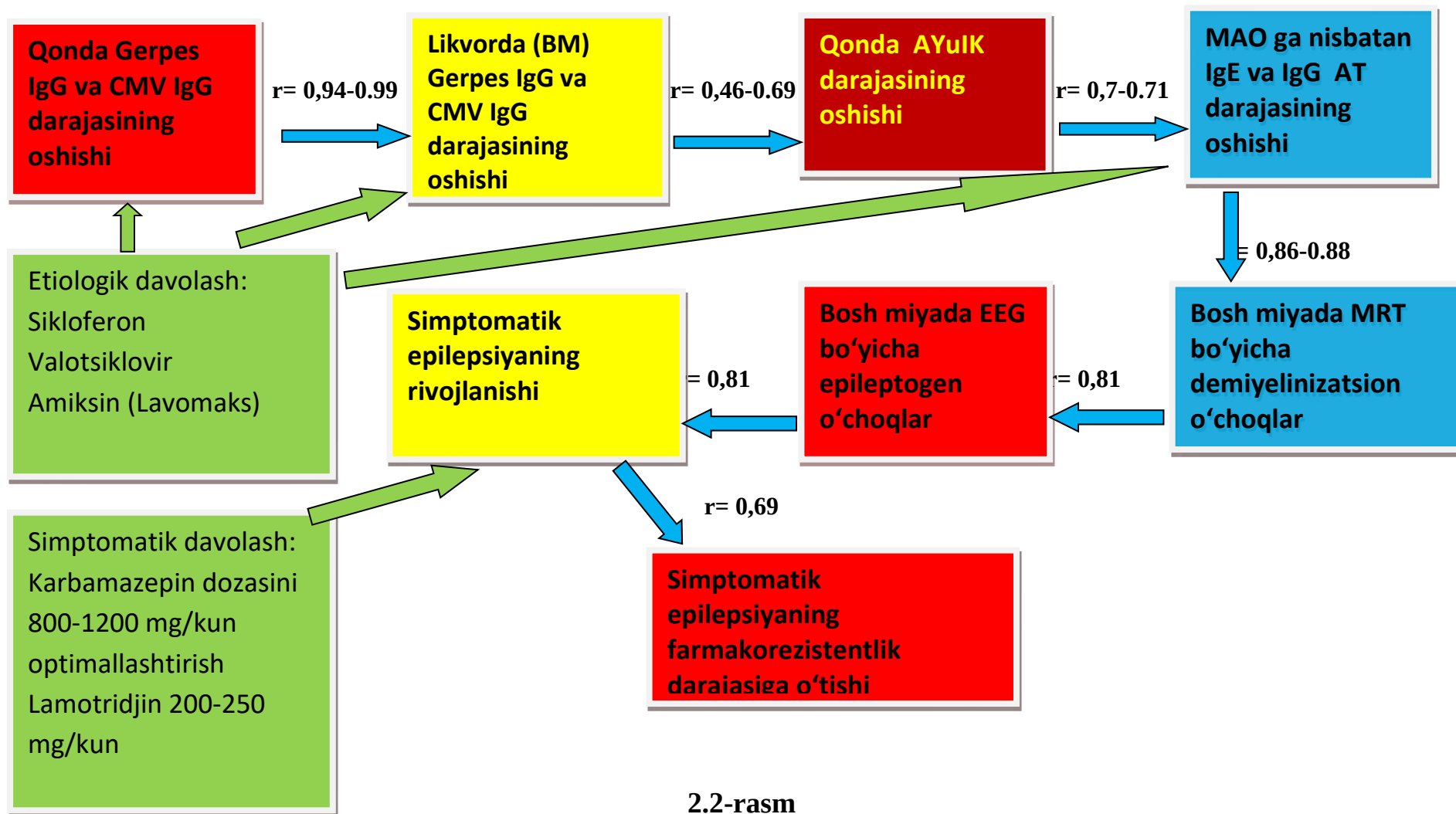
Ma‘lumki, deyarli barcha ma‘lum bo‘lgan tutqanoqqa qarshi dorilar o‘z ta‘sirini sinaps darajasida amalga oshirib, GABAergik (Gamma-aminobutirik kislota) tormozlovchi neyrotransmissiyani kuchaytiradi, glutamatergik qo‘zg‘atuvchi ta‘sirni bevosita yoki voltajga bog‘liq natriy va kaltsiy kanallarining ingibitsiyasi orqali kamaytiradi va hujayra ichidagi signal yo‘llari bilan o‘zaro ta‘sir qiladi. Autoimmun reaksiyada va neyronlarning demiyelinizatsiyasi jarayonida sinaptik impuls uzatish kamayadi, aksincha, neyronlararo (nosinaptik) impuls uzatish kuchayadi, bunda impuls «yalang‘och» nervdan yaqin joylashgan nervga to‘g‘ridan-to‘g‘ri o‘tadi. Natijada, nervlarning demiyelinizatsiyasi qanchalik katta bo‘lsa, sinaptik impuls uzatish shunchalik kamayadi va tutqanoqqa qarshi dorilarning sinapslar orqali ta‘siri shunchalik pasayadi.

Taklif qilingan terapiyaning samaradorligini baholash

Bizning tadqiqotimizning keyingi bosqichi SGVE bilan bog‘liq SE bemorlarning shifoxonagacha bo‘lgan davrda olgan tutqanoqqa qarshi terapiyasini tahlil qilish bo‘ldi. Tekshirilgan 100 nafar bemordan 87% bemor antiepileptik preparatlar (AEP) qabul qilgan, 13% bemor esa AEP qabul qilmagan ($p<0,05$). 4% bemor politerapevtik davo qabul qilgan bo‘lsa, 83% esa monoterapiyada bo‘lgan ($p<0,05$). Monoterapiyada bo‘lgan bemorlarning 79% Karbamazepin, 4% esa Valproat (VPA) qabul qilgan ($p<0,05$). Karbamazepin qabul qilgan bemorlarda ushbu preparatning o‘rtacha kunlik dozasi 175 ± 10 mg ni tashkil etgan bo‘lib, bu hatto minimal terapevtik dozaga ham yetarli bo‘lmagan. Preparatlarni muntazam qabul qilish esa faqat 41% holatlarda kuzatilgan.

Shunday qilib, aksariyat bemorlar AEP qabul qilgan bo‘lib, ular ko‘pincha monoterapiya shaklida Karbamazepin bilan davolangan, ammo ushbu preparatning dozalari o‘rtacha terapevtik miqdordan ancha past bo‘lgan va ko‘pgina hollarda tartibsiz qabul qilingan. Ushbu omillarning barchasi bemorlarning aksariyatida (69%) nisbiy farmakorezistentlik rivojlanishiga sabab bo‘lgan.

SGVE BILAN BOG'LIQ SIMPTOMATIK EPILEPSIYALI BEMORLARDA FARMAKOREZISTENTLIK PATOGENEZI VA UNING DAVOLASH SXEMASI



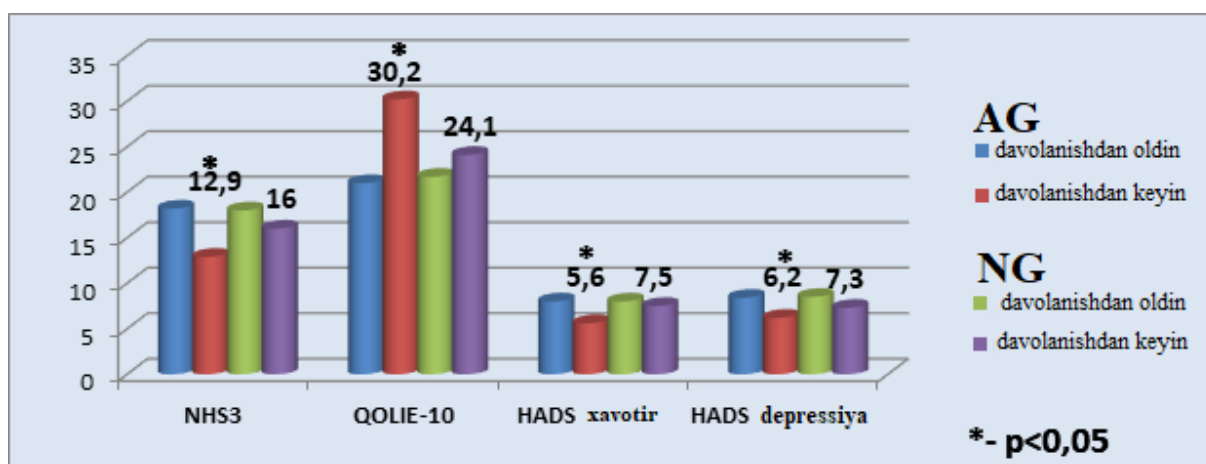
2.2-rasm

Bizning bemorlarimizda rivojlangan nisbiy farmakorezistentlikni bartaraf etish maqsadida barcha bemorlarga an AEP terapevtik dozalarini bemorlarning tana vazni va kunlik qabul qilish chastotasi (asosan ikki martalik) hisobga olingan holda optimallashtirdik. Yengil va o'rta og'irlikdagi kasallik shaklida bo'lgan bemorlarda Karbamazepin dozalari o'rtacha terapevtik diapazonga – 800-1200 mg/kun (2 qabulga bo'lingan holda) oshirildi. Og'ir shaklda esa Karbamazepinning yuqoriroq dozalari bilan bir qatorda ikkinchi preparat sifatida Lamotridjin qo'shilib, uning dozalari 200-300 mg/kun (2 qabulga bo'lingan holda) etib belgilandi. Lamotridjinning dozalash sxemasi preparatni qo'llash bo'yicha umumiy tavsiyalarga muvofiq titrlandi. Ushbu preparat tasodifan tanlanmagan, chunki ilmiy manbalarga ko'ra, u tutqanoqqa qarshi terapevtik ta'sir bilan bir qatorda virusga qarshi xususiyatlarga ham ega ekanligi qayd etilgan [Холин А.А., 2020].

Bizning tadqiqotimizning keyingi bosqichi etiopatogenetik davolash – antivirus va immunomodulyatsion terapiyaning samaradorligini tahlil qilish bo'ldi. Shu maqsadda surunkali herpesvirusli ensefalit bilan bog'liq simptomatik epilepsiya bilan kasallangan bemorlarni 2 guruhga ajratdik: 1-guruh – asosiy guruh (AG, 59 bemor) va 2-guruh – nazorat guruhi (NG, 41 bemor). AG bemorlari optimallashtirilgan antiepileptik terapiyaga qo'shimcha ravishda antivirus (gerpesga qarshi) va immunomodulyator preparatlar qabul qilishdi. Antivirus terapiya uchun Valasiklovir 500 mg kuniga 3 mahal 1 tabletka, 10-15 kun davomida buyurildi. Immunomodulyator terapiya uchun Sikloferon 2,0 ml mushak ichiga (№10) quyidagi sxema bo'yicha: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-kunlar qo'llandi. Shuningdek, Amiksin (Lavomaks) 125 mg kuniga 1 tabletka quyidagi sxema bo'yicha belgilandi: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18-kunlar. NG bemorlari esa faqat optimallashtirilgan antiepileptik terapiya qabul qilishdi.

Taklif qilingan va biz tomonidan amalga oshirilgan optimallashtirilgan tutqanoqqa qarshi terapiya va etiologik davolashning samaradorligini baholash maqsadida taqqoslanayotgan guruhlar (AG va NG) bo'yicha quyidagi mezonlar tahlil qilindi: NHS3 shkalasi bo'yicha tutqanoq sindromlarining og'irlik darajasi, hayot sifati QOLIE-10 shkalasi bo'yicha, shifoxona xavotir va depressiya darajasi HADS shkalasi bo'yicha; qondagi immunologik va serologik ko'rsatkichlar: herpes 1/2 va sitomegalovirus (CMV) ga nisbatan IgM va IgG antitanalarning miqdori, MAO va AYuIK ga nisbatan IgE va IgG antitanalarning darajasi o'rganilib, barcha immunoferment va immunologik tadqiqotlar davolashdan oldin va davolashdan 2 oy o'tgach amalga oshirildi.

O'tkazilgan optimallashtirilgan tutqanoqqa qarshi terapiya, antivirus va immunomodulyatsion davolash natijasida AG va NG o'rtasida solishtirma tahlil o'tkazildi. Tahlil natijalariga ko'ra, NHS3 shkalasi bo'yicha tutqanoq sindromlari og'irligi, QOLIE-10 bo'yicha hayot sifati va HADS bo'yicha shifoxona xavotiri va depressiya darajasida har ikkala guruhda ham ijobiy dinamika kuzatildi. Biroq, AG bemorlarida bu ko'rsatkichlarda NG bemorlariga nisbatan sezilarli yaxshilanish ($p < 0,05$) kuzatilganligi aniqlandi (Rasm 2.3).



Rasm 2.3. Taklif qilingan terapiyaning samaradorligini AG va NG bemorlarida shkalalar va anketalar asosida baholash

Gerpes va CMV bo'yicha IFA tekshiruvda natijalar davolashdan keyin quyidagicha o'zgargan: Gerpes va CMVga nisbatan IgM ko'rsatkichlari davolashdan oldin har ikkala guruhda ham me'yorning yuqori chegaralarida bo'lgan, lekin davolashdan keyin AGda ushbu ko'rsatkichlar sezilarli darajada ($p<0,05$) pasaygan, NGda esa hech qanday o'zgarish kuzatilmagan. Gerpes va CMVga nisbatan IgG ko'rsatkichlari davolashdan oldin har ikkala guruhda ham referent me'yorlardan 7,6 va 8,7 baravar yuqori bo'lgan. Davolashdan keyin AG da ushbu ko'rsatkichlar biroz pasaygan bo'lsa-da, statistik jihatdan ishonchli darajada emasli aniqlandi, NG da esa ushbu ko'rsatkichlar deyarli o'zgarishsiz qolgan (Rasm 2.4).

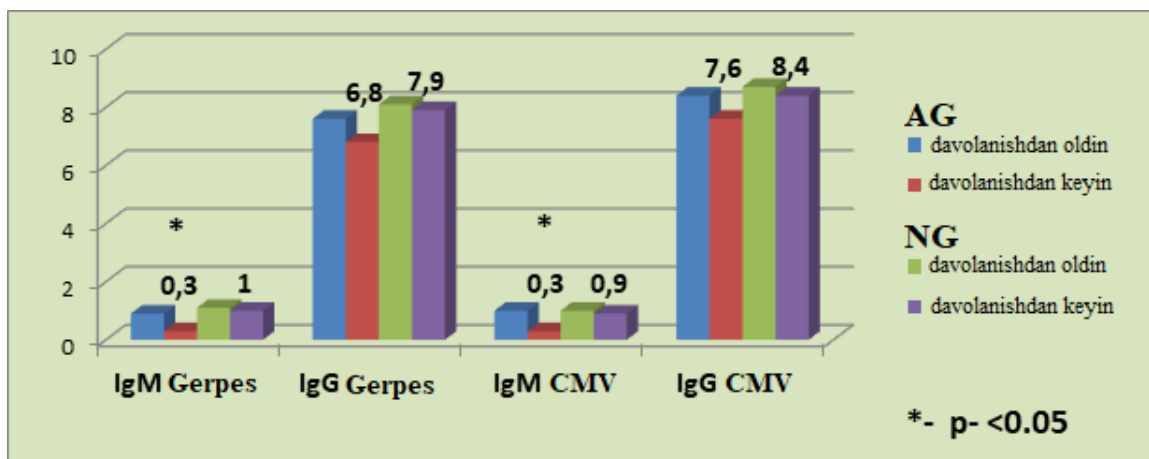
Табл. 2.4.

Guruhlar bo'yicha o'tkazilgan terapiyaning samaradorligi

	AG n=59		P ₁	NG n=41		P ₂
	davolan. oldin	davolan. keyin		davolan. oldin	davolan. keyin	
NHS3	18,2±0,6	12,9±0,5	<0.005	18,0±0,8	16,0±0,7	<0.05
QOLIE-10	21,0±1,1	30,2±0,9	<0.005	21,7±1,3	24,1±1,5	<0.05
HADS xavotir	8,0±0,3	5,6±0,1	<0.005	8,0±0,5	7,5±0,3	<0.05
HADS depressiya	8,4±0,3	6,2±0,1	<0.05	8,5±0,4	7,3±0,4	<0.05
IgM Gerpes 1/2 (qon)	0,9±0,04	0,3±0,01	<0.05	1,1±0,05	1,0±0,05	>0.05
IgG Gerpes 1/2 (qon)	7,6±0,4	6,8±0,4	>0.05	8,1±0,5	7,9±0,5	>0.05
IgM CMV (qon)	1,0±0,04	0,3±0,01	<0.05	1,0±0,1	0,9±0,05	>0.05
IgG CMV (qon)	8,4±0,5	7,6±0,4	>0.05	8,7±0,4	8,4±0,5	>0.05
MAOga nisbatan IgG AT (qon)	361,1±27,1	273,6±21,7	<0.05	344,4±32,1	328,7±31,8	>0.05
MAOga nisbatan IgE AT (qon)	32,1±2,4	23,1±1,8	<0.05	32,0±3,0	30,9±2,9	>0.05
AYuIK (qon)	52,7±0,8	39,1±0,8	<0.05	53,6±0,8	49,0±1,3	<0.05

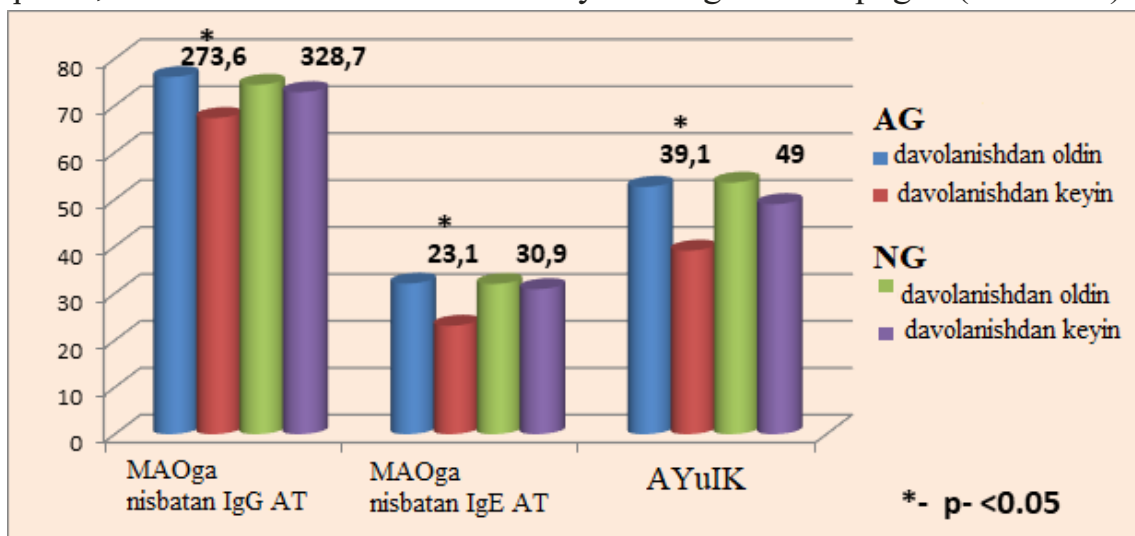
Izoh: P₁ – Asosiy guruhda davolashdan oldin va keyin farqlarining ishonchliligi.

P₂ – Nazorat guruhida davolashdan oldin va keyin farqlarining ishonchliligi.

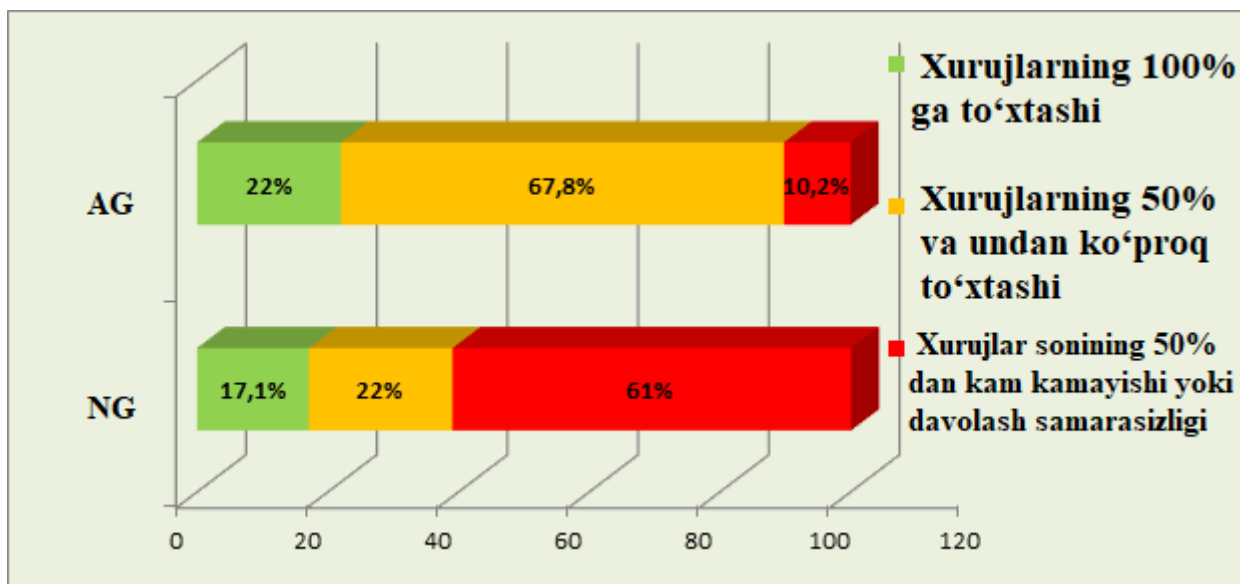


Rasm 2.4. Taklif qilingan terapiyaning samaradorligini AG va NG bemorlarida IFA ma'lumotlari asosida baholash

Taqqoslanayotgan guruhlarda AYuIK darajasi tekshirilganda, davolashdan oldin AYuIK darajasi har ikkala guruhda ham bir xil bo'lib, me'yorning yuqori chegarasida bo'lgan. Davolashdan so'ng AYuIK darajasi har ikkala guruhda ham pasaygan, biroq AGda u NGga nisbatan sezilarli darajada pasayishi kuzatildi ($p < 0,05$) (Rasm 2.4). MAOga nisbatan IgG va IgE antitanelarning ko'rsatkichlari tahlil qilinganda, davolashdan oldin har ikkala guruhda ham ko'rsatkichlar o'xshash bo'lgan. Davolashdan so'ng AG va NG da ushbu ko'rsatkichlarning pasayishi kuzatilgan, lekin AG da ushbu ko'rsatkich sezilarli darajada ($p < 0,05$) pasayishi aniqlanib, NG da esa bu ko'rsatkichlar deyarli o'zgarishsiz qolgan (Rasm 2.5).



Rasm 2.5. Taklif qilingan terapiyaning samaradorligini AG va NG bemorlarida AYuIK va MAOga nisbatan AT ma'lumotlari asosida baholash



Rasm 2.6. Guruhlarda o'tkazilgan terapiyaning klinik samaradorligi

Terapiyaning samaradorligini baholashning klinik mezonlari tutqanoqlar xurujlarining to'xtashi yoki ularning chastotasining o'zgarishi bo'lib, bu holat o'tkazilgan antiepileptik terapiya fonida kuzatildi. Shu sababli, natijalar tutqanoq chastotasiga ta'siri bo'yicha standart mezonlar asosida baholandi: to'liq klinik remissiya (12 oy va undan ko'proq vaqt davomida xurujlarining 100% to'xtashi), tutqanoq chastotasining 50% va undan ko'proq kamayishi, tutqanoq chastotasining 50% dan kam kamayishi yoki davolash samarasizligi.

Taqqoslanayotgan guruhlarda (AG va NG) davolash samaradorligini uzoq muddatli baholash (1 yil va undan ortiq vaqt davomida) natijalari 2.6-rasmda keltirilgan. To'liq tutqanoqlarni to'xtash (remissiya) AG da biroz ustunlik bilan kuzatilgan, ammo sezilarli farqlar tutqanoqlar chastotasining 50% va undan ko'proq kamayishi bo'yicha AG foydasiga qayd etilgan. Shuningdek, tutqanoqlar chastotasining 50% dan kam kamayishi yoki davolash samarasizligi AG da eng past darajada kuzatilgan. Umuman olganda, ijobiy davolash natijalari (tutqanoqlar chastotasining 50% va undan ortiq kamayishi yoki to'liq remissiya) AG da ishonchli ravishda ($p < 0,05$) yuqori bo'lib, 89,8% ni tashkil etib, NG da esa bu ko'rsatkich atigi 39,1% bo'lgan.

Shunday qilib, biz taklif qilgan optimallashtirilgan tutqanoqqa qarshi terapiya Karbamazepin 800-1200 mg/kun yoki Lamotridjin 200 mg/kun bilan kombinatsiyada, antivirus terapiya Valosiklovir 1500 mg/kun va immunomodulyator terapiya sifatida Sikloferon 2,0 ml mushak ichiga (№10) va Amiksin (Lavomaks) 125 mg kuniga 1 tabletkadan (№10) SGVE bilan bog'liq SE bilan kasallangan bemorlarda samarali terapevtik ta'sir ko'rsatgan. Ushbu terapevtik yondashuv tutqanoqlar chastotasi va og'irlik darajasining pasayishi, hayot sifatining yaxshilanishi, xavotir va depressiya darajasining kamayishi, IFA bo'yicha virus yuklamasining pasayishi, qonda aylanib yuruvchi immun komplekslarining kamayishi va miyelin asosiy oqsiliga nisbatan antitelolar darajasining pasayishi kabi ijobiy klinik va laborator natijalarga olib kelgan.

XULOSA

1. SGVEning simptomatik epilepsiya bilan asoratlangan nevrologik simptomatikasi turli xil epileptik tutqanoqlar shakllaridan tashqari, diffuz mikrosimptomatika va asosan yengil darajadagi nerv tizimidagi o'zgarishlar bilan ajralib turadi. Ushbu o'zgarishlar 95% bemorlarda kognitiv buzilishlar, 52% bemorlarda vegetativ disfunktsiya, 20% bemorlarda yengil harakat buzilishlari, 15% bemorlarda sezgi buzilishlari va 15% bemorlarda serebellar buzilishlar shaklida kuzatilgan.

2. SGVEning simptomatik epilepsiya bilan asoratlangan bemorlarning periferik qonida herpes va CMV ga nisbatan IgG darajalari referent me'yorlardan 5-11 baravar yuqori bo'lib, bu likvorda herpes va CMV ga nisbatan IgG darajalarining me'yorlardan 1,9-2,2 baravar oshishi bilan tasdiqlanadi. Bundan tashqari, bemorlarda miyelin asosiy oqsiliga nisbatan antitelolar aniqlanib, ularning miqdori referent me'yorlardan 8-22 baravar yuqori ekanligi aniqlandi.

3. SGVE bilan bog'liq SE bilan kasallangan bemorlarda neyrovizualizatsiya tekshiruvlari epileptik o'choqlarning ko'proq miyaning chakka-peshona sohalarida joylashganligini ko'rsatdi. Bundan tashqari, peshona va chakka sohalarida, bazal yadrolarda (amigdala, gipokampus, gipotalamus yadrolari, talamus) demiyelinizatsiya o'choqlari aniqlangan bo'lib, tashqi va ichki likvor bo'shliqlarining yengil kengayishi bilan kechgan.

