

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНИХ ПОРУШЕНЬ НА ТЛІ СИМПТОМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ ОБУМОВЛЕНОЇ ТРАВМАТИЧНИМ ТА ІШЕМІЧНИМ УШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Капталан А.О.

ДУ Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, Одеса

Актуальність терапії симптоматичної епілепсії пов'язана з тим, що травматичні та ішемічні пошкодження мозку (ТПМ) складають переважну більшість такого роду епілепсії та є мультидисциплінарною проблемою, до якої залучена велика кількість медичних спеціальностей. Крім етіологічних причин складність лікування полягає в тому, що необхідно враховувати локалізацію і величину ішемічного або травматичного пошкодження мозку, тяжкість патологічного процесу, фактори ризику виникнення самої симптоматичної епілепсії, наявність коморбідної патології, а також схожість патофізіологічних механізмів ТПМ, які багато в чому подібні. В першу чергу це пов'язано з активацією процесів ліпопероксидації, пригнічення антиоксидантного захисту, ексайтотоксичністю, пошкодженням мембран, відсутністю енергетичних ресурсів, а також гіперпродукцією прозапальних цитокінів, запаленням, апоптозом [1,2]

Все перелічене вище спонукає розробляти універсальні комплексні лікувальні методики ТПМ, а також їх наслідків у вигляді симптоматичної епілепсії, яка є результатом сумарного ураження ЦНС (судинними, посттравматичними, дезадаптуючими факторами) з прогресуванням когнітивних, інтелектуально-мнестичних порушень [3,4].

Також відомо, що прийом протиепілептичних препаратів (ПЕП) може призводити до прояву токсичних та інших побічних ефектів, впливати на біологічні процеси, нерідко гальмувати розумову активність, особливо з урахуванням вже наявних когнітивних та інтелектуально-мнестичних порушень як результат енцефалопатії в рамках ЧМТ, судинної патології ЦНС та коморбідного супроводу цієї патології.

На підставі даних про характерні для ТПМ ішемічні пошкодження, зниження антиоксидантної активності на тлі окисного стресу, який є провідним

механізмом епілептогенезу, розроблений ряд підходів лікування, які впливають на ці процеси.

Застосовується лікування посттравматичної епілепсії (ПТЕ), в якому крім стандартної протисудомної терапії призначали етілметілгідроксіперідину сукцинат, щоденно крапельно у добовій дозі 100 мг, тривалістю курсу 10-15 днів [5]. Недоліками способу є низьке дозування етілметілгідроксіперідін сукцинату, при наявності відомого дозозалежного ефекту препарату [6,7], короткий курс, що не дозволяє досягти достатнього антиоксидантного захисту на тривалий і прогресуючий окислювальний стрес та позбавляє можливості провести адекватну нейропротективну терапію, а відтак, не виявляється вплив на епілептогенез, що ускладнює, збільшує тривалість і кількість епіпароксизмів, надає мінімальний ефект на коморбидність і соматичну патологію. Особливо це стосується відновлення когнітивних функцій, а також корекції всіх рівнів вегетативної нервової системи (ВНС), яка активно контролює епілептогенез.

Окрім вищезгаданого, застосовується лікування симптоматичної парціальної епілепсії ноотропним гептапептидом АКТГ 4-10, до складу якої входить пептидна група - метіоніл-глутаміл-гістиділ-фенілаланіл-пролил-гліцил-пролін для комплексної протисудомної монотерапії [8]. Оказується вплив лише на когнітивну сферу, при цьому відсутній виражений антиоксидантний ефект, не відновлюється енергетичний дефіцит, а також, лікувальна дія на характерні для епілепсії коморбідні захворювання; крім цього, можливе виникнення перезбудження, що слід враховувати в осіб похилого віку як основної групи пацієнтів з постінсультною епілепсією (ПІЕ), так і при психоорганічному синдромі як коморбідному стані залишкових явищ ЧМТ поряд з ПТЕ.

Нами проаналізовано літературу та проведено підбір ліків задля впливу на основні ланки ТІПМ, індукованого та пов'язаного з ними епілептогенезу. В результаті чого призначено на тлі протисудомної монотерапії додатково Магнерот по 1 табл. 3 рази на добу протягом місяця, Мексикор внутрішньовенно крапельно 300 мг 1-2 рази на добу, 10 днів, після чого - 200 мг внутрішньом'язово одноразово, 10 днів, а потім 125 мг 2-3 рази протягом 4-6 тижнів; одночасно з

внутришньом'язовим прийомом призначають Семакс 0,1% розчин по 2-3 краплі в кожний носовий хід 2-3 рази на добу.

Матеріали та методи. Обстежено 15 хворих. Середній вік склав $31,1 \pm 5,9$ років. Середній термін формування ПТЕ сягав $13,2 \pm 2,5$ років, а частота нападів - $2,1 \pm 0,7$ у місяць. Фокальні напади переважали (60,0%).

