

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

ГРИМАЙЛО ВАЛЕРІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 616.853-085.213:616.12

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
РОЗВИТКУ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ
У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ**

14.01.15 – нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Ужгород – 2020

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Літовченко Тетяна Анатоліївна,
Харківська медична академія післядипломної
освіти, кафедра неврології та дитячої неврології,
завідувач кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Дубенко Андрій Євгенович,
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України», провідний науковий
співробітник

кандидат медичних наук, доцент
Смоланка Андрій Володимирович
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії

Захист відбудеться «3» листопада 2020 року об 11³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 61.051.09 при ДВНЗ «Ужгородський національний університет» за адресою: 88000, Україна, Закарпатська обл., м. Ужгород, пл. Народна, 3.

Із дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДВНЗ «Ужгородський національний університет» за адресою: 88000, Україна, Закарпатська обл., м. Ужгород, вул. Університетська, 14.

Автореферат розісланий «30» вересня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
к.м.н., доцент

Л.О. Качала

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Зв'язок між серцево-судинними порушеннями та епілепсією не лишився непоміченим дослідниками. Одними з перших звернули увагу на подібний зв'язок W. Penfield та T. Erikson, вказавши на зміни серцевого ритму під час епілептичного нападу (ЕН) в 1941 році.

Кардіальна патологія у хворих на епілепсію може проявлятися як у вигляді порушень ритму та провідності, так і у вигляді серцево-судинної патології (Дубенко А.Є. 2006, Літовченко Т.А. 2005, Katherine 2014).

Дослідники припускають наявність двобічного зв'язку між серцево-судинною патологією та епілепсією, зважаючи на те, що значні порушення вегетативного балансу, котрі спостерігаються у пацієнтів з епілепсією є фактором впливу на серцево-судинну систему. Визначено, що вираженість порушень вегетативного балансу корелює з тяжкістю серцево-судинної патології (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця) (Jennifer, 2014). Епілепсія може спричиняти серцево-судинні порушення (іктальні аритмії, SUDEP), серцево-судинні порушення та епілептичні напади можуть бути проявами одного патологічного процесу (метаболічні порушення, каналопатії). Окрім того, можливий варіант – поєднання цих патологій (епілепсія та гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця) (Орос М.М., Смоланка В.І. 2016; Petty SJ, 2014 р.)

Окремим питанням залишається вплив протиепілептичних препаратів (ПЕП) на функціонування серцево-судинної системи у пацієнтів з епілепсією без серцево-судинної патології та у пацієнтів з обтяженим серцево-судинним анамнезом, що отримують відповідну супутню терапію (Пулик О.Р. 2009, Verrotti A., 2010 р.).

Отримані дані свідчать також про значну роль порушень вегетативної регуляції у виникненні порушень серцевого ритму у хворих з епілепсією. Так, схильність до синусової тахікардії та тахіаритмії у хворих з первинно-генералізованими нападами може бути розцінено як результат переважної активації симпатичної нервової системи, а порушення провідності по типу блокад, що є типовими для хворих з парціальною епілепсією за правобічного розташування епілептичного вогнища – як прояв підвищеної активності парасимпатичної нервової системи (Karan R Chadda, Olujimi A Ajijola, 2018).

В іншому дослідженні було показано, що іктальна брадикардія та асистолія найбільш характерні для лобової та скроневої епілепсії. Автори також висувують припущення про роль кардіореспіраторного рефлексу у розвитку іктальної брадикардії (Monté CP, 2019).

Патологія інтервала QT може бути передвісником летальної вентрикулярної тахікардії та SUDEP. За даними досліджень останніх років подовження інтервалу QT може бути пов'язано з генетичним дефектом, що також може бути причиною розвитку кількох епілептичних синдромів (El-Farahaty RM, 2014, Enas Mahmoud Hasan, 2013).

Проведені дослідження не дозволили дійти єдиної думки стосовно патогенезу серцево-судинних порушень у пацієнтів з епілепсією, а також впливу протиепілептичних препаратів на серцево-судинну систему, тому вивчення серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією залишається актуальним питанням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри неврології та дитячої неврології ХМАПО: «Патогенетичні та соматогенетичні механізми в діагностиці, лікуванні та реабілітації хворих з больовими та іншими пароксизмальними порушеннями при ураженні периферичної та центральної нервової системи» № державної реєстрації: 0114U000519, термін виконання 2014-2019 рр.

Мета дослідження: вдосконалення діагностики серцево-судинних порушень у хворих на епілепсію та оптимізація лікувальної тактики епілепсії на підставі комплексних клініко-нейрофізіологічних, ультразвукових, біохімічних та нейропсихологічних досліджень.

Досягнення мети вимагало поетапного вирішення таких **завдань дослідження:**

1. Проаналізувати взаємозв'язок серцево-судинних порушень (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, порушення серцевого ритму та провідності) та перебігу епілепсії, оцінити вплив епілепсії на функціонування серцево-судинної системи.

2. Оцінити взаємовідносини між біоелектричною активністю серця (ЕКГ) та головного мозку (ЕЕГ) і функціональним станом вегетативної нервової системи (ВСР) в інтеріктальному періоді у хворих на епілепсію.

3. Провести порівняльний аналіз показників вегетативного регулювання серцево-судинної системи та частоти епілептичних нападів у хворих на епілепсію.

4. Визначити особливості призначення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіоваскулярною патологією.

5. Оцінити якість життя обстежених хворих за допомогою шкали QOLIE-31. Визначити ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи протягом 10 років за шкалою SCORE у пацієнтів з епілепсією без кардіоваскулярної патології.

6. Визначити особливості лікування серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією.

7. На підставі проведеного дослідження розробити схему обстеження і лікування пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення факторів серцево-судинного ризику, попередження розвитку серцево-судинної патології та проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіоваскулярною патологією.

Наукова база дослідження: відбір пацієнтів для дослідження здійснювався на базі Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця»

Об'єкт дослідження: епілепсія.

Предмет дослідження: клініко-нейрофізіологічні, біохімічні, нейропсихологічні особливості розвитку серцево-судинних порушень у хворих на епілепсію.