4. SGVE bilan kasallangan bemorlarda simptomatik epilepsiyani davolashda rivojlanayotgan nisbiy farmakorezistentlikni yengishda samarali yondashuv sifatida antiepileptik terapiyani optimallashtirish qo'llanildi. Bunda o'rtacha va yuqori terapevtik dozadagi Karbamazepin (800-1200 mg/kun) va/yoki Lamotridjin (200-250 mg/kun) qo'llanilishi samarali bo'ldi. Bundan tashqari, antivirus terapiya (Valosiklovir 1500 mg/kun) va immunomodulyator terapiya (Sikloferon 2,0 ml mushak ichiga №10 va Amiksin (Lavomaks) 125 mg kuniga 1 tabletka №10) simptomatik epilepsiya bilan kasallangan bemorlarda nisbiy farmakorezistentlikni kamaytirishda samarali deb topildi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. Nevrolog shifokorlariga: SGVE bilan bog'liq SE ni diagnostika qilishda NHS3 (tutqanoqlar og'irligi shkalasi), QOLIE-10-P (epilepsiya bilan bog'liq hayot sifati shkalasi), hamda HADS (shifoxona xavotiri va depressiya darajasi shkalasi) kabi baholash tizimlaridan foydalanish tavsiya etiladi. Shuningdek, IFA tekshiruvi (herpes va CMV ga nisbatan IgM va IgG, MAO nisbatan IgG va IgE antitelolari), qondagi AYuIK darajasi ham diagnostik tekshiruvlarga kiritilishi lozim.

2. Funksional diagnostika shifokorlariga: SGVE bilan bog'liq SE aniqlangan bemorlarning diagnostikasida chakka-peshona sohalarida epileptik o'choqlarning mavjudligiga alohida e'tibor qaratish tavsiya etiladi.

3. MRT tekshiruvlarini o'tkazayotgan shifokorlarga: SGVE bilan bog'liq SE tashxisini tasdiqlash uchun miyaning chakka va peshona sohalarida, bazal yadrolarda (amigdala, gipokamp, gipotalamus yadrolari, talamus) demiyelinizatsiya

o'choqlari hamda ichki va tashqi likvor bo'shliqlarining yengil kengayishi borligiga e'tibor qaratish tavsiya etiladi.

4. Oliy ta'lim muassasalari darajasida bakalavr va magistratura talabalari, nevropatolog shifokorlar, malaka oshirish kurslaridagi shifokorlar hamda funksional diagnostika shifokorlari uchun SGVE ning simptomatik epilepsiya bilan asoratlangan bemorlarni kompleks diagnostikasi bo'yicha o'quv jarayoniga kiritish tavsiya etiladi.

5. Sog'liqni saqlash tashkilotchilariga: SGVE diagnostikasida aniqlangan klinik-nevrologik, immunoferment va neyrovizualizatsion natijalarni qo'llash hamda SGVE ning simptomatik epilepsiya bilan asoratlangan bemorlarni samarali konservativ etiopatogenetik davolash tizimini ambulator-poliklinik darajasida tatbiq etish tavsiya etiladi. Bu esa mazkur kasallikni diagnostika va davolash sifatini oshirishga hamda bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga xizmat qiladi.

Klinik misol №1

Bemor: 36 yoshli erkak

Shikoyatlar: toniko-klonik tutqanoqlar bilan kechuvchi xurujlar, hushdan ketish bilan davomiyligi taxminan 3 daqiqa, undan so'ng taxminan 20 daqiqa davom etuvchi xurujdan keyingi ong chalkashligi, xurujlar oyiga 5-6 marta takrorlanishi.

Kasallik anamnezi: Bemorda 3 yoshgacha febril tutqanoqlar kuzatilgan, keyinchalik xurujlar bo'lmagan. 28 yoshida, grippdan so'ng birinchi marta hushdan ketish bilan kechuvchi tutqanoqlar kuzatilgan. Bemor yashash joyidagi nevropatologga murojaat qilgan, unga Karbamazepin 400 mg/kun buyurilgan, lekin preparat muntazam qabul qilinmagan. Bir yildan keyin, yana bir o'tkir respirator kasallikdan so'ng tutqanoqlar takrorlangan, natijada nevropatolog tomonidan Karbamazepin 600 mg/kun dozada buyurilgan. Keyingi to'rt yil davomida tutqanoqlar har yili bir marta, faqat o'tkir respirator yoki grippdan so'ng toniko-klonik generalizatsiyalangan tutqanoqlar shaklida kuzatilgan. 34 yoshida ish joyida lavozimi oshgan, kompyuterda uzoq vaqt ishlash, yiliga 2-3 marta sovqotish va gripp bilan kasallanish natijasida generalizatsiyalangan toniko-klonik tutqanoqlarning chastotasi oshib, oyiga 2 marta yetgan. So'nggi yilda esa tutqanoqlar oyiga 5-6 martagacha ko'paygan (2019).

Nevrologik holat: Qorachiq o'lchami S=D, yorug'lik reaksiyasi saqlangan. Nistagm yo'q, yuzning sezgirliги me'yorda. Bosh miya nervlari intakt. Qo'l-oyoq mushak kuchi saqlangan, mushak tonusi me'yorda. Chuqur reflekslar jonli, S>D. Patologik reflekslar: chap tomonda o'zgaruvchan Babinskiy refleksi. Sezuvchanlik saqlangan. Serebellar-koordinatsion testlar: barmoq-burun testi qoniqarli, tovon-tizza testi qoniqarli. Romberg holati: barqaror. Yurish: o'zgarmagan. Chanoq a'zolari funksiyasi nazorat ostida. Meningeal belgilar yo'q. Psixik holat: tez asabiylashadi.

NHS3 (tutqanoqlar og'irligi shkalasi) bo'yicha ball – 20 ball. QOLIE hayot sifati shkalasi bo'yicha – 15 ball. HADS kasalxona xavotiri va depressiya shkalasi bo'yicha – yengil darajada xavotir va depressiya.

IFA qon tahlillari: Gerpes IgM – 1.0, IgG – 9.9; CMV IgM – 1.1, IgG – 11.2, ya'ni o'tkir fazada (IgM) yuqori normal referent chegaralarda, surunkali fazada (IgG) referent me'yorlardan 10-11 barobar yuqori. IFA likvor tahlillari: Gerpes IgM – 0.3, IgG – 2.5; CMV IgM – 0.4, IgG – 3.1, ya'ni o'tkir fazada (IgM) me'yoriy, surunkali fazada (IgG) referent me'yorlardan 2,5-3,1 barobar yuqori.

IFA qon tahlillari: MAO nisbatan IgG AT– 550, MAO nisbatan IgE AT – 45, ya'ni miyelin asosiy oqsiliga qarshi antitelolar ancha yuqori. Qonda aylanib yuruvchi immun komplekslari (AYuIK) – 54, ya'ni me'yoriy ko'rsatkichlardan biroz yuqori.

BM MRT natijalari: O'ng chakka sohasida subaraxnoidal bo'shliqlarning yengil kengayishi, subkortikal sohalarda 3-5 mm gacha bo'lgan leykomalatsiya o'choqlari, Fazekas shkalasi bo'yicha 3 ball.

EEG natijalari: O'ng chakka sohasida o'tkir to'liqlik faoliyat va spayk-o'tkir to'liqlik faoliyat aniqlangan.

Tashxis: Surunkali herpesvirusli ensefalit bilan bog'liq bo'lgan simptomatik epilepsiya, tez-tez takrorlanib turuvchi generalizatsiyalangan toniko-klonik tutqanoqlar bilan kechuvchi shakli.

Davolash: Bemor **Xorazm viloyat shifoxonasining** nevrologiya bo'limiga yotqizilgan. Unga antivirus terapiya sifatida Valosiklovir 500 mg, kuniga 3 marta 10 kun davomida va immunomodulyator terapiya sifatida Amiksin 125 mg, kuniga 1 marta quyidagi sxema bo'yicha: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18-kunlar va Sikloferon 2,0 ml mushak ichiga №10 quyidagi sxema bo'yicha: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-kunlar buyurilgan. Bemorning Karbamazepin dozasi 800 mg/kun ga oshirishga qaror qilingan (yuqori dozada uyquchanlik va ataktik buzilishlar kabi nojo'ya ta'sirlar kuzatilgan). Shundan so'ng davolashga bosqichma-bosqich Lamotridjin qo'shilgan va uning dozasi 150 mg/kun ga yetkazilgandan keyin, generalizatsiyalangan toniko-klonik tutqanoqlar chastotasi har 3 oyda 1 martaga kamaygan. Keyinchalik Lamotridjin dozasi 200 mg/kun ga oshirishga qaror qilingan va shundan so'ng tutqanoqlar butunlay regressiya qilingan. EEG tekshiruvida epileptik faollik aniqlanmagan. Ushbu dozadagi davolash fonida tutqanoqlar qaytalanmagan, bemorda 1 yil davomida farmakologik remissiya saqlangan.

Klinik misol №2

Bemor: 33 yoshli ayol

Shikoyatlar: Yonayotgan hidni his qilish va qo'rquv hissi, so'ng qo'llar va oyoqlarda tutqanoqlar bilan kechuvchi xurujlar, hushdan ketish bilan yoki hushni yo'qotmasdan, ayrim hollarda tilni tishlab olish va siydik chiqarish bilan kechishi.

Kasallik anamnezi: 22 yoshida o'tkir respirator kasallik, yuqori isitma, qayt qilish va meningeal belgilar fonida qo'rquv hissi va yonayotgan hidni his qilish paydo bo'lgan, ushbu simptomlar 5 daqiqa davom etgan, undan keyin qo'l-oyoqlarda tutqanoqlar kuzatilgan, davomiyligi 5 daqiqagacha, ammo hushdan ketish kuzatilmagan. Ushbu xurujlar yiliga 2-3 marta, har doim shamollash epizodlaridan so'ng qaytalangan. 5 yildan keyin generalizatsiyalangan tutqanoq xuruji rivojlangan, u qisqa muddatli aura, qo'l-oyoqlarda tutqanoqlar va hushdan ketish bilan kechgan, ayrim hollarda tilni tishlab olish va siydik chiqarish ham kuzatilgan. Ushbu aurali tutqanoqlar yiliga 3 martadan kuzatilgan. Bemor yashash joyidagi nevropatologga murojaat qilgan, unga Karbamazepin kuniga 2 marta 1 tabletka buyurilgan. Davolash fonida aurali va hushdan ketish bilan kechuvchi tutqanoqlar chastotasi yiliga 2 martagacha kamaygan, xurujlar biroz yengillashib, tilni tishlab olishsiz kechgan.

Nevrologik holat: Qorachiq o'lchami S=D, yorug'lik reaksiyasi saqlangan. Nistagm yo'q, yuzning sezgirligi me'yorda. Bosh miya nervlarida patologiya aniqlanmadi. Qo'l-oyoq mushak kuchi saqlangan, mushak tonusi me'yorda. Chuquroq reflekslar jonli, S=D. Patologik reflekslar yo'q. Sezuqchanlik saqlangan. Serebellar-koordinatsion testlar: barmoq-burun testi qoniqarli, tovon-tizza testi qoniqarli. Romberg holati: barqaror. Chanoq a'zolari funksiyasi nazorat ostida. Meningeal belgilar aniqlanmadi. Psixik holat: tez asabiylashish, yengil xotira pasayishi kuzatiladi.

NHS3 (tutqanoqlar og'irligi shkalasi) bo'yicha ball – 21 ball. QOLIE hayot sifati shkalasi bo'yicha – 17 ball. HADS kasalxona xavotiri va depressiya shkalasi bo'yicha – subklinik darajasida xavotir va depressiya belgilarining mavjudligi.

IFA qon tahlillari: Gerpes IgM – 1.2, IgG – 8.7; CMV IgM – 1.3, IgG – 12.5, ya'ni o'tkir fazada (IgM) referent me'yorlardan biroz yuqori, surunkali fazada (IgG) referent me'yorlardan 9-12.5 barobar yuqori. IFA likvor tahlillari: Gerpes IgM – 0.4, IgG – 2.2; CMV IgM – 0.4, IgG – 3.1, ya'ni o'tkir fazada (IgM) me'yoriy, surunkali fazada (IgG) referent me'yorlardan 2.2-3.1 barobar yuqori.

IFA qon tahlillari: MAO nisbatan IgG AT – 630, MAO nisbatan IgE AT – 60, ya'ni miyelin asosiy oqsiliga qarshi antitelolar juda yuqori. Qonda aylanib yuruvchi immun komplekslari (AYuIK) – 55, ya'ni me'yoriy ko'rsatkichlardan biroz yuqori.

BM MRT natijalari: Chap chakka sohasida subaraxnoidal bo'shliqlarning yengil kengayishi, o'ng yarimsharning mediobazal bo'limlarida 3-5 mm gacha bo'lgan leykomalatsiya o'choqlari, Fazekas shkalasi bo'yicha 4 ball.

EEG natijalari: Chap peshona sohasida va o'ng yarimsharning mediobazal bo'limlarida o'tkir to'liqlik faoliyat va spayk-o'tkir to'liqlik faoliyat aniqlangan.

Tashxis: Surunkali herpesvirusli ensefalit bilan bog'liq bo'lgan simptomatik epilepsiya, tez-tez takrorlanib turuvchi fokal (sensor va ikkilamchi generalizatsiyalangan) tutqanoqlar bilan kechuvchi shakli.

Davolash: Bemor Xorazm viloyat shifoxonasining nevrologiya bo'limiga yotqizilgan. Unga antivirus terapiya sifatida Valosiklovir 500 mg, kuniga 3 marta 10 kun davomida va immunomodulyator terapiya sifatida Amiksin 125 mg, kuniga 1 marta quyidagi sxema bo'yicha: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18-kunlar va Sikloferon 2,0 ml mushak ichiga №10 quyidagi sxema bo'yicha: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-kunlar buyurilgan. Bemorning Karbamazepin dozasi 800 mg/kun ga oshirishga qaror qilingan (yuqori dozada uyquchanlik va ataktik buzilishlar kabi nojo'ya ta'sirlar kuzatilgan). Shundan so'ng davolashga bosqichma-bosqich Lamotridjin qo'shilgan va uning dozasi 225 mg/kun ga yetkazilgandan keyin tutqanoqlar butunlay regressiya qilgan va 1 yil 2 oy davomida qayta kuzatilmagan.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Клинико-нейрофизиологическая характеристика больных с симптоматической эпилепсией вирусной этиологии / Новый день в медицине, 2020, №1(29).- С.117-119.
2. Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Симптоматическая эпилепсия вирусной этиологии: клинико-электроэнцефалографическая характеристика больных / Сборник материалов I-ой научно-практической конференции «Инновации в здравоохранении: тенденции и перспективы», Ташкент 27-28 марта 2020г. С.112.
3. Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Характеристика симптоматической эпилепсии вирусной этиологии в регионе Приаралья / Актуальные вопросы современной науки: материалы III международной научно-практической конференции 16 январь 2020, Калининград, Издательство ЦПМ «Академия Бизнеса», Саратов.- С.27-31.
4. Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Эффективность комбинированной терапии больных с симптоматической эпилепсией вирусной этиологии / Сборник материалов Конгресса с международным участием XXII «Давиденковские чтения» С.Питербург, 2020, 24-25 сентября. С.84-85.
5. Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Анализ эффективности предложенной оптимизированной противосудорожной, противовирусной и иммуномодулирующей терапии / Новый день в медицине, 2021, №5(37).- С.13-17.
6. Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Иммунологическая характеристика больных с симптоматической эпилепсией вирусной этиологии / «Российская наука в современном мире» Сборник статей XXVII Международная научно-практическая конференции, часть I, Москва: «Научно-издательский центр «Актуальность.РФ», 15 января 2020 года,- С.23-25.
7. Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Качество жизни, уровень тревожности и депрессии и выраженность симптоматической эпилепсии вирусной этиологии в регионе Приаралья / Сборника материалов Конгресса с международным участием XXII «Давиденковские чтения» С.Питербург, 2020, 24-25 сентября. С.83-84.
8. Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Симптоматическая эпилепсия вирусной этиологии: иммунологически-томографические проявления / Сборник материалов I-ой научно-практической конференции «Инновации в здравоохранении: тенденции и перспективы», Ташкент 27-28 марта 2020г. С.113.
9. Адамбаев З.И., Исмаилова М.О., Рузметов У.А. Общая иммунологическая особенность симптоматической эпилепсии вирусной этиологии / «Абу Али Ибн Сино: Инсон саломатлиги ва экология» халқаро илмий-амалий видео конференцияси 11 ноябр 2020 йил, Урганч шаҳри, С.181-182.
10. Адамбаев З.И., Киличев И.А., Исмаилова М.О. Симптоматическая эпилепсия в регионе Приаралья: объединяющие и дифференциально-диагностические аспекты некоторых ее форм / Новый день в медицине, 2020, №4(32).- С.219-223.
11. Адамбаев З.И., Киличев И.А., Исмаилова М.О. Особенности симптоматической эпилепсии, обусловленной герпесвирусной инфекцией в регионе Приаралья. Методические рекомендации. Ташкент, 2021.- 20 с.
12. Адамбаев З.И., Матчанов О.А., Киличев И.А., Исмаилова М.О. Особенности симптоматической эпилепсии в регионе Приаралья / Новый день в медицине, 2020, №4(32).- С.179-183.

13. Adambaev Z.I., Kilichev I.A., Ismailova M.O., Khudoibergenov N.Yu., Niyazmetov M.R. Chronic hepesviral neuroinfection and symptomatic epilepsy (literature review) and the results of our own research (Хроническая гепесвирусная нейроинфекция и симптоматическая эпилепсия (Обзор литературы) и результаты собственных исследований). Скопус /Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 2021: Volume 25, Issue 1: 680-691.
14. Ибадулла Абдуллаевич Киличев, Зуфар Ибрагимович Адамбаев, Мехрибон Олимбаевна Исмаилова Фармакорезистентная эпилепсия и пути её преодоления // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований, 2021.- №4.- С.25-29.
15. Киличев И.А., Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Факторы низкой эффективности лечения симптоматической эпилепсии в регионе Приаралья / «Абу Али Ибн Сино: Инсон саломатлиги ва экология» халқаро илмий-амалий видео конференцияси 11 ноябр 2020 йил, Урганч шаҳри, С.243-244.
16. Киличев И.А., Адамбаев З.И., Исмаилова М.О. Дозазависимые эффекты пантогам актив при лечении больных с симптоматической эпилепсией / Вестник Ташкентской Медицинской Академии, 2020, №4, С.88-91.
17. Kilichev I.A., Adambaev Z.I., Ismailova M.O. Epilepsiyada farmakorezistenlik va uni bartaraf etish usullari. Uslubiy tavsiyanoma. Toshkent, 2021 yil.- 20 с.

III BOB. GERPEVIRUS INFEKSIYASI BILAN BOG‘LIQ BO‘LGAN SIMPTOMATIK EPILEPSIYALI BEMORLARNI BOSHQARISH VA DAVOLASHNING ZAMONAVIY TAKTIKASI

3.1. Gerpesvirusli infeksiyani davolash

Gerpesviruslar bilan 90% dan ortiq odamlar zararlangan. Ulardan kamida 20%da ushbu infeksiyon agentlar sog‘liqning jiddiy buzilishiga sabab bo‘ladi. Bir marta inson organizmiga tushganidan so‘ng, virus umrbod latent yoki persistent holatda qoladi va qulay sharoitlarda reaktivatsiya bo‘lishi mumkin. Natijada surunkali yashirin, qaytalanuvchi yoki progressiyalanuvchi infeksiya shakllanib, bu vaqtichalik mehnatga layoqatsizlik, nogironlik yoki o‘limga olib kelishi mumkin.

Gerpesvirus infeksiyasi bo‘lgan bemorlarni davolash murakkab vazifadir. Qo‘llaniladigan farmakoterapiya kompleks yondashuvni talab qiladi va etiotrop, patogenetik va simptomatik vositalarni (immunomodulyatorlar, vitaminlar, adaptogenlar va probiotiklar) o‘z ichiga olishi kerak.

Etiotrop preparatlar. Etiotrop terapiyaning asosiy vazifalari quyidagilardan iborat:

- virusning replikativ faolligini bostirish
- kasallikning og‘irligi va davomiyligini kamaytirish
- asoratlarning rivojlanishining oldini olish

Gerpesvirus infeksiyasini antivirus terapiyasi virus replikatsiyasining turli bosqichlarini bostirishga qodir bo‘lgan bitta antivirus preparatini yoki ularning kombinatsiyasini qo‘llashni o‘z ichiga oladi. Ushbu maqsadda ishlatiladigan dori-preparatlar 4 guruhga bo‘linadi:

1-guruh – Nukleozid analoglari, tuzilishi bo‘yicha RNK va DNK biosintezining oraliq mahsulotlariga o‘xshash bo‘lib, virus replikatsiyasiga aralashish, virusli DNK-polimerazani ingibitsiya qilish va virus DNK zanjirining uzayishini oldini olish qobiliyatiga ega. Ushbu guruhga Vidarabin, Ribavirin va boshqa dorilar kiradi. Ushbu preparatlar 1-, 2- va 3-tip herpes viruslariga nisbatan faol bo‘lib, keratit, keratokonyunktivit, qaytalanuvchi genital herpes, ensefalit, yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda disseminirlangan herpes va boshqa patologiyalar kabi kasalliklarni davolashda qo‘llaniladi (jadval 3.1).

2-guruh – Hujayralararo joylashgan viruslarning destruksiyasini chaqiruvchi preparatlar. Ushbu guruhga Tebrofen, Florenal, Bonafton, Riodoksol, Oksolin, Metisazon, Xelepin, Gossipol, Flakozid va boshqalar kiradi. Ushbu preparatlar 1-4 tip herpes viruslariga qarshi faollikka ega bo‘lib, o‘tkir va qaytalanuvchi gerpetik stomatit, keratit, keratokonyunktivit, genital herpes, oddiy herpes, shingellarga o‘xshash toshmalar va boshqa kasalliklarni davolashda ishlatiladi (jadval 3.2).

Jadval 3.1.

Herpesvirus infeksiyasida qo'llaniladigan dorilar (nukleozid analoglari)

Preparatlar	Ta'sir samaradorligi	Qo'llash usuli	Dozalari
Vidarabin	1-3 tip herpes viruslariga qarshi	Tomir ichiga va mahalliy	tomir ichiga 10-15 mg/kg kuniga, 5-10 kun Gel – 4-5 marta kuniga, 7 kun
Ribavirin	1-, 2- va 5-tip herpes viruslariga qarshi	peroral (og'iz orqali)	Kapsula 200 mg, kuniga 2 marta, uzoq muddatli

Jadval 3.2.

Herpesvirus infeksiyalarida qo'llaniladigan viruslarning destruksiyasini chaqiruvchi dorilar

Preparatlar	Ta'sir samaradorligi	Qo'llash usuli	Dozalari
Tebrofen	1-3 tip herpes viruslariga qarshi	mahalliy	Maz 0,5%, 2%, 5% kuniga 3-4 marta, 3-4 hafta
Florenal	1-3 tip herpes viruslariga qarshi	mahalliy	Maz 0,5%, kuniga 1-3 marta, 10-15 kun
Bonafton	1-3 tip herpes viruslariga qarshi	peroral va mahalliy	0,1 g, kuniga 3-5 marta, 20 kun Maz 0,5% kuniga 4-6 marta, 20 kun
Riodoksol	1-2 tip herpes viruslariga qarshi	mahalliy	Maz 0,25%, 0,5% kuniga 1-3 marta, 1-4 hafta
Oksolin	1-2 tip herpes viruslariga qarshi	mahalliy	Maz 0,25%, 3% kuniga 2-3 marta, 25 kungacha
Metisazon	2-3 tip herpes viruslariga qarshi	peroral	Ovqatdan keyin, kattalar – 200 mg, kuniga 2-3 marta, bolalar (14 yoshgacha) – 0,01 g/kg, kuniga 2 marta, 4-6 kun
Xelepin	1-3 tip herpes viruslariga qarshi	peroral va mahalliy	100-200 mg, kuniga 3 marta, 4-10 kun Maz 1%, 5% kuniga 4-36 marta, 20 kun
Gossipol	1-3 tip herpes viruslariga qarshi	mahalliy	Liniment 3%, kuniga 4-6 marta, 5-7 kun
Flakozid	1-4 tip herpes viruslariga qarshi	peroral	0,1-0,2 g, kuniga 3-4 marta, 5-14 kun

Jadval 3.3.

Herpesvirus infeksiyalarida qo'llaniladigan hujayra ichidagi viruslarga nisbatan faol dorilar

Preparatlar	Ta'sir samaradorligi	Qo'llash usuli	Dozalari
Atsiklovir	1-7 tip herpes viruslariga qarshi	Peroral, tomir ichiga va mahalliy	Epizodik davolash: 200-400 mg (800 mg gacha) kuniga 5 marta, 5-10 kun; Uzoq muddatli davolash: 400 mg kuniga 2 marta (yoki 200 mg 4 marta), 6-12 oy; Tomir ichiga: 5-10 mg/kg kuniga 3 marta, 7-14 kun
Foskarnet	1-, 5-, 6-, 7-tip herpes viruslariga qarshi	Peroral, tomir ichiga	40-60 mg/kg, kuniga 2-3 marta, 10-20 kun
Valotsiklovir	1-7 tip herpes viruslariga qarshi	Peroral	1000 mg, kuniga 3 marta, 7 kun
Famtsiklovir	1-5 tip herpes viruslariga qarshi	Peroral	250-500 mg, kuniga 3 marta, 7-14 kun
Gantsiklovir	4-7 tip herpes viruslariga qarshi	Peroral, tomir ichiga	Og'iz orqali: 1 g, kuniga 3 marta, 3 oy Tomir ichiga: 5-7,5 mg/kg, kuniga 1-2 marta, 1 kundan 3 oygacha

3-guruh – hujayra ichidagi viruslarga nisbatan faol preparatlar, faqat infeksiyalangan hujayralarga tanlab ta'sir ko'rsatib, virus DNKsiga joylashib, uning ko'payishini bloklaydi. Bularga: asiklovir, valosiklovir, gansiklovir, foskarnet, famsiklovir va boshqalar kiradi. Ushbu guruh preparatlari herpesvirus infeksiyasini davolash uchun eng ko'p qo'llaniladi (3.3-jadval).

4-guruh – virusga qarshi va immunomodulyator ta'sirga ega bo'lgan preparatlar: panavir, izoprinozin, groprinozin. Ushbu guruh preparatlari RNK va DNK tutuvchi viruslarga, jumladan herpesviruslarga qarshi faollik ko'rsatadi. Ular virus oqsillarining replikasiyasini bloklaydi, interferon ishlab chiqarilishini kuchaytiradi va infeksiyalangan hujayralarning yashovchanligini oshiradi (3.4-jadval).

Таблица 3.4.

Препараты с двойным эффектом, применяемые при герпесвирусных инфекциях

Preparatlar	Ta'sir samaradorligi	Qo'llash usuli	Dozalari
Panavir	1-5 tip herpes viruslariga qarshi	Tomir ichiga	0,2 mgdan, 2-5 inyeksiya, har 24-72 soatda
Izoprinozin, Groprinozin	1-5 tip herpes viruslariga qarshi	Peroral	50 mg/kg, kuniga 3-4 marta, 3-4 hafta va undan ko'proq muddatga

Etiotrop preparatlar uch guruhga bo'linadi:

-etiotrop kimyoviy preparatlar:

- 1) Sintetik asiklik nukleozidlar (Atsiklovir, Valosiklovir, Famsiklovir);
- 2) Pirofosfat analoglari (Fosfonochumoli kislota);
- 3) Sintetik kompleks purin hosilasi (Inozin pranobeks);

- virusga qarshi va immunomodulyator ta'sir ko'rsatadigan interferon preparatlari, (tabiiy va rekombinant interferonlar);

- interferon induktorlari (Meglumin akridonasetat, Kagotsel).

Sintetik asiklik nukleozidlar guruhiga kiruvchi etiotrop kimyoviy preparatlar tanlov preparatlari bo'lib, birinchi qator preparatlar hisoblanadi va oddiy herpesning joylashuvi va og'irlik darajasidan qat'i nazar, barcha bemorlarga imkon qadar erta qo'llanilishi tavsiya etiladi (dalillilik darajasi 3-4).

