

## MEDICINE AND PHARMACY

# Перспектива застосування отриманих в досліді даних в неврологічній клініці. Обстеження пацієнтів з посттравматичною епілепсією

**Остапенко Ігор Олегович<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> доктор філософії, доцент кафедри загальної та клінічної  
патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;  
Одеський національний медичний університет; Україна

**Анотація.** При плануванні клінічних обстежень хворих з хронічним судомним синдромом ми виходили з того, що маємо перевірити релевантність отриманих в експерименті даних стосовно ефективності оригінальної схеми лікування із введенням вортиоксетину з вальпроєвої кислотою за умов хронічного епілептогенезу. Серед симптоматичних епілепсій у дорослих, найпоширенішими є посттравматична та постінсультна форми. Автор вважає вірним рішення зосередитися на клінічному обстеженні обраного контингенту хворих на посттравматичну епілепсію, щоби визначитися з дією тестованої в експерименті схеми. Мета роботи – клінічна характеристика хворих з посттравматичною епілепсією та визначення повідних клінічних симптомів для послідувального лікування. В обстежених пацієнтів з посттравматичною епілепсією виявлені нейровізуалізаційні ознаки наявності епілептичної активності, що свідчить про необхідність корекції судомних корелятивів біоелектричної активності мозку. В подальшому перед початком комплексного лікування обстежених пацієнтів автор вважає обов'язковим визначитися з вираженістю когнітивних функцій, емоційним фоном та ін., що дозволить виявити певні порушення неврологічного профілю, наявність когнітивного дефіциту, психоемоційних нашарувань тощо. Перспективне сумісне введення вортиоксетину з вальпроєвої кислотою в обстежених пацієнтів автор вважає патогенетично обґрунтованим, оскільки виходить із доведених клінічних симптомів, притаманних для хронічної епілепсії, та спрямовано на усунення відповідних ланцюгів патофізіологічних реакцій.

**Ключові слова:** посттравматична епілепсія, судоми, нейровізуалізаційне обстеження, біоелектрогенез мозку, комплексне патогенетичне лікування.

При плануванні серій клінічних обстежень хворих з хронічним судомним синдромом ми виходили з того, що маємо перевірити релевантність отриманих в експерименті на моделі фармакологічного кіндлінгу даних стосовно ефективності за умов хронічного епілептогенезу оригінальної схеми лікування із введенням вортиоксетину з вальпроєвої кислотою [1-4].

При обстеженні пацієнтів з хронічною епілепсією ми особливу увагу звертали, додатково до численних ускладнень

## MEDICINE AND PHARMACY

при хронічній епілепсії, можливості розвитку епілептичного статусу, мимовільних відстрочених судом, фармакорезистентних форм захворювання тощо, на епізоди порушення поведінки, пов'язані з перебігом основного захворювання [5–7].

І цілком логічними ми вважали наші припущення щодо доцільності клінічного тестування ефективності сумісного введення традиційного антидепресивного препарату з протисудомною сполукою, оскільки подібні спроби за умов досліджу на трьох етапах формування хронічного епілептогенезу нами були доведені через відновлення позної, емоційної та плавальної поведінки, а також мнестичних функцій [2, 8, 9].

Серед симптоматичних епілепсій у дорослих, найпоширенішими є -посттравматична та постінсультна форми. Посттравматична епілепсія (ПТЕ) притаманна для молодих працездатних дорослих, на відміну від епілепсії після перенесеного мозкового інсульту переважно в похилому віці. Посттравматична епілепсія є хронічним захворюванням, що розвивається після черепно-мозкової травми і характеризується повторними неспровокованими нападами, порушенням рухових, чутливих, вегетативних і психічних функцій, що виникають внаслідок надмірних нейронних розрядів [5, 10–13].

В структурі епілепсій на ПТЕ підпадає 5–7 %, а з усіх вперше зареєстрованих – 10 %. У осіб 15–30 років посттравматична епілепсія зустрічається частіше (20 % від усіх симптоматичних форм Е), причому, в залежності від тяжкості черепно-мозкової травми ці показники становлять від 1,9 до 37 % [14]. Ми вважали вірним рішення зосередитися на клінічному обстеженні обраного контингенту хворих на ПТЕ для того, щоби після ретельної їх перевірки визначитися з дією тестованої в експерименті схеми шляхом сумісного введення вортиоксетину з вальпроєвої кислотою.