Хворих з епілепсією, що розвинулася після перенесеного ішемічного інсульту - ПШЕ - було 19. Середній вік хворих складав $56,2 \pm 6,7\%$ років. Середній термін формування ПШЕ склав $11,5 \pm 3,1$ років, а частота нападів - $1,8 \pm 0,9$ в місяць. Фокальні напади домінували у 73,7% випадків, ішемічні пошкодження в басейні середньої мозкової артерії склали - 68,4%.

В процесі обстеження хворих на ПТЕ виділено основні неврологічні синдроми, що її супроводжують, які часто поєднувалися між собою: синдром вегетативної дистонії (73,3%); церебрально-вогнищевий (33,3%), астеничний (33,3%), психоорганічний (26,6%), вестибулярний (13,3%).

Аналіз МРТ при ПТЕ анамнезі виявлено пошкодження ЦНС: кісткові дефекти (6,7%), рубцево-атрофічні пошкодження (26,7%), посттравматичні кісти (20,0%) і гематоми (13,3%), розширення субарахноїдальних просторів (60,0%), шлуночкової системи (20,0%) зовнішня (26,7%) та внутрішня гідроцефалія (40,0%), підвищена або знижена щільність мозкової речовини різної локалізації (33,3%).

Згідно HADS у 46,7% пацієнтів з ПТЕ зареєстровано депресивні нашірування, а тривога - у 33,3% випадків.

Продуктивність довільного заучування вербального матеріалу при ПТЕ була значно знижена в порівнянні із нормативними даними, обсяг безпосереднього відтворення у цих хворих склав у першому пред'явленні $4,6 \pm 0,5$, відстроченого - $5,6 \pm 0,7$ слова .

В анамнезі всі пацієнти мали різноманітну серцево-судинну патологію: церебральний атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця та ін.

У групі з нападами що розвинулися після перенесеного інсульту - ПІЕ зареєстрована органічна неврологічна симптоматика, в 31,6% випадків реєструвалися сумісні порушення мозкового кровообігу в каротидному та вертебрально-базиллярному басейнах - у 31,6% випадків. Атеротромботичний підтип інсульту - 52,6%, кардіоемболічний - 47,4%. Фокальні напади домінували (75,6%). На МРТ або КТ коркова локалізація пошкодження мозку склала 78,9%, рідше вона була - підкоркова або змішана, ураження базальних гангліїв - 15,7%, розширення лікворних просторів зареєстрована у 57,9%, наявність лейкоареозу 73,7%. За даними УЗДГ, виявлялися стенози магістральних артерій, зниження цереброваскулярної реактивності в каротидних (57,9%), у вертебрально-базиллярному (63,1%) басейнах.

На ЕЕГ зафіксовані осередки патологічної (47,3%), епілептоформної (15,7%) активності, її генералізація 21,0%, та повільні хвилі (73,6%).

За показниками психометричного дослідження виявлялося посилення недостатності інтелектуальних операцій, серед яких провідне місце займало зниження рівня узагальнення. Відзначалися різні дисмнестичні розлади. Наявність розладів уваги, а також кількісні показники перемикування вказували на значне ($P < 0,05$) збільшення тривалості обробки таблиць Шульте (у 1,7 рази).

Продуктивність довільного заучування вербального матеріалу та стан короткочасної й довготривалої пам'яті, згідно з тестом на запам'ятовування 10 слів за тестом Лурія була значно знижена в порівнянні з нормативними даними, обсяг безпосереднього відтворення у цих хворих склав 3,73 слова, а відстроченого - 3,59 слова.

Результати досліджень та їх обговорення.

У процесі терапії ПТЕ контроль над нападами зареєстрований більше 24 тижнів у 80,0% ($P < 0,05$). Знизилася кількість скарг на цефалгії в 46,7%, ($P < 0,05$). Аналогічна позитивна динаміка зареєстрована у відношенні інших скарг і суб'єктивних переживань. Позитивні зміни біоелектрогенезу (більш 40,0%, $P < 0,05$) відзначені у всіх основних підгрупах.

Кількість осіб з клінічно значущою депресією скоротилася в 1,7 разів ($P < 0,05$). Кількість тривожних переживань зменшилася в 1,8 рази ($P < 0,05$). Покращився стан короткочасної і довготривалої пам'яті, стійкості уваги ($P < 0,05$). Максимум досягався в момент третього пред'явлення ($7,4 \pm 1,3$ слів), що було достовірно вище ($P < 0,05$), ніж на початку дослідження ($6,8 \pm 1,0$ слів). Аналогічно змінювалися показники довготривалої пам'яті, які в середньому перевищували вихідні на 8% - відповідно.

У процесі заявленої терапії 2 групи пацієнтів з ПІЕ зареєстрований контроль над нападами більше 24 тижнів у 42,1% ($P < 0,05$). Значне зниження частоти нападів (більш 50%) - 47,3%. Позитивна динаміка зареєстрована у відношенні скарг і суб'єктивних переживань. Зміни біоелектрогенезу (більш 40,0%, $P < 0,05$).

