БОЛАЛАРДА ДОРИГА РЕЗИСТЕНТ ЭПИЛЕПСИЯНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК ВА НЕЙРОИММУНОЛОГИК ПРЕДИКТОРЛАРИ АСОСИДА СУНЪИЙ ИНТЕЛЛЕКТ ЁРДАМИДА ИНДИВИДУАЛ ДАВОЛАШНИ ПРОГНОЗЛАШ

Вафоева Г.Р.
Тошкент давлат тиббиёт университети,
Асаб касалликлари, болалар асаб
касалликлари ва тиббий генетика кафедраси
https://doi.org/10.5281/zenodo.23219987

Аннотация. Ушбу мақолада болаларда дорига резистент эпилепсиянинг клиник, генетик ва нейроиммунологик хусусиятлари таҳлил қилинган. Тадқиқот доирасида эпилептик хуружларнинг клиник кечиши, неврологик ҳолат, генетик омиллар ҳамда нейроиммунологик кўрсаткичлар ўрганилди. Дорига резистент эпилепсияни прогнозлашда клиник, генетик ва иммунологик предикторларнинг аҳамияти ҳамда уларни комплекс баҳолаш имкониятлари кўрсатиб ўтилди. Олинган маълумотлар асосида сунъий интеллект технологияларидан фойдаланиб, индивидуал даволашга жавобни прогнозлаш ва даволаш тактикасини такомиллаштириш имкониятлари асосланди.

Калит сўзлар: болалар, эпилепсия, дорига резистент эпилепсия, генетик предикторлар, нейроиммунология, сунъий интеллект, индивидуал даволаш.

Аннотация. В статье проанализированы клинические, генетические и нейроиммунологические особенности лекарственно-резистентной эпилепсии у детей. В рамках исследования изучены клиническое течение эпилептических приступов, неврологический статус, генетические факторы и нейроиммунологические показатели. Показано значение комплексной оценки клинических, генетических и иммунологических предикторов в прогнозировании лекарственной резистентности. На основе полученных данных обоснованы возможности применения технологий искусственного интеллекта для прогнозирования ответа на индивидуальное лечение и совершенствования лечебной тактики.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, лекарственно-резистентная эпилепсия, генетические предикторы, нейроиммунология, искусственный интеллект, индивидуальное лечение.

Abstract. This article analyzes the clinical, genetic, and neuroimmunological features of drug-resistant epilepsy in children. The study examined the clinical course of epileptic seizures, neurological status, genetic factors, and neuroimmunological parameters. The significance of comprehensive assessment of clinical, genetic, and immunological predictors in predicting drug resistance was demonstrated. Based on the obtained data, the potential of artificial intelligence technologies for predicting treatment response and improving individualized therapeutic strategies was substantiated.

Keywords: children, epilepsy, drug-resistant epilepsy, genetic predictors, neuroimmunology, artificial intelligence, individualized treatment

Долзарблиги. Эпилепсия болалар неврологиясининг кенг тарқалган ва ижтимоий аҳамиятга эга бўлган сурункали касалликларидан бири бўлиб, айниқса дорига резистент шакллари боланинг неврологик, когнитив ва психомотор ривожланишига жиддий салбий таъсир кўрсатади. Антиепилептик препаратлар билан етарли даражада даволашга қарамай эпилептик хуружларнинг сақланиб қолиши касалликнинг дорига резистент кечишини кўрсатиб, бундай беморларда ногиронлик, ривожланишдан орқада қолиш ва ҳаёт сифатининг пасайиши хавфини оширади. Шу сабабли болаларда дорига резистент эпилепсияни эрта аниқлаш ва касаллик кечишини олдиндан прогнозлаш замонавий педиатрия ва болалар неврологиясининг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Дорига резистент эпилепсиянинг шаклланишида клиник хусусиятлар билан бир қаторда генетик омиллар ва нейроиммунологик ўзгаришларнинг ҳам муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланмоқда. Эпилепсия билан боғлиқ генлардаги ўзгаришлар, иммун тизими фаолиятининг бузилиши, яллиғланишга қарши цитокинлар мувозанатининг ўзгариши ҳамда нейронал қўзғалувчанликнинг ортиши касалликнинг оғир кечиши ва даволашга жавобнинг пасайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Клиник, генетик ва нейроиммунологик кўрсаткичларни комплекс баҳолаш дорига резистент эпилепсияни эрта аниқлаш ва даволаш самарадорлигини прогнозлаш имкониятларини кенгайтиради.