Atsiklovir. Atsiklovirning shubhasiz afzalliklari uning yuqori selektivligi va past toksikligidir. Ammo uning kamchiliklari qatoriga turli herpes infeksiyalarida bir xil samaradorlik ko'rsatmasligi, faqat replikasiya qilayotgan virusga ta'sir qilishi va preparatga nisbatan rezistentlik shakllanishi mumkinligi kiradi. Bundan tashqari, atsiklovirning yana bir kamchiligi uning past biokiraolishligidir, chunki peroral qabul qilinganda faqat taxminan 15% faol modda so'riladi, qon plazmasidan yarim chiqarilish davri esa 2,0–2,5 soatni tashkil etadi. Shu sababli, preparatni kuniga 5–8 marta 200–800 mg dozada qabul qilish zarurati tug'iladi, bu esa terapiyaning bemor tomonidan qabul qilinishini (komplaens) sezilarli darajada pasaytiradi.

Hozirgi vaqtda atsiklovir bilan davolashning uchta strategiyasi ishlab chiqilgan:

1) Epizodik terapiya, bunda preparat peroral ravishda 200–400 mg dozada kuniga 5 marta (orofasial va genital herpesning qaytalanishida) yoki 800 mg dozada kuniga 5 marta 5–10 kun davomida (oʻrab oluvchi temiratki herpes epizodlarida) qoʻllaniladi.

2) Uzoq muddatli supressiv terapiyada (6 oydan ≥ 1 yilgacha) preparat kuniga 2 marta 400 mg yoki 4 marta 200 mg dozada peroral qabul qilinadi. Bu davolash usuli tez-tez qaytalanuvchi lokal teri-shilliq qavat herpesi (yiliga ≥ 6 marta), disseminirlangan teri herpesi, kam uchraydigan, ammo ogʻir kechuvchi qaytalanishlar, shuningdek, psixik oʻzgarishlar va qaytalanish fobiyasi (masalan, menstrual genital herpes) kuzatilgan hollarda tavsiya etiladi.

Tomir ichiga terapiya – atsiklovir 5–10 mg/kg tana vazniga har 8 soatda 7–14 kun davomida (kattalar uchun) yuboriladi. Bu usul HHV-1, HHV-2 va HHV-3 (herpes viruslari) chaqirgan ogʻir organ shikastlanishlari – virusli ensefalit, pnevmonit, xorioretinit, gepatit va boshqa kasalliklar holatlarida qoʻllaniladi. Yangi tugʻilgan chaqaloqlarga generalizatsiyalangan HHV-2 infeksiyasi tashxisi qoʻyilganida 10 mg/kg tana vazniga kuniga 3 marta 10–14 kun davomida yuboriladi. 3 oydan 12 yoshgacha boʻlgan bolalarga esa preparat 250 mg/m² tana yuzasi uchun har 8 soatda buyuriladi.

Valatsiklovir. Valatsiklovir propreparati valinning atsiklovir efiri hisoblanib, ichak va jigar fermentlari – valatsiklovir-gidroksilaza taʼsirida faol modda atsiklovirga aylanadi. Molekulaning modifikatsiyasi hisobiga biologik oʻzlashtirish (biokiraolishligi) oshirilgan boʻlib, u atsiklovirga nisbatan 3–5 baravar yuqori boʻlib, 54–70% ni tashkil etadi. Shu sababli valatsiklovirni kamroq qabul qilish mumkin boʻlib (kuniga 2–3 marta), terapiyani bemor uchun qulayroq qiladi. Preparat odatda yaxshi oʻzlashtiriladi, nojoʻya taʼsirlar kamdan-kam kuzatiladi.

Valatsiklovir barcha herpes viruslari turlariga taʼsir qiladi, biroq alfa-suboilasi vakillari unga eng sezgir hisoblanadi.

HHV-1 va HHV-2 chaqirgan yuzaki infeksiyalar (labial, burun boʻshligʻidagi herpes, stomatit, tarqalgan teri herpesi)da kattalar uchun 1000 mg/sut dozasida 7–14 kun davomida qoʻllaniladi.

Valatsiklovirning kamchiliklari – uning infuzion shakli yoʻqligi sanalib, bu preparatning ogʻir oʻtkir infeksiyalarda qoʻllash imkoniyatini cheklaydi.

Famsiklovir kimyoviy tuzilishi boʻyicha pentsiklovirning diatsetati boʻlib, guanozinning atsiklik analoglari guruhiga kiradi. U ingichka ichakda yaxshi soʻrilib, ichak devorida tezda faol birikma – pentsiklovirga aylanadi (biokiraolishligi taxminan 77%). Qonda yarim chiqish davri atsiklovir bilan bir xil boʻlib, 2,5 soatni tashkil etadi.

Famsiklovirning taʼsir mexanizmi atsiklovir bilan oʻxshash boʻlib, virusli timidinkinaza va hujayra fermentlari ishtirokida pentsiklovir-trifosfat ga fosforillanishi, virus DNK polinukleotid zanjiriga joylashishi va uning keyingi uzayishini bloklashdan iborat. Biroq famsiklovir yuqtirilgan hujayralarga nisbatan yuqori selektivlik koʻrsatishi bilan farqlanadi (virus timidinkinazasining pentsiklovirga boʻlgan tropizmi atsiklovirga nisbatan 100 baravar yuqori). Bundan tashqari, uning hujayra ichidagi yarim parchalanish vaqti uzoqroq boʻlib, 7–20

soatni tashkil qiladi (atsiklovirda 0,7–1 soat). Shu sababli famsiklovir terapiyasining samaradorligi qon zardobidagi preparat konsentratsiyasiga kamroq bog‘liq bo‘lib, ya’ni atsiklovirga qaraganda barqarorroq ta’sir ko‘rsatadi.

Famsiklovir HHV-1, HHV-2, HHV-3, Epshtein-Barr virus (EBV), sitomegalovirus (CMV) va gepatit B viruslari keltirib chiqaradigan infeksiyalarni davolashda samarali hisoblanadi. So‘nggi yillarda esa HHV-6 va HHV-7 infeksiyalariga ham ijobiy ta’siri haqida xabarlar paydo bo‘ldi. Muhimi, famsiklovir ayrim hollarda atsiklovirga rezistent viruslarga qarshi ham qo‘llanilishi mumkin.

Gantsiklovir – guanozinning sintetik nukleozid analogi. Uning ta’sir mexanizmi atsiklovirga o‘xshash, biroq virusli timidinkinazaning faol ishtirokini talab qilmaydi. Shu sababli gantsiklovir, odatda, atsiklovir yetarlicha samarali bo‘lmagan holatlarda (HHV-4, HHV-5, HHV-6 va HHV-7 infeksiyalarida) qo‘llaniladi.

Gantsiklovirning muhim kamchiligi – uning nisbatan yuqori toksikligi bo‘lib, shu bois preparatni faqat qat’iy tibbiy ko‘rsatmalar asosida buyurish kerak. Ushbu infeksiyalarning reaktivlashgan shakllari og‘ir organ shikastlanishlariga olib keladigan hollarda gantsiklovir muhim davolash vositasi hisoblanadi.

Valgantsiklovir – gantsiklovirning valin efiri bo‘lib, propreparat hisoblanadi va ichakda so‘rilgandan keyin gantsiklovirga aylanadi. Uning biokiraolishligi gantsiklovirga qaraganda kamida 10 baravar yuqori, shu sababli faqat og‘ir herpesvirusli infeksiyalar uchun qo‘llanilib, ayniqsa atsiklovirga chidamli shtammlarda samarali hisoblanadi.

Induksion terapiya uchun tavsiya etilgan doza 900 mg (450 mg dan 2 tabletka) kuniga 2 marta, 21 kun davomida qo‘llanadi. Induksion davolashni uzoq davom ettirish mielotoksiklik xavfini oshiradi. Qo‘llab-quvvatlovchi davolash uchun tavsiya etilgan doza 900 mg (450 mg dan 2 tabletka) kuniga 1 marta, 1–2 oy davomida belgilanadi. Organ transplantatsiyasidan keyingi reaktivlashgan herpesvirusli infeksiyalar ning oldini olish uchun tavsiya etilgan doza 900 mg (450 mg dan 2 tabletka) kuniga 1 marta, transplantatsiyadan keyingi 10-kundan 100-kungacha davom ettiriladi.

Foskarnet (foskarnet natriy) virusli DNK-polimerazani va kam darajada RNK-polimeraza ingibitori hisoblanadi. U pirofosfat bilan bog‘lanib, qisman nukleozidtrifosfatning sintezini cheklab, uning terapevtik ta’sirini ta’minlaydi. Foskarnet HHV-1, HHV-5, HHV-6, HHV-7 ga nisbatan samarali, biroq yuqori toksikligi tufayli keng qo‘llanilishi cheklangan bo‘lib, ikkinchi darajali vosita hisoblanadi. Preparat faqat og‘ir organ shikastlanishlarida tomir ichiga (v/i) sekin yuboriladi. Tavsiya etilgan doza 60 mg/kg kuniga 3 marta, 10–14 kun davomida belgilanadi.

Pirofosfat analoglari – fosfonochumoli kislota ikkinchi darajali dori hisoblanib, sintetik atsiklik nukleozidlarga (masalan, Atsiklovir) allergik reaksiya yoki rezistentlik rivojlangan bemorlarda qo‘llaniladi.

Sidofovir hamda brivudin yangi va istiqbolli antigerpik kimyoviy preparatlar hisoblanadi. Ushbu dori vositalari atsiklovir va gantsiklovirga qaraganda samaraliroq, biroq yomonroq o‘zlashtiriladi, bu esa ularning keng klinik

qo'llanilishini cheklaydi. Ular faqat hayot uchun xavfli bo'lgan og'ir herpesvirusli infeksiyalarda, atsiklovir va gantsiklovirga nisbatan ma'lum yoki kutilayotgan rezistentlik mavjud bo'lganda qo'llash tavsiya etiladi.

5-jadvalda neyrotropik herpesvirusli infeksiyalarda qo'llaniladigan turli xil maxsus antivirus dorilari bo'yicha tizimlashtirilgan ma'lumotlar keltirilgan.

Jadval 3.5.

Neyrotropik herpesvirusli infeksiyalarni davolashda qo'llaniladigan dori vositalar

Preparat	Dori shakli	Qo'llash usuli va dozalari	Ko'rsatmalar	Nojo'ya ta'sirlar
Atsiklovir	Vena ichiga (v/i), peroral, mahalliy va oftalmologik qo'llash uchun	Kuniga 3 mahal tana vazniga 10 mg/kg miqdorida, 10–14 kun davomida	Herpesvirusli ensefalit va o'rab oluvchi temiratk gerpesini davolashda birinchi qator preparati	Nefrotoksiklik, neyrotoksiklik, flebit, vezikulyar toshmalar, transaminazalar konsentratsiyasining oshishi
Foskarnet	Vena ichiga va peroral qo'llash uchun	40 mg/kg 2–3 mahal kuniga, 2–3 hafta davomida	Atsiklovirga rezistent gerpetik ensefalit	Nefrotoksiklik, elektrolit buzilishlari (gipokaliemiya), jinsiy a'zolarining yaralanishi, tutqanoq
Valatsiklovir	peroral qo'llash uchun	Har 8 soatda 1000 mg, 7 kun davomida	o'rab oluvchi temiratk gerpes	Atsiklovirga o'xshash nojo'ya ta'sirlar
Famtsiklovir	peroral qo'llash uchun	Har 8 soatda 500 mg, 7 kun davomida	o'rab oluvchi temiratk gerpes	Yuqori sezuvchanlik
Brivudin	peroral va mahalliy qo'llash uchun	125 mg 1 mahal kuniga, 7 kun davomida	o'rab oluvchi temiratk gerpes	Ovqat hazm qilish tizimi buzilishlari, yuqori sezuvchanlik, proteinuriya, glyukozuriya

Immunoterapiya

Herpesvirusli infeksiyani davolashda antivirus terapiya bilan bir qatorda immunoterapiyani qo'llash zarur, chunki herpes viruslari organizmning immun tizimiga kuchli susaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

Immunoterapiya immun holatni yaxshilashga qaratilgan bo'lib, antivirus preparatlarning ta'sirini kuchaytirishga yordam beradi. Immunoterapiya qo'llash zarurati asoslantirilgan bo'lishi kerak bo'lib, immunitetning buzilgan bo'g'inlariga qaratilishi lozim. Shuningdek, terapiya o'tkazish muddatlari hisobga olinishi kerak. Agar immunitetning faqat bitta bo'g'ini buzilgan bo'lsa, monoimmunoterapiya (bitta immunotrop preparat) qo'llanadi, agar bir necha bo'g'inlar ta'sirlangan bo'lsa, kombinatsiyalangan immunoterapiya (turli mexanizmlarga ega bo'lgan bir necha immunotrop preparatlar) qo'llanadi. Immunoterapiyani qo'llashga ko'rsatmalar 3

oydan ortiq davom etadigan surunkali jarayonlar, kasallikning tez-tez qaytalanishi, asoratlarning rivojlanishi hisoblanadi. Immunoterapiya shifokor-immunolog tomonidan klinik va laborator nazorat ostida belgilanadi.

Immunotrop preparatlar ta'sir tamoyiliga qarab shartli ravishda immunostimulyatorlar, immunomodulyatorlar, immunokorrektorlar va immunosupressorlar sifatida tasniflanadi, chunki bir xil preparat klinik holatga qarab turli xususiyatlarni namoyon qilishi mumkin. Immunoterapiyani tayinlash immunogramma nazorati ostida amalga oshirilishi kerak, chunki buzilmagan immun tizim bo'g'iniga ta'sir qilish immun tizimi muvozanatining buzilishiga va kasallik jarayonining og'irlashishiga olib kelishi mumkin (jadval 3.6).

Jadval 3.6.

Immunotrop preparatlar

Immunitet bo'g'ini	Immunotrop preparatlar
T-limfotsitlar	Timus preparatlari (timalin, timogen), erbisol, imunofan, levamizol, interleykin, α - va γ -interferon preparatlari, interferonogenlar, sinkteral va boshqalar.
B-limfotsitlar	Mielopid, polieksidoni, prodegiozan, pirogenal va boshqalar.
Immunoglobulinlar	Immunoglobulin preparatlari, polieksidoni va boshqalar.
Tug'ma immunitet	Exinatsiya preparatlari, apilak, lizobakt, glitseram va boshqalar.
Fagotsitoz	Polieksidoni, likopid, galavit, metiluratsil, prodegiozan, pirogenal va boshqalar.
Neytrofillarning yetilishi	Neypogen, filgrastim, pentoksil, nukleinat, metiluratsil va boshqalar.
Tabiiy killer hujayralar	α -interferon preparatlari, interferonogenlar (sikloferon, amiksin, prodegiozan, pirogenal), mefenamin kislotasi, dimeksid, antivirus preparatlar (amizol, proprinozin), dibazol va boshqalar.

Zamonaviy herpesvirus infeksiyalarda immunoterapiyani o'tqazishning asosida interferon va immunoglobulin preparatlar qo'llaniladi. Bunday terapiyani tayinlash, ayrim alohida ko'rsatkichlardan tashqari, isbot darajasi B darajasiga mos keladi. Immunoterapiya antivirus kimyoterapiyani to'liq almashtira olmaydi, biroq immunoterapevtik preparatlarning qo'shilishi davolash samaradorligini oshirishga, terapiya kursini qisqartirishga va guanozinning asiklik analoglariga nisbatan rezistentlik induksiyasini oldini olishga imkon beradi.

Alfa-interferon preparatlari.

Herpesvirus infeksiyalarini davolashda alfa-, beta- va gamma-interferon preparatlari qo'llanilib, biroq eng ko'p isbotlangan dalillarga ega bo'lganlari alfa-interferon preparatlaridir. Bugungi kunda 14 xil alfa-interferon turi ma'lum.

Alfa-interferon preparatlarining ta'sir mexanizmi.

Alfa-interferon preparatlari faqat hujayra ichidagi viruslarga ta'sir qiladi va uch tomonlama terapevtik ta'sir ko'rsatadi:

1) etiotrop ta'sir to'g'ridan-to'g'ri virusostatik ta'sir orqali virus nuklein kislotalarining replikasiyasi transkripsiyasi va translyatsiyasini bevosita bloklash yo'li bilan hamda bilvosita virusid ta'sir orqali spontan va antitaanaga bog'liq hujayra vositachiligida sitotoksiklik reaksiyalarini kuchaytirish va sitotoksik T-limfotsitlar faolligini oshirish orqali;

2) reaktivlangan herpesvirus infeksiyalarining keng tarqalgan birlamchi immun yetishmovchiligi holatlarida kuzatiladigan tabiiy killer hujayralarining

izolyatsiyalangan yetishmovchiligida asosiy terapiyasining vositasi bo'lib xizmat qiladi;

3) patogenetik ta'sir virus tomonidan chaqirilgan immunosupressiyani bartaraf etish, hamda T-limfotsitlar (Sakai Y. et al., 1998) va B-limfotsitlar (Garner J.G. et al., 1984) tomonidan vositachilik qilinadigan limfoproliferativ asoratlarning oldini olish orqali amalga oshiriladi.

Alfa-interferonlarning herpesvirus infeksiyalarida ayrim simptomatik ta'sirlari ham tasvirlangan, masalan, virus tomonidan chaqirilgan gipotermiya holatlarida tana haroratining normallasuvi va postgerpetik nevralgiyaning bartaraf etilishi kabilar aniqlangan.

Davolash sxemasi

Herpesvirusli infeksiyalar, ayniqsa limfotrop herpesviruslar chaqirgan infeksiyalar bo'lsa, kattalarga alfa-interferon preparatlari o'rtacha 3–6 million ME (75–100 ming ME/kg) dozada mushak ichiga kun ora, kechqurun 1–3 oy davomida buyuriladi.

Kichik yoshdagi bolalarda preparat 250 mingdan 1 million ME gacha bo'lgan dozada qo'llaniladi.

Organ va to'qima transplantatsiyasidan keyin CMV-infeksiyasining oldini olish uchun rekombinant alfa-interferonni 3 million ME dozada teri ostiga haftasiga 3 marta 6 hafta davomida, so'ngra yana 8 hafta davomida haftasiga 2 marta qo'llash tavsiya etiladi.

Asoratlanmagan o'rab oluvchi temiratki herpesda alfa-interferonlarning tavsiya etilgan dozalari – har kuni mushak ichiga 1 million ME 6 kun davomida.

Agar kasallik og'ir disseminatsiyalangan, nekrotik shaklda yoki ichki organlar va nerv tizimiga jiddiy ta'sir qilgan bo'lsa, preparatning kunlik dozasini 10 million ME gacha oshirish va uni vena ichiga atsiklovir terapiyasi bilan birgalikda qo'llash mumkin.

Tez-tez qaytalanuvchi genital herpesda rekombinant alfa-2a-interferon 3 million ME dozasi teri ostiga haftasiga 3 marta 4 hafta davomida buyuriladi, so'ng 3 va 6 oy o'tgach, terapiya takrorlanadi.

Reaktivatsiyalangan infeksiya bilan bog'liq homila CMV va HHV-1 infeksiyalarining oldini olish maqsadida homilador ayollarga rekombinant alfa-interferon mushak ichiga 1 million ME dozada kun ora №10–15 buyuriladi.

Interferonoterapiyaning uzoq muddatli kurslari davolashga rezistentlik rivojlanish xavfi bilan bog'liq bo'lsa-da, ayrim holatlarda (masalan, tabiiy killer hujayralarining izolyatsiyalangan yetishmovchiligida) ular juda zarur hisoblanadi.

Interferon induktorlari

Interferon induktorlarining herpesvirus infeksiyalarida juda cheklangan dalillarga asoslangan bazasi mavjud. Tadqiqotlarda yallig'lanishga qarshi sitokinlar, alfa-interferonlar (yodantipirin), o'sma nekroz faktori-alfa (sikloferon) va gamma-interferon (tiloron) ishlab chiqarilishini differensial kuchaytirishi aniqlangan bo'lib, bu ijobiy klinik ta'sir bilan bog'liq edi. Umuman olganda, interferon induktorlarini interferonoterapiyani o'tkazish imkoni bo'lmaganda ikkinchi darajali vosita sifatida ko'rib chiqish mumkin.

Immunoglobulinoterapiya

Ta'sir mexanizmi

Interferonlardan farqli o'laroq, immunoglobulin preparatlari asosan virionlar sifatida hujayradan tashqaridagi viruslarga ta'sir ko'rsatadi. Immunoglobulin preparatlari herpesvirus infeksiyalarida uch tomonlama ta'sirga ega:

1) etiotrop ta'sir – bu erkin virionlarni immun komplekslar shaklida neytrallash orqali virostatik ta'sirga ega bo'lishi va antitanalarga bog'liq komplement hamda hujayra orqali sitotoksiklik tufayli virusid ta'sir ko'rsatadi;

2) ba'zi bir birlamchi immun tanqisliklarda herpesviruslarning reaktivatsiyasini keltirib chiqarishi mumkin (umumiy variabel immun tanqislik, Bruton kasalligi va boshqalar) bo'lgan holatlarda asosiy terapiya sifatida ishlatiladi;

3) patogenetik ta'sir – virus-induktsiyalangan immunosupressiyani bartaraf etish, masalan, EBV tomonidan keltirilgan gipoimmunoglobulinemiya kuzatiladi.

Herpesvirus neyroinfeksiyalarida immunoglobulinoterapiyani qo'llash asosida tomir ichiga yuborilgan immunoglobulin ta'siri ostida zararlangan nerv tolalarining remiyelinizatsiya jarayonining oshishi kuzatiladi. HSV-1 tomonidan chaqirilgan ensefalitda vena ichiga yuborilgan immunoglobulinning interleykin-10 ishlab chiqarilishini induktsiyalashi bilan bog'liq yallig'lanishga qarshi ta'siri kuzatilib, neyroprotektiv ta'sirni ta'minlashi aniqlandi. Vena ichiga yuborilgan immunoglobulin herpesvirus genezli optik neyritda nafaqat antiviral, balki yallig'lanishga qarshi vosita sifatida ham muhim bo'lib, kasallik natijasini yaxshilaydi.

Davolash sxemasi

O'rtacha og'irlikdagi herpesvirus infeksiyalarini davolashda, shuningdek, v/i immunoglobulinoterapiyani o'tkazishning imkoni bo'lmaganda, mushak ichiga yuborish uchun 10% normal yoki spetsifik immunoglobulin qo'llash tavsiya etiladi. Dozasi 0,2–0,4 ml/kg (antitanalar titri 1:50 000) bo'lib, guanozinning asiklik analoglariga qo'shimcha sifatida 1–2 kun oldin bolyus usulida qo'llaniladi.

Ichki organlar zararlanishi bilan kechuvchi og'ir herpesvirus infeksiyalarida v/i immunoglobulin 200–400 mg/kg dozada 1–5 kun davomida qo'llanilishi tavsiya etiladi.

Herpesvirus neyroinfeksiyalarida immunoglobulin v/iga 500–600 mg/kg dozada 1–5 kun davomida buyurilishi maqsadga muvofiqdir.

V/i yuborilovchi immunoglobulin herpesvirus infeksiyalarining qator autoimmun asoratlarini davolash uchun ham asosiy terapiya vositasi sifatida qo'llaniladi. Guillain-Barré sindromida 400 mg/kg dozada 5 kun davomida yoki 1 g/kg dozada 2 kun davomida, trombotopenik purpurada 400 mg/kg dozada 5 kun yoki 1 g/kg dozada 2 kun davomida kavasaki sindromida 1,6–2,0 g/kg dozada 2–4 kun davomida, surunkali yallig'lanishli demiyelinizatsiyalovchi polineyropatiyada 400 mg/kg dozada 5 kun davomida, tizimli qizil bo'richa kasalligida 400 mg/kg dozada 5 kun davomida buyuriladi.

Dori vositalariga yuqori sezuvchanlik reaksiyalarida (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome / Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DIHS/DRESS) v/i yuboriladigan immunoglobulin 600 mg/kg dozada

5 kun davomida glyukokortikoid terapiyasiga qo'shimcha sifatida qo'llanilishi tavsiya etiladi.

Gerpesvirusli infeksiyalarda uch komponentli terapiya

Og'ir surunkali va rezistent gerpesvirusli infeksiyalarida asiklik guanozin analoglarini qo'llash yetarlicha samaralilikni bermaydi, shu sababli immunoterapevtik vositalarni o'z ichiga olgan kombinatsiyalangan terapiyani qo'llash zarurati tug'iladi. Uch komponentli terapiya, ya'ni asiklik guanozin analogi, alfa-interferon va immunoglobulinni o'z ichiga olgan davolash usuli, limfotrop agentlar tomonidan chaqirilgan va ko'pincha monoterapiyaga rezistent bo'lgan gerpesvirus infeksiyalarida bir qator klinik kuzatuvlarda muvaffaqiyatli qo'llanilgan.

Gerpesvirus infeksiyalarida uch komponentli antivirus terapiya namunasi.

EBV-etilogiyali surunkali mononukleoz bilan og'rgan, tana vazni 70 kg bo'lgan yshi katta bemorda uch komponentli antivirus terapiya quyidagi sxema bo'yicha olib boriladi:

1) Valasiklovir 3 g/kun (1000 mg dan kuniga 3 marta) 1-2 oy davomida, so'ng qo'llab-quvvatlovchi terapiya sifatida 1 g/kun (500 mg dan kuniga 2 marta) 1-2 oy davomida.

2) Rekombinant alfa-interferon 3 million ME mushak ichiga kun ora №15-30, 2-3 oydan so'ng kurs takrorlanadi.

3) Tomir ichiga immunoglobulin 200 mg/kg 5 kun ketma-ket har 25 kunlik interval bilan 3-6 oy davomida (yoki mushak ichiga yuborish uchun 0,4 ml/kg dozasi, titri 1:50 000 bo'lgan maxsus immunoglobulin 1-3 kun ichida bolyus tarzida 27 kunlik tanaffuslar bilan).

Shuni hisobga olish kerakki, lamotrijin (chakka median epilepsiya turida qo'llaniladigan tutqanoqqa qarshi preparat) HHV-6 ga qarshi in vitro antivirusli ta'sir ko'rsatadi. Shuning uchun bu antikonvulsant HHV-6 neyroinfeksiyada va tutqanoq sindromi bilan birga kechadigan holatlarda afzalroq bo'lishi mumkin.

Gerpesvirus infeksiyalarini davolash yetarlicha agressiv va uzoq muddatli bo'lishi kerak. Viruslarning turli xil preparatlarga sezgirligi farq qilishini, shuningdek, bemorning immun holati xususiyatlarini hisobga olish zarur. Davolashning yakuniy maqsadi faqatgina virus replikatsiyasini bostirish emas, balki organizm immun tizimi tomonidan patogen ustidan to'g'ri nazorat o'rnatilishiga erishish bo'lishi kerak. Shu sababli, nukleozidlarning asiklik analoglari bilan bir qatorda, immunoterapiya ham zamonaviy terapevtik aralashuvlarning muhim tarkibiy qismi hisoblanadi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Дюдюн А.Д. Общие принципы диагностики и лечения больных герпесвирусной инфекцией (клиническая лекция) // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология 2016; 1-4: 128-155.
2. Казмирук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека //
3. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпесвирусные инфекции у детей Руководство для врачей, // Издательский центр Ульяновского государственного университета, 2017, 281 с.
4. Нагорный А.Е. Этиотропное лечение инфекции, вызванной вирусами группы herpes simplex // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология 2010; 3-4: 212-222.
5. Назарян Р.С., Фоменко Ю.В., Щерблякина Н.А., Колесова Т.А., Голик Н.В., Сухоставец Е.В. Герпесвирусы, часть 2 // Украинский журнал медицины, биологии и спорта, 2021; Том 6, № 2 (30), - С.211-220.

6. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Холина Е.А., Заваденко А.Н., Нестеровский Ю.В. Взаимодействие антиэпилептических препаратов и противовирусных средств для лечения COVID-19: нужна ли коррекция противосудорожной терапии? / «РМЖ». 2020; 9: 13-17.
 7. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н., Щубелко Р.В. Рецидивирующая герпесвирусная инфекция: стратегия противовирусной терапии // Клиническая дерматология и венерология, 2015; 3: 29-36.
 8. Paul Bastard, Jeremy Manry, Jie Chen et al. Herpes simplex encephalitis in a patient with a distinctive form of inherited IFNAR1 deficiency / J Clin Invest. 2021;131(1):e139980.
-

3.2. EPILEPSIYADA FARMOKOREZISTENTLIK VA UNI YENGISH YO‘LLARI

Epilepsiyani davolashning asosiy maqsadi – tutqanoqlarni to‘liq nazorat qilishdan iborat [Вольф П., 2006]. Zamonaviy ma’lumotlarga ko‘ra, o‘z vaqtida belgilangan va to‘g‘ri tanlangan antiepileptik terapiya yordamida bemorlarning 75% remissiyaga erishish mumkin, qolgan bemorlarning aksariyatida esa tutqanoqlar soni va og‘irligini sezilarli darajada kamaytirish hamda hayot sifatini yaxshilash mumkin [Карлов В.А., 2010, Мухин К.Ю. и др va boshqalar., 2014]. Ko‘pgina epilepsiya bilan kasallangan bemorlar yaxshi sog‘liq ko‘rsatkichlariga, yuqori darajadagi ijtimoiy moslashuv va hayot sifatiga ega bo‘lishi mumkin. Muvaffaqiyatli terapiya va barqaror remissiya epilepsiyaning zamonaviy diagnostikasi va davolash tamoyillariga aniq rioya qilish natijasidir [Рудакова И.Г., 2013]. Ushbu qoidalarga rioya qilmaslik ko‘pincha farmakologik dori vositalari tomonidan qo‘zg‘atilgan "farmakorezistentlik" shakllanishiga olib keladi [Зенков Л.Р., 2005] va dastlab yengil kechuvchi epilepsiyaning yanada og‘irroq shakllarga o‘tishiga sabab bo‘ladi [Рудакова И.Г., 2013].

Epilepsiyani davolash strategiyasi nuqtayi nazaridan zamonaviy epileptologiya bir qator tamoyillarni ilgari suradi:

1) Epilepsiya tashxisi qo‘yilganidan so‘ng darhol, kechiktirmasdan davolashni boshlash lozim. Har bir yangi epileptik tutqanoq (ET) hayot va sog‘liq uchun xavf tug‘diradi [O'Donoghue M.F. et al, 1997].

2) Epileptik tutqanoq neyron tarmoqlari va sinapslarning funksional va morfologik qayta qurilishi mexanizmlarini ishga tushiradi yoki qo‘llab-quvvatlaydi [Danzer S.C., 2008], neurotransmitter ta‘minotini o‘zgartiradi, bu esa epileptik tizim shakllanishi va epileptogenez jarayonlarining chuqurlashishi uchun asos yaratadi [Карлов В.А., 2010].

3) Samarali terapiya qanchalik erta yetarlicha qo‘llansa, bemorning tibbiy va ijtimoiy prognozi shunchalik yaxshi bo‘ladi [Schiller Y., 2008].

4) Epilepsiyani boshlang‘ich bosqichida berilgan dastlabki terapiya eng samarali va prognoz nuqtayi nazaridan muhim hisoblanadi [Kwan P., 2001], chunki keyingi terapiya usullari samaradorlik jihatidan kamayib boradi [Brodie M.J. 2005].

5) Epilepsiyada farmakorezistentlikning asosiy prediktorlari terapiya boshlanishidan oldin kechgan tutqanoqlar soni va birinchi davolashga bo‘lgan javobdir [Kwan P., 2000].

Muvaffaqiyatli davolash taktikasining asosi to‘g‘ri diagnostika hisoblanadi: paroksizmal hodisaning epileptik tabiatini, epilepsiya shaklini va tutqanoq turini aniqlash muhimdir. Epilepsiya davolash faqat aniq tashxis qo‘yilgandan so‘ng boshlanishi mumkin [Мухин К.Ю., va boshqalar, 2014]. 1989-yildan boshlab terapiyani boshlash bo‘yicha standart yondashuvlar epilepsiya davolash faqat takroriy tutqanoqlardan so‘ng boshlanishi kerak degan tamoyilga asoslangan edi va bu yondashuv Xalqaro epilepsiyaga qarshi liga (The International League Against Epilepsy, ILAE) tomonidan 1989-yilda e‘lon qilingan epilepsiya ta‘rifiga asoslangan. Ushbu ta‘rifga ko‘ra, epilepsiya MNTning motor, sezgi, vegetativ va kognitiv funksiyalarining buzilishi bilan kechadigan, neyronlarning spontanik

gipersinxron faolligi natijasida yuzaga keladigan takroriy qo'zg'atilmagan tabiatli tutqanoqlar mavjud bo'lganda tashxis qilinadi. Epilepsiyani tashxislashda takroriylik va tutqanoqlarning qo'zg'atilmagan tabiati asosiy belgilovchi omillardir.

Bunda har qanday tutqanoqlar, jumladan, ketma-ket yoki status tutqanoqlari 24 soat ichida sodir bo'lsa, yagona hodisa sifatida baholanishi kerak [ILAE, 1989, ILAE, 2010]. Epilepsiyani davolash bo'yicha zamonaviy strategik yondashuvlar, ya'ni iloji boricha erta terapiyani boshlash tamoyili, epilepsiya ta'rifining yanada qat'iyroq talqin qilinishiga asos bo'ldi. Endilikda epilepsiya «neyrobiologik, kognitiv va ijtimoiy oqibatlariga ega bo'lgan tutqanoqlarni keltirib chiqarishga doimiy moyillik» sifatida belgilanmoqda (ILAE, 2001) [Engel J.Jr., 2001]. Ushbu yondashuv epilepsiya tashxisini faqat takroriy tutqanoqlar bilan cheklamay, balki tutqanoqlarga moyilligi bor (yuqori xavf omillariga ega) bemorlarga allaqachon birinchi epileptik tutqanoqdan keyin ham qo'yish imkonini beradi [Fisher R.S. va boshqalar, 2005].

Tutqanoqlarning qaytalanish xavf omillari qatoriga quyidagilar kiradi: irsiy anamnez, bosh miya organik shikastlanishining belgilari (nevrologik va/yoki psixorganik simptomatika), neyrovizualizatsiya natijasida aniqlangan tuzilmaviy nuqson, elektroensefalografiyada (EEG) epileptiform faollik mavjudligi. Xavf omillarining yig'ilishi birinchi epileptik tutqanoqdan keyin uning qaytalanish ehtimolini oshiradi. Masalan, agar bitta xavf omili mavjud bo'lsa, epileptik tutqanoqning qaytalanish xavfi o'rtacha darajada baholanadi, agar ikkita yoki undan ortiq omil kombinatsiyasi mavjud bo'lsa, bu xavf yuqori deb hisoblanadi. Agar bemor o'rtacha yoki yuqori xavf guruhiga kirs va davolanishni boshlashni xohlasa, terapiya allaqachon birinchi tutqanoqdan keyin kechiktirilmasdan boshlanishi lozim [Kim L.G. va boshqalar, 2006].

Tutqanoqlarning o'z-o'zidan kelib chiqish xususiyati 2001-yilda epilepsiyaning yangi ta'rif loyihasidan chiqarib tashlangan. Shu bilan birga, epileptik sindromlarni tizimlashtirishda "epilepsiya" atamasini ishlatish majburiy bo'lmagan tutqanoq turlari bo'limi paydo bo'ldi [Engel J.Jr., 2001]. Ushbu bo'limga quyidagi shakllar kiritilgan:

- Yangi tug'ilgan chaqaloqlarning xavfsiz tutqanoqlari
- Febril tutqanoqlar
- Reflektor tutqanoqlar
- Alkogolni to'xtatish bilan bog'liq tutqanoqlar
- Dori vositalari yoki boshqa kimyoviy agentlar bilan chaqirilgan tutqanoqlar
- Bosh miya jarohati (BMJ) yoki insultdan so'ng darhol yoki erta davrda paydo bo'ladigan tutqanoqlar
- Yakka tutqanoqlar yoki tutqanoqlarning oz miqdordagi seriyasi
- Kamdan-kam takrorlanadigan tutqanoqlar (oligoepilepsiya).

Ko'rsatilgan tutqanoqlar uchun antiepileptik terapiya tayinlanishi talab etilmaydi. 2010-yilda Xalqaro epilepsiyaga qarshi liga (XEQ) bu yo'nalishni rivojlantirib, "o'tkir simptomatik tutqanoqlar" (O'ST) tushunchasini kiritdi. O'ST ning asosiy ta'rifi – ularning paydo bo'lishining o'tkir tarkibiy (BMJ, insult, neyroinfeksiya, anoksik ensefalopatiya, bosh miyaga qilingan jarrohlik

amaliyotidan keyin) yoki funksional (toksik, metabolik) nerv tizimi zararlanishi bilan yaqin vaqt va neyrobiologik bog'liqligidir [ILAE, 2010]. O`ST uchun vaqt chegaralari belgilanib, o`rtacha hisobda MNTning o`tkir zararlanishidan keyin 1 hafta ichida kuzatiladi. Klinik va elektrofiziologik jihatdan epilepsiyaga o`xshashligiga qaramay, O`ST patogenezi va davolash taktikasi bo'yicha asosiy farqlarga ega bo'lib, doimiy antiepileptik terapiya talab qilinmaydi [ILAE, 2010]. Paroksizmal hodisaning epileptik tabiatini, epilepsiyaning shaklini va tutqanoq turini aniqlagandan so'ng, antiepileptik terapiyani boshlash zarurligini va agar zarur bo'lsa, optimal natijaga erishish uchun qaysi antiepileptik preparatni (AEP) tanlash kerakligini hal qilish lozim.

Epilepsiya tashxisi qo'yilgan kattalar bemorlarda davolash zarurati to'g'risida qaror qabul qilishda, AEPni buyurish masalasini ehtiyotkorlik bilan hal qilish talab qilinadigan maxsus holatlar mavjudligini hisobga olish kerak. Bunday holatlarga oligoepilepsiya, ba'zi stimulsensitiv tutqanoqlar shakllari va O`ST kiradi [Карлов B.A. 2010]. Oligoepilepsiya juda kam uchraydigan (yiliga 1 martadan kam) tutqanoqlar bilan namoyon bo'ladigan kasallik bo'lib, ayniqsa, uyqu vaqtida kuzatiladigan tutqanoqlar bilan xarakterlanib, ushbu turda kechuvchi tutqanoq inson faoliyatiga ta'sir qilmasa va shikastlanish xavfini oshirmasa, epileptik xurujlarning rivojlanish xavfini kamaytiradigan ratsional rejimga rioya qilish tavsiyalari bilan cheklanish mumkin. Bunday yondashuvning asosiy sababi – uzoq muddat davomida potentsial xavfli AEP qabul qilishning alternativasi sifatida tutqanoq paytida shikastlanish xavfining minimal darajada bo'lishi va ushbu dorilarning samaradorligini nazorat qilish qiyinligi hisoblanadi [Карлов B.A. 2010]. Stimulsensitiv epileptik tutqanoqlar faqat tashqi omillar tomonidan qo'zg'atiladigan bo'lsa (fotosezuvchan, audiogen, musiqagen va boshqalar), AEP buyurilmasligi mumkin. Antiepileptik terapiya faqat reflektor va spontan tutqanoqlar kombinatsiyasida tavsiya etiladi [Gastaut H., 1989].

AEPni tanlash uning samaradorlik spektri, spetsifik xususiyatlari va tutqanoqlarni og'irlashtirish potentsialiga muvofiq differensial ravishda amalga oshiriladi (3.7-jadval). Shuni hisobga olish kerakki, AEP tanlashda faqat turli tutqanoq turlariga nisbatan uning samaradorligi emas, balki sindromologik diagnostikaning chuqur tahliliga asoslangan holda tanlangan preparat optimal natijaga erishish uchun muhim ahamiyat kasb etadi [Карлов B.A. 2010, Мухин K.Ю. va boshqalar, 2014]. Boshlang'ich terapiya buyurishda ushbu AEPning monoterapiya shaklida qo'llanish imkoniyati hisobga olinishi lozim. Monoterapiya epilepsiya davolashning asosiy tamoyillaridan biri bo'lib, bu yondashuv nojo'ya ta'sirlar va dori vositalari o'zaro ta'sirining cheklanishini ta'minlaydi. AEP tanlash bo'yicha tegishli tavsiyalar XEQL tomonidan turli AEPlarning samaradorligi va ularning muhosasiyaga bardoshlilik bo'yicha o'tkazilgan barcha tadqiqotlar tahliliga asoslanib ishlab chiqilgan [Glauser T., et al, 2006, Glauser T., et al, 2013] va 3.8-jadvalda taqdim etilgan.

Kattalarda turli turdagi tutqanoqlarda antiepileptik preparatlarning samaradorligi [5]

Antiepileptik preparatlar	Tutqanoq turlari			
	Absanslar	Mioklonus	Birinchi darajali generalizatsiyalangan	Fokal va ikkilamchi generalizatsiyalangan
Valproatlar	++*	++*	++*	+
Karbamazepin	-	-	+	++
Okskarbazepin	-	-	+	++
Suksinimidlar	++*	+	-	-
Lamotridjin	+	-	+	+
Topiramat	+	+	++	++
Levetirasetam	+	+	++	++
Lakosamid	-	-	+	++
Zonisamid	0	++	=	++
Fenitoin	0	-	+	++
Benzodiazepinlar	+	++	-	
Fenobarbital	0	0	++	+
Izoh: + - samarali; ++ - yuqori samaradorlik (tutqanoqlar chastotasining sezilarli darajada kamayishi); *- spetsifiklik; 0 – ta'siri yo'q yoki minimal; - - preparat qo'llashga qarshi ko'rsatma.				

Epilepsiya tashxisi birinchi marta qo'yilgan yoki ilgari davolanmagan bemorlarda boshlang'ich AEP tanlashda faqat AEPlarning samaradorligi va bardoshlilikiga oid tadqiqot natijalari emas, balki muayyan preparat va bemorga tegishli bo'lgan ko'plab omillar ham hisobga olinishi kerak (3-jadval) [Glauser T., et al, 2013]. Epilepsiyani oqilona davolash uzoq yillar yoki umrbod potensial toksik dori vositalarini qabul qilishni o'z ichiga oladi, bu esa nojo'ya ta'sirlarni oldindan bashorat qilish, davolash boshlangan paytdan ularni hisobga olish va butun terapiya davomida nazorat qilishni talab qiladi.

Epilepsiyani boshlang'ich davolash taktikasi umumiy tamoyillarga asoslanib, uning asosiy maqsadi maksimal samaraga (tutqanoq remissiyasiga) va optimal hayot sifatiga erishish hamda erishilgan natijani saqlab qolishni o'z ichiga oladi. Amaliy nuqtai nazardan, AEP tanlangandan keyingi bosqichga uning optimal plazma konsentratsiyasini (PK) yaratish va uni doimiy darajada ushlab turish kiradi. Shuni yodda tutish kerakki, AEPning samaradorligi individual va dozaga bog'liq ko'rsatkichdir. AEPning individual optimal dozasini tanlashda ushbu preparatni qo'llash bo'yicha tavsiyalarga muvofiq titrlash tamoyiliga rioya qilish kerak (4-jadval).

Jadval 3.8

Kattalarda tutqanoq turiga qarab antiepileptik preparatlarni tanlash

Parametr	Monoterapiya uchun AEP	Qo'shimcha terapiya uchun AEP	Aggravatsiya potensialiga ega (taqiqlangan) AEP
Parsial tutqanoqlar, ikkilamchi generalizatsiyalangan tutqanoqlar	Karbamazepin Okskarbazepin Valproatlar Topiramat Zonisamid Levetirastam Lamotridjin	Monoterapiya uchun barcha AEP Gabapentin Lakozamid Pregabalin Fenobarbital Fenitoin Perampanel	Karbamazepin Okskarbazepin (EEGda BSF aniqlanganda) Lamotridjin (lokal miokloniyada)
Birlamchi generalizatsiyalangan tutqanoqlar (tonik, atonik, tonikoklonik), absanslar, mioklonus	Valproatlar Topiramat Levetirastam Etosuksimid (BAE uchun) Lamotridjin (mioklonusdan tashqari) Zonisamid (absanslardan tashqari)	Monoterapiya uchun barcha AEP Klonazepam (absans va mioklonus uchun)	Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin Lamotridjin (mioklonusda)
Примечание: BAE – bolalik absans epilepsiyasi; BSF – ikkilamchi bilateryal sinxronizatsiya fenomeni			

Titrlash optimal samarali dozani tanlash va dozaga bog'liq nojo'ya ta'sirlar xavfini sezilarli darajada kamaytirish imkonini beradi. Dozani oshirish klinik samaraga erishilgunga qadar yoki nojo'ya ta'sirlar paydo bo'lgunga qadar amalga oshiriladi. Dozaning yetarli mezonlariga klinik samaradorlikka yetish va AEPning optimal bardoshlilik hisoblanib, bu bemorning kundalik qaydlaridan baholanadi. Bu jarayonda qondagi PK monitoringi yordamchi ahamiyatga ega.

Davolashning uzoq muddatli samaradorligi terapevtik AEPning PKdagi barqarorligi bilan ta'minlanib, bir qator shartlarga rioya qilishni talab etadi:

-AEP belgilangan dozalash tartibiga qat'iy rioya qilish kerak. Optimal tanlangan AEP uzluksiz va doimiy ravishda samaradorlik va bardoshlilik nazorati ostida qo'llanilishi lozim.

-Faol moddaning sekin chiqarilishi bilan ajralib turadigan AEP shakllariga (valproatlar va karbamazepinning retard shakllari) yoki chiziqli farmakokinetikaga ega yangi avlod AEPlarga afzallik berish kerak.

sJadval 3.9

Yangi tashxis qo'yilgan yoki davolanmagan epilepsiya bilan kasallangan bemorlar uchun muayyan AEPning mosligiga ta'sir etuvchi o'zgaruvchan parametrlar [20]

AEP bilan bog'liq o'zgaruvchan parametrlar	Bemor bilan bog'liq o'zgaruvchan parametrlar	Milliy xususiyatlar bilan bog'liq o'zgaruvchan parametrlar
Tutqanoq turi yoki epilepsiya shakli O'ziga xoslik, samaradorlik/bardoshlilik Nojo'ya ta'sirlarning potentsiali Idiosinkrazik reaksiyalar Surunkali toksiklik Teratogenlik Kanserogenlik Farmakokinetika O'zaro ta'sir potentsiali Dori shakllari	Genetik xususiyat, Kelib chiqishi Jinsi Yoshi Hamroh terapiya Hamroh kasalliklar Sug'urta qoplamasi Moliyaviy imkoniyatlar Dorilarni (tabletk) yuta olish qobiliyati	AEPning mavjudligi AEP narxi

Jadval 3.10

Kattalarda asosiy AEPlarning o'rtacha terapevtik dozalari va titrlash xususiyatlari (preparat qo'llash bo'yicha yo'riqnomaga muvofiq)

AEP	Titrlash uchun optimal doza (mg/kun)	Titrlash oralig'i (kun)	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik doza (mg)	Titrlash davomiyligi (hafta)
Valproatlar	250	5-5	1000-2000	4-8
Karbamazepin	100	7	800-1200	8-12
Lamotridjin	25	7-14	200-400	8-16
Levetirasetam	500	7	1000-2000	2-4
Lakosamid	100	7	300-400	3-4
Topiramat	25	7	200-400	8-16
Okskarbazepin	300	7	900-1500	3-5
Zonisamid	50	7-10	300	5-6
Perampanel	2	7-10	8-12	4-6

– AEPlarning farmakokinetik o‘zaro ta’sirini istisno qilish (agar ular politerapiya rejimida qabul qilinsa) [Федин А.И., 2010] va boshqa guruhlariga mansub preparatlar bilan o‘zaro ta’sirini oldini olish (komorbid kasalliklarni davolashda) [French J.A., 2000];

– tibbiy ko‘rsatmalarsiz bir AEPdan boshqasiga o‘tishdan, jumladan, sinonimik almashtirishlardan saqlanish.

Bundan tashqari, terapiyaning barqaror samaradorligi qator omillarga bog‘liq bo‘lib, ularga alohida e’tibor berish lozim:

1. Subklinik nojo‘ya ta’sirlari (gepatotoksiklik, gematotoksiklik) bo‘lishi mumkin bo‘lgan AEP uchun davolash jarayonida klinik va biokimyoviy qon tahlillari muntazam nazorat qilinishi kerak. Bu, ayniqsa, jigar transaminazalarining faolligiga ta’sir qiluvchi PEPlarga tegishli: ingibitorlar (valproatlar) va induktorlar (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) [French J.A., et al., 2004].

2. Boshlang‘ich monoterapiya yetarlicha samarali bo‘lmasa yoki yomon qabul qilinsa, vaziyatga qarab turli xil yondashuvlar qo‘llanilishi mumkin [Faught E., 2007]:

– agar davo yaxshi qabul qilinayotgan bo‘lsa, lekin tutqanoqlar nazorat qilinmasa, AEP dozasini oshirish lozim;

– agar maksimal dozaga yetkazilgan bo‘lsa-yu, lekin natija ijobiy bo‘lmasa, ikkinchi AEP qo‘shish tavsiya etiladi, agar kombinatsiya samarali bo‘lsa, birinchi AEP dozasi kamaytirilib, to‘liq bekor qilinishi lozim;

– agar qabul qilish davomida qabul qilishga to‘sqinlik qiluvchi nojo‘ya ta’sirlar paydo bo‘lsa, ushbu epilepsiya turi uchun birinchi guruh boshqa PEPga tezkor o‘tish talab etiladi;

– agar idiosinkrazik reaksiyalar yuzaga kelsa, darhol birinchi guruh boshqa PEPga o‘tish kerak.

3. Politerapiya rejimiga o‘tish faqat monoterapiyaning muvaffaqiyatsizligi aniqlangandan keyin, qat’iy ko‘rsatmalar asosida amalga oshiriladi. Politerapiya taktikasi hech qachon epilepsiyaning boshlang‘ich davosi sifatida qo‘llanmasligi kerak [Карлов В.А., 2010].

4. Tutqanoqlarga turtki bo‘lishi mumkin bo‘lgan omillardan qochish lozim. Eng keng tarqalgan provokatsion omillar orasida quyidagilar mavjud: uyqusizlik, psixosotsial stresslar, haddan tashqari qizib ketish va gipertermiya, quyosh nurlari ta’sirida uzoq vaqt qolish, psixostimulyator ta’sirga ega bo‘lgan mahsulotlarni haddan tashqari iste’mol qilish (qora choy, qahva, energetik ichimliklari), spirtli ichimliklar, chekish, reflektor tutqanoqlarga sabab bo‘luvchi maxsus omillar, vaqt zonalarini o‘zgartirish bilan bog‘liq aviaqatnovlar va boshqalar.

Xavf omillarining alohida toifasiga epileptogen ta’sir ko‘rsatishi mumkin bo‘lgan dorilarni qabul qilish kirib, bunga quyidagi preparatlarni o‘z ichiga oladi antigistamin dorilar, neyroleptiklar, dopamin antagonistlari va agonistlari, nosteroid yallig‘lanishga qarshi dorilar, mahalliy anesteziyalar, simpatomimetiklar, nootrop dorilar (piracetam, ginkgo ekstrakti va boshqalar), virusga qarshi preparatlar va sitostatiklar, antibiotiklar (yuqori dozalardagi penisillin, ftorxinolonlar), teofillin va

uning hosilalari, piperazin adipat, estrogenlar, narkoz uchun ketamin. Ushbu dorilarni qo'llashning maqsadga muvofiqligi tutqanoqlarni qo'zg'atish ehtimoli va ular keltirishi mumkin bo'lgan potensial foyda o'rtasidagi muvozanatli tahlil asosida belgilanadi [Рудакова И.Г. va boshqalar, 2013].

Xulosa. Faqat tutqanoqlarning remissiyasi "epilepsiya" tashxisi qo'yilgan kishiga to'laqonli ijtimoiy hayot kechirish, sog'lom insonlardan farq qilmaslik imkonini beradi. Epileptik tutqanoqlarning mavjudligi muqarrar ravishda qator jiddiy tibbiy, ijtimoiy va psixologik oqibatlarga olib keladi [O'Donoghue M.F., 1997]. Bularga quyidagilar kiradi: og'ir jarohatlar va to'satdan o'lim xavfining ortishi; uzoq muddatli, ba'zan butun umr davom etadigan PEP qabul qilish zarurati; ish bilan ta'minlanish, daromad topish imkoniyatidagi muammolar; ijtimoiy maqomning pasayishi; oila qurish va farzand ko'rishdagi qiyinchiliklar; umumiy hayot sifatining pasayishi [Nilsson L. et al., 1999]. Har bir keyingi terapiya almashtirilishi uzoq muddatli prognozni yomonlashtiradi. Kasallikning boshidanoq ratsional terapiya tamoyillariga qat'iy rioya qilish epilepsiya bilan kasallangan katta yoshli bemorlarning mutloq ko'pchiligida barqaror remissiyaga erishish ehtimolini sezilarli darajada oshiradi [Brodie M.J., 2005].

Epilepsiyaning farmakorezistentlik rivojlanish sabablarini o'rganish zamonaviy epileptologiyaning dolzarb vazifalaridan biri hisoblanadi. Nazorat qilinmaydigan epileptik tutqanoqlar jiddiy tibbiy muammo bo'lib, ushbu toifadagi bemorlarda kasallikning og'irlashuvi, nogironlik va o'lim darajasining oshishi kuzatiladi (refrakter epilepsiyaga chalingan bemorlarda bu ko'rsatkichlar 4-7 barobar yuqori) [Народова Е.А. va boshqalar, 2018]. Farmakorezistentlik muammosini o'rganish bugungi kunda epileptologiyada dolzarb masalalardan biri bo'lib qolmoqda.

Epilepsiyaga chalingan bemorlarga AEP buyurishning maqsadi ularni epileptik tutqanoqlardan xalos qilishdir. Epilepsiya bilan kasallangan bemorlarga birinchi qator AEP buyurilishi 40-50% bemorlarda tutqanoqlarni nazorat qilishga olib kelishi mumkin. Bu, bemorga aniq tashxis qo'yilgan holda, mos keluvchi AEPning adekvat terapevtik dozalarda buyurilishi natijasida erishiladi [Айвазян С.О. va boshqalar, 2016]. Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra, AEPni monoterapiyada yoki kombinatsiyada qo'llash 70% hollarda muvaffaqiyatli nazoratga olib keladi, ayrim hollarda esa epilepsiyaning butunlay davolanishiga sabab bo'ladi. Ammo taxminan 30% bemorlar farmakorezistent bo'lib qoladi [Айвазян С.О. va boshqalar, 2016, Бурд С.Г. va boshqalar, 2016, Narayanan J, et al, 2016, Sun Y, et al, 2016, Tang F, et al, 2017].

Epilepsiyaning davolashda nisbiy (yoki shartli) va mutlaq rezistentlik mavjud [Айвазян С.О. va boshqalar, 2016].

Epileptologlar orasida nisbiy (yoki shartli) rezistentlik atamasi sifatida, ushbu epilepsiya shakli uchun birinchi qatorga mansub ikki yoki uchta preparatning monoterapiya yoki politerapiya shaklida, maksimal bardoshli dozalarda qo'llanganida samarasiz bo'lishi qabul qilingan.