Після терапії нормалізувалися психоемоційні розлади: знизилася вираженість тривожних переживань або їх зникнення (на 63,2%, $p < 0,05$), а також депресивних проявів - на 52,6 % ($p < 0,05$). Зареєстровано зниження часу концентрації та перемикання уваги, проте, до нормативних значень вони не досягали. У обстежених пацієнтів відбувалось наростання здатності до запам'ятовування пред'явлених слів, обсягів безпосереднього і відстроченого відтворення. Також після терапії процес запам'ятовування слів був значно вище, ніж до терапії у трьох пред'явленнях на 10%; 11%; 15%; у відстроченому періоді - на 12%.

Таким чином в обох групах симптоматичної епілепсії отримано позитивний ефект лікування як нападів. так і коморбідної патології.

Протисудомний ефект Мексикору з попередженням тонічного компоненту та потенціювання дії ПЕП пов'язаний з тим, що він є похідним 3-гідрокси-2-метилпіридинів, які беруть участь у регуляції збудження та гальмування нейронів, перериває основні патологічні механізми розвитку пошкодження ЦНС, що свідчить про його нейрон - і мембранопротективні властивості.

Важливою особливістю є те, що Мексиприм здатний знижувати підвищені симпатичні (збуджуючі) впливи Семаксу та є необхідним в отриманні вираженого протисудомного ефекту; підсилення вазоділятаційних можливостей Мексикору

впливати на синтез оксиду азоту, а також за рахунок втручання регуляторних нейропептидів на гіпоталамус.

Семакс пригнічує процеси первинної та відстроченої нейрональної загибелі, ефективний в реабілітації ТІПМ, ПІЕ, ПТЕ, при когнитивній дисфункції в умовах дезадаптації та стресу.

Mg - речовина системної дії бере участь у механізмах збудливості нейронів, нейром'язової передачі, активує і контролює іонний баланс, гомеостаз мінералів з блокуванням іонних каналів і запобіганням запуску механізму входу Ca в нейрон, регулює синтез і ефективність (в т.ч. енергетичну) нейротрансмітерів, нейропептидів, гормонів. Охороняє організм від гіперактивації нейронів, в т.ч. внаслідок стрес-реакції і стимулює процеси адекватної адаптації. Знижує активність холінестерази, що пов'язано з процесами деполяризації мембран, стимулює вироблення дофаміну і серотініну, регулює стан больової і антиноцицептивної систем, запальних, алергічних та імунних реакцій; асоціюється зі станом позитивного стресу.

Висновок. Таким чином, запропонований підхід в лікуванні благотворно впливає на основні патогенетичні ланки розвитку ТІПМ, ПТЕ, ПІЕ. Альтеруюча дія запропонованих ліків на тлі ПЕП призводить до значного скорочення кількості та тривалості епілептичних нападів при симптоматичній фокальній епілепсії та інших типів нападів. При цьому, реєструється вигодне зниження жалоб та суб'єктивних переживань, а також показників неврологічного, в т.ч. когнітивного дефіциту, психо-емоційних наслідків, коморбідних станів, великої кількості соматичної патології. При цьому можливим ефектом може бути зниження дозування ПЕП та їх побічної дії з нормалізацією біоелектрогенезу.

Список літератури

1. Antonenko S. A., Stoyanov A. N., Gryshchenko G. V., Skorobrekha V. Z., Kaptalan A. O. Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis // *УЖМБС 2020*, 5(6): 9–16
2. Стоянов О.М. Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії / О.М. Стоянов, С.С. Мащенко, С.О. Антоненко, А.О. Капталан // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2016. – Vol. 6, N 11. – P. 889-904
3. Ельский В. Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во «Новый мир», 2008. – 240 с.
4. Glutathione elevation and its protective role in acrolein- induced protein damage in synaptosomal membranes: relevance to brain lipid peroxidation in neurodegenerative disease / [C. B. Pocernich, A. L. Cardin, C. L. Racine et al.] // *Neurochem. Int.* - 2001. - Vol. 39, N 2. - P. 141-149
5. Новиков В.Е., Маслов Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. - 2003. - Т. 66. - №4. - С. 9-11.
6. Колесник Е.А. Клинико-патогенетические особенности и коррекция гиперкинетических расстройств при вегетативных дисфункциях // Е.А.Колесник / *Український вісник психоневрології* - т. 28. - №1 (102), - С . 6-10.
7. Стоянов О.М. Экспериментальное обоснование и дозозависимые эффекты терапии мексикором ишемического поражения мозга у крыс / А.Н.Стоянов, Р.С.Вастьянов, Е.А.Колесник, С.С.Мащенко, С.А.Антоненко // *Український вісник психоневрології* - Том 27, выпуск 4 (101), 2019. - С. 25-31.
8. Сердюк Н.Б. Особенности когнитивных расстройств при парциальной эпилепсии и их медикаментозная коррекция (роль нейропептида АКТГ 4-10 как модулятора регрессии когнитивного дефицита). - Дисс. ... канд.мед.наук. - М., 2006. - 156 с.