Сўнгги йилларда сунъий интеллект ва машинали ўқитиш технологияларининг тиббиётда қўлланилиши беморнинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда касаллик хавфи ва даволаш натижаларини прогнозлаш учун янги имкониятлар яратмоқда. Шу нуқтаи назардан, болаларда дорига резистент эпилепсиянинг клиник-генетик ва нейроиммунологик предикторларини сунъий интеллект ёрдамида комплекс таҳлил қилиш, индивидуал даволаш самарадорлигини прогнозлашнинг янги ёндашувларини ишлаб чиқиш муҳим илмий ва амалий аҳамият касб этади.

Тадқиқотнинг мақсади: болаларда дорига резистент эпилепсиянинг клиник-генетик ва нейроиммунологик предикторларини аниқлаш ҳамда улар асосида сунъий интеллект ёрдамида индивидуал даволаш самарадорлигини прогнозлаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари: дорига резистент эпилепсия билан касалланган болаларда клиник, неврологик, генетик, нейроиммунологик ва инструментал кўрсаткичлар ўрганилади. Беморлар клиник хусусиятлари ва даволаш самарадорлигига кўра асосий гуруҳ ҳамда таққослов гуруҳларига ажратилади, назорат гуруҳини соғлом болалар ташкил этади.

Тадқиқотда умумий клиник ва неврологик текширув, эпилептик хуружларнинг тури ва частотасини баҳолаш, психомотор ва когнитив ривожланишни аниқлаш, электроэнцефалография (ЭЭГ) ва магнит-резонанс томография (МРТ) усулларидан фойдаланилади. Генетик текширувлар орқали эпилепсия ва дорига резистентлик билан боғлиқ генетик вариантлар, нейроиммунологик тадқиқотлар орқали ҳужайравий ва гуморал иммунитет ҳамда яллиғланиш билан боғлиқ биомаркерлар баҳоланади. Олинган клиник, генетик, нейроиммунологик ва инструментал маълумотлар статистик

таҳлил ҳамда сунъий интеллект ва машинали ўқитиш усуллари ёрдамида қайта ишланиб, индивидуал даволаш самарадорлигини прогнозлаш модели ишлаб чиқилади.

Клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар таҳлили шуни кўрсатдики, умумий қон таҳлили кўрсаткичлари (гемоглобин, эритроцитлар, лейкоцитлар ва ЭЧТ) бўйича гуруҳлар ўртасида статистик ишончли фарқ аниқланмади ($p>0,05$). Биокимёвий таҳлил натижалари ЭЭда ўзига хос метаболик ўзгаришлар мавжудлигини тасдиқлади. Асосий гуруҳда глюкоза даражаси таққослов гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқори (5,50±1,67 ммоль/л га қарши 4,68±0,89 ммоль/л; $p=0,004$) бўлиб, бу доимий тутқаноқ фаоллиги фонидаги стресс-гормонал жавоб билан изоҳланади.

Эрта ёшдаги болаларда ЭЭ патогенезида иммун тизими бузилишлари ва нейроиммун дисбаланс муҳим ўрин тутади. Шу муносабат билан диссертациянинг кейинги қисмида ҳужайравий ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ ва ҳ.к.) ва гуморал (IgA, IgM, IgG) иммунитет ҳамда цитокинлар (IL-1β, TNF-α, IL-10) тизимидаги нейрояллиғланиш жараёнларини акс эттирувчи кўрсаткичлар таҳлили келтирилган.