**Мета роботи** – клінічна характеристика хворих з посттравматичною епілепсією та визначення повідних клінічних симптомів для послідуочого лікування.

**Матеріал і методи дослідження.**

В неврологічних відділеннях бази кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету – Центру реконструктивної та відновної медицини та Одеської Обласної клінічної лікарні – було обстежено 44 хворих, у яких діагностовано ПТЕ.

Всіх хворих було розділено на 2 групи – основну групу становили 32 хворих. До контрольної групи залучили 12 осіб. Середній вік склав 32,3±6,1 років. Середній термін формування ПТЕ сягав 10,3±4,2 років, а частота нападів – 2,4±0,9 рази у

## MEDICINE AND PHARMACY

місяць. Фокальні напади переважали (61,4 %).

Для уточнення діагнозу ПТЕ користувалися певними критеріями [15].

Критерії включення до дослідження: симптоматична епілепсія (не менше двох нападів, обумовлених ЧМТ за анамнезом), відсутність епілептичних нападів до ЧМТ, вік – до 50 років.

Комп'ютерна томографія головного мозку виконувалася на вітчизняному рентгенівському томографі «СРТ – 1010» (Київ, 1994). Томографічне дослідження хворих проводилось на апараті МР-томографі «Hitachi AIRIS II» («Hitachi Medical systems America, Inc», США) напругою 1,5 Т в режимі T1W, T2W, FFE, FLAIR. Вивчалися наступні утворення: серединні структури, шлуночки головного мозку, міжпівкульні та сильвієва щілини, субарахноїдальні і конвекситальні простори, цистерни, судини, черепні нерви, пазухи, м'якотканинні компоненти. Клінічні обстеження проводилися сумісно і під наглядом доктора медичних наук, професора Стоянова О.М.

### **Отримані результати та їх обговорення.**

Більшість обстежених були чоловіки (32, 72,7 %), а також 10 жінок – (27,3 %). Всі пацієнти перебували в працездатному віці, середні значення якого склали 32,3±6,1) років. При цьому, 84,1 % – особи від 20 до 40 років.

За ступенем тяжкості перенесеної ЧМТ, згідно анамнестичних даних, розподіл пацієнтів був наступним: середньої тяжкості – 31 (70,4 %), ЛЗЧМТ – 6 (13,6 %), важка ЧМТ – 7 (15,9 %).

Час формування ПТЕ, тобто проміжок часу між отриманою ЧМТ та повторним нападом (за виключенням негайних судом в перш 7 діб після ЧМТ) в середньому був 10,3±4,2 міс.

Кількість нападів у пацієнтів на момент початку дослідження коливалася в межах: від 1 на тиждень до 1-3 в 3 місяця. Більш тривалі часові інтервали не включалися в обстеження. Максимальна кількість припадала на інтервал від одного до трьох місяців. Середня частота нападів у всього обстеженого контингенту складала 2,4±0,9 у місяць.

За клінічними проявами превалювали фокальні напади, які реєструвалися у 28 пацієнтів (63,6 %,  $p < 0,05$ ). Білатеральні тоніко-клонічні напади спостерігалися у 16 пацієнтів (36,4 %). З них з фокальним початком – 11 (75,0 %,  $p < 0,05$ ). Таким чином наявність фокального компоненту нападів в клінічних спостереженнях склало – 40 пацієнтів 90,9 %, ( $p < 0,05$ ).

Наявність структурних змін головного мозку в наслідок ЧМТ

## MEDICINE AND PHARMACY

зафіксовано в анамнестичних даних – КТ або МРТ в період гострого періоду ЧМТ. У всіх обстежених структурні зміни зберігалися у віддаленому періоді при проведенні переважно МРТ. В обох випадках вони корелювали зі ступенем тяжкості патологічного процесу.

Анамнестичні показники томограм мозку вказують на: посттравматичні кісткові дефекти черепа у 21 пацієнта (47,7 %), рубцево-атрофічні пошкодження у 24 (54,5 %), посттравматичні кісти у 18 (40,9 %), розширення субарахноїдальних просторів у 33 (75,0 %), шлуночкової системи у 18 (40,9 %) зовнішня гідроцефалія у 26 (59,1 %), внутрішня гідроцефалія у 21 (47,7 %), підвищена або знижена щільність мозкової речовини глибинної та іншої локалізації у 27 (61,4 %), гематоми у 16 (34,1 %).