Mutlaq rezistentlik esa, har qanday dori vositalarining kombinatsiyalarining maksimal bardoshli dozalarda qo'llanganda va plazma konsentratsiyasi tadqiqotlari bilan tasdiqlangan holda, natija bermagan holatlar hisoblanadi.

Nisbiy rezistentlik odatda quyidagi omillar bilan bog'liq:

- epilepsiyaning noto'g'ri tashxislanishi;
- noto'g'ri dori tanlovi;
- kuchli nojo'ya ta'sirlar;
- noto'g'ri dozani belgilash;
- davolanish rejimining muntazam ravishda buzilishi.

Tibbiy yordam sifatini yaxshilash, shuningdek, klinik tadqiqotlarni o'tkazish masalalarida ko'mak berish maqsadida Xalqaro Epilepsiyaga Qarshi Liga (ILAE, 2009) tomonidan Task Force qabul qilindi. Uning maqsadi farmakorezistent epilepsiyaning yagona ta'rifini shakllantirish edi. Unga ko'ra, farmakorezistent epilepsiya ikki xil ta'sir mexanizmiga ega, to'g'ri tanlangan va yaxshi qabul qilinadigan AEP (monoterapiya yoki kombinatsiyada, maksimal bardoshli dozalarda) bilan davolashga qaramay, tutqanoqlarning davom etishi bilan tavsiflanadi [Айвазян С.О. va boshqalar, 2016, Бурд С. Г. va boshqalar, 2016].

ILAE tavsiyalariga muvofiq, agar AEP bilan davolash natijasida tutqanoqlar orasidagi interval davolashdan oldingi holatga nisbatan kamida uch baravar ortgan bo'lsa yoki tutqanoqlar 12 oydan ortiq vaqt davomida kuzatilmagan bo'lsa, ushbu davolash usuli samarali deb hisoblanadi [Айвазян С.О. va boshqalar, 2016].

Farmakorezistentlikning sabablari va mexanizmlari

Epilepsiyaning farmakorezistentligi kelib chiqish sabablariga ko'ra ikkita guruhga bo'linadi: subyektiv va obyektiv omillar.

Ba'zi tipik terapevtik xatolar mavjud bo'lib, ularni oldini olish mumkin:

1. Tutqanoq turini noto'g'ri baholash.
2. Bemorning epileptik bo'lmagan tutqanoqlari mavjud bo'lishi yoki ularning epileptik tutqanoqlar bilan kombinatsiyasi.
3. Optimal dozalarda monoterapiyani qo'llash o'rniga bir nechta dori vositalarining kombinatsiyasi.
4. Davolashni ikkinchi darajali yoki "yangi" dorilar bilan boshlash.
5. Klinik ma'lumotlarni hisobga olmasdan instrumental tadqiqot natijalarini ortiqcha baholash.
6. Klinik ta'sir kuzatilmaganda yuqori dozalarda AEP bilan davolash sxemasini davom ettirish.
7. AEPni past dozalarda qo'llash.
8. Epileptik tutqanoqlar mavjud bo'lmagan hollarda epilepsiyaning "oldini olish" maqsadida AEP ni buyurish.
9. Epileptogenezni faollashtiruvchi dorilarni qo'llash.
10. Remissiyaga erishilgandan so'ng AEP ni asossiz ravishda tez bekor qilish.
11. Epilepsiyaning etiologiyasini yetarlicha o'rganmaslik.

Farmakorezistentlikning subyektiv sabablari odatda bemorning o'zi bilan bog'liq bo'lib (dori qabul qilish rejimiga rioya qilmaslik, ruhiy kasalliklar, ijtimoiy-iqtisodiy muammolar va boshqalar) yoki shifokorning malakasi yetarli emasligi

va/yoki bemorni to'g'ri tashxislash uchun zarur imkoniyatlarning yo'qligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Subyektiv sabablar tufayli nisbiy rezistentlik shakllanib, noto'g'ri tanlangan AEP, dori vositalarini noto'g'ri qabul qilish, o'zbilarmonlik bilan dorini to'xtatish, profilaktik rejimga rioya qilmaslik va salbiy omillarning ta'siri natijasidir. Shuni yodda tutish kerakki, nazorat qilinmagan epileptik tutqanoqlar oxir-oqibat mutlaq farmakorezistentlikning rivojlanishiga olib kelishi mumkin [Tang F, et al 2017].

Dori vositalariga rezistentlikning mumkin bo'lgan mexanizmlari

Epilepsiyaning o'zi bilan bog'liq bo'lgan omillar:

Kasallik etiologiyasi

Epileptik sindromlar

Kasallikning kechishi (progressiyasi)

Miya tuzilmalarining shikastlanishi va neyron tarmoqlardagi mikrostruktura O'zgarishlari

Dori vositalarining "nishon" tuzilmalarga ta'sir qilish qobiliyatining buzilishi
Miyaning dori vositalariga bo'lgan reaktivligining o'zgarishi (uptake).

AEP bilan bog'liq omillar:

Dori vositalarining noeffektiv ta'sir mexanizmi (tor terapevtik diapazonga ega bo'lgan AEPlardan foydalanish)

AEPning xavfsizlik darajasining pastligi (bu miya to'qimalarida yetarli dori konsentratsiyasiga erishishga to'sqinlik qiladi)

Uzoq muddatli (surunkali) davolash natijasida samaradorlikning pasayishi (tolerantlik).

Farmakogenetik mexanizmlar:

AEPning farmakokinetikasi va farmakodinamikasiga ta'sir qiluvchi genetik polimorfizm.

Amaliy faoliyatda shifokor dori-darmon rezistentligining orttirilgan va genetik jihatdan aniqlangan shakllarini farqlashi kerak.

Rezistentlik faqat bitta mexanizm orqali yuzaga keladi deb o'ylash noto'g'ri, chunki bu ko'pincha ko'p omilli jarayondir. Aksariyat mualliflar dori rezistentligini ikki xil AEP bilan davolash natijasiz tugaganidan keyin aniqlaydilar, biroq bemorlarning taxminan 17%, hatto ilgari ikki yoki beshta AEP bilan muvaffaqiyatsiz davolash o'tkazilgan bo'lsa ham, terapevtik davolanishga ijobiy javob beradi [Баурья Л. В. 2016, Tang F, et al 2017].

Epilepsiyaning davolash. Avvalo, to'g'ri tashxis qo'yish zarur, chunki AEP qabul qilayotgan bemorlarning 20% aslida noepileptik tutqanoqlar kuzatiladi. Shu sababli, klinik, elektroensefalografik va neyrovizualizatsion usullaridan foydalangan holda batafsil tekshiruv o'tkazish lozim. Agar tutqanoqlarning epileptik xarakteri tasdiqlansa, ularning etiologik asosini aniqlash muhimdir (o'smalar, ensefalit, genetik kasalliklar, metabolik patologiyalar) va shu asosda differensial patogenetik davolashni amalga oshirish kerak [Айвазян С.О. va boshqalar, 2016].

Agar bemorda rezistent epilepsiya rezidual miya patologiyasi fonida rivojlangan bo'lsa, kasallik shakli aniq belgilanishi, AEP ning mos dozalari va rejimi

tanlanishi hamda rezidual miya patologiyasiga muvofiq davolash choralari ko‘rilishi zarur [Бурд С. Г. va boshqalar, 2016 Narayanan J, et al, 2016].

Dori-darmonlarga chidamlilikda davolash va diagnostika algoritmi

1. Epilepsiya tashxisini aniq belgilash.
2. Agar tutqanoqlarning epileptik xarakteri tasdiqlansa, mavjud serebral patologiya ehtimolini o‘rganish va uning davolash imkoniyatlarini baholash.
3. Epilepsiya shakli va tutqanoq turini aniqlash hamda mos keluvchi AEPni buyurish.
4. Agar to‘g‘ri tanlangan preparat nojo‘ya ta’sirlar yoki yetarlicha samaralik ko‘rsatmasa – boshqa AEP ga o‘tish.
5. Monoterapiyaga rezistentlikning mavjudligi AEP kombinatsiyasidan foydalanish va “yangi” preparatlar qo‘llash uchun asos bo‘ladi.
6. Qo‘shimcha davolash choralari belgilash.
7. Dori-darmonsiz muolajalar, neyrotransplantatsiya va jarrohlik usullarini qo‘llash imkoniyatini ko‘rib chiqish.

ILAE ko‘rsatmalariga ko‘ra, monoterapiya ikki AEP (biterapiya) ishlatishga nisbatan ba’zi afzalliklarga ega. Ushbu ustunlikning asosi monoterapiya paytida nojo‘ya ta’sirlar xavfining kamroq bo‘lishi va shunga mos ravishda dori vositalari o‘zaro ta’sirining kamayishi hisoblanadi [Айвазян С.О. va boshqalar, 2016, Gil–Nagel A., 2009].

Davolash monoterapiyadan boshlanishi kerak. Agar monoterapiya samarasiz bo‘lsa, ikkinchi preparat qo‘shiladi, uning dozasini asta-sekin oshirib boriladi, lekin birinchi preparat dozasini kamaytirmaslik tavsiya etiladi. Biterapiyaning samaradorligi va muhosihiyiligini tanqidiy baholash zarur. Shundan so‘ng, ikki AEP dan foydalanishni davom ettirish maqsadga muvofiqmi yoki yo‘qligini ko‘rib chiqish kerak. Agar iloji bo‘lsa, monoterapiyaga o‘tish tavsiya etiladi, ya’ni, ikkinchi AEP ning o‘rtacha terapevtik dozasiga erishgandan so‘ng, birinchi preparat asta-sekin bekor qilinadi. Bunda dori vositalarining muhosihiyiligi, ularning nojo‘ya ta’sir spektri, klinik belgilari va, ehtimol, bemorning o‘z xohish-istaklari hisobga olinishi lozim [Айвазян С.О. va boshqalar, 2016, Gil–Nagel A., 2009].

Terapiyani tanlashga ta’sir qiluvchi omillar quyida keltirilgan.

1. Birinchi AEP samaradorligi. Agar birinchi AEP umuman samara bermasa, uni bekor qilish kerak. Agar qisman samaradorlik kuzatilsa (tutqanoqlar nazoratining yaxshilanishi, ularning ifodalanish darajasining pasayishi), tutqanoqlar to‘liq nazorat ostida bo‘lsa va preparat yaxshi muhosihiylikka ega bo‘lsa, biterapiyani davom ettirish mumkin.
2. Nojo‘ya ta’sirlar. Agar ikkinchi AEP qo‘shilgandan so‘ng yangi nojo‘ya ta’sirlar paydo bo‘lsa, birinchi AEP dozasini kamaytirish yoki uni asta-sekin bekor qilish maqsadga muvofiq bo‘lishi mumkin.
3. Tutqanoq chastotasiga ta’siri. AEP bekor qilingandan so‘ng, tutqanoqlar tezlashishi (qaytishi) xavfi har doim mavjud. Agar tutqanoqlar to‘liq nazorat ostida bo‘lsa va muhim nojo‘ya ta’sirlar kuzatilmasa, biterapiyani davom ettirish yoki birinchi preparatni bekor qilish masalasi bemor bilan muhokama

qilinishi kerak. Bunda uning ish faoliyati, kelgusi rejalari va psixosotsial muammolari hisobga olinishi lozim.

4. Homiladorlik. Bir nechta AEP tayinlanishi teratogen ta'sirlar xavfini sezilarli darajada oshiradi. Homiladorlikni rejalashtirish masalalarini barcha reproduktiv yoshdagi bemorlar bilan oldindan muhokama qilish lozim.

5. Yoshi. Kognitiv funksiyalarni pasayishining AEPning nojo'ya ta'siri sifatida xavfi bolalar va qariyalar orasida yuqori, shuning uchun bu yosh guruhlarida birinchi guruh AEPni ishlatish afzalroq.

6. Agar bir nechta farmakologik vositalar qo'shimcha somatik patologiyani davolash uchun tayinlansa, dori-darmonlar o'zaro ta'sir qilish xavfi yuqori bo'lganligi sababli birinchi guruh PEPni qo'llash lozim.

Monoterapiya va biterapiya uchun kombinatsiyada qo'llash maqsadida farmakologik preparatlar [Gil-Nagel A., 2009] 3.11-jadvalda keltirilgan.

Jadval 3.11

**Birinchi AEP samarasiz bo'lgan taqdirda, ikkinchi AEPni tayinlash
(A.Gil-Nagel, 2009)**

Fokal epilepsiya	
Eng ko'p qo'llaniladigan birinchi preparat	Muqobil ikkinchi preparat
Karbamazepin/Okkskarbazepin	Levetirasetam
Lamotridjin	Levetirasetam, Karbamazepin, Valproatlar
Levetirasetam	Karbamazepin, Lamotridjin
Valproatlar	Lamotridjin, Levetirasetam
Topiramat	Lamotridjin, Karbamazepin/Okkskarbazepin
Gabapentin (keksalarda)	Lamotridjin, Karbamazepin
Generalizatsiyalangan epilepsiya	
Eng ko'p qo'llaniladigan birinchi preparat	Muqobil ikkinchi preparat
Valproatlar	Levetirasetam, Lamotridjin
Lamotridjin	Levetirasetam, Valproatlar
Levetirasetam	Valproatlar, Lamotridjin
Topiramat	Lamotridjin, Levetirasetam

Izoh: Birinchi preparat ikkinchisi bilan birgalikda qo'llanilishi mumkin va ushbu kombinatsiya biterapiyada ishlatiladi. Agar ikkinchi preparatga o'tib, monoterapiya davom ettirilsa, birinchi preparat asta-sekin dozani kamaytirish orqali bekor qilinadi. Jadvalda keltirilgan barcha dorilar monoterapiyada qo'llaniladi.

Hozirgi vaqtda taxminan 30 ta turli AEP mavjud bo'lib, ular antiepileptik faollik spektri va nojo'ya ta'sirlari bilan farqlanadi. AEP spektridan eng afzal ko'riladiganlari keng klinik samaradorlik spektriga ega bo'lgan va bemorlar tomonidan yaxshi qabul qilinadigan zamonaviy preparatlar sanaladi (valproatlar, topiramat). Uzoq ta'sir qiluvchi preparatlarni qo'llash tavsiya etilib, ularni bemorlar

kuniga 2 marta qabul qilishi mumkin (Konvuleksretard, Depakin-xrono, Finlepsin-retard, Tegretol CR). Asosiy AEPlarga valproatlar (Depakin, Konvuleks, Konvulsafin) va karbamazepin (Finlepsin, Tegretol, Trileptal) kiradi. Bolalarda qo'shimcha terapiya sifatida quyidagi AEP qo'llaniladi: suksinimidlar (Suksilep), benzodiazepinlar (Klonazepam, Klobazam) va lamotridjin (Lamiktral). Zamonaviy AEP (Topiramat, Levetirasetam, Okskarbazepin) monoterapiya yoki asosiy AEP bilan kombinatsiyalangan holda qo'llash tavsiya etiladi. "Eskirgan" AEPlarga barbituratlar (Fenobarbital, Geksamidin, Benzonal) va gidantoinlar (Difenin, Fenitoin) kirib, ularning jiddiy nojo'ya ta'sirlari mavjud bo'lib va bu ularning so'nggi yillarda kamroq qo'llanishiga sabab bo'lgan [G'afurov B.G., 2013, Gil-Nagel A., 2009, Kanner et al., 2018, Qian L, et al., 2017, Sun Y, et al., 2016].

Ba'zi AEPlar ma'lum epilepsiya shakllarida qo'llanilmaydi:

- Karbamazepin rolandik epilepsiyada tutqaniqlarni kuchaytiradi, absans va mioklonik epilepsiyalarda tavsiya etilmaydi.

- Fenitoin generalizatsiyalangan epilepsiyalarda qo'llanilmaydi, absans va mioklonik epilepsiyada holatni yomonlashtirishi mumkin.

- Etosuksimid idiopatik generalizatsiyalangan epilepsiyaning kechishini murakkablashtiradi.

- Vigabatrin va Gabapentin absans va mioklonik epilepsiyalarda tavsiya etilmaydi.

- Fenobarbital yuqori dozalarda absans epilepsiyasida noxush ta'sir ko'rsatishi mumkin.

- Lamotridjin mioklonik epilepsiyada ishlatilmaydi.

- Benzodiazepinlar Lennoks-Gasto sindromida tavsiya etilmaydi.

Terapiyani nazorat qilish va nojo'ya ta'sirlarni monitoring qilish uchun quyidagilar talab etiladi [Ayvazyan S.O. va boshqalar, 2016]:

- Har 3 oyda bir marta umumiy qon tahlili va bilirubin, xolesterin, jigar fermentlari miqdorini aniqlash uchun biokimyoviy qon tahlili o'tkazish.

- Har 6 oyda bir marta qorin bo'shlig'i a'zolarining UTT o'tkazish.

- Bemor yoki uning ota-onasi maxsus kundalik yuritilishi shart.

Barqaror remissiya bu – tutqanoqlarning 1 yil yoki undan ortiq vaqt davomida kuzatilmasligi. To'liq remissiya haqida faqatgina tutqanoqlarning yo'qligi va EEGning normallasuvi kuzatilganda aytish mumkin. AEPlarni kamaytirish va bekor qilish muddati qat'iy individual bo'lib, asosan epilepsiya shakli va kasallik kechishining xususiyatlariga bog'liq. Idiopatik fokal shakllar va bolalar absans epilepsiyasida AEPlarni kamaytirish tutqanoqlarning 3 yil davomida kuzatilmaganidan so'ng boshlanishi mumkin. Simptomatik fokal epilepsiyalar va o'smirlardagi idiopatik generalizatsiyalangan epilepsiya variantlarida esa bu jarayon kamida 4 yillik remissiyadan keyin boshlanadi. AEPlarni butunlay bekor qilish asta-sekin, odatda 1 yil ichida amalga oshiriladi [Ayvazyan S.O. va boshqalar, 2016].

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии ИЛАЭ: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6-25.
2. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступной в РФ / Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2016, Том8, №1, С.22-28.

3. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А., Шарков А.А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017) / ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ, 2017; 7: 99-106
4. Бурд С. Г., Миронов М. Б., Гунченко М. М., Саржина М. Н. Перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков / Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2016, Том8, №4, С.84-90.
5. Бобожанов У.А., Киличев И.А. Структура эпилептических судорог у детей проживающих в зоне Приаралья / Тиббиётда янги кун. Илмий рефератив, маърифий-маъновий журнал, 2019; 3(27): 70-72
6. Вашура Л. В. Роль герпесвирусов в генезе судорожных состояний у детей: современный взгляд на проблему / Л. В. Вашура, М. С. Савенкова, М. М. Заваденко // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 4. – С. 203–208.
7. Вольф П. Фармакорезистентность и эпилепсия // Международный неврологический журнал. 2006. № 4(8).
8. Гафуров Б.Г. Клиническое руководство по диагностике и лечению эпилепсии у взрослых Ташкент, 2013.- 20 с.
9. Гуляева Н.В. Эпилепсия, гибель нейронов и нейрогенез / В кн.: Эпилептология в медицине XXI века / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2009. С. 119–131.
10. Зенков Л.Р. Утяжеление эпилепсии вследствие противосудорожной фармакотерапии // Неврологический журнал. 2005. № 4. С. 4–9.
11. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М., 2010. С. 631–669.
12. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения. 2014. 376 с.
13. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., и др. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых / Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17 (3): 207–216.
14. Рудакова И.Г, Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению // Вестник эпилептологии. 2013. № 1. С. 3–7.
15. Рудакова И.Г. Современная стратегия и тактика терапии эпилепсии у взрослых. Учебное пособие. М.: МОНИКИ. 2013. 34 с.
16. Рудакова И.Г. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых. Стратегия и тактика // РМЖ 2014; №16: 1147-1150.
17. Федин А.И. Лекарственные взаимодействия при эпилепсии. В кн.: Эпилепсия / под ред. Н.Г. Незнанова. СПб.: 2010. С. 750–796.
18. Brodie M.J. Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? // J Neurol. 2005. Vol. 252. P. 125–130.
19. Brodie M.J., Schachter S.C., Kwan P. Fast facts: Epilepsy. Health Press Limited, Oxford, 2005. 127 p.
20. Commission on Classification of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // Epilepsia. 1989. Vol. 30. P. 389–399.
21. Danzer S.C. Postnatal and adult neurogenesis in the development human disease // Neurosci. 2008. Vol. 14. P. 446–458.
22. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Kanner et al. Neurology. 2018 Jul 10;91(2):82-90.
23. Engel J.Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // Epilepsia. 2001. Vol. 42 (6). P. 796–803.
24. Faught E. Monotherapy in adults and elderly epilepsy persons // Neurology. 2007. Vol. 69. P. 3–9.
25. Fisher R.S., VanEmde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel J. Jr. Epileptic seizure and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // Epilepsia. 2005. Vol. 46. P. 470–472.
26. French J.A., Gidal B.E. Antiepileptic drug interactions // Epilepsia. 2000. Vol. 41 (supl 8). P. 30–36.
27. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy // Neurology. 2004. Vol. 62. P. 1252–1260.
28. Gastaut H. Synopsis and conclusions of the International Colloquium on reflex seizures and epilepsies, Geneva 1988. In: Beaumanoir A., Gastaut H., Naquet R., eds. Reflex Seizures and Reflex Epilepsies. Geneva: Editions M decine & Hygiene, 1989. P. 497–507.
29. GilNagel A. If the first drug has failed: alternative monotherapy and combinations. In: 19th meeting of the European Neurological Society: Milan, Italy, June 20-24, 2009 – Teaching Course «Epilepsy». – P. 15-21.
30. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kalvainen R., Mattson R., Perucca E., Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // Epilepsia. 2006. Vol. 47. P. 1094–1120.
31. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kalvainen R., Mattson R., French J.A., Perucca E., Tomson T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // Epilepsia. 2013. Vol. 54 (3). P. 551–563.

32. ILAE Commission on Epidemiology; Subcommittee on Definitions of Acute Symptomatic Seizures // *Epilepsia*. 2010. Vol. 51 (4). P. 671–675.
33. Kim L.G. et al. Prediction of risk of seizures recurrence after a single seizure and early epilepsy: Further from the MEES trial // *Lancet Neurol*. 2006. Vol. 5 (4). P. 317–322.
34. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 341. P. 314–319.
35. Kwan P., Brodie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug // *Epilepsia*. 2001. Vol. 42. P. 1255–1260.
36. Narayanan J, Frech R, Walters S, Patel V, Frigerio R, Maraganore DM. Low dose verapamil as an adjunct therapy for medically refractory epilepsy – an open label pilot study. *Epilepsy Res* (2016) 126:197–200. doi:10.1016/j.eplesyres.2016.07.004
37. Nilsson L., Farahmand B.Y., Persson P.G., Thiblin L., Tomson T. et al. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 888–893.
38. O'Donoghue M.F., Sander J.W.A.S. The mortality associated with epilepsy, with particular reference to sudden unexpected death // *Epilepsia*. 1997. Vol. 38. P. 15–19.
39. Panayiotopolos C.P. The epilepsies: seizures, syndromes and management // Bladon Medical Publishing, London. 2005. 540 p.
40. Patsalos P.N., Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs // *Lancet Neurol*. 2003. Vol. 2. P. 473–481.
41. Qian L, Fang S, Yan YL, Zeng SS, Xu ZJ, Gong ZC. The ABCC2 c.-24C>T polymorphism increases the risk of resistance to antiepileptic drugs: a meta-analysis. *J Clin Neurosci* (2017) 37:6–14. doi:10.1016/j.jocn.2016.10.014
42. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of epilepsies: position paper on the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017; 58:512–21. doi: 10.1111/epi.13709
43. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history // *Neurology*. 2008. Vol. 70. P. 54–65.
44. Sun Y, Luo X, Yang K, Sun X, Li X, Zhang C, et al. Neural overexpression of multidrug resistance-associated protein 1 and refractory epilepsy: a meta-analysis of nine studies. *Int J Neurosci* (2016) 126:308–17. doi:10.3109/00207454.2015.1015724
45. Tang F, Hartz AMS and Bauer B (2017) Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front. Neurol*. 8:301. doi: 10.3389/fneur.2017.00301

3.3. EPILEPSIYA BILAN KASALLANGAN AYOLLARDA HOMILADORLIKNI VA TUG‘RUQDAN KEYINGI DAVRNI YURITISH TAKTIKASI

Epilepsiya bilan kasallangan ayolda homiladorlik – nafaqat orzu qilingan, balki juda mas’uliyatli hayot bosqichidir. Epilepsiya bilan kasallangan ayollarning farzand ko‘rish qobiliyati umumiy populyatsiyaga qaraganda o‘rtacha 2 baravar kam. Bunga asosiy sabab – anti-epileptik preparatlar (AEP) endokrin tizim faoliyatiga salbiy ta’sir ko‘rsatishi va jinsiy buzilishlar (gipo- yoki giperseksuallik), semirish, gipotiroidizm, polikistoz tuxumdon sindromi, jinsiy yetilishning kechikishi, hayz siklining buzilishi va ovulyatsiyaning buzilishiga olib kelishi mumkinligi bilan bog‘liqdir.

Homiladorlik og‘ir epilepsiya bilan kechayotgan, AEPlarni qabul qilish fonida ham tez-tez kuzatiladigan generalizatsiyalangan tutqanoqlarni oldini olishning imkoni bo‘lmagan holatlarda (farmakorezistent epilepsiya) yoki og‘ir ruhiy buzilishlarga ega bo‘lgan ayollarga qat’iy ravishda tavsiya etilmaydi.

Epilepsiya ekstrakorporal urug‘lantirish (EKU) uchun qarshi ko‘rsatma hisoblanmaydi, biroq EKUga tayyorgarlik jarayonida tuxum hujayralarni stimulyatsiya qilish uchun ayollarga yuqori miqdorda gormonal preparatlar yuborilishi mumkinligi yodda tutilishi lozim. Bu ayrim hollarda epileptik tutqanoqlarning chaqirilishiga sabab bo‘lishi mumkin.

Epilepsiya bilan kasallangan ayollarning pregravidar tayyorgarligi

Pregravidar tayyorgarlik (lot. *Gravida* – homilador) – bu kelajakdagi otalarni to‘liq va sog‘lom farzand dunyoga keltirishga tayyorlash uchun profilaktik, diagnostik va terapevtik tadbirlar majmuasidir. Bu tayyorgarlik rejalashtirilgan homiladorlikdan 6–10 oy oldin boshlanib, bir necha bosqichlarni o‘z ichiga oladi:

Turmush o‘rtoqlarning tibbiy tekshiruvdan o‘tishi.

Turmush o‘rtoqlarning homiladorlikka tayyorlash, ayolni bola tug‘ishga tayyorlash.

Zaruriy kunlarni aniqlash. Ovulyatsiya davrini hisoblash va homiladorlik ehtimolini oshirish uchun optimal sanalarni aniqlash tavsiya etiladi.

Homiladorlikni rejalashtirishdan oldin o‘tkaziladigan tekshiruvlar soni va hajmi har bir bemor uchun terapevt, ginekolog va genetik tomonidan individual ravishda belgilanadi. Epileptolog nuqtai nazaridan, AEPning qon plazmasidagi konsentratsiyasini aniqlash, trombotsitlar darajasini aniqlash bilan umumiy qon tahlilini o‘tkazish, biokimyoviy qon tahlilida ALT, AST, bilirubin va ishqoriy fosfataza miqdorini aniqlash, elektroensefalografiya (EEG) yoki video-EEG monitoringini o‘tkazish talab etiladi. AEP dozasini tanlash uchun qon tarkibida dorining konsentratsiyasini muntazam tekshirish tavsiya etiladi, doimiy konsentratsiyani saqlash uchun esa sekin chiqariladigan (dyurant shaklli) preparatlarni qo‘llash maqsadga muvofiqdir.