1-жадвалда ҳужайравий иммунитет кўрсаткичлари натижалари келтирилган.

1-жадвал

Текширув гуруҳларида ҳужайравий иммунитет кўрсаткичларининг таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=75	Таққослов гуруҳ n=70	Назорат гуруҳ n=20	t	p
$CD3^+$ (%)	52,55±22,0	58,15±24,92	70,74±5,78	1,06	0,29
$CD4^+$ (%)	25,99±11,84	32,73±12,91	43,47±5,78	2,43*	0,017
$CD8^+$ (%)	32,89±13,3	25,59±9,91	25,46±6,35	2,79*	0,007
$CD16^+$ (%)	13,43±4,67	9,31±4,35	8,41±2,30	4,09*	0,0001
$CD4^+/CD8^+$	0,92±0,28	1,38±0,31	1,82±0,54	6,88*	0,0001

Изоҳ: * гуруҳлардаги ҳужайравий иммунитет таҳлили кўрсаткичлари орасидаги фарқланиш ишочли ($p < 0,05$)

2-жадвалда гуморал иммунитет кўрсаткичлари натижалари келтирилган.

2-жадвал

Текширув гуруҳларида гуморал иммунитет кўрсаткичларининг таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ н=75	Таққослов гуруҳ н=70	Назорат гуруҳ н=20	t	p
$CD72^+$ (%)	6,92±3,27	7,97±4,02	12,06±2,27	1,28	0,205
IgA (0,9-4,5 г/л)	1,15±0,42	1,48±0,38	1,75±0,29	3,9*	0,0001
IgM (0,6-2,5 г/л)	1,62±0,39	1,85±1,63	1,37±0,25	0,87	0,385
IgG (7,0-18,0 г/л)	14,85±2,16	13,39±1,69	11,75±1,94	3,51*	0,001
ЦИК (≤ 55)	67,52±22,12	48,27±16,08	23,81±10,03	4,49*	0,0001

Изоҳ: * гуруҳлардаги гуморал иммунитет таҳлили кўрсаткичлари орасидаги фарқланиш ишончли ($p < 0,05$)

3-жадвалда текширув гуруҳларида цитокинлар кўрсаткичлари натижалари келтирилган.