На рис. 1 наведені основні репрезентативні показники нейровізуалізації у обстеженого контингенту пацієнтів.

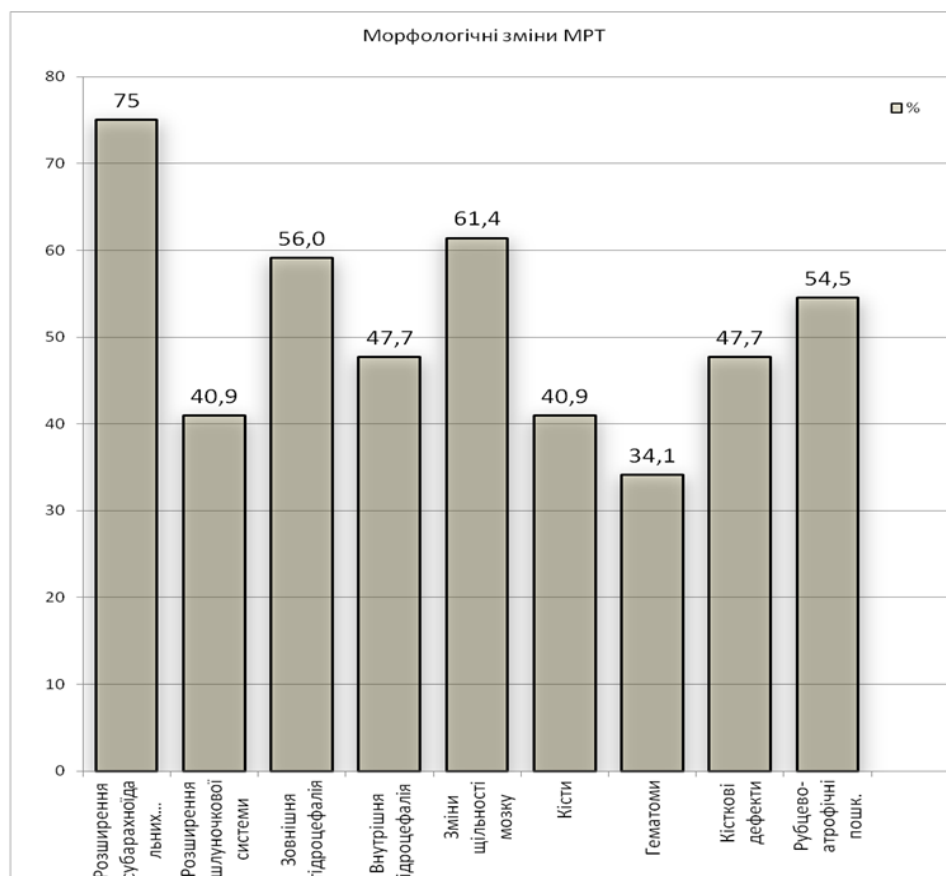


Рисунок 1

**Відносне співвідношення основних репрезентативних показників МРТ при посттравматичній епілепсії**

## MEDICINE AND PHARMACY

Патологічна активність мозку на протязі перших двох тижнів після ЧМТ підвищує ризик виникнення ПТЕ. В наших дослідженнях, в гострому періоді ЧМТ (за анамнезом) діагностична ЕЕГ практично не проводилася. Характерна невідповідність між ознаками зниження порога судомної активності та відсутністю клінічних проявів епіактивності активності, ускладнює діагностику.

Таким чином, постановка діагнозу ПТЕ не є правомірною, коли є ЕЕГ зміни у вигляді вогнища епіактивності та факту ЧМТ, а напади відсутні. У таких випадках необхідна комплексна діагностика з допомогою МРТ та інших сучасних методів нейровізуалізації.

Протягом інтеріктального періоду у 8 (18,2 %) випадках на електроенцефалограмі патологічної активності мозку не зареєстровано.