Homiladorlikdan oldin AEP konsentratsiyasini qon tarkibida rejalashtirilmagan tarzda aniqlash uchun asosiy ko‘rsatkichlar – tutqanoqlarning tez-tez yoki og‘irroq kechishi yoki intoksikatsiya alomatlarining paydo bo‘lishidir.

Pregravidar davrida kelajakdagi farzandda epilepsiya rivojlanish xavfini aniqlash maqsadida genetik bilan maslahatlashish tavsiya etiladi. Genetik epilepsiyalarda onadan bolaga epilepsiyaning o'tish xavfi o'rtacha 10% ni tashkil etib, noma'lum etiologiyali va strukturaviy epilepsiyalarda esa bu xavf 3% ga teng. Otadan bolaga epilepsiya o'tish ehtimoli o'rtacha 2,5% ni tashkil qiladi. Agar epilepsiya bilan ikkala ota-ona ham kasallangan bo'lsa, bolada epilepsiyaning o'tish xavfi 10–12% gacha oshadi. Agar ayol strukturaviy epilepsiya yoki noma'lum etiologiyali epilepsiya bilan kasallangan bo'lsa, kelajakdagi farzandda epilepsiya rivojlanish xavfi umumiy populyatsiyaga nisbatan uch baravar yuqori bo'lib, genetik kelib chiqishga ega bo'lgan generalizatsiyalangan yoki fokal epilepsiya holatlarida esa bu xavf 10 baravar oshadi.

Genetik tekshiruvdan o'tish kerak bo'ladi, agar:

Juftlikda ikkala sherik ham epilepsiya bilan kasallangan bo'lsa;

Juftlikda allaqachon epilepsiyali bola bo'lsa;

Ota-onaning birida yoki ikkalesida epilepsiya, rivojlanish nuqsonlari (tug'ma tanglay yoriqlari yoki "quyon lab", barmoqlarning deformatsiyasi va boshqa) yoki irsiy kasalliklar bo'lsa.

Bemorda kamida 2 yoki undan ortiq spontanik homila tushishi, homila yoki yangi tug'ilgan chaqaloqning nobud bo'lishi holatlari bo'lsa.

Shifokorning asosiy vazifasi – rejalangan homiladorlikdan oldin tutqanoqlarni to'liq nazoratga olishdir. Muhim mezonlardan biri – homiladorlikdan oldin bemorda tutqanoqlarning qancha vaqt kuzatilmaganligidir. Agar 9 oy davomida hech qanday tutqanoq bo'lmasa, homiladorlik paytida ham tutqanoqlarning kuzatilmaslari ehtimoli juda yuqori. Ammo har bir homiladorlikning kechishini aniq oldindan bashorat qilish qiyin.

AEP qabulini homiladorlik rejalash davrida to'xtatish maqsadga muvofiq emas. Ayolga AEP qabul qilish fonida homilada tug'ma anomaliyalar rivojlanish xavfi uch baravar oshishini tushuntirish lozim, lekin dori vositasidan voz kechish yanada og'ir oqibatlarga olib kelishi mumkin – epileptik tutqanoq yuzaga kelganda homilaning shikastlanishi yoki nobud bo'lishi ehtimoli ortadi. Bemorga AEP qabulini to'satdan to'xtatish tutqanoq xavfini keskin oshirishi, remissiyaning buzilishiga, mavjud tutqanoqlar chastotasining ortishiga olib kelishi mumkinligini tushuntirish zarur.

Natriy valproati karbamazepinga nisbatan ko'proq teratogen ta'sir ko'rsatishi, shuningdek, valproat va lamotridjin kombinatsiyasi ayniqsa xavfli ekanligi sababli, tanlov preparati sifatida karbamazepin ko'rib chiqiladi. Biroq, bu faqatgina uning qo'llashga qarshi ko'rsatmalar bo'lmagan hollarda (genetik generalizatsiyalangan epilepsiyaning ko'pgina shakllari, fokal epilepsiyali bemorlarda EEGda ikkilamchi bilateral sinxronizatsiya) qo'llaniladi. "Yangi" AEPning homila ichidagi rivojlanishga ta'siri bo'yicha ma'lumotlar hali yetarli emas, shuning uchun homiladorlikka tayyorgarlik davrida ularni qo'llash zarurati bo'lmasa, terapiyaga kiritishdan voz kechish maqsadga muvofiq bo'ladi.

Nevrolog va epileptolog shifokor ayolga homilador bo'lish va farzand dunyoga keltirishga ruxsat berganida, o'z zimmasiga qo'shimcha mas'uliyat oladi.

Agar yangi tug'ilgan chaqaloqda teratogen asoratlar yuzaga kelsa, onaning o'zi va uning qarindoshlari buni uzoq kutilgan homiladorlik emas, balki shifokor tomonidan buyurilgan AEP hisobiga yozadi va bu noto'g'ri tanlangan davolash usuli sifatida qabul qilinadi. Bundan tashqari, epilepsiya bilan kasallangan bemorlar uchun farzand ko'rish masalasi turli sabablarga ko'ra aksariyat hollarda ayoling yosh davrda emas, balki ancha kechroq dolzarb bo'lib qoladi.

Epilepsiya bilan kasallangan homilador ayollarni kuzatish xususiyatlari

Homiladorlik davrida asosiy shifokor akusher-ginekolog bo'lib, bemor muntazam ravishda uning nazoratida bo'lishi lozim. 28-haftagacha tekshiruvlar oyiga bir marta, 28–36-haftalar oralig'ida har ikki haftada bir marta, 36-haftadan keyin esa har haftada bir marta o'tkaziladi. Butun homiladorlik davrida ayol epileptolog nazoratida bo'lishi zarur: agar epileptik tutqanoqlar to'liq nazorat ostida bo'lsa – har ikki oyda bir marta, agar partsial tutqanoqlar qaytarilayotgan bo'lsa – har oyda bir marta tekshiruvdan o'tish kerak. Bemorga tutqanoqlarning soni ko'payib borayotgan bo'lsa, shifokorga murojaat qilish zarurligi oldindan tushuntirilishi lozim. Agar homilador ayolda qo'shimcha patologiyalar, masalan, qandli diabet, kamqonlik, arterial gipertenziya yoki buyrak kasalliklari bo'lsa, u holda tegishli mutaxassislar tomonidan ham kuzatuv talab etiladi. Ko'pgina ginekologlar, neonatologlar va pediatrlar AEPning ona va homilaga salbiy ta'siridan juda xavotirga tushadilar, shu bilan birga o'zlari buyuradigan dorilar ta'siriga bunday ahamiyat bermaydilar. Biroq, AEP buyurish faqat epileptolog vakolatiga kiradi va davolash rejasidagi har qanday o'zgarishlar faqat uning roziligi bilan amalga oshirilishi kerak. Agar boshqa mutaxassislar davolash rejimini o'zgartirsa yoki AEPni bekor qilishni talab qilsa, bu haqida darhol epileptologga xabar berish lozim.

Hozirgi vaqtda Epilepsiya bilan kasallangan va AEP qabul qilayotgan ayollarda homiladorlik asoratlarining (preeklampsiya, arterial gipertenziya, spontann abortlar, tutqanoqlar chastotasining o'zgarishi, epileptik status) umumiy populyatsiya bilan solishtirganda ko'payishi to'g'risida ishonchli ma'lumotlar mavjud emas.

Homiladorlik davrida AEPning minimal samarali dozalari ishlatilishi kerak, afzalrog'i – monoterapiyada [1]. Bitta dori vositasining qabul qilinishi homila rivojlanishidagi mumkin bo'lgan nuqsonlar xavfini kamaytiradi. AEP dozasining imkon qadar past bo'lishi tavsiya etiladi, biroq shunday doza tanlanishi kerakki, unda generalizatsiyalangan tutqanoqlar yuzaga kelmasligi kerak. Dori vositasini analogga almashtirish tutqanoqlarning ko'payishiga olib kelishi mumkin. Shu sababli, bitta ishlab chiqaruvchining bir xil preparatini qabul qilishni davom ettirish tavsiya etiladi.

Xavfsizlikning muhim omillaridan biri faol moddaning nazorat ostida chiqariladigan preparatlarini qo'llash bo'lib, ularni kuniga 2 marta qabul qilish mumkin. Bu, ayniqsa, homilaga salbiy ta'sir ko'rsatadigan qon konsentratsiyasining keskin tebranishlarini oldini olish imkonini beradi.

Toksikoz bilan bog'liq ko'ngil aynishi va qusish AEP qabul qilishni sezilarli darajada qiyinlashtirishi mumkin. Preparatlar konsentratsiyasining pasayishini

oldini olish uchun ularning vena ichiga yoki rektal shakllari ishlatilishi mumkin. Agar qusish tez-tez (sutkada 20 martadan ortiq) takrorlansa, shifoxonaga yotqizish tavsiya etiladi.

Epileptik tutqanoqlar vaqtida “tez yordam” vositasi sifatida vena ichiga sekin yuboriladigan diazepam (Relanium) yoki tutqanoq boshlanishi oldidan til ostiga qo'yiladigan diazepam tabletkalari tavsiya etiladi. Shuningdek, vena ichiga magniy sulfat yuborish ham mumkin. AEPning qo'shimcha dozalarini qabul qilish, odatda, samarasiz hisoblanadi, chunki ularning so'rilish muddati ancha uzoq.

Homilador ayollarga psixotrop dorilar va kuchli uyqu dorilarini qabul qilish qat'iyan man etiladi. Uyqu buzilishlarini dori-darmonsiz usullar bilan davolash tavsiya etiladi: fitoterapiya (ayir, ivan-choy, do'lana, romashka, yalpiz, lippa, pion va boshqa o'simlik damlamalari), psixoterapiya (uyqudan oldin tinchlantiruvchi musiqa tinglash), aromaterapiya, uyqu gigiyenasiga rioya qilish hamda mehnat va dam olish tartibini saqlash.

Ftorxinolonlar epilepsiya bilan kasallangan homilador ayollarga buyurish tavsiya etilmaydi. Shuningdek, ba'zi boshqa antibiotik va antimikrob dorilar, jumladan makrolidlar va yuqori dozalardagi penisillinlarni ham imkon qadar cheklash kerak. Ammo agar yallig'lanish jarayoni mavjud bo'lsa, antibakterial terapiyaning foydasi xavfdan ustun bo'lishi mumkin.

Epileptiyali homilador ayollar uchun bosh va bo'yin sohasida fizioterapiya o'tkazish ham qat'iyan tavsiya etilmaydi.

Valproatlarni qabul qilish tana vaznining oshishi bilan bog'liq. Ammo homiladorlikda ham tana vazni ortishi kuzatiladi. Ko'p hollarda vazn ortishining sababi – valproatlarni qabul qilish yoki homiladorlikning noto'g'ri kechishi bilan bog'liq ekani aniq aytish qiyin. Tana vaznini nazorat qilish uchun ginekolog-endokrinolog kuzatuvida bo'lish va parhezga rioya qilish tavsiya etiladi. Homiladorlik davrida valproatlarni boshqa AEP bilan almashtirish asossiz hisoblanadi, chunki bu tutqanoqlar paydo bo'lishiga yoki ularning tez-tez uchrashiga olib kelishi mumkin va faqat mutlaq zarurat tug'ilganda ruxsat etiladi.

Ayollarning 15–20% ida, ko'pincha homiladorlikning I yoki III trimestrida, tutqanoq xurujlari soni oshishi mumkin. Biroq, tutqanoqlar sonining ortishini oldindan bashorat qilish qiyin, chunki bu epilepsiya turi, kasallik davomiyligi yoki avvalgi homiladorlik paytida tutqanoqlarning ko'payishi bilan bog'liq emas. Hatto gormonal o'zgarishlarga bog'liq epilepsiya mavjud bo'lsa ham, homiladorlik paytida tutqanoqlar sonining oshish ehtimolini oldindan aytish qiyin. Xurujlarning qaytalanishi homiladorlik vaqtida AEP farmakokinetikasining o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Homiladorlik davrida tutqanoq xurujlarini eng ko'p qo'zg'atuvchi omillar – bu hissiy stress va uyqu yetishmovchiligi. Tana haroratining oshishi tutqanoqlarni keltirib chiqarishi va AEPning organizmdan tezroq chiqarilishiga sabab bo'lishi mumkin. Gipoglikemiya (qondagi glyukoza miqdorining pasayishi) va alkogol iste'moli ham tutqanoqlar paydo bo'lishiga yoki ularning tez-tez uchrashiga olib kelishi mumkin. Shuningdek, bosh miya shikastlanishidan keyin ham xurujlar soni ortishi mumkin. Shu sababli, to'g'ri turmush tarziga rioya qilish, salomatlik holatini

diqqat bilan kuzatish hamda mehnat va dam olish tartibini saqlash muhimdir. Biroq, ko'pincha tutqanoqlar mutlaqo kutilmaganda sodir bo'ladi va «sog'lom turmush tarzi» ularning oldini olishga har doim ham yordam bermaydi. Shu sababli, nafaqat qo'zg'atuvchi omillarni istisno qilish, balki yetarli dozadagi AEPni qabul qilish ham zarur.

Og'ir va o'rtacha og'ir shakldagi O'RVI yoki gripp epilepsiyaning kechishini og'irlashtirishi va tutqanoqlarning paydo bo'lishi/yuqori tezlikda takrorlanishini qo'zg'atishi mumkin bo'lib, maxsus profilaktika (vaksinatsiya) o'tkazish tavsiya etilmaydi, chunki, birinchidan, bir qator vaksinalarning homilaga ta'siri etarlicha o'rganilmagan va shuning uchun ular potensial xavfga ega bo'lishi mumkin. Ikkinchidan, ularning nojo'ya ta'siri harorat ko'tarilishi bo'lib, bu holat tutqanoqlarning ko'payishiga sabab bo'lishi mumkin. Homiladorlarda gripp profilaktikasi uchun tashqi immunomodulyatorlardan («Xalq tabobati davo usullari») foydalanish, shuningdek, gigiyenik chora-tadbirlarni amalga oshirish (jamoat to'planadigan joylardan yiroq bo'lish, qo'l va yuzni yuvish, ko'z va burnni ko'chadan qaytgach chayish) lozim.

Generalizatsiyalangan tutqanoqli xurujlar ona va bola uchun eng xavfli hisoblanadi. Ularning rivojlanishi paytida ko'plab omillar ona va bola organizmiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Fokal tutqanoqlar shartli ravishda ta'sir ko'rsatmaydigan deb hisoblanishi mumkin, ammo ularning generalizatsiyalangan shaklga o'tishi mumkinligini unutmash muhimdir.

Homiladorlik davrida AEP konsentratsiyasini qonda bir necha marta, kamida har 2 oyda bir marta tekshirish kerak, agar xurujlar takrorlansa, har oy tekshirish lozim. Buni amalga oshirish nafaqat homiladorlik davomida AEP metabolizmining o'zgarishi yoki tana vaznining ortishi tufayli preparat konsentratsiyasining o'zgarishi mumkinligi sababli, balki bemorning dori-darmonlarni qabul qilishga rioya etishini nazorat qilish uchun ham muhimdir.

Homiladorlik davrida plazmadagi lamotridjin konsentratsiyasi sezilarli darajada kamayishi mumkin. Shuningdek, I trimestrning oxirida klirensning ortishi bilan bog'liq holda levetirasetamning kunlik dozasini oshirish zarurati tug'ilishi mumkin.

Bemor ayol o'zining akusher-ginekologiga ba'zi dori vositalarini qabul qilish unga qat'iyan man etilganligini oldindan aytishi lozim: nootrop vositalar, analeptiklar, psixotrop preparatlar (faqat tug'ruq paytida og'riqni kamaytirish maqsadida kichik dozalarda benzodiazepinlarning fraksion yuborilishi bundan mustasno).

Enzim-induktorga ega bo'lgan AEP (masalan, karbamazepin) qabul qilish natijasida vitamin K tanqisligi yuzaga kelishi mumkinligi sababli, homiladorlikning so'nggi haftalarida ushbu AEPni qo'llayotgan ayollarga vitamin K tayinlash maqsadga muvofiqdir. Tavsiya etilgan doza kuniga 10–15 mg ni tashkil etadi.

Homiladorlik davrida tutqanoqqa qarshi dorilar: yangi umid beruvchi ma'lumotlar

Ushbu tadqiqotda 289 nafar tutqanoq bilan kasallangan va 89 nafar sog'lom ayollar ishtirok etdi; barcha ayollar homiladorlik davrida kuzatildi. Tutqanoq bilan kasallangan ayollarning 74% monoterapiya qabul qilgan: 43% - lamotridjin, 37% - levetirasetam. 4% hech qanday dori qabul qilmagan va 22% bittadan ortiq dorini turini qo'llagan. Bir nechta dori qabul qilgan ayollarning deyarli yarmi lamotridjin va levetirasetam kombinatsiyasini qabul qilgan. Epilepsiyaga chalingan ayollarda qon tarkibidagi dori darajalari homiladorlikning uchinchi trimestrida o'lgangan. Ushbu tadqiqot doirasida epilepsiyaga chalingan onalardan tug'ilgan bolalar 3 yoshida bir qator kognitiv va rivojlanish testlaridan o'tkazildi. Ushbu testlar bolaning so'z boyligini, eshitish orqali tushunish qobiliyatini, raqamlarni yodda saqlash va shakllarni tanib olish qobiliyatini baholadi. Natijalar onaning IQ darajasi, ta'lim darajasi, yoshi, tug'ruqdan keyingi davrning kechishi, BAI (Beck Anxiety Inventory – Bek tashvish shkalasi) ko'rsatkichlari, shuningdek, bolaning etnik kelib chiqishi, jinsi va emizilish holati kabi omillarni hisobga olgan holda moslashtirildi.

O'tkazilgan tadqiqotlar natijasida quyidagi ma'lumotlar olindi:

Hozirgi vaqtda lamotridjin va levetirasetam homiladorlik davrida qo'llash uchun eng xavfsiz preparatlar hisoblanadi.

Epilepsiyaga chalingan onalardan tug'ilgan 3 yoshli bolalar va epilepsiyasiz sog'lom onalardan tug'ilgan bolalar orasida neyropsixologik rivojlanish (MONEAD) jihatidan farqlar aniqlanmadi.

Homiladorlik davrida dori vositalarining klirensi ortadi, ammo bu aniq preparatga va bir xil dori qabul qilayotgan turli odamlarning individual xususiyatlariga bog'liq. Tutqanoqqa qarshi dorilarning nojo'ya ta'siri xavfini epileptik tutqanoq xavfi bilan muvozanatlashtirish har doim muhimdir.

Homilador ayollar uchun foliy kislotasini muntazam qabul qilish bo'yicha tavsiyalar dolzarbligicha qolmoqda, chunki tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, foliy kislotasi bolalarning kognitiv va xulq-atvor natijalarini yaxshilash bilan bog'liq.

Epilepsiya bilan kasallangan ayollarning tug'ruq jarayoni xususiyatlari

Epilepsiya bilan kasallangan ayollarda qon ketish, tug'ruq faoliyati zaifligi va preeklampsiya xavfi (populyatsiyaga nisbatan 2 baravar yuqori), yo'ldoshning erta ajralishi, muddatidan oldin tug'ish ehtimoli yuqori bo'ladi. Bunday ayollarda tug'ruqning yordamlashuvchi usullari, jumladan, vakuum-ekstraksiya yoki kesarcha kesish orqali tug'ruq o'tkazish ehtimoli 2 baravar ko'p uchraydi. Asoratlar xavfini kamaytirish uchun epileptik tutqanoqlar ustidan to'liq nazorat o'rnatish zarur.

Tug'ruq paytida va tug'ruqdan keyingi 24 soat ichida epileptik tutqanoq yuz berish ehtimoli homiladorlikning boshqa davrlariga nisbatan yuqoriroq bo'ladi. Bu, birinchi navbatda, tutqanoqqa qarshi dori vositalarini qabul qilishning o'tkazib yuborilishi bilan bog'liq.

Epilepsiya tabiiy tug'ruq uchun qarshi ko'rsatma emas. Tug'ruqning tibbiy boshqarilishi va og'riqni kamaytirish usullari umumiy standartlardan farq qilmaydi. Ko'pgina holatlarda uzluksiz epidural analgeziya qo'llash mumkin.

Kesarcha kesish uchun asosiy ko'rsatmalar epileptik tutqanoqlarning ko'payishi, homiladorlikning so'nggi uch oyida haftada 1 martadan ko'p tutqanoqlar, tug'ruqdan oldin seriyali yoki statusli epilepsiya kechishi, homila gipoksiyasi, tug'ruq faoliyatining zaifligi va tug'ruq paytida epileptik tutqanoq bo'lishidir.

Epilepsiya bilan kasallangan ayollarda tug'ruqdan keyingi davrni boshqarish

Bemorga tug'ruqdan keyingi davrda epileptik tutqanoqlar kuchayishi mumkinligi haqida ogohlantirish kerak. Bu fiziologik charchoq, stress, dorilarga bo'lgan yuklamaning ortishi va estrogen gormonining faollashuvi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Shu sababli, AEP (antiepileptik preparatlar) qabul qilish tartibiga qat'iy rioya qilish muhim ahamiyatga ega.

Shuningdek, tug'ruqdan keyin AEP dozasiining ortiqqligi alomatlarlari paydo bo'lishi mumkin. Bu, asosan, tug'ruqdan keyin ayolning tana vazni kamayishi, tug'ruq paytidagi qon yo'qotish va moddalar almashinuvidagi o'zgarishlar bilan bog'liq. Agar bemorda AEP toksikligi belgilari – uyquchanlik, diplopiya, nistagm, ataksiya kuzatilsa, qon zardobida dorilar konsentratsiyasini tekshirish zarur. Agar homiladorlik davrida AEP dozalari oshirilgan bo'lsa, tug'ruqdan keyin avvalgi (homiladorlikdan oldingi) dozalarga qaytish maqsadga muvofiqdir. Ammo, agar ona tutqanoqlardan xoli bo'lsa va bola AEP ning salbiy ta'sirlarini sezmasa, doza o'zgarishi shart emas. Epileptik tutqanoqlarning kuchayishiga olib keluvchi yana bir muhim omil – bolaga qarash sababli tunda uyquning buzilishidir. Shu sababli, bemorga tun bo'yi uzluksiz uyquni ta'minlash uchun yaqinlarining yordami kerak bo'lishi mumkin.

Epilepsiyali onalar uchun yangi tug'ilgan chaqaloqni emizish odatda mumkin, chunki ona sutiga o'tadigan AEP (antiepileptik preparatlar) miqdori homiladorlik davrida yo'ldosh orqali bolaga o'tadigan dorilarga nisbatan ancha kam. Shu sababli, aksariyat hollarda emizish xavfsiz deb hisoblanadi. Biroq, fenobarbital va lamotridjin bundan istisno bo'lib, ularning yangi tug'ilgan chaqaloq organizmidan chiqarilish mexanizmi hali to'liq shakllanmaganligi sababli, ular organizmda to'planishi mumkin [1].

Shuningdek, butun homiladorlik davrida homila AEP ta'sirida bo'lgan, lekin ona sutida ushbu dorilarning konsentratsiyasi onaning qonidagi miqdorga nisbatan ancha past. Bundan tashqari, agar AEP qabul qilish jadvali emizishdan keyin rejalashtirilsa, bolaning tanasiga o'tadigan dori miqdorini yanada kamaytirish mumkin.

Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda AEP ta'siri bilan bog'liq eng ko'p uchraydigan asoratlar orasida teri allergik reaksiyalari kuzatiladi. Shuningdek, ayrim hollarda gemorragik asoratlar (qon ketishining kuchayishi) qayd etilgan. Homiladorlik davrida fenobarbital qabul qilish chaqaloqda sedativ ta'sirga (uyquchanlik, sust emish refleksi, mushak zaifligi, befarqlik, sekin harakatlanish) yoki agar emizish to'xtatilsa, bekor qilish sindromiga (bezovtalik, notinch uyqu, sababsiz yig'lash) olib kelishi mumkin.

Agar yangi tug‘ilgan chaqaloqda past faollik, emish paytida sustlik, ovqat hazm qilish tizimi buzilishi yoki boshqa intoksikatsiya belgilari kuzatilsa, sun‘iy oziqlantirishga o‘tish tavsiya etiladi.

Ona sutidagi dori konsentratsiyasini aniqlash amaliy ahamiyatga ega emas, aksincha, bolada AEP ta’sirining klinik belgilari mavjudligi muhimroq. Chaqaloqqa ona suti orqali tushadigan dori dozasi sut miqdori belgilaydi. Olti oylikdan katta bolalar uchun, ularning ratsioniga qo‘shimcha ovqatlar kiritilgandan so‘ng, qabul qilinadigan dorilarning dozasi bolaning o‘shishi bilan kamayadi.

Tug‘ma epilepsiya xavfi yuqori bo‘lgan bolalar profilaktik emlashdan ozod qilinishi mumkin. Yuqori tana harorati bilan kechadigan infeksiyon kasalliklarning o‘tkir bosqichida emlash tavsiya etilmaydi. Rejalashtirilgan emlash kasallikning o‘tkir belgilari tugaguncha kechiktiriladi. AKDS vaksinasidan ozod qilish yoki uni ADSM bilan almashtirish mumkin.

Epilepsiyali ayollarga emizishni yotoqda yotgan holda yoki polga o‘tirgan holda amalga oshirish tavsiya etiladi, bu jarayonda yaqin qarindoshlarning ishtiroki maqsadga muvofiq. Bu usul xuruj paytida onaning yoki bolaning jarohat olish xavfini minimal darajaga tushirishga yordam beradi.

Epilepsiya bilan kasallangan ayollarda preeklampsiya va eklampsiya

Eklampsiya preeklampsiyaga chalingan ayollarda bitta yoki bir nechta umumiy tutqanoq xurujlari bilan tavsiflanadigan holat sifatida qaraladi. Holatning yarmida eklampsiya tug‘ruqdan oldin rivojlanib, uning tug‘ruq jarayonida va tug‘ruqdan keyingi davrda yuzaga kelish chastotasi taxminan bir xil.

Preeklampsiya homiladorlikning ikkinchi yarmida arterial gipertenziya, proteinuriya va shishlar bilan tavsiflanadi. Og‘ir preeklampsiya tashxisi quyidagi mezonlardan biri mavjud bo‘lganda qo‘yiladi:

sistolik arterial bosimning 160 mm simob ustunidan yoki diastolik arterial bosimning 110 mm simob ustunidan oshishi, ikki marta o‘lchangan va oralaridagi interval 6 soatdan oshiq bo‘lsa;

kunlik siydik bilan chiqarilayotgan oqsil miqdorining 5 g dan oshishi yoki siydikdagi oqsil bo‘yicha ekspress-tahlil natijasi keskin musbat bo‘lishi;

oliguriya (kunlik siydik hajmi 400 ml dan kam bo‘lishi);

kuchli bosh og‘rig‘i (bosh miya shishi natijasida) yoki ko‘rishning buzilishi (ko‘z to‘r pardasining shishi yoki arteriyalarining spazmi sababli);

o‘pka shishi va sianoz belgilari.