Методи дослідження. Комплексне клініко-анамнестичне, клініко-неврологічне, нейрофізіологічне (ультразвукове, електрокардіографічне, ехокардіографія, електроенцефалографічне), біохімічне (ліпідний спектр крові) дослідження, дослідження стану вегетативної нервової системи (варіабельність серцевого ритму), нейропсихологічне дослідження (визначення якості життя за опитувальником QOLIE-31, визначення ризику розвитку серцево-судинного захворювання в наступні 10 років за шкалою SCORE), статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі комплексних досліджень визначено патогенетичний зв'язок між епілепсією та формуванням серцево-судинної патології, визначені клінічні та нейрофізіологічні фактори ризику розвитку кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією. Показано, що у пацієнтів з серцево-судинною патологією достовірно ($p < 0,001$) частіше визначались ознаки напруження вегетативного балансу зі схильністю до симпатикотонії, ознаки зниження парасимпатичної активності (SDNN менше 15 мс, HFnorm менше 40), зниження показника TP BCP менш ніж 1000 мс², переважання VLF в спектрі BCP, що також можна вважати провісниками розвитку кардіоваскулярної патології.

Доведено, що пацієнти з епілепсією та серцево-судинною патологією мали більшу товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ), більшу максимальну швидкість кровоплину за даними УЗДГ сонних артерій та більш значущі зміни показників ліпідограми в порівнянні з пацієнтами без серцево-судинної патології. Виявлено зв'язок між ТКІМ та показниками ліпідограми у пацієнтів з епілепсією. Вперше визначено зв'язок між максимальною швидкістю кровоплину (V_{max}), ТКІМ та рівнем систолічного артеріального тиску у пацієнтів з епілепсією та кардіоваскулярною патологією ($r_s = 0,43$; $r_s = 0,48$; $r_s = 0,56$, $p < 0,05$).

Уточнено клініко-нейрофізіологічні особливості, параметри функціонування вегетативної та серцево-судинної систем у пацієнтів з епілепсією. Вперше показано фактори ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією. Доведено, що кількість пацієнтів з аритміями була більшою серед пацієнтів з серцево-судинною патологією ($p < 0,05$). Збільшення частоти реєстрації аритмій корелювало зі збільшенням частоти епілептичних нападів, більшою тривалістю захворювання на епілепсію, переважанням генералізованих епілептичних нападів, наявністю та вираженістю пароксизмальної ЕЕГ активності.

Вперше було доведено зростання симпатичної активності (відношення LF/HF BCP) по мірі наближення чергового епілептичного нападу (для пацієнтів без серцево-судинної патології $r_s = -0,47$; для пацієнтів з серцево-судинною патологією $r_s = -0,45$, $p < 0,05$), тобто BCP є інформативним методом прогнозування наближення епілептичного нападу.

Уточнено вплив протиепілептичних препаратів на параметри функціонування вегетативної та серцево-судинної систем у пацієнтів з епілепсією. Показано, що одночасне призначення карбамазепіну та леветирацетаму може призвести до подовження інтервалу Qtc ($p < 0,05$), що може сприяти розвитку аритмій, які загрожують життю.

Вперше показано негативний вплив вальпроєвої кислоти на скоротливість лівого шлуночка у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинними захворюваннями що залежав від тривалості прийому препарату ($r_s = 0,45$; $p < 0,05$) та збільшення товщини комплексу інтима медіа (ТКІМ) у пацієнтів обох груп, які приймали вальпроати та карбамазепін в порівнянні з іншими проти епілептичними препаратами ($p < 0,05$).

Показано, що леветирацетам та ламотриджин мають менший негативний вплив на автономний баланс, показники ліпідограми, ТКІМ сонних артерій, артеріального тиску та індексу маси тіла в порівнянні з вальпроатами та карбамазепіном ($p < 0,05$).

Показано, що рівні ЗХ, ЛПНЩ і КА були достовірно вище у пацієнтів на комбінованій терапії (карбамазепін і вальпроат, вальпроат і ламотриджин) в порівнянні з монотерапією вищезгаданими протиепілептичними препаратами ($p < 0,05$).

Уточнено вплив окремих антигіпертензивних препаратів на функціональний стан вегетативної нервової системи та особливості їх взаємодії з протиепілептичними препаратами. Визначено, що ІАПФ та блокатори β -адренорецепторів найбільш значуще збільшують парасимпатичну активність, тобто мають найсприятливіший вплив на автономний баланс серця в порівнянні з антагоністами кальцієвих каналів, АРА II та диуретиками ($p < 0,05$). Однак одночасне застосування блокаторів β -адренорецепторів та карбамазепіну призводить до більш значного сповільнення аtriовентрикулярної провідності в порівнянні з окремим прийомом вищезгаданих препаратів ($p < 0,05$). Показано, що пацієнти, які отримували препарати вальпроєвої кислоти або ламотриджину одночасно з ацетилсаліциловою кислотою мали достовірно нижчі рівні тромбоцитів в порівнянні з іншими протиепілептичними препаратами ($p < 0,05$).

Доведено, що наявність серцево-судинної патології впливає на перебіг епілепсії та достовірно ($p < 0,05$) погіршує якість життя пацієнтів з епілепсією при оцінці за шкалою QOLIE-31.

Практичне значення отриманих результатів. На основі комплексних досліджень визначено фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з епілепсією: надлишкова маса тіла, напружений вегетативний баланс, зниження парасимпатичної активності, збільшення ТКІМ та V max сонних артерій, підвищення показників ліпідного спектру

Виявлено фактори, що сприяють розвитку порушень серцевого ритму у пацієнтів з епілепсією: наявність серцево-судинної патології, збільшенням частоти епілептичних нападів, збільшення тривалості захворювання на епілепсію, переважання генералізованих епілептичних нападів, наявність та вираженість пароксизмальної ЕЕГ активності в скроневій долі.

Показано, що дослідження ВСР, а саме відношення LF /HF, що є показником вегетативного тону, є інформативним методом прогнозування наближення епілептичного нападу.

Виявлено вплив ПЕП на параметри функціонування вегетативної та серцево-судинної систем у пацієнтів з епілепсією та особливості їх призначення у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Визначено, що інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту достовірно підвищують парасимпатичну активність ($p < 0,05$), тому є препаратами вибору при лікуванні гіпертонічної хвороби у пацієнтів з епілепсією.

На підставі проведеного дослідження було розроблено алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення та корекції факторів серцево-судинного ризику.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у лікувально-профілактичну практику неврологічного та консультативно-діагностичного відділень ХКЛ на ЗТ №1, кафедри неврології та дитячої неврології ХМАПО, неврологічного відділення люботинської центральної міської лікарні, терапевтичного відділення дергачівської районної лікарні.