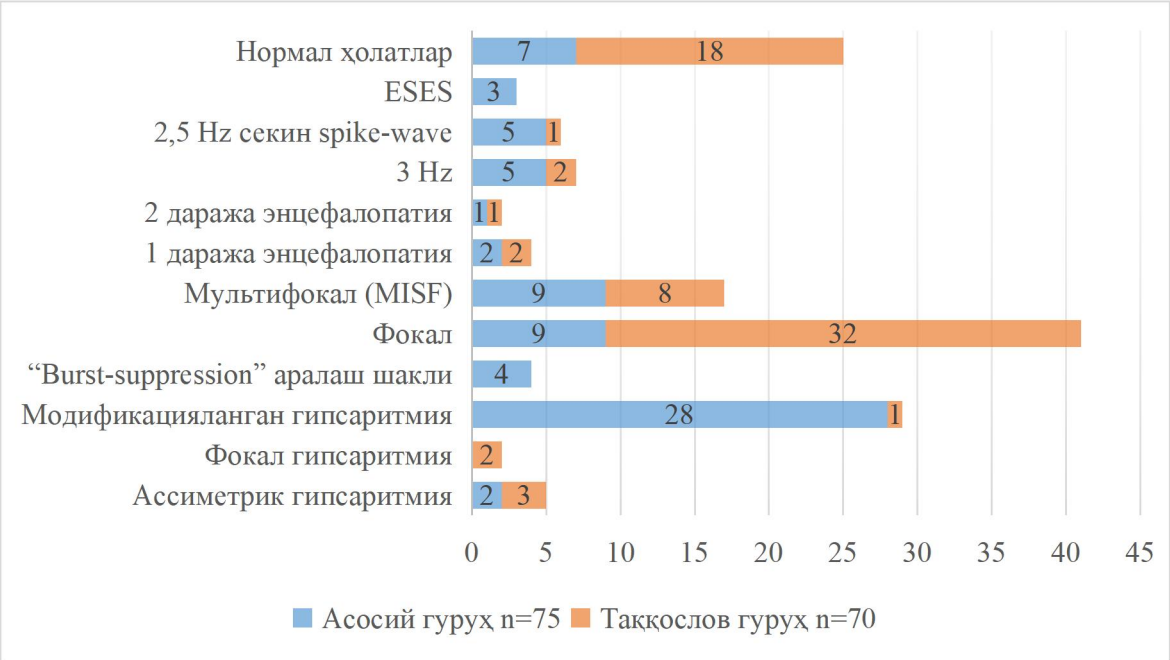
3-жадвал

Текширув гуруҳларида цитокинлар миқдорининг таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ н=75	Таққослов гуруҳ н=70	Назорат гуруҳ н=20	t	p
IL-1β (0-5 пг/мл)	17,30±5,78	10,99±4,41	5,07±1,62	5,49 *	0,000 1
ЎНО-α (0-20 пг/мл)	9,06±3,98	7,74±1,39	4,37±1,28	1,98 *	0,051
IL-10 (2-20 пг/мл)	6,56±1,20	7,67±3,63	15,65±1,97	1,84	0,069

Изоҳ: * гуруҳлардаги цитокинлар миқдори орасидаги фарқланиш ишончли ($p < 0,05$)

Тадқиқотимизда асосий ва таққослов гуруҳлари ўртасидаги ЭЭГ кўрсаткичлари солиштирилди ва эпилептик фаолликнинг хусусиятлари баҳоланди. ЭЭГ натижалари 1-расмда келтирилган.



1-расм. Текширув гуруҳларида электроэнцефалографик (ЭЭГ) ўзгаришлари таҳлили

Эрта ёшдаги болаларда бош мия МРТ текшируви натижалари таҳлили гуруҳлар ўртасида сезиларли морфологик фарқларни аниқлади. Асосий гуруҳда вентрикуломегалия (48,0%) ва кортикал атрофия (49,3%) кўрсаткичлари таққослов гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқори бўлиб ($p<0,001$), бу нейронларнинг етилмаганлиги ёки дегенератив жараёнлар мавжудлигидан далолат беради. Айниқса, 3-даражали вентрикуломегалия ва диффуз атрофиянинг фақат асосий гуруҳда кузатилиши касалликнинг оғир кечиши ва эрта эпилептиформ фаоллик билан бевосита боғлиқлигини кўрсатди.

Эпилептик энцефалопатия учун энг хос ва патогмонични ўзгариш — пўстлоқ дисплазияси (44,0%) бўлиб, бу кўрсаткич таққослов гуруҳидан қарийб 5 баробар юқоридир ($p<0,0000015$). Шунингдек, қоринча атрофидаги оқ модданинг зарарланиши (45,3%) ва постгипоксик ўзгаришларнинг (26,7%) устуворлиги ЭЭ патогенезида перинатал гипоксия ва миелинизация жараёнлари бузилишининг етакчи ўрнини тасдиқлади. Гиппокампал склероз (20,0%) ва кўп ўчоқли дисплазияларнинг аниқланиши эса хуружларнинг дори воситаларига резистентлигини ва оғир когнитив дефицитни таъминловчи асосий морфологик омиллар сифатида баҳоланди.

Хулосалар.