Og‘ir preeklampsiya – zudlik bilan tug‘ruqni amalga oshirish uchun ko‘rsatma hisoblanadi. Eklampsiya tutqanoqlari o‘tkir miya shikastlanishi fonida yuzaga keladigan, qo‘zg‘atilgan xurujlar sifatida baholanishi kerak. Eklampsiya fonida rivojlanuvchi ensefalopatiya miyada qon aylanishining autoregulyatsiyasi buzilishi va kapillyarlarning o‘tkazuvchanligi oshishi natijasida rivojlanadi. Bu bosh miya shishi, ko‘plab mikroqon ketishlar va tarqalgan tomir ichi ivish sindromining shakllanishiga olib kelib, tutqanoqlarning rivojlanishiga sabab bo‘ladi. Eklampsiya xavfi arterial gipertenziyaning og‘irlik darajasiga har doim ham mutanosib emas. Dastlab arterial gipotenziyaga ega bo‘lgan yosh birinchi marta tug‘ayotgan ayollarda eklampsiya o‘rtacha arterial bosim 120–130 mm simob ustuni bo‘lganda ham

rivojlanishi mumkin. Shu sababli, barcha preeklampsiya holatlarida eklampsiyaga o'tish jarayoniga sezilarli ta'sir ko'rsatmasa ham, samarali gipotenziya terapiyasi talab etiladi. Gipotenziya uchun ishlatiladigan dorilar orasida vazodilatatorlarni buyurish tavsiya etilmaydi, chunki ular miya perfuzion shishining kuchayishiga olib kelishi mumkin.

Boshqa yo'nalish terapiyasi – tutqanoqlar ustidan nazoratni ta'minlash hisoblanadi. Ilgari tutqanoqlarni to'xtatish maqsadida benzodiazepinlar va fenitoin qo'llanilgan. Hozirgi kunda esa eng samarali vosita magniy sulfat eritmasi deb hisoblanadi. Og'ir preeklampsiyada, tug'ruqdan oldin, profilaktik vosita sifatida magniy sulfat mushak ichiga yuborilishi mumkin, agar tutqanoqlar kuzatilsa – vena ichiga kiritiladi. Preparat vena ichiga asta-sekin 4 g (16 ml 25% eritma) dozada yuboriladi, keyin esa har soatda 1 g (4 ml 25% eritma) 24 soat davomida qo'llaniladi. Birinchi sutkada, agar tutqanoqlar davom etsa, qo'shimcha ravishda 2–4 g magniy sulfat yuborilishi mumkin. Keyinchalik preparat mushak ichiga yuborish rejimiga o'tkaziladi.

Terapiya davomida siydik ajralish darajasi (100 ml/soatdan ko'p), nafas olish tezligi (12 martadan yuqori) va pay reflekslarining saqlanib qolishi kuzatilib boriladi. Ushbu ko'rsatkichlarning o'zgarishi magniy sulfatning toksik ta'siri borligini ko'rsatadi. Dozani to'g'rilash uchun vena ichiga 10 ml 10% kalsiy glyukonat eritmasi yuboriladi. Magniy sulfat bilan birgalikda kalsiy kanali blokatorlarini (nifedipin) buyurish tavsiya etilmaydi, chunki bu preparatlarning ta'sir mexanizmi o'xshash.

Agar magniy sulfat bilan davolash samarasiz bo'lsa, qo'shimcha ravishda diazepam eritmasi 10 mg dozasida kuniga 1–2 marta yuboriladi. Agar bunday terapiya ham natija bermasa, bu holat vena ichiga barbituratli narkoz qo'llash zarurligini ko'rsatadi.

AEPlarning teratogen ta'siri

Homilaning rivojlanish anomaliyalarining xavfi qabul qilinayotgan AEPlar sonining ortishi bilan oshadi. Tug'ma anomaliyalar sonining ortishi AEPlar soniga mutanosib emas: agar ayol bitta AEP bilan davolansa, homila rivojlanish anomaliyalari xavfi 3% dan oshmaydi, ikkita AEP qabul qilganda – 5%, uchta bilan – 10%, to'rtta yoki undan ortiq AEP qabul qilganda esa 20% dan yuqori bo'lishi mumkin. Vujudga kelayotgan anomaliyalar sonining AEP dozasiga bog'liqligi ayniqsa valproatlar, karbamazepin va lamotridjin uchun tasdiqlangan. AEP qabul qilish bilan bog'liq homila rivojlanishining anomaliyalari faqat homiladorlikning dastlabki haftalarida yuzaga kelishi mumkin, chunki aynan shu davrda barcha tizimlar va organlar shakllanadi. AEP terapiyasini homiladorlikning kech bosqichlarida (I trimestrdan keyin) o'zgartirish tug'ma anomaliyalar xavfiga ta'sir qilmaydi.

AEPning qaysi biri eng xavfsiz ekanligi bo'yicha yagona fikr mavjud emas.

Homiladorlik davrida AEP qabul qilish hayotiy zaruriyatdir, chunki hatto epileptik tutqanoqlar to'liq nazorat qilinsa ham, turmush tarzining o'zgarishi, suv-tuz muvozanatining buzilishi, metabolizm o'zgarishlari, tana vaznining ortishi, ona va homila organizmining o'zaro ta'siri, gormonal o'zgarishlar va boshqa omillar

homiladorlikdan oldin yaxshi nazorat qilinayotgan tutqanoqlarning qaytalanish xavfini oshiradi. Eng katta xavotir uygʻotadigan holat – onada toniko-klonik tutqanoqlarning rivojlanish xavfidir, chunki bu holatlar homila uchun jiddiy nojoʻya oqibatlariga, jumladan, bosh ichki qon quyilishlariga, tranzitor bradikardiyaga va yurak urishining buzilishiga olib kelishi mumkin [2]. Yuqori reproduktiv salohiyatga ega ayollarga antiepileptik terapiya tayinlashda AEPlarning teratogen taʼsiri ehtimolini hisobga olish zarur. Statistika tahlillar shuni koʻrsatadiki, AEP bilan monoterapiya katta tugʻma nuqsonlar xavfini ikki baravar, politerapiya esa uch baravar oshiradi [3]. Biroq, epilepsiyali ayollarda homiladorlikning kechishi juda individual xususiyatlarga ega boʻlib, ularning aksariyati hech qanday strukturaviy yoki xulq-atvor buzilishlarsiz bolalarni dunyoga keltiradi. Shu sababli, AEPni bekor qilish yoki davom ettirish masalasi hali ham bahsli boʻlib qolmoqda.

Keling, eng yaxshi oʻrganilgan AEPlarning teratogen taʼsiri boʻyicha mavjud maʼlumotlarni koʻrib chiqamiz. Baʼzi kuzatuvlar karbamazepin taʼsirida tugʻma nuqsonlar rivojlanish xavfining ishonchli oshishini aniqlay olmagan [4, 5]. Biroq, boshqa tadqiqotlar (Hernandez-Diaz va boshqalar) karbamazepin qabul qilganda orofasial yorilishlarning rivojlanish chastotasi 24 baravar oshishini koʻrsatdi [6, 7]. Shuningdek, yurak tuzilishidagi anomaliyalar xavfi ortishi mumkinligi taʼkidlangan [8].

Lamotridjin, levetirasetam va topiramatning homilaga taʼsiri ham hali toʻliq oʻrganilmagan. Baʼzi dalillar lamotridjin va topiramatning bachadondan taʼsiri yuz-suyak defektlari xavfini oshirish ehtimolini koʻrsatmoqda [9, 10], ammo bu haqida aniq xulosa chiqarish uchun namuna hajmi juda kichik.

Valproev kislota rivojlanayotgan homilada anatomik va xulqiy teratogen taʼsirlar xavfini sezilarli darajada oshirish xususiyatiga ega. Tadqiqotlar valproatning 600 mg/kunlik dozasida tugʻma nuqsonlar rivojlanish xavfi ortishini va bu xavf ayniqsa 1000 mg/kun va undan yuqori dozalarda sezilarli boʻlishini koʻrsatmoqda. Biroq, boshqa barcha AEPlarda boʻlgani kabi, bu yerda ham individual moyillik muhi rol oʻynaydi [3].

AEPlarning teratogen xavfini kamaytirishda muhim omillardan biri homiladorlikning birinchi trimestrida ayol tomonidan foliy kislotasi preparatlarini qabul qilishdir. Karbamazepin ushbu vitaminning qon tarkibidagi konsentratsiyasini kamaytiradi, bunda, foliy kislotasi yetishmovchiligi markaziy asab tizimining jiddiy tugʻma nuqsonlari rivojlanishi uchun xavf omili hisoblanadi.

AEP-indutsiyalangan tugʻma nuqsonlar rivojlanish xavfini kamaytirish uchun homiladorlikni rejalashtirish maqsadga muvofiqdir. Agar iloji boʻlsa, tugʻish yoshidagi ayollarga minimal teratogen agressivlikka ega boʻlgan AEPlar (karmamazepin, lamotrijin 200 mg/g kunlik dozagacha) tavsiya etilishi lozim. Shuningdek, preparatlarning minimal samarali dozalari va monoterapiya rejimlaridan foydalanish, rejalashtirilgan homiladorlikdan bir necha oy oldin va homiladorlikning birinchi trimestrida foliy kislotasini 3–5 mg/g dozasida buyurish tavsiya etiladi. Biroq, AEP tanlashda har doim umumiy qoidalarga rioya qilish kerak: tanlov aniq epilepsiya shakli va tutqanoq turlariga muvofiq ravishda, ushbu kasallik shakli uchun birinchi navbatda tavsiya etiladigan AEPlar orasidan amalga

oshirilishi lozim. Chunki homiladorlik davrida epilepsiyaning agressiv kechishi va noto'g'ri davolash natijasida yuzaga keladigan xavf, teratogen ta'sirdan kam bo'lmagan holda, nafaqat ona, balki rivojlanayotgan homila salomatligi uchun ham jiddiy xavf tug'dirishi mumkin.

Shifokorlarning va epilepsiyaga chalingan ayollarning AEP qabul qilish natijasida yuzaga kelishi mumkin bo'lgan teratogen ta'sirlardan qo'rqishi ko'pincha xavfli bo'lib, jiddiy oqibatlarga olib kelishi mumkin. Xususan, bunday motivatsiya asosida samarali AEP dozasini kamaytirish yoki uni bekor qilish, samarali AEPni kamroq samarali, ammo nisbatan xavfsizroq preparat bilan almashtirish mutlaqo yo'l qo'yib bo'lmaydigan holatdir. Bu epilepsiya kasalligining og'ir dekompensatsiyasiga, hatto epileptik statusga olib kelishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(9):117–124.
2. Meador K.J., Pennell P.B., Harden C.L. et al. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology*. 2008;71(14):1109–1117. DOI: 10.1212/01.wnl.0000316199.92256.af.
3. Hill D.S., Wlodarczyk B.J., Palacios A.M., Finnell R.H. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(6):943–959. DOI: 10.1586/ern.10.57.
4. Morrow J., Russell A., Guthrie E. et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193–198.
5. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009;50(5):1237–1246.
6. Matalon S., Schechtman S., Goldzweig G., Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*. 2002;16(1):9–17.
7. Hernandez-Diaz S., Smith C.R., Wyszynski D.F., Holmes L.B. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;17:357.
8. Thomas S.V., Ajaykumar B., Sindhu K. et al. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(3):604–608. DOI: 10.1007/s00246-007-9161-4.
9. Holmes L.B., Baldwin E.J., Smith C.R. et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;70(22):2152–2158. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304343.45104.d6.
10. Hunt S., Russell A., Smithson W.H. et al. UK Epilepsy and Pregnancy Register. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2008;71(4):272–276. DOI: 10.1212/01.wnl.0000318293.28278.33.
11. Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилепсия и беременность. Клиническая лекция. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(11(I)):25–30.

3.4. AYOLLARDA LEVETIRASETAM (KEPPRA) QO‘LLANILISHI

Antiepileptik preparatlarning ayollar orasida qo‘llanilishi muammosi juda keng qamrovli bo‘lib, ushbu dorilarning gormonal kontraseptivlar bilan o‘zaro ta’siri, hayz sikliga va fertilitet ko‘rsatkichlariga ta’siri, jinsiy hayot, homiladorlik, tug‘ruq, emizish va menopauza davrlarini o‘z ichiga oladi.

Jinsiy funktsiyaning shakllanish davrida steroid jinsiy gormonlar konsentratsiyasiga ta’sir ko‘rsatmaydigan preparatdan foydalanish lozim. Ushbu holatda levetirasetam tanlov preparati hisoblanadi. Ayol hayotining ushbu bosqichida terapiya taktikasi ayniqsa ehtiyotkorlik bilan tanlanishi kerak. Hatto dori vositalari bilan erishilgan remissiya mavjud bo‘lsa ham, AEPni bekor qilish to‘g‘risida juda puxta o‘ylangan qaror qabul qilish lozim. Shu bilan birga, bu davrdanoq kontraseptiya masalalari muhokama qilinishi va ayol kelajakdagi homiladorlikka tayyorlanishi kerak.

Gormonal kontratseptivlardan foydalanish rejalashtirilmagan homiladorlikning oldini olishda muhim omillardan biri hisoblanadi. Gormonal kontratseptivlarning qo‘llanilishi epileptik tutqanoqlarning chastotasi va og‘irligiga ta’sir qilmaydi deb hisoblanadi. Biroq, enzim-induktorlik xususiyatiga ega (sitoxrom P-450 tizimiga ta’sir qiluvchi) AEP va gormonal kontratseptivlarni birgalikda qabul qilish holatlarida 8–12% da rejalashtirilmagan homiladorlik yuzaga kelishi mumkin. Gormonal preparatlar samaradorligining pasayishi ularning metabolism yo‘llarining umumiyliги va organizmdan tezroq chiqarilishi bilan bog‘liq. Levetirasetam gormonal kontsentratsiyaga ta’sir qilmaydi, shuning uchun uni og‘iz orqali qabul qilinadigan kontratseptivlar bilan birgalikda qo‘llashga qarshi ko‘rsatmalar mavjud emas.

Katamenial epilepsiya (KE) asosan yoki faqat hayz siklining ma’lum bir fazasida kuzatiladigan tutqanoqlar bilan tavsiflanadi (ILAE, 2001 taklifi). Katamenial epilepsiyaning rivojlanish mexanizmlari asosan estrogenlarning proepileptogen ta’siri va progesteronning antiepileptogen ta’siri bilan bog‘liq. Gormonal kontsentratsiyalarni tahlil qilish asosida perimenstrual, periovulyator va luteal (anovulyator sikllarda) KE shakllari aniqlangan (Herzog, 1997).

Biroq, biz o‘z ishimizda katamenial epilepsiya sindromining klassik tushunchasidan foydalanamiz: epileptik tutqanoqlar faqat hayz va perimenstrual ($\pm 2-3$ kun) davrda kuzatilishi kerak.

KE patogenezi gormonal komponentning muhim rolini hisobga olib, katamenial epileptik tutqanoqlarning terapiyasida ferment-induktor bo‘lmagan va metabolizatsiya qilinmaydigan AEP, xususan levetirasetamni tanlov preparati deb hisoblaymiz.

Parsial epilepsiyadan aziyat chekayotgan ayollarda hayz sikli va reproduktiv funksiyalarning buzilishi umumiy populyatsiyaga qaraganda ancha tez-tez uchraydi. Ayollarda epilepsiya fonida rivojlanadigan gormonal buzilishlarning patogenezi murakkab va ko‘p omilli jarayon bo‘lib, bunda gipotalamo-gipofizar-jinsiy tizimning barcha darajalari ishtirok etadi. Epileptik tutqanoq (interiktal faollik)

gormonal buzilishlarni qo'zg'atishi mumkin. O'z navbatida, amigdala va gippokamp eng kuchli epileptogen zonalar bo'lib, periferik gormonlarning akseptorlari hisoblanadi. Ferment-induktor AEP dan foydalanish steroid jinsiy gormonlarning tezlashtirilgan metabolizmiga va jinsiy steroidlarni bog'lovchi globulin konsentratsiyasining oshishiga olib keladi, natijada erkin va faol jinsiy gormonlar fraksiyasining kamayishi kuzatiladi.

Ikki yillik tadqiqot davomida 87 nafar qisman davolash qiyin bo'lgan epilepsiya bilan kasallangan bemorlarda va 17 ta holatda kattalardagi IGE da levetirasetamning kompleks terapiya tarkibidagi samaradorligi tahlil qilindi. Kombinatsiyalangan terapiya tarkibida Keppra qo'llanilishi terapevtik effektning barqarorligini ko'rsatdi – 86,2% bemorlarda ta'sir 24 oylik kuzatuv davomida saqlanib qoldi. Hayz sikli xususiyatlarida o'zgarishlar yoki jinsiy disfunktsiya bilan bog'liq shikoyatlar aniqlanmadi.

Malformatsiyalar – organ, tizim yoki organizmning tuzilishidan chetga chiqadigan barqaror strukturaviy va funksional buzilishlardir. Epilepsiya bilan kasallangan va AEP qabul qilmaydigan ayollarda teratogenez darajasi 3,1% ni tashkil etadi, AEP qabul qilish fonida esa bu ko'rsatkich 9% gacha yetadi va qo'llanilayotgan dorilar soniga mutanosib ravishda ortadi. Teratogenezning asosiy mexanizmlari farmakokinetikaning o'zgarishi, immunologik, allergik va idiosinkratik reaksiyalarning rivojlanishi, bevosita toksik ta'sir, qon aylanishining buzilishi (gipoksiya/reoksigenatsiya nazariyasi) va boshqa omillar hisoblanadi. 1999 yildan buyon Yevropa homiladorlik registri yuritilmoqda va 2006 yilga kelib ushbu reestrda epilepsiya bilan kasallangan 8785 nafar bemor kiritilgan. Biroq hozirgacha turli AEP teratogenezining statistik jihatdan ishonchli darajasini aniqlash uchun tanlama hajmi hali yetarli emas.

Levetirasetamning teratogen xavfini baholash Buyuk Britaniya epilepsiya registri asosida olib borilgan. Tadqiqotga 117 nafar bemor kiritilgan bo'lib, ulardan 39 nafari levetirasetam bilan monoterapiya olgan. Uchta tug'ma rivojlanish nuqsoni (2,7% – pilorostenoz va 2 ta spina bifida holati) kombinatsiyalangan terapiya fonida kuzatilgan. Ushbu homiladorliklardan ikkitasi ilgari spina bifida bilan bog'liq bo'lgan AEP qabul qilish fonida kechganligi sababli, levetirasetamning ushbu natijaga ta'siri aniq emas.

Levetirasetam monoterapiyasida tug'ma nuqsonlar qayd etilmagan, bi- va politerapiyada esa malformatsiyalar chastotasi boshqa AEP lar uchun qayd etilgan chastotaga mos kelgan.

Levetirasetamning farmakokinetikasini homiladorlik, tug'ruq, yangi tug'ilgan chaqaloqlarda va emizish davrida o'rganish T.Tomson, S.Johanssen va mualliflar tomonidan olib borilgan. Tadqiqot davomida levetirasetam 14 homiladorlik holatida qo'llangan bo'lib, ularning 8 tasida kombinatsiyalangan terapiya, 6 tasida esa monoterapiya sifatida ishlatilgan. Leveterasetam konsentratsiyasi har bir trimestrda va tug'ruqdan keyin onaning qon plazmasida, tug'ilgan chaqaloqlarning plazmasida tug'ruqdan keyin 2 kun davomida va ona sutida o'lchangan.

Olingan natijalarga ko'ra, levetirasetamning III trimestrdagi konsentratsiyasi tug'ruqdan keyingi davrga nisbatan atigi 40–60% ni tashkil qilgan. Mualliflar

bunday o'zgarish sababini homiladorlikning kech davrlarida buyrak qon aylanishining kuchayishi va preparatning so'rilishining kamayishi bilan izohlashgan. Ayrim hollarda levetirasetam lamotridjin bilan birgalikda qabul qilinganda hatto epileptik tutqanoqlar kuzatilgan va bu preparat dozasini oshirishni talab qilgan. Tug'ruqdan keyingi davrda AEP dozasini albatta qayta ko'rib chiqish lozim: agar doza oshirilgan bo'lsa, u boshlang'ich darajaga qaytarilishi kerak.

Tadqiqot davomida olingan ma'lumotlar levetirasetamning yuqori darajadagi transplatsentar o'tish xususiyatiga ega ekanligini hamda uning ona sutiga o'tishini ko'rsatdi.

Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda levetirasetamning yarim chiqarilish davri 18 soat (6–28 soat) ni tashkil etdi va bu bolaning tabiiy emizishda bo'lishi yoki bo'lmasligiga deyarli bog'liq emas edi (kattalarda ushbu ko'rsatkich 6–8 soatni tashkil qiladi). Shu bilan birga, bolalar plazmasidagi levetirasetam konsentratsiyasi juda tez pasaydi – taxminan 12 va 36 soatdan so'ng ikki baravar kamaydi. Shunday qilib, tug'ruqdan keyin 36 soat o'tib, hatto ona tomonidan emizish davom ettirilishiga qaramay, chaqaloq plazmasidagi levetirasetam konsentratsiyasi minimal darajaga yetadi.

Emizish davrida levetirasetamning sut va ona plazmasidagi konsentratsiya nisbati 1,05 (0,78–1,55) ni tashkil etadi. Shu bilan birga, chaqaloq kuniga o'rtacha 150 ml/kg sut iste'mol qiladi, bu esa levetirasetam dozasining 2,4 mg/kg/kun miqdoriga mos keladi va onaning tana vazniga moslashtirilgan dozasining atigi 7,9% ini tashkil qiladi. Bolaning plazmasidagi levetirasetam konsentratsiyasining ona plazmasidagi konsentratsiyaga nisbati 0,13 (0,07–0,22) ni tashkil etadi.

Shunday qilib, mualliflar shunday xulosaga kelishdiki, levetirasetamning yuqori darajadagi transplatsentar o'tishi va sutga o'tishi bolaning sog'lig'iga klinik jihatdan salbiy ta'sir ko'rsatmaydi. Biroq, homiladorlik davrida, ayniqsa III trimestrda, levetirasetam terapevtik monitoringi zarur bo'lishi mumkin.

Bir nechta mustaqil tadqiqotlar natijalariga ko'ra, menopauzaning 1/3 holatida tutqanoqlarning tez-tez takrorlanishiga, 1/3 holatida kamayishiga va 1/3 holatida esa hech qanday ta'sir ko'rsatmasligiga sabab bo'lishi aniqlangan. Bundan tashqari, menopauzaning tutqanoqlarni qo'zg'atish ehtimoli 20% gacha yetishi mumkin. Biroq, epilepsiyaning o'zi menopauza jarayoniga bevosita ta'sir qilmaydi deb hisoblanadi.

Epileptik tutqanoqlarning ko'payishi yoki kasallikning boshlanishi, organizmda sezilarli fiziologik gormonal o'zgarishlar fonida paroksizmal chegaraning pasayishi, miya qon tomir kasalliklarining qo'shilishi va gormonal o'rnini bosuvchi gormonal terapiyaning (O'BGT) tutqanoqlarni qo'zg'atishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. O'BGT tayinlashda, menopauza davrida umumiy populyatsiyada qo'llaniladigan faqat estrogenlar o'rniga, kombinatsiyalangan estrogen-gestagen preparatlarini ishlatish tavsiya etiladi. Shuningdek, epilepsiya bilan kasallangan ayollarning ushbu guruhida kalsiy (Ca^{2+}) va D vitamini preparatlarini qo'llash maqsadga muvofiq hisoblanadi. Menopauza davrida, iloji boricha, bemorlarni sitoxrom P-450 tizimiga ta'sir qilmaydigan dori vositalariga

(valproatlar, lamotridjin, levetirasetam, topiramat, benzodiazepinlar) o'tkazish tavsiya etiladi.

Shunday qilib, ayollarda epilepsiyani davolashda induktor va induksiya qilinadigan AEP tarkibiga kirmaydigan, katamenial epilepsiyada, gormonal kontratseptivlar bilan birgalikda qo'llanilishi mumkin bo'lgan hamda peri- va postmenopauza davrida qo'llaniladigan AEP guruhining alohida o'rni mavjud.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, AEP turli xil ta'sirga ega bo'lib, ular bemorlarning tana massasiga sezilarli ta'sir qilishi mumkin. Ayrim AEPlar tana massasining oshishiga sabab bo'lishi mumkin, bu esa nafaqat bemorning sog'lig'iga, balki uning davolanishga rioya qilishiga ham salbiy ta'sir ko'rsatadi. Levetirasetam, lamotridjin va okskarbazepin tana massasiga ta'sir ko'rsatmaydi.

Shunday qilib, epilepsiya bilan kasallangan ayollarda levetirasetam paratsial va generalizatsiyalangan epilepsiyani davolashda tanlov preparati sifatida tavsiya etiladi. Ushbu preparat har qanday yoshda va ayolning har qanday fiziologik davrida (menarxe, homiladorlik, menopauza) qo'llanilishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Материалы сипозиума "Леветирацетам в современной эпилептологии" опубликованы в экстравыпуске журнала Consilium Medicum в 2008 г.
2. Леветирацетам (Кеппра) сегодня / В.А.Карлов
3. Леветирацетам в современной эпилептологии: механизм действия и некоторые аспекты фармакотерапии / А.Б.Гехт
4. Монотерапия Кеппрой / Л.Р.Зенков
5. Применение Кеппры в лечении эпилепсии у детей и молодых взрослых / К.Ю.Мухин, А.С.Петрухин, М.Д.Тысячина
6. Применение леветирацетама (Кеппры) у женщин / П.Н.Власов

	KIRISH	3
	I BOB. SURUNKALI GERPEVIRUSLI ENSEFALIT MUAMMOSINING ZAMONAVIY KO'RINISHI (ADABIYOTLAR SHARHI)	6
1.1.	Surunkali herpesvirusli ensefalit epidemiologiyasi	6
1.2.	Markaziy nerv tizimining turli herpesviruslar bilan zararlanishi oqibatida simptomatik epilepsiyaning rivojlanishi	7
1.3.	Surunkali herpesvirusli infeksiyada markaziy va periferik nerv tizimi zararlanishining patogenezi	10
1.4.	Surunkali herpesvirusli ensefalit bilan bog'liq simptomatik epilepsiyaning diagnostik yondashuvlari	13
1.5.	Herpesvirusli neyroinfeksiyani davolash	15
	II BOB. SURUNKALI GERPEVIRUSLI ENSEFALIT BILAN BOG'LIQ SIMPTOMATIK EPILEPSIYA BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA SHAXSIY TADQIQOT NATIJALARI	21
2.1.	Bemorlarning klinik ko'rinishlari	22
2.2.	Taklif etilayotgan terapiya samaradorligini baholash	30
	XULOSA	36
	Amaliy tavsiyalar	36
	Klinik misollar	37
	III BOB. GERPEVIRUS INFEKSIYASI BILAN BOG'LIQ BO'LGAN SIMPTOMATIK EPILEPSIYALI BEMORLARNI BOSHQARISH VA DAVOLASHNING ZAMONAVIY TAKTIKASI	41
3.1	Herpesvirusli infeksiyani davolash	41
3.2.	Epilepsiyada farmokorezistentlik va uni yengish yo'llari	52
3.3.	Epilepsiya bilan kasallangan ayollarda homiladorlikni va tug'ruqdan keyingi davrni yuritish taktikasi	67
3.4.	Ayollarda levetirasetam (Keppra) qo'llanilishi	78
	Mundarija:	82
	SHARTLI QISQARTMALAR RO'YXATI	83
	Ilovalar	84

SHARTLI QISQARTMALAR RO‘YXATI

MAOga nisbatan AT – miyelin asosiy oqsiliga nisbatan antitanalar
AEP – antiepileptik preparatlar
VZV – Varicella Zoster virusi
VPA – valproatlar
HSV – oddiy herpes virusi
EBV – Epshtein–Barr virusi
HHV – inson herpes virusi
TG – taqqoslash guruhi
GVE – herpesvirusli ensefalit
GE- herpesli ensefalit
GET – gematoensefalik to‘siq
IFA – immunoferment tahlil
KBZ – karbamazepin
NG – nazorat guruhi
XEQL – Xalqaro epilepsiyaga qarshi liga.
MRT – magnit-rezonans tomografiya
NSO – neyropsifik oqsillar
AG – asosiy guruh
PK – plazma konsentratsiyasi
BBP – barmoqlar-burun probasi
TTP – tovon-tizza probasi
PZR – polimeraza zanjir reaksiyasi
TS – tarqoq skleroz
SE – simptomatik epilepsiya
SGVE bilan bog‘liq SE – surunkali herpesvirusli ensefalit bilan bog‘liq simptomatik epilepsiya
BMJ – bosh miya jarohati
AYuIK – aylanib yuruvchi immun komplekslar
CMV – sitomegalovirus
EEG – elektroensefalografiya
HADS – shifoxona xavotir va depressiya darajasi HADS shkalasi
QOLIE-10-P – hayot sifatini baholash shkalasi
IgG – immunoglobulin G
IgE – immunoglobulin E
IgM – immunoglobulin M
NHS3 (National Hospital Seizure Severity Scale) – Epilepsiyani og‘irlik darajasini baholash shkalasi
p – ishonchlilik darajasi

ILOVALAR

1-ilova

1989 YIL YANGI DELIDA (AQSH) EPILEPTISIZMGA QARSHI XALQARO LIGA (ILAE) TOMONIDAN QABUL QILGAN EPILEPSIYA VA EPILEPTIK SINDROMLARNING XALQARO TASNIFI.