Впровадження результатів дослідження:

Результати та висновки наукового дослідження, які отримані дисертантом, впроваджені на галузевому рівні в медичну практику Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця» (2 акти впровадження від 22.10.2019), Комунального некомерційного підприємства «Дергачівська районна лікарня» Дергачівської міської ради (акт впровадження від 27.09.2019), Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 21.10.2019), Комунального некомерційного підприємства «Люботинська міська лікарня» (акт впровадження від 27.09.2019).

Особистий вклад здобувача. Робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертант самостійно провела патентно-ліцензійний пошук, аналіз вітчизняної та світової літератури за проблемою, що досліджується. Самостійно обробила основні теоретичні і практичні положення протягом 2014–2019 рр. Дисертантом самостійно проведені клініко-неврологічне обстеження хворих, аналіз електроенцефалографічного, електрокардіографічного, ультразвукового доплерівського дослідження, аналіз варіабельності серцевого ритму, результатів опитування хворих за опитувальником QOLIE-31 та дані біохімічного дослідження, заповнені первинні карти. Дисертантом сформована база даних, проведена статистична обробка результатів, проаналізовані та обґрунтовані отримані результати, написані всі розділи дисертації та оригінальні статті за темою дисертації.

Здобувачем самостійно сформульовані практичні рекомендації та висновки, написана і оформлена дисертація та автореферат, підготовлені публікації і впровадження в клінічну практику. В наукових працях, опублікованих зі співавторами, використані матеріали, отримані автором в процесі дослідження.

Апробація результатів дисертації. Матеріали були представлені на XVIII конференції Української протиепілептичної ліги (Харків 14–16 травня 2014 р.), 4-му Інтернаціональному конгресі Європейського трасту головного болю та мігрени (Данія, Копенгаген 18–21 вересня 2014 р.), східно-європейському курсі з епілепсії (Румунія 11-13 червня 2014 р.), XVII Платонівських читаннях «Інноваційні методи діагностики і лікування психічних і соматичних розладів психогенного походження» (Харків 16–17 жовтня 2014 р.), першому конгресі Європейської академії неврології (Німеччина, Берлін 20–23 червня 2015 р.), 6-му ейлатському інтернаціональному навчальному курсі: фармакологічне лікування епілепсії (Ізраїль, Єрусалим 11–16 жовтня 2015 р.), 14-му Інтернаціональному курсі з епілепсії: дослідження мозку та хірургія епілепсії (Італія, Венеція 10-22 липня 2016 р.), XX конференції Української протиепілептичної ліги (Львів 12–14 травня 2016 р.), першому регіональному Українському конгресі дебати в неврології (Київ 23–24 листопада 2017 р.)

Публікації. Матеріали дисертації знайшли своє відображення у 12 публікаціях, в тому числі 7 статей (в наукометричній базі SCOPUS – 1, у наукових виданнях, затверджених ДАК України – 6) та 5 тезах конференцій.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках (124 сторінки основного тексту) та складається з вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних інформаційно-наукових джерел, що містить 130 джерел (30 – вітчизняних, 100 – закордонних), додатків. Робота ілюстрована 24 рисунками та 25 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

У **вступі** обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано його мету та завдання, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, викладено наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, їх апробацію, особистий внесок та публікації автора.

Перший розділ дослідження *«Стан проблеми кардіальних порушень у пацієнтів з епілепсією в Україні та світі»* присвячений аналізу наукової літератури щодо механізмів розвитку та взаємовпливу епілепсії та серцево-судинної патології. За результатами проведеного дослідження було виявлено невирішені питання, які зумовили напрям дослідження, сформулювали його мету та завдання.

У **другому розділі** *«Програма, матеріали і методи наукового дослідження»* висвітлено програму дослідження, розроблену з використанням системного підходу, що дало можливість отримати достатньо повну інформацію для оцінки об'єкту дослідження. В дослідженні приймали участь 101 пацієнт з епілепсією. Обстеження хворих проводилось в Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 протягом 2014–2017 років. Всі

пацієнти пройшли соматоневрологічне обстеження, за результатами якого були поділені на 2 групи в залежності від наявності серцево-судинної патології. До першої групи увійшли 51 пацієнт з епілепсією без встановленої серцево-судинної патології, до другої – 50 пацієнтів з епілепсією та серцево-судинними захворюваннями. За статевим показником хворі розподілились наступним чином: в 1-й групі – 21 пацієнт жіночої та 30 обстежених чоловічої статі; в 2-й групі – 23 пацієнта жіночої, 27 хворих чоловічої статі. В обох групах було відібрано осіб молодого і середнього віку згідно з новою класифікацією віку ВООЗ. Середній вік хворих 1-ї групи становив $46,7 \pm 2,1$ роки, пацієнтів 2-ї групи – $50,2 \pm 2,9$ роки, різниця статистично не достовірна, $p > 0,05$.

Серцево-судинна патологія у пацієнтів 2-ї групи була представлена: гіпертонічною хворобою 1, 2 стадій (16 обстежених), ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією напруження II-IV функціонального класу (12 хворих) та їх поєднанням (22 пацієнта)

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: незгода пацієнта, вагітність, наявність соматичного захворювання в стадії декомпенсації, хронічні інтоксикації.

Діагноз епілепсія встановлювався та класифікація нападів здійснювалась згідно з Міжнародною класифікацією епілепсій ILAE, 1989. Класифікація епілепсій ILAE 2017 р. не застосовувалась через недостатнє її впровадження в клінічну практику. Діагноз серцево-судинних захворювань встановлювався згідно з рекомендаціями Міжнародної статистичної класифікації хвороб 10го перегляду.

Всім пацієнтам проводилось клініко-неврологічне обстеження, ЕЕГ, оцінка варіабельності серцевого ритму, ЕКГ, УЗДГ сонних артерій, ЕХО-КГ, визначення показників ліпідограми, було проведено оцінку якості життя пацієнтів за питальником QOLIE 31 та було оцінено ризик смерті від серцево-судинного захворювання в найближчі 10 років за шкалою SCORE.