1. Эрта ёшдаги болаларда эпилептик энцефалопатия билан оғриган беморларда перинатал ва постнатал омиллар кенг учраши аниқланиб, уларнинг комбинацияси ва ифодаланиш даражаси касалликнинг клиник кечиш оғирлиги билан боғлиқлиги тасдиқланди. Асосий гуруҳда фетоплацентар етишмовчилик, бачадон гипертонуси, ҳомила сувининг ифлосланиши, киндик ўралиши, шунингдек интранатал гипоксик ҳолатлар кўпроқ учраган бўлиб, ушбу омилларнинг йиғиндиси эпилептик энцефалопатиянинг оғир клиник кечиши ва эрта ривожланиш регресси билан ассоциацияланган ($p<0,05$).
2. Эпилептик энцефалопатияли болаларда клиник оқибатлар оғир кечиб, Веста (61,3%) ва Леннокс–Гасто (18,7%) асосий синдромлар сифатида учради. Кунлик хуружлар ≥5–50 мартагача 74,7% болада кузатилди. Неврологик статусда мушак тонуси бузилишлари, гипорефлексия, экстрапирамидал белгилар ва психомотор регресс устун бўлди ($p<0,01$). Бейли–III бўйича кўрсаткичлар 66–68 балл даражасида бўлиб, ўрта–оғир кечикиш қайд этилди. Хуруж частотаси ва ривожланиш индекслари ўртасида тескари кучли корреляция кузатилди ($r = –0,65$).
3. Иммунологик таҳлиллар иммун тизимидаги чуқур дисбалансни кўрсатди. $CD4^+$ пасайиши, $CD8^+$ ва $CD16^+$ ошиши, ЦИК кўпайиши ва IL-1β даражасининг кўтарилиши ҳужайравий ва гуморал иммунитет бузилишини намоён қилди. Иммун маркерлар билан клиник оғирлик ўртасида ўртача ижобий боғланиш аниқланди ($r = 0,58$).
4. ЭЭГ ва МРТ тадқиқотлари оғир морфо-функционал зарарланишни кўрсатди. ЭЭГда гипсаритмия ва генерализациялашган патологик ритмлар асосий бўлди; МРТда пўстлоқ алоқалари шикастланиши — вентрикуломегалия, пўстлоқ атрофияси, дисплазия ва гиппокампал склероз юқори учради ($p<0,001$). ЭЭГ ўзгаришлари клиник синдромлар оғирлик даражаси билан боғлиқ экани аниқланди ($r = 0,75$).

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Guerrini, R., et al. (2018). "Neuroimaging in epileptic encephalopathies.", //Pediatric Neurology, 89, 10–18.
2. Hirsch, E., et al. (2020). "Emerging biomarkers for epileptic encephalopathy." //Brain, 143(1), 20–28.
3. Howell, K. B., et al. (2018). "Epileptic encephalopathy: Use of genetic testing to guide treatment." // The Lancet Neurology //, 17(6), 539–550.
4. Howell, K. B., et al. (2018). "Epileptic encephalopathy: Use of genetic testing to guide treatment." // The Lancet Neurology //, 17(6), 539–550.

5. Hughes, J. R. (2020). Review of EEG findings in epileptic encephalopathies. //Clinical EEG and Neuroscience, 51(1).
6. Sadleir, L. G., & Scheffer, I. E. (2021). "Epileptic encephalopathy in infancy and early childhood." //Epilepsia, 62(6), 1237–1250.
7. Scheffer, I. E., et al. (2017). "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." “Epilepsia”, 58(4), 512–521. Kwong K., Chak W.K., Kwan S.N. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children // J. Pediatr Neurol. – 2001. – Vol. 24. – P. 276-282.
8. Shields, W. D. (2020). Lennox-Gastaut syndrome: Update and innovative approaches to therapy. //Epilepsy Research, 162.
9. Specchio, N., & Pietrafusa, N. (2022). Advances in understanding early childhood epileptic encephalopathy and its genetic underpinnings. //Brain Communications, 5(5).
10. Symonds, J. D. et al. (2021). Epileptic and developmental encephalopathies in childhood: Diagnostic progress and challenges. //Epilepsy Currents, 21(4).
11. Tang, S., et al. (2020). "Electroencephalographic patterns in early-onset epileptic encephalopathies." //Clinical Neurophysiology//, 131(8), 1939–1947.
12. Trinka, E., & Kälviäinen, R. (2017). "Epileptic encephalopathies: Bridging the gap between clinical features and mechanisms of disease." //Epilepsy & Behavior//, 69, 3–7.