1. Epilepsiya va epileptik o'choqlarning o'ziga xos lokalizatsiyasi bilan bog'liq epileptik sindromlar (fokal, lokal, parsial epilepsiya):

- 1.1. Idiopatik lokal – yoshga bog'liq epilepsiya.
- 1.2. Simptomatik lokal – o'choqli jarayon natijasidagi epilepsiya.
- 1.3. Kriptogen lokal – o'choqli jarayon natijasidagi epilepsiya .

2. Generalizatsiyalangan epilepsiya va epileptik sindromlar:

- 2.1. Idiopatik generalizatsiyalangan epilepsiya (yoshga bog'liq).
- 2.2. Generalizatsiyalangan kriptogen yoki simptomatik epilepsiya (yoshga bog'liq).
- 2.3. Generalizatsiyalangan simptomatik epilepsiya va epileptik sindromlar:
 - 2.3.1. Generalizatsiyalangan simptomatik epilepsiya noaniq etiologiyali (yoshga bog'liq).
 - 2.3.2. Spetsifik sindromlar.

3. Fokal yoki generalizatsiyalangan toifalarga kirmaydigan epilepsiya yoki epileptik sindromlar:

- 3.1. Generalizatsiyalangan va fokal tutqanoqlar bilan kechuvchi epilepsiya yoki epileptik sindromlar.
- 3.2. Generalizatsiyalangan yoki fokal tutqanoqlarga xos bo'lmagan noaniq namoyon bo'luvchi epilepsiya yoki epileptik sindromlar.

4. Spetsifik sindromlar:

- 4.1. Muayyan vaziyat bilan bog'liq tutqanoqlar.
- 4.2. Yakka tutqanoqlar yoki epileptik status.

Simptomatik epileptik sindromlar aniq etiologik omil bilan bog'liq hisoblanadi. Nomidan ham ma'lum bo'lishicha, simptomatik epilepsiya – bu asab tizimining boshqa kasalliklarining simptomlaridan biri bo'lib, u o'sma, dizgenez, metabolik ensefalopatiya, gipoksik-ishemik miya shikastlanishi va boshqa sabablar natijasida yuzaga kelishi mumkin.

Kriptogen epilepsiya (yunoncha kriptos – yashirin) deb, aniq etiologiyasi aniqlanmagan, noma'lum bo'lgan sindromlarga aytiladi. Kriptogen shakllar simptomatik epilepsiya deb taxmin qilinadi, biroq zamonaviy neyrovizualizatsiya usullarini qo'llashga qaramay, bosh miya tuzilishida hech qanday o'zgarishlarni aniqlashning imkoni bo'lmaydi (136).

XALQARO KASALLIKLAR TASNIFI 10-TAQDIMOTI (XKT-10)

G40 Epilepsiya

G40.0 Lokal (fokal, partsial) idiopatik epilepsiya va fokal xurujlar bilan boshlanuvchi epileptik sindromlar

- Bolalarda EEGda markaziy-chakka sohasida o'choqlar aniqlanishi bilan kechuvchi xavfsiz epilepsiya
- EEGda ensa sohada paroksizmal faollik bilan kechuvchi bolalar epilepsiyasi

G40.1 Lokal (fokal, partsial) simptomatik epilepsiya va oddiy partsial xurujlar bi-lan boshlanuvchi epileptik sindromlar

- Ong o'zgarishsiz kechuvchi tutqanoqlar
- Ikkilamchi generalizatsiyalangan tutqanoqlarga o'tuvchi oddiy partsial tutqanoqlar,

G40.2 Lokal (fokal, partsial) simptomatik epilepsiya va kompleks partsial xurujlar bilan boshlanuvchi epileptik sindromlar

- Ong o'zgarishi bilan kechuvchi tutqanoqlar, ko'pincha epileptik avtomatizmlar bilan
- Ikkilamchi generalizatsiyalangan tutqanoqlarga o'tuvchi kompleks partsial tutqanoqlar

G40.3 Tarqalgan idiopatik epilepsiya va epileptik sindromlar

Xavfsiz kechuvchi

- Neonatal mioklonik epilepsiya
- Oilaviy neonatal xurujlar.
 - Bolalar absans epilepsiyasi (piknolepsiya).
 - Uyg'onganda kuzatiladigan katta epileptik [grand mal] xurujlar.
 - Yuvenil
- Absans-epilepsiya
- Mioklonik epilepsiya [impulsiv kichik xurujlar, petit mal]
 - Noaniq epileptik tutqanoqlar
- Atonik
- Klonik
- Mioklonik
- Tonik
- Tonik-klonik

G40.4 Tarqalgan epilepsiya va epileptik sindromlarning boshqa turlari

- Mioklonik absanslar bilan namoyon bo'luvchi epilepsiya.
- Mioklonik-astatik epilepsiya.
 - Infantil spazmlar
 - Lennoks-Gasto sindromi.
 - Salaamov tiki
 - Simptomatik erta mioklonik entsefalopatiya
 - Uest sindromi

G40.5 Alohida ajralib turuvchi epileptik sindromlar

Doimiy partsial epilepsiya [Kojevnikov epilepsiyasi]

Epileptik tutqanoqlar quyidagi omillar bilan bog'liq bo'lishi mumkin:

- Alkogol iste'moli
 - Dori vositalaridan foydalanish
 - Gormonal o'zgarishlar
 - Uyqusizlik
 - Stress omillarining ta'siri
- Agar dori vositalari sabab bo'lsa, tashxisni aniqlashtirish uchun tashqi sabablar sifatida (XX sinf) qo'shimcha kod ishlatiladi.

G40.6 Aniqlanmagan grand mal xurujlari (petit mal xurujlari bilan yoki ularsiz)

G40.7 Aniqlanmagan petit mal xurujlari (grand mal xurujlarisiz)

G40.8 Epilepsiyaning boshqa aniqlangan turlari

Epilepsiya va epileptik sindromlar fokal yoki tarqalgan deb belgilanmagan

G40.9 Aniqlanmagan epilepsiya

G41 Epileptik status

G41.0 *Grand mal bilan namoyon bo'luvchi epileptik status*

G41.1 *Petit mal bilan yuzaga keluvchi epileptik status*

IG41.2 *Murakkab partsial epileptik status*

G41.8 *Aniqlangan boshqa epileptik status*

G41.9 *Aniqlanmagan epileptik status*

Oxirgi ikkita tasnif ham kamchiliklarga ega va ehtimol, epilepsiyaning yanada chuqurroq o'rganish davomida takomillashtiriladi. Biroq, hozirning o'zida ham ushbu tasniflar turli mamlakatlardagi mutaxassislar o'rtasida o'zaro tushunishni yaxshilashga va xalqaro ilmiy hamkorlikni rivojlantirishga xizmat qilmoqda.

Epilepsiya va epileptik sindromlarning xalqaro tasnifi (2017 yil).

Fokal boshlanish (ongning saqlanishi yoki buzilishi bilan)	Generalizatsiyalangan boshlanish	Noma'lum boshlanish
Motor simptomlar: - Avtomatizmlar - Atonik - Klonik - Epileptik spazmlar - Giperkinetik - Miyoklonik - Tonik Harakatsiz simptomlar: - Vegetativ - Bihavioral (harakat to'xtashi) - Kognitiv - Emotsional - Sensor Ikki tomonlama tonik-klonik shakliga o'tish	Motor simptomlari: - Tonik-klonik - Klonik - Tonik - Mioklonik - Mioklonik-tonik-klonik - Mioklonik-atonik - Tonik - Epileptik spazmlar Absanslar: - Tipik - Atipik - Klonik - qovoqlar miokloniyasi	Motor simptomlari: - Tonik-klonik - Epileptik spazmlar Harakatsiz simptomlar: - xat-harakatli (behaviour arrest) Tasniflanmaganlar

Jadval 2. Epileptik tutqanoqlar ta'rifidagi eski va yangi atamalar mosligi
[11, modifikatsiyalangan]

Eski atama	Yangi atama
Absans	Tarqalgan absans
Atonik	Tarqalgan / fokal / noma'lum boshlanish atonik
Aura	Fokal ong buzilmagan
Ikkinchi darajali tarqalgan	Fokal bilaterallik tonik-klonik rivojlanish bilan
Gelastik	Fokal (ong buzilishi yoki buzilmaganligi bilan) emotsional
Jeksonik	Fokal motor ong saqlangan
Dialeptik	Fokal ong buzilishi bilan
Infantilik spazmlar	Tarqalgan /fokal / noma'lum boshlanish epileptik spazmlar
Mioklonik	Tarqalgan /fokal mioklonik
Peshona /teppa sohasi va boshqalar	Fokal
Psixomotor	Ong buzilishi bilan fokal
Oddiy parsial	Ong saqlangan fokal
Murakkab parsial	Ong buzilishi bilan fokal
Grand mal	Tarqalgan tonik-klonik / fokal bilaterallik tonik-klonik / noma'lum boshlanish tonik-klonik
Petit mal	Tarqalgan absans

Epileptik tutqanoq semioyatikasini tavsiflash uchun ba'zi atamalar (Blume W.T. va boshq., 2001 tasnifiga ko'ra).

Avtomatizm – odatda ong buzilishi fonida paydo bo'ladigan, muvofiqlashgan, takrorlanuvchi harakatlar; o'z ifodalanish xususiyatlari bo'yicha insonning ixtiyoriy harakatlariga o'xshaydi.

Aura – bemor tomonidan epileptik tutqanoqning namoyon bo‘lishidan oldin tasvirlanadigan sub’ektiv his-tuyg‘ular.

Vegetativ-visseral aura – epileptik tutqanoq jarayonida vegetativ asab tizimi ishtirok etishi natijasida yuzaga keladigan hislar, yurak-qon tomir, nafas olish yoki ovqat hazm qilish tizimlarining faollashishi bilan namoyon bo‘ladi.

Verbal – alohida so‘zlar, iboralar yoki gaplarni talaffuz qilish bilan bog‘liq bo‘lgan holat.

Versiv – boshning, ko‘zlarning va (ehtimol) butun tananing tana o‘qiga nisbatan majburiy burilishi.

Vokalizatsiya – bemor tomonidan yolg‘iz yoki takroran chiqariladigan tovushlar (masalan, nola yoki qichqiriq shaklida).

Gipermotor avtomatizm – asosan qo‘l-oyoqlarning proksimal qismlari yoki aksial mushaklar ishtirokida yuzaga keladigan, pedal bosish, bokschi harakatlari, qo‘llarni siltash kabi notekis yuqori amplitudali harakatlar bilan namoyon bo‘ladigan holat.

Distonik – turli mushak guruhlarining (agonist va antagonistlar) bir vaqtning o‘zida ishtirok etishi natijasida paydo bo‘ladigan, qo‘l-oyoqlarning patologik holatiga olib keluvchi spazm.

Qo‘l panjasi (jestikulyar) avtomatizmi – qo‘l panjasining obektlarni silash yoki ushlash kabi harakatlari, ko‘pincha atrofdagi narsalar yoki o‘z kiyimi bilan bog‘liq bo‘ladi.

Klonik – ma‘lum mushak guruhlarining ritmik qisqarishi, odatda, soniyasiga 2-3 marta takrorlanadigan qisqarishlar bilan namoyon bo‘ladi.

Motor – xuruj davomida oddiy va murakkab harakatlar shaklida mushaklarning ishtirok etishi.

Motorsiz – ko‘rinadigan harakat ifodalari bilan kechmaydigan tutqanoq shakli.

Ilova №2

Bemorda epileptik tutqanoqlar chastotasi tasnifi (Luders H.O., 2009 bo‘yicha)

Atama	Ta’rif
Har kunlik	Kuniga kamida bir marta yoki undan ko‘p takrorlanadigan tutqanoqlar
Doimiy	Har olti oydan bir martadan ko‘proq, lekin kuniga bir martadan kamroq yuzaga keladigan tutqanoqlar
Kam uchraydigan	Har olti oydan kamroq takrorlanadigan tutqanoqlar

Tutqanoq og'irligini baholash shkalsi (NHS3)

Bemorning F.I.Sh.: _____

To'ldirish sanasi: _____

1. Ushbu jadval sarlavhalari ostida uchraydigan tutqanoq turlarini yozing (1,2,3...tur).

1 tur	2 tur	3 tur

2. Ushbu turdagi tutqanoq paytida bemorda generalizatsiyalangan tutqanoqlar mavjudmi? Ha

4	4	4
0	0	0

Yoq

3. Ushbu turdagi tutqanoq paytida bemor yerga yiqiladimi?
 Deyarli har doim yoki har doim
 Tez-tez
 Ba'zan
 Hech qachon

4	4	4
3	3	3
2	2	2
0	0	0

4. Ushbu turdagi tutqanoqlar quyidagilardan birini chaqiradimi? (faqat eng yomonini baholang)

Kuyish, qaynoq suyuqlik bilan shikastlanish,
 chuqur kesiklar, sinishlar
 Tishlangan til yoki kuchli bosh og'rig'i
 Yengil jarohatlar yoki yengil bosh og'rig'i
 Hech qanday jarohatlar yo'q

4	4	4
3	3	3
2	2	2
0	0	0

5. Ushbu turdagi tutqanoq paytida bemorda siydik ushlab tura olmaslik holati uchraydimi?

Deyarli har doim yoki har doim
 Tez-tez
 Ba'zan
 Hech qachon

4	4	4
3	3	3
2	2	2
0	0	0

6. Agar tutqanoq hushyorlikni yo'qotishga sabab bo'lsa, bemor o'zini himoya qilish uchun oldindan sezib ulguradimi? (Hushyorlik yo'qotilishi faqat uyqu paytida bo'lsa, 0 baholanadi)

Ba'zan
 Deyarli har doim
 Har doim

2	2	2
1	1	1
0	0	0

7. Bemor tutqanoqdan so'ng normal holatga qaytishi uchun qancha vaqt o'tadi?

1 daqiqadan kam
 1 daqiqadan 10 daqiqagacha
 10 daqiqadan 1 soatgacha
 1 soatdan 3 soatgacha
 3 soatdan ortiq

0	0	0
1	1	1
2	2	2
3	3	3
4	4	4

8. Ushbu turdagi tutqanoq davomida quyidagi hodisalar yuz beradimi?

Jiddiy destruktiv avtomatizmlar (masalan, baqirish, yurish, yechinish)

Yengil avtomatizm yoki o'choqli tirishishlar
 Yo'q

4	4	4
2	2	2
0	0	0

Har bir ustunga 1 ball qo'shing

Umumiy ball har bir ustun bo'yicha:

1	1	1

To'ldirish bo'yicha ko'rsatmalar:

1. Bemorda nechta turdagi tutqanoq mavjudligini aniqlang (masalan, aura, murakkab qisman, generalizatsiyalangan xurujlar). Ushbu turdagi tutqanoqlarga ixtiyoriy ravishda 1–3 raqamlarini bering.

2. Har bir tutqanoq turiga 2-8 savollarini qo'llang. NHS3 hozirgi tutqanoq og'irligini belgilaydi, vaqt chegaralarini aniqlang: masalan, 1-3 oy yoki so'nggi klinik tashrifdan boshlab vaqt. Har bir omil tutqanoq turida mavjudmi yoki yo'qligini klinik qaror asosida baholang (ya'ni, shifokor bemorni so'roq qilgandan so'ng tutqanoq mavjudligini aniqlaydi). Har bir hodisa chastotasini aniqlashda bemorga o'z fikrini bildirishga ruxsat bering. So'ngra, tegishli javob variantlarini belgilab chiqing. Har bir javob maydonidagi raqam – bu savol bo'yicha baho hisoblanadi.

Izohlar:3-savol. Faqat haqiqatdan sodir bo'lgan yiqilishlar ro'yxatga olinadi. Agar tutqanoqlar yiqilishga olib kelishi mumkin bo'lsa, lekin hammasi yotoqda yuz bergan bo'lsa, baho nolga teng.7-savol. Bu bemorning o'zini butunlay hushsiz (funksional) his qilgan vaqtidir. 4- va 6-savol bo'yicha baholash bo'yicha aniq ko'rsatmalarga e'tibor bering.

3. Ushbu ustunning yakuniy qiymatlari xuruj og'irligi bahosini beradi.

O'Donoghue, M. F. , Duncan J. S., Sander J. W. A. S. The National Hospital Seizure Severity Scale: A Further Development of the Chalfont Seizure Severity Scale / Epilepsia, 37(6):563-571, 1996.

Epileptsiyalı bemorning og'irlik bo'yicha sifatli hayoti: QOLIE-10-P (versiya 2.0)

Bemorning F.I.O.: _____

Tekshiruv sanasi: _____

Agar siz so'nggi to'rt soat ichida oddiy yoki murakkab qisman tutqanoq yoki so'nggi 24 soat ichida umumiy tonik-klonik tutqanoqni boshdan kechirgan bo'lsangiz, iltimos, ushbu anketani to'ldirishni keyinga qoldiring.

KO'RSATMALAR: Ushbu anketa sizning sog'lig'ingiz va kundalik faoliyatingiz haqida savollar beradi. Har bir savolga tegishli raqamni (1, 2, 3 ...) aylantirib javob bering. Agar savolga qanday javob berishni bilmasangiz, iloji boricha eng yaxshi javobni bering va izoh yoki tushuntirishni chetga yozing. Agar o'qishda yoki shaklni to'ldirishda qiyinchiliklarga duch kelsangiz, yordam so'rashdan tortinmang.

A QISM. Bu savollar so'nggi 4 hafta ichida o'zingizni qanday his qilganingiz haqida. Har bir savol bo'yicha, iltimos, his qilgan holatingizga eng yaqin javobni belgilang...

Oxirgi 4 hafta ichida qanchalik tez-tez... (Har bir qatorda bitta raqamni aylantirib belgilang)

		Doim	Ko'pincha	Ba'zan	Vaqtivaqti bilan	Kamdan-kam	Hech qachon
1	Charchoq, tez toliqish his qildingizmi?	1	2	3	4	5	6
2	O'zingizni tushkun va tushkunlikka tushgandek his qildingizmi?	1	2	3	4	5	6

Keyingi savollar harakatlarni bajarishda duch kelgan muammolaringizga tegishlidir.

So'nggi 4 hafta davomida epileptsiya yoki antiepileptik dorilar quyidagi muammolarga sabab bo'ldimi? (Har bir savol bo'yicha tegishli raqamni belgilang)

		Doim	Ko'pincha	Ba'zan	Vaqtivaqti bilan	Haydamayman
3	Transport boshqarish (yoki boshqa transport vositalari bilan bog'liq muammolar)	1	2	3	4	5

Oxirgi 4 hafta davomida... (Har bir qatorda bitta raqamni aylantirib belgilang)

		bezovta qilmaydi				Juda bezovta qiladi
4	Ishdagi cheklovlar sizni qanchalik bezovta qildi?	1	2	3	4	5
5	Ijtimoiy muammolaringiz sizni qanchalik bezovta qildi?	1	2	3	4	5
6	Xotira bilan bog'liq muammolar sizni bezovta qiladimi?	1	2	3	4	5
7	Antiepileptik dorilarning jismoniy nojo'ya ta'sirlari sizni bezovta qiladimi?	1	2	3	4	5
8	Antiepileptik dorilarning psixologik nojo'ya ta'sirlari sizni bezovta qiladimi?	1	2	3	4	5

Mualliflik huquqlari: QOLIE-10-P (QOLIE-10-P) © 2002, QOLIE Development Group (Cramer et al., Epilepsia, 2003); QOLIE-10 dan moslashtirilgan, mualliflik huquqi © 1996, QOLIE Group Development. QOLIE-10-P (inglizcha)

		Juda qo'rqaman	qo'rqaman	Unchalik qo'rqmayman	Umuman qo'rqmayman
9	Keyingi 4 hafta ichida tutqanoq xurujidan qanchalik qo'rqasiz?	1	2	3	4

10. Oxirgi 4 hafta ichida sizning HAYOT SIFATINGIZ qanday o'zgardi? (ya'ni ahvolingiz qanday?)
(Bitta raqamni aylantirib belgilang)

Ajoyib, bundan yaxshiroq bo'lmagan	Juda yaxshi	Yaxshi va yomon tomonlari teng	Juda yomon	Juda og'ir: bundan yomonroq bo'lmagan
1	2	3	4	5

B QISM. A qismidagi barcha savollarga bergan javoblaringizni hisobga olib, oxirgi 4 hafta ichida ushbu muammolarning hayot sifatiga umumiy ta'sirini baholang.

(Bitta raqamni aylantirib belgilang)

		Juda oz ta'sir qiladi	O'rtacha ta'sir qiladi	умеренно	Aniq ta'sir qiladi	Juda kuchli ta'sir qiladi
11	Epilepsiya holati hayot sifatiga qanchalik ta'sir qiladi?	1	2	3	4	5

C QISM. Barcha savollarga bergan javoblaringizni hisobga olib, epilepsiya bilan bog'liq hozirgi vaqtda siz uchun eng muhim bo'lgan sohalarni belgilang.

12. Quyidagi mavzularni "1" dan "7" gacha raqamlang, bu yerda "1" – eng muhim, "7" – eng kam muhim mavzu. Har bir raqamni faqat bir marta ishlatang.

- ☐ A. Energiyangiz (charchoq)
- ☐ B. Hissiyotlaringiz (kayfiyat)
- ☐ C. Kundalik mashg'ulotlar (ish, haydovchilik, muloqot)
- ☐ D. Aqliy faoliyat (o'ylash, e'tibor, xotira)
- ☐ E. Dori ta'siri (jismoniy, ruhiy)
- ☐ F. Tutqanoq xurujlari haqida xavotir (xurujlarning ta'siri)
- ☐ G. Umumiy hayot sifati

**EPILEPSIYADA HAYOT SIFATI BAHOLASH UCHUN
SAVOLNOMANI TO'LDIRGANINGIZ UCHUN KATTA RAHMAT**

Kasalxona tashvish va depressiya shkalasi (HADS)**I qism (TASHVISH DARAJASINI BAHOLASH)****1. Men kuchanganman. O‘zimni noxush his qilyapman.**

- 3 – Doimo
- 2 – Ko‘pincha
- 1 – Ba‘zan, vaqti-vaqti bilan
- 0 – Hech qachon

2. Menga avval katta zavq bergan narsalar hozir ham shunday hisni uyg‘otadi.

- 3 – Aniq, bu shunday
- 2 – Ehtimol, shunday
- 1 – Juda kam holatda shunday
- 0 – Umuman bunday emas

3. Men qo‘rqaman. Xuddi hozir qandaydir dahshatli narsa sodir bo‘ladigandek.

- 3 – Bu aniq shunday va qo‘rquv juda kuchli
- 2 – Ha, lekin qo‘rquv unchalik kuchli emas
- 1 – Ba‘zan, lekin bu meni bezovta qilmaydi
- 0 – Umuman qo‘rqmayman

4. Men kulishim va qandaydir voqeada kulgili jihatni ko‘rishim mumkin.

- 0 – Ha, bu aniq shunday
- 1 – Ehtimol, shunday
- 2 – Juda kam hollarda
- 3 – Umuman qodir emasman

5. Mening ongimda bezovta qiluvchi fikrlar aylanib yuradi.

- 0 – Doimiy ravishda
- 1 – Ko‘p vaqt
- 2 – Ba‘zan
- 3 – Faqatgina ba‘zi hollarda

6. Men o‘zimni tetik his qilaman.

- 3 – Umuman his qilmayman
- 2 – Juda kamdan-kam hollarda
- 1 – Ba‘zan
- 0 – Deyarli doimo

7. Men osonlikcha o‘tirib, dam olib bilaman.

- 3 – Ha, aniq shunday
- 1 – Ehtimol, shunday
- 1 – Juda kamdan-kam hollarda
- 0 – Umuman bunday emas

Bu yerda ball miqdori: _____

II qism (DEPRESSIYA DARAJASINI BAHOLASH)**1. Menga hamma ishlarni juda sekin bajarayotgandek tuyuladi.**

0 – Deyarli har doim

1 – Ko‘pincha

2 – Ba‘zan

3 – Umuman yo‘q

2. Men ichki taranglik yoki titroqni his qilaman.

0 – Umuman his qilmayman

1 – Ba‘zan

2 – Ko‘pincha

3 – Juda tez-tez

3. Men o'z tashqi ko'rinishimga e'tibor bermay qo'ydim.

- 3 – Ha, aniq shunday
- 2 – Men bunga keraklicha vaqt ajratmayman
- 1 – Balki, avvalgidan kamroq e'tibor beryapman
- 0 – Men avvalgidek o'zimga qarayman

4. Men bir joyda o'tirib turolmayman, doimo harakat qilishim kerakdek his qilaman.

- 3 – Ha, aniq shunday
- 2 – Ehtimol, shunday
- 1 – Juda kam holatlarda
- 0 – Umuman bunday emas

5. Men ishim (mashg'ulotlarim, qiziqishlarim) menga qoniqish hissini bera oladi deb hisoblayman.

- 3 – Avvalgidek
- 2 – Ha, lekin oldingidek emas
- 1 – Ancha kamroq
- 0 – Umuman bunday deb hisoblamayman

6. Menda kutilmaganda vahima hissi paydo bo'ladi.

- 0 – Ha, juda tez-tez
- 1 – Ko'pincha
- 2 – Unchalik emas
- 3 – Umuman bo'lmaydi

7. Men yaxshi kitob, film, radio yoki teleko'rsatuvdan zavq olaman.

- 0 – Ko'pincha
- 1 – Ba'zan
- 2 – Kamdan-kam hollarda
- 3 – Juda kamdan-kam hollarda

Hisoblash uchun

Tashvish bo'yicha umumiy ball: _____

Depressiya bo'yicha umumiy ball: _____

Natijalarni baholash: 0-7 ball → "Normal" (Tashvish va depressiyaning aniq belgilari yo'q)

8-10 ball → "Subklinik darajadagi tashvish/depressiya" 11 ball va undan yuqori → "Klinik darajadagi tashvish/depressiya"

Misollar: Tashvish shkalasi bo'yicha – 11 ball, depressiya shkalasi bo'yicha – 3 ball. Xulosa: Klinik darajadagi tashvish mavjud, depressiya esa normal diapazonda. Tashvish shkalasi bo'yicha – 15 ball, depressiya shkalasi bo'yicha – 9 ball. Xulosa: Klinik darajadagi tashvish va subklinik darajadagi depressiya mavjud. Tashvish shkalasi bo'yicha – 6 ball, depressiya shkalasi bo'yicha – 1 ball. Xulosa: Tashvish va depressiya darajasi normal diapazonda.

Fazekas vizual shkalasi (miyadagi oq moddaning shikastlanish darajasini baholash uchun)