Статистична обробка отриманих результатів. Первинні дані, отримані в ході роботи, оброблені методами варіаційної та кореляційної статистики з використанням комп'ютерного ПЗ. Вірогідність розходжень визначали за допомогою критерію Стюдента (t), а відмінностей показників що мають розподіл, відмінний від нормального – за допомогою тесту Манна Уїтні. Результати оброблені за допомогою програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Corporation) та Statistica 10.0 for Windows. Кореляційний аналіз проводили шляхом розрахунку коефіцієнту кореляції Спірмена (r). Відмінності вважали статистично значущими, якщо $p \leq 0,05$.

В **третьому розділі** *«Клінічні особливості розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією»* було доведено, що перебіг епілепсії та ПЕП впливають на функціонування серцево-судинної системи. Було відмічено, що в середньому найбільшу частоту ЕН серед пацієнтів 2-ї групи мали обстежені з кризовим перебігом гіпертонічної хвороби ($4,35 \pm 0,47$ нападів на місяць) в порівнянні з хворими зі стабільним перебігом гіпертонічної хвороби ($3,87 \pm 0,31$ нападів на місяць). Ризик розвитку ССП достовірно збільшувався з віком у чоловіків ($p < 0,05$) та у пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ 25 та

більше) ($p < 0,05$). Відмічено, що пацієнти 2-ї групи в середньому мали достовірно більші значення індексу маси тіла (ІМТ) ($24,2 \pm 0,97$ для 1-ї групи; $51,1 \pm 0,84$ для 2-ї групи). Також в 2-й групі більшою була частка хворих з ІМТ 25 та більше (надлишкова вага) (15 % в 1-й групі; 31 % в 2-й групі). Тобто збільшення ІМТ та ІАО є фактором ризику розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією.

Показано збільшення маси тіла в обох групах та систолічного артеріального тиску в 1-й групі у пацієнтів, що приймали препарати вальпроєвої кислоти ($p < 0,05$). У пацієнтів обох груп, що приймали препарати вальпроєвої кислоти, відзначалось збільшення ІМТ та індексу абдомінального ожиріння в порівнянні з іншими ПЕП ($p < 0,05$), що залежало від тривалості прийому препарату ($r_s = 0,63$; $p < 0,05$) та ($r_s = 0,58$; $p < 0,05$) відповідно. Окрім того було виявлено залежність ІМТ від дози препарату вальпроєвої кислоти ($r_s = 0,45$; $p < 0,05$).

Ці параметри важливі у зв'язку з тим, що вони є факторами серцево-судинного ризику. Більш значуще збільшення маси тіла відбувалось у жінок молодого віку та залежало від дози та тривалості прийому препарату.

При вивченні ризику розвитку серцево-судинних захворювань за шкалою SCORE у пацієнтів першої групи було встановлено, що найбільший ризик розвитку серцево-судинної патології протягом 10 років мали пацієнти, що приймали карбамазепін, на другому місці – пацієнти, які отримували вальпроати ($p < 0,05$). Мінімальний ризик мали пацієнти, які отримували ламотриджин і леветірацетам.

Карбамазепін та вальпроати найбільш суттєво збільшують ризик розвитку серцево-судинного захворювання у пацієнтів з епілепсією в порівнянні з ламотриджином та леветірацетамом ($p < 0,05$). Пацієнтів 1-ї групи, що приймали карбамазепін мали в середньому 11 балів за SCORE, обстежені, що отримували вальпроати – 8 балів, леветірацетам – 2 бали, ламотриджин – 3 бали.

Середній сумарний показник QOLIE 31 був достовірно менший серед жінок в порівнянні з чоловіками в обох групах $41,56 \pm 2,21$ в обох групах, також відмічено зниження цього показника у курців, та у пацієнтів зі схильністю до серійності ЕН ($p < 0,05$).

Окрім того було відмічено й інші фактори, що впливали на бал QOLIE 31. Так загальний бал QOLIE 31 знижувався за умови збільшення тривалості перебігу епілепсії ($r_s = 0,71$; $p < 0,05$), збільшення частоти ЕН ($r_s = 0,73$; $p < 0,05$). Також бал QOLIE 31 був достовірно нижче у пацієнтів, що отримували кілька ПЕП в порівнянні з пацієнтами на монотерапії ($p < 0,05$), у пацієнтів з неврологічним дефіцитом в порівнянні з обстеженими без такого ($p < 0,001$).

Наявність серцево-судинних захворювань знижує якість життя пацієнтів з епілепсією (середній сумарний бал за шкалою QOLIE 31 для 1-ї групи – $65,9 \pm 10,1$; для 2-ї групи – $42,4 \pm 15,5$; $p < 0,05$), а перебіг ССП впливає на перебіг епілепсії.

У четвертому розділі «Особливості окремих нейрофізіологічних показників у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією»

представлено результати вивчення біоелектричної активності серця (ЕКГ), мозку (ЕЕГ), варіабельності серцевого ритму (BCP) та ультразвукового дослідження центральної та церебральної гемодинаміки (УЗДГ сонних артерій, ЕХО-КГ з доплерівським аналізом).

Відмічено, що порушення серцевого ритму достовірно ($p < 0,05$) частіше зустрічались у пацієнтів 2-ї групи, фібриляція передсердь та шлуночкова екстрасистолія виявлені тільки серед пацієнтів 2-ї групи.

У пацієнтів 2-ї групи окрім ЕКГ ознак порушення ритму та провідності серця визначено ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка – 93 % обстежених, ознаки гіпертрофії міокарду передсердь – 5 %, порушення процесів реполяризації – 68 %.

Помірна брадикардія (частота серцевих скорочень нижче 65 уд/хв) визначалась при прийомі карбамазепіну у 56 % пацієнтів 1-ї та у 60% обстежених 2-ї групи. При прийомі препаратів вальпроєвої кислоти брадикардія відмічена у 25 % хворих 1-ї групи та у 20 % пацієнтів 2-ї групи. Серед пацієнтів, що приймали ламотриджин брадикардія визначалась у 30 % пацієнтів 1-ї групи та у 26 % обстежених 2-ї групи. У хворих, що отримували леветирацетам брадикардія спостерігалась в 27 % випадків в 1-й групі та в 24 % випадків в 2-й групі. Тобто кількість пацієнтів, у кого відмічено помірну брадикардію, була достовірно вищою серед пацієнтів, що приймали препарати карбамазепіну в порівнянні з іншими ПЕП в обох групах ($p < 0,02$).