У половині спостережень зареєстровані ознаки неспецифічного характеру (22-50,0 %) у вигляді дезорганізацією основних ритмів, частоти, модуляції і форми хвиль з тенденцією до гіперсинхронізації. У 31 (70,4 %) спостереженні був знижений індекс  $\alpha$ -ритму, превалювала низькоамплітудна поліформна активність та зростав високочастотний індекс.

В структурі білатеральних тоніко-клонічних нападів у 12 (75,0 %) пацієнтів були притаманні дифузні зміни різного ступеня вираженості. Повільнохвильова активність - у 7 (43,7 %), з загостреними хвилями - 5 (31,2 %). В той же час при додатковій фокальній епілептиформній активності індекс альфа-ритму був низьким або середнім.

Осередкова епіактивність зареєстрована у 16 (57,1 % від усіх пацієнтів з фокальними нападами). У 5 пацієнтів (17,8 %) такого роду «фокус» визначено в лобових ділянках. У 12 (42,9 %) - в скроневих. Виявлялися комплекси «гостра-повільна хвиля», «пік-хвиля», регіональні гострі хвилі та їх уповільнення. В 7 випадках відзначалися загальнономозкові зміни біоелектрогенезу з наявністю фокальної активності та низьким індексом альфа-ритму. Наявність епілептиформної активності корелювала з більшою частотою нападів.

За даними нейровізуалізації морфологічні пошкодження мозку та їх комбінації, клініки пароксизмів а також наявності та типу короткочасних фокальних нападів, отримані дані можуть вказувати на виявлення структурно-електрофункціональних корелятивів. Важливим уточнюючим моментом локалізації осередку була клінічна маніфестація у вигляді короткочасних фокальних нападів. У випадках скроневої локалізації вони обов'язково

## MEDICINE AND PHARMACY

були присутні у вигляді вегето-вісцеральних або рідше кардіоваскулярних проявів. Отримана інформація враховує пошкодження мозку різного ступеня тяжкості, локалізації, періодів клінічного перебігу ЧМТ, дозволяє діагностувати і вивчати її наслідки в т. ч. для ПТЕ.

Отже, отримані дані свідчать про те, що в обстежених пацієнтів з ПТЕ, додатково до даних анамнезу та об'єктивного клінічного огляду, були виявлені нейровізуалізаційні ознаки наявності епілептичної активності, що свідчить про необхідність корекції судомних корелятивів біоелектричної активності мозку.

Первинний огляд та методика нейровізуалізаційного обстеження не дозволили визначитися з вираженістю когнітивних функцій, емоційним фоном та ін., що ми вважаємо обов'язковим в подальшому перед початком комплексного лікування. Проте, після додаткових діагностичних заходів, які, безсумнівно, дозволять виявити певні порушення неврологічного, в т. ч. когнітивного дефіциту, психоемоційних нашарувань тощо, нами будуть отримані всі необхідні клінічні докази для початку комплексного лікування.

Обов'язковим вважаємо патогенетичну обґрунтованість будь-якої схеми фармакологічної корекції хронічного судомного синдрому [16-24]. В такому випадку сумісне введення вортиоксетину з вальпроевої кислотою вважатиметься патогенетично обґрунтованим, оскільки виходить із доведених клінічних симптомів, притаманних для хронічної форми епілепсії, та спрямовано на усунення відповідних ланцюгів патофізіологічних реакцій.

### **Висновки.**

В обстежених пацієнтів з ПТЕ, додатково до даних анамнезу та об'єктивного клінічного огляду, виявлені нейровізуалізаційні ознаки наявності епілептичної активності, що свідчить про необхідність корекції судомних корелятивів біоелектричної активності мозку.

Перед початком комплексного лікування обстежених пацієнтів ми вважаємо обов'язковим визначитися з вираженістю когнітивних функцій, емоційним фоном та ін., що дозволить виявити певні порушення неврологічного профілю, наявність когнітивного дефіциту, психоемоційних нашарувань тощо.

Перспективне сумісне введення вортиоксетину з вальпроевої кислотою в обстежених пацієнтів вважатиметься патогенетично обґрунтованим, оскільки виходить із доведених клінічних симптомів, притаманних для хронічної епілепсії, та спрямовано на усунення відповідних ланцюгів патофізіологічних реакцій.