Було встановлено, що ЕКГ ознаки передсердно-шлуночкової блокади частіше відмічались у пацієнтів 2-ї групи, які приймали карбамазепін ($p < 0,05$), що не залежало від дози та тривалості прийому ПЕП. Тобто за наявності серцево-судинних захворювань відмічався більш виражений вплив карбамазепіну на провідність серця. Окрім того, комбінація карбамазепіну та блокаторів β -адренорецепторів, а також карбамазепіну і вальпроату достовірно сильніше ($p < 0,05$) сповільнює провідність серця, переважно за рахунок уповільнення провідності через передсердно-шлуночкове з'єднання, що може активувати провідність по додатковим шляхам і призводити до розвитку фатальних аритмій.

Пацієнти, що отримували одночасно карбамазепін та вальпроат в другій групі, а також карбамазепін та леветирацетам в обох групах мали достовірне подовження інтервалу QT.

Показано, що ризик розвитку аритмій підвищується зі збільшенням частоти ЕН (1 гр. $rs = 0,78$; 2 гр $rs = 0,56$, $p < 0,05$) (рис. 1). Наявність аритмій також було асоційовано з наявністю серцево-судинної патології – достовірно більше пацієнтів з аритміями спостерігалось в 2-й групі ($p < 0,05$) та не залежало від статі та ПЕП.

За даними BCP у пацієнтів з епілепсією відмічено порушення вегетативної регуляції серцево-судинної системи, більш виражені за наявності серцево-судинної патології. Предикторами серцево-судинних порушень можна вважати напружений вегетативний баланс зі схильністю до симпатикотонії ($VLF > LF > HF$ або $LF > VLF > HF$), ознаки зниження парасимпатичної

активності (SDNN менше 15 мс, зниження HF), зниження TP менш ніж 1000 мс² та зменшення різниці TP у спокої та в ортостазі; переважання спектру BCP у діапазоні VLF (70% в другій групі, 42% в першій, $p < 0,05$).

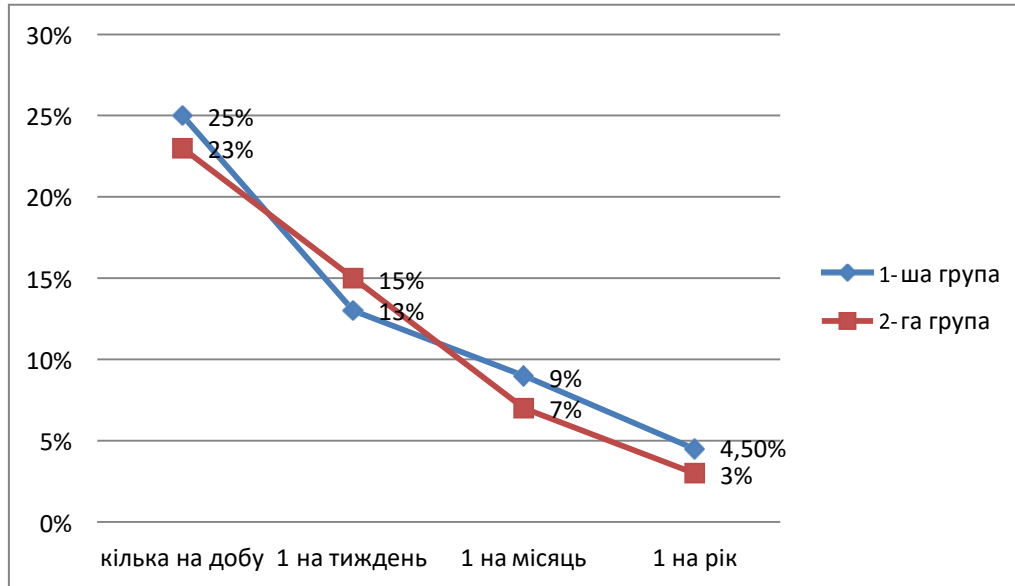


Рис. 1. Характеристика залежності частоти аритмій у пацієнтів з різною частотою ЕН обох груп

Отримані дані свідчать про те, що зниження варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з епілепсією не є простим відображенням підвищеного симпатичного тону, але також характеризує знижену вагусну активність, що за даними дослідників тісно пов'язана з патогенезом розвитку аритмій, що потенційно загрожують життю. Відмічено зворотну кореляційну залежність показників SDNN та HFnorm (показники парасимпатичної активності) з частотою ЕН та частотою розвитку аритмій за даними ЕКГ у пацієнтів обох груп. Тобто зниження показників SDNN та HFnorm можна вважати одним з маркерів підвищеного ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією.

Окрім того, було відмічено, що кількість пацієнтів, у яких потужність BCP переважала в діапазоні VLF, була достовірно більше серед пацієнтів 2-ї групи (70 % в другій групі, 42 % в першій, $p < 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи, у котрих відмічено переважання потужності спектра BCP в діапазоні VLF, відмічені ЕКГ зміни (часткова блокада ніжок пучка Гіса, зниження процесів реполяризації, уповільнення внутрішньоплуночкової та внутрішньопередсердної провідності, вольтажні ознаки перевантаження лівого шлуночка) на відміну від обстежених, в кого потужність спектра BCP переважала в діапазоні HF та $LF > HF$.

Таким чином було показано, що більшість обстежених нами пацієнтів з епілепсією мали напружений автономний баланс. Достовірно більше пацієнтів першої групи в порівнянні з другою ($p < 0,05$) мали ненапружений автономний баланс, тобто такий, що дозволяє серцево-судинній системі максимально ефективно пристосовуватись до нових потреб за умови зміни режиму функціонування.

Було відмічено, що у пацієнтів обох груп відношення LF /HF збільшувалось по мірі наближення чергового ЕН (для 1-ї групи $r_s = -0,47$; для 2-ї $r_s = -0,45$, $p < 0,05$), що є показником наростання симпатичної активності (рис. 2)

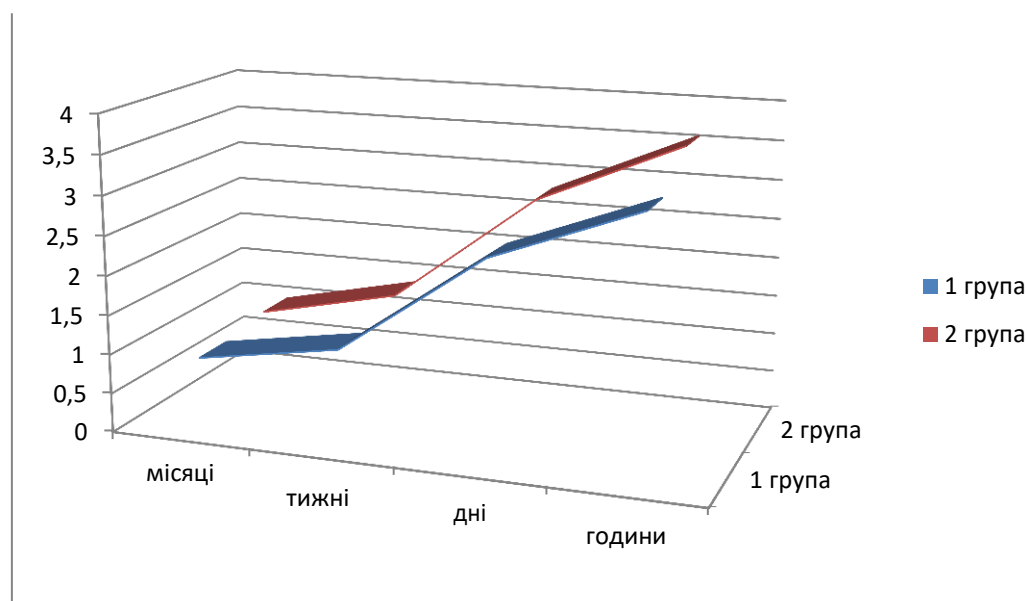


Рис. 2. Залежність відношення LF/HF від часу до чергового ЕН у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп

Доведено, що пацієнти 2-ї групи мали більшу максимальну швидкість кровоплину за даними УЗДГ сонних артерій ($p < 0,05$).

Визначено зв'язок між максимальною швидкістю кровоплину (V_{max}) та товщиною комплексу інтима-медіа сонних артерій (ТКІМ), V_{max} і рівнем систолічного артеріального тиску у пацієнтів 2-ї групи ($r_s = 0,43$; $r_s = 0,48$; $r_s = 0,56$, $p < 0,05$), тобто підвищення V_{max} сонних артерій можна вважати одним з факторів ризику розвитку ССП та підвищення систолічного артеріального тиску у пацієнтів з епілепсією.

Достовірно більше ТКІМ була у пацієнтів 2-ї групи (1-ша група: $0,54 \pm 0,27$ мм; 2-га група: $0,86 \pm 0,31$ мм; $p < 0,01$). Було виявлено, що ТКІМ достовірно більше у пацієнтів обох груп, які приймали вальпроати в порівнянні з пацієнтами, що приймали ламотриджин, леветирацетам ($p < 0,001$) і карбамазепін ($p < 0,05$).

Крім того виявлено зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та епілепсією, що приймали вальпроати, що залежало від тривалості прийому препарату. Так у пацієнтів, 2-ї групи, що приймали вальпроати від 3 до 6 місяців визначено зниження ФВЛШ на $2,3 \pm 0,4\%$ на місяць, тоді як у пацієнтів, що приймали ПЕП від 12 до 24 місяців – $5,4 \pm 0,6\%$ на місяць ($p < 0,05$).

В ході проведення дослідження виявили залежність порушень функціонального стану серцево-судинної системи (ЕКГ, ВСР), вегетативної нервової системи (ВСР) та змін біоелектричної активності головного мозку за даними ЕЕГ у пацієнтів з епілепсією. Наявність та вираженість пароксизмальної

ЕЕГ-активності залежала від частоти ЕН у пацієнтів 1-ї групи, від частоти ЕН та перебігу серцево-судинного захворювання у обстежених 2-ї групи.

В п'ятому розділі «Аналіз змін показників ліпідного обміну в пацієнтів з епілепсією» виявлено зв'язок між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ для пацієнтів 1-ї групи ($r_s = 0,47$; $p < 0,05$) і між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ, рівнем ЛПВЩ, рівнем загального холестерину і коефіцієнтом атерогенності для пацієнтів 2-ї групи ($r_s = 0,53$; $r_s = -0,41$; $r_s = 0,39$; $r_s = 0,44$, $p < 0,05$). Нами було показано вплив карбамазепіну та вальпроєвої кислоти на показники ліпідного спектру крові (у пацієнтів, що отримували карбамазепін визначено підвищення рівню загального холестерину, ЛПНЩ та коефіцієнту атерогенності, а у пацієнтів, що отримували вальпроати більш значно підвищувався показник триацилгліцеридів, $p < 0,05$) пацієнтів з епілепсією на відміну від ламотриджину та леветирацетами, що підтверджує дані інших дослідників. Окрім того показано, що серед пацієнтів 2-ї групи достовірно більше хворих мали вищі за нормальні показники ЗХ (1-ша гр. – 17%, 2-га гр. – 87%), ЛПНЩ (1-ша гр. – 25%, 2-га гр. – 93%), КА (1-ша гр. – 15%, 2-га гр. – 79%) в порівнянні з обстеженими 1-ї групи ($p < 0,05$).

При дослідженні впливу ПЕП на показники ліпідограми в залежності від тривалості прийому і дози препарату, було виявлено, що підвищення рівнів ЗХ, ЛПНЩ і КА прямопропорційно дозі препарату вальпроєвої кислоти ($r_s = 0,67$; $0,69$; $0,65$ $p < 0,05$) і залежало від тривалості прийому при застосування більше 5 років у пацієнтів 1-ї групи ($r_s = 0,35$; $0,37$; $0,32$; $p < 0,05$) (рис. 3).

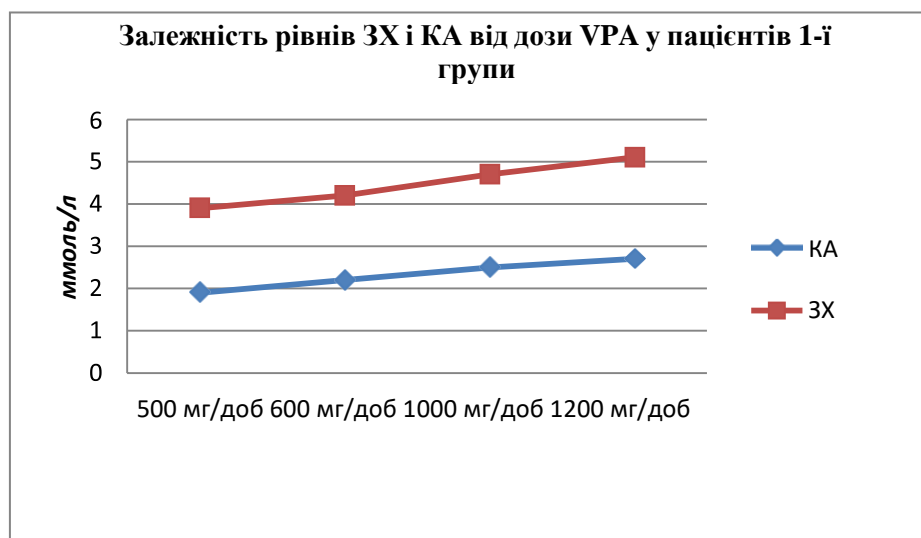


Рис. 3. Залежність рівнів ЗХ і КА від дози ВРА у пацієнтів 1-ї групи

У пацієнтів 1-ї групи, які отримували карбамазепін показники ЗХ, ЛПНЩ і КА залежали від дози препарату ($r_s = 0,52$; $0,48$; $0,55$, $p < 0,05$), від тривалості прийому, якщо вона становила 5 і більше років ($r_s = 0,37$; $0,42$; $0,45$, $p < 0,05$) (рис. 4). У 2-й групі не виявлено залежності ЗХ, ЛПНЩ і КА від дози препарату, однак виявлена залежність від тривалості прийому, якщо вона становила 5 і більше років ($r_s = 0,35$; $0,47$; $0,39$, $p < 0,05$).

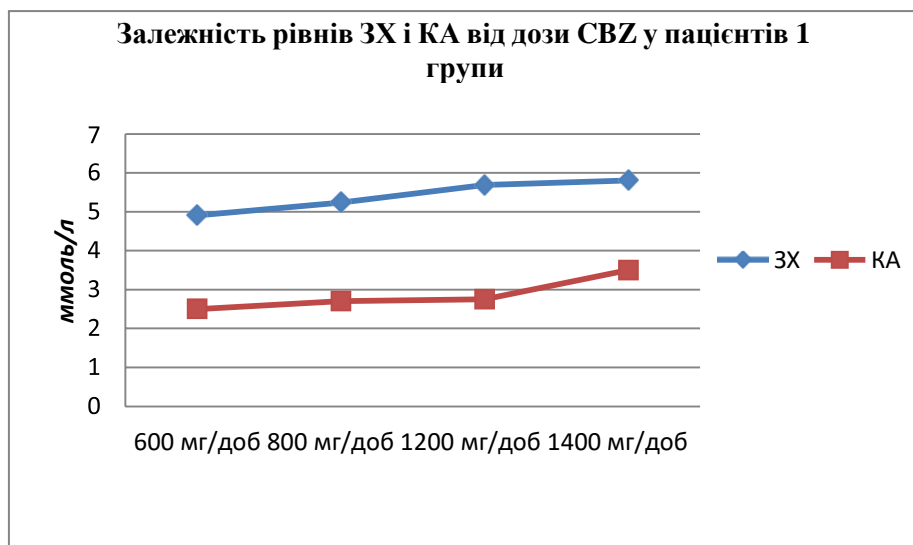


Рис. 4. Залежність рівнів 3X і КА від дози CBZ у пацієнтів 1 групи

Також показано, що політерапія (карбамазепін і вальпроат, вальпроат і ламотриджин) має більш значущий вплив на ліпідний спектр крові в порівнянні з монотерапією вищезгаданими препаратами.

В шостому розділі «Особливості антигіпертензивної та антиагрегантної терапії пацієнтів з епілепсією», що ІАПФ та блокатори β -адренорецепторів найбільш значуще збільшують парасимпатичну активність, тобто мають найсприятливіший вплив на автономний баланс серця в порівнянні з антагоністами кальцієвих каналів, АРА II та диуретиками ($p < 0,05$). Однак одночасне застосування блокаторів β -адренорецепторів та карбамазепіну призводить до більш значного сповільнення передсердно-шлуночкової провідності в порівнянні з окремим прийомом вищезгаданих препаратів ($p < 0,05$).

За нашими даними, найбільший вплив на кількість тромбоцитів у периферичній крові спричиняють препарати вальпроєвої кислоти та ламотриджину. Також показано, що одночасний прийом ацетилсаліцилової кислоти, навіть в малих дозах, разом з ПЕП більш значно знижує кількість тромбоцитів, що потенційно може підвищувати ризик кровотечі. Середня кількість тромбоцитів у пацієнтів, які отримували вальпроати одночасно з АСК становило $257 \pm 3,7 \times 10^9/\text{л}$. Серед тих, хто отримував карбамазепін і АСК $290 \pm 4,8 \times 10^9/\text{л}$. У пацієнтів, які приймали ламотриджин і АСК: $262 \pm 4,1 \times 10^9/\text{л}$. Леветірацетам і АСК: $300 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$). У пацієнтів, що приймають вальпроати, ламотриджин або карбамазепін одночасно з препаратами ацетилсаліцилової кислоти необхідно контролювати рівні тромбоцитів та показники згортання крові для попередження кровотечі.

За результатами дослідження було розроблено алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією (рис. 5) для раннього виявлення та корекції факторів серцево-судинного ризику.

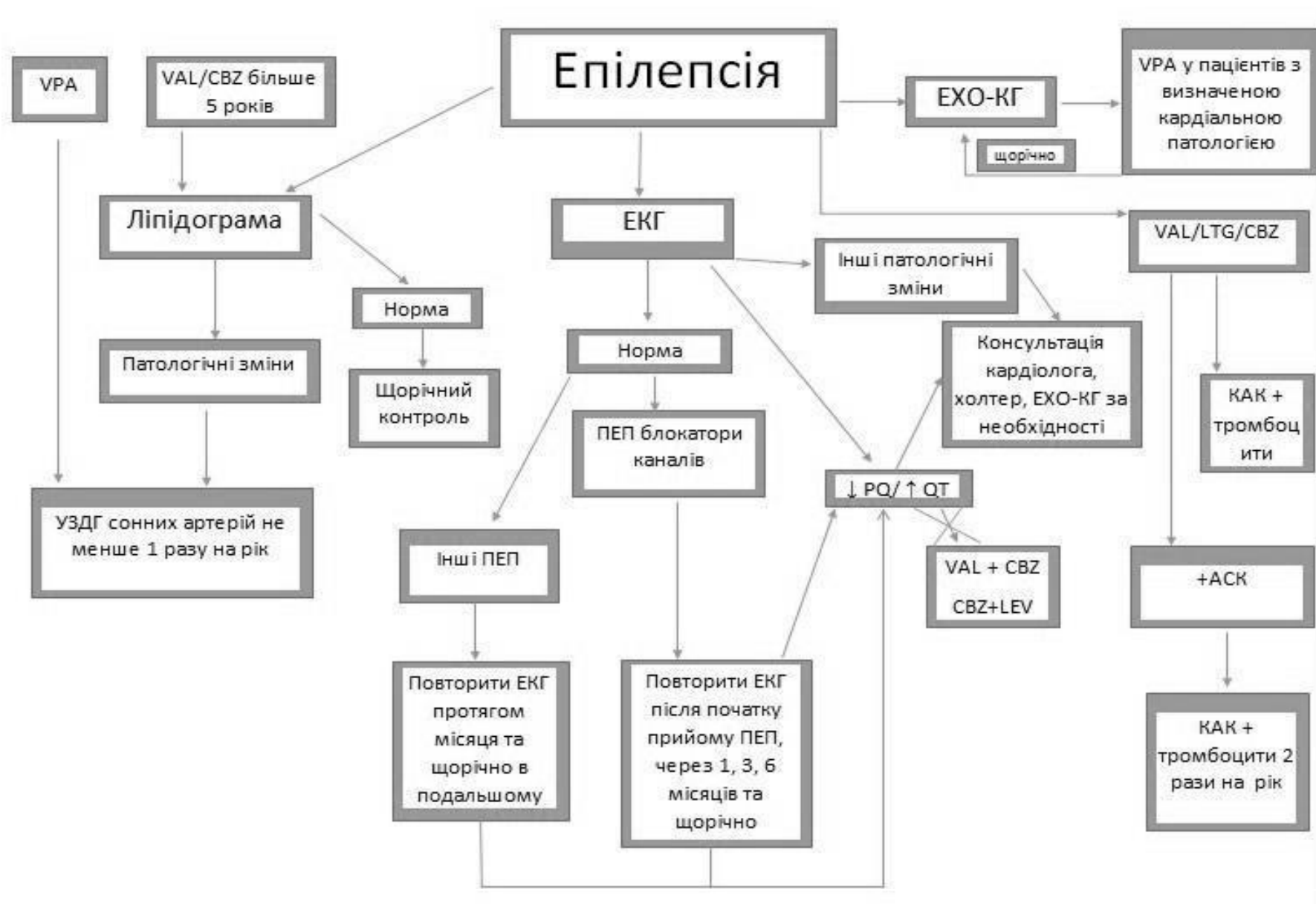


Рис. 5 Алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейрофізіологічного, біохімічного, нейропсихологічного дослідження вирішено актуальне наукове завдання ранньої діагностики серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією та оптимізації терапії епілепсії у пацієнтів з серцево-судинною патологією.

1. Факторами підвищеного ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією є: підвищення частоти ЕН, збільшення віку хворих, більша тривалість захворювання на епілепсію, переважання генералізованих ЕН, наявність та вираженість пароксизмальної ЕЕГ активності в скроневій долі, вкорочення інтервалу PQ та/або подовження інтервалу QT ЕКГ, зниження парасимпатичної активності (SDNN, HFnorm). Факторами підвищеного серцево-судинного ризику у пацієнтів з епілепсією є: збільшення віку хворих для чоловіків, підвищення індексу маси тіла та індексу абдомінального ожиріння, напружений вегетативний баланс зі схильністю до симпатикотонії, ознаки зниження парасимпатичної активності (SDNN, HFnorm), зниження показника TP BCP менш ніж 1000 мс^2 , переважання VLF в спектрі BCP.

2. Відмічено зворотну кореляційну залежність показників SDNN та HFnorm BCP (показники парасимпатичної активності) з частотою ЕН та частотою розвитку аритмій за даними ЕКГ у пацієнтів обох груп. Збільшення представленості β -ритму корелювало зі зростанням величини відношення LF/HF BCP (для 1 групи: $r_s = 0,48$; для 2 групи: $r_s = 0,52$; $p < 0,05$). Величина зміни частоти α ритму у відповідь на гіпервентиляцію корелювала з величиною зміни TP під час проведення ортостатичної проби (для 1-ї групи $r_s = 0,43$; для 2-ї групи $r_s = 0,48$; $p < 0,05$). Обидва ці параметри можуть служити показниками адаптаційного резерву у пацієнтів з епілепсією.

3. Відмічено, що у пацієнтів обох груп відношення LF /HF збільшувалось по мірі наближення чергового ЕН (для 1-ї групи $r_s = -0,47$; для 2-ї $r_s = -0,45$, $p < 0,05$), що є показником наростання симпатичної активності. У пацієнтів, в яких оцінка BCP проводилась до та після ЕН було відмічено зниження LF/HF після ЕН в середньому на $0,19 \pm 0,09$ для пацієнтів 1-ї групи та на $0,21 \pm 0,07$ для пацієнтів 2-ї групи. Таким чином, BCP є інформативним методом для прогнозування наближення ЕН.

4. Призначення леветирацетаму та ламотриджину у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинною патологією більш доцільне в порівнянні з вальпроатами та карбамазепіном через достовірно ($p < 0,05$) менший негативний вплив на автономний баланс та показники ліпідограми, товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій, артеріального тиску та індексу маси тіла. Політерапія мала достовірно більш суттєвий негативний вплив на показники ліпідограми, печінкові трансамінази (карбамазепін і вальпроат, вальпроат і ламотриджин) та провідність серця (карбамазепін і вальпроат) в порівнянні з монотерапією ($p < 0,05$).

5. Визначено, що наявність серцево-судинних захворювань знижує якість життя пацієнтів з епілепсією. Середній сумарний бал QOLIE 31 достовірно менший у пацієнтів 2-ї групи (1-ша гр.: $65,9 \pm 10,1$; 2-га гр.: $42,4 \pm 15,5$; $p < 0,05$). Також факторами, що знижували якість життя пацієнтів виявились: тривалості перебігу епілепсії, частота нападів, політерапія ПЕП, наявність неврологічного дефіциту та вегетативних пароксизмів. Найвищий ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи протягом 10 років за шкалою SCORE мали пацієнти 1-ї групи, що приймали карбамазепін (11 балів) та препарати вальпроєвої кислоти (8 балів), що може бути пов'язано з впливом на показники ліпідограми