## MEDICINE AND PHARMACY

### References:

- [1] Остапенко ІО. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 38-51.
- [2] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 221
- [3] Ostapenko IO. The perspectives of pharmacological correction of depressive disorders and cognitive deficit as post-traumatic epilepsy leading syndromes. Journal of Education, Health and Sport. 2022; 12(2): 360-369.
- [4] Ostapenko IO. Impact of vortioxetine with antiepileptic drugs combined administration on non-convulsive behaviour in kindled rats. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 13(3): 432-441
- [5] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ІК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [6] Kaptalan AO, Stoyanov AN, Ostapenko IO, Kirchev VV, Yermuraki PP. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11(1): 140-152.
- [7] Kaptalan AO, Andreeva TO, Stoyanov OM, Ostapenko IO, Oliynyk SM. Comorbid disorders in posttraumatic and postsuccess epilepsy. Possibilities of therapy. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11(3): 113-120.
- [8] Vastyanov RS, Kirchev VV, Muratova TM, Kashchenko OA, Vastyanova OV, Tatarko SV, Zayats LM. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. World of Medicine and Biology. 2021; 2(76): 183-188.
- [9] Vastyanov RS, Stoyanov OM, Platonova OM, Yermuraki PP, Ostapenko IO, Tatarko SV, Bibikova VM. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. World of Medicine and Biology. 2021; 1(75): 181-186.
- [10] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Быльський ДВ, Антоненко СА, Нескоромная НВ. и др. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6(9): 285-304
- [11] Коршняк В.О., Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Беседа А.Я., Андреева Т.О., Беседа Я.В. Вегетативні дисфункції внаслідок нейротравми та сучасні можливості їх корекції. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 91-98
- [12] Stoyanov OM, Muratova TM, Kolesnyk OO, Oliynyk SM. Neurovegetative disorders in the post-traumatic epilepsy clinic. Ukrainian Journal of Psychoneurology. 2017; 25(1): 108
- [13] Stoyanov OM, Vastyanov RS, Myronov OO, Kalashnikov VI, Babienko VV, Hruzevskiy OA, Turchin MI. Vegetative system pathogenetic role in chronic brain ischemia, cerebral hemodynamics disorders and autonomous dysregulation. World of Medicine and Biology. 2022; 2(80): 162-168.
- [14] Dubenko AE. Epilepsy in the elderly, features of the clinic, diagnosis and treatment. Neuro NEWS. 2010; 2(1): 5-15

## MEDICINE AND PHARMACY

- [15] Зайцев ОС, Гриненко ОА, Шагинян ГГ. Ранние судорожные приступы и посттравматическая эпилепсия. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2010; 4(21): 20–24.
- [16] Вастьянов РС. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [17] Вастьянов РС. Вивчення патолофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії судомного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 8; 4(24): 191–197.
- [18] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Межд. неврол. журн.* 2008: 56–68.
- [19] Шандра АА, Годлевский ЛС, Вастьянов РС, Паненко АВ. Влияние внутримозгового введения соматостатина и нейротензина на двигательные корреляты судорожной активности. *Фізіологічний журнал*. 1993; 39(5–6): 94–100
- [20] Godlevsky LS, Shandra AA, Mikhaleva II, Vastyanov RS, Mazarati AM. Seizure-protecting effects of kyotorphin and related peptides in animal model of epilepsy. *Brain Res. Bull.* 1995; 11: 55–57.
- [21] Shandra AA, Godlevsky LS, Mazarati AM, Vovchuk SV, Servetsky KL, Vastyanov RS. Role of peptide factors in formation of epileptiform manifestations during picrotoxin-induced kindling in rats. *Neurophysiology*. 1993; 25(2): 99–102.
- [22] Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS, Mazarati AM. Anticonvulsive effects of neurotrophin under conditions of electrical and chemical kindling convulsive syndrome. *Pathophysiology*. 1995; 2(2): 167–171
- [23] Shandra AA, Godlevskii LS, Vastyanov RS, Brusentsov AI, Mikhaleva II, Prudchenko IA, Zaporozhan VN. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1996; 26(6): 567–571
- [24] Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Petrashevich VP, Vastyanov RS, Nikel B, Mikhaleva II. Delta-sleep-inducing peptide and its analogs and the serotonergic system in the development of anticonvulsive influences. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1998; 28(5): 521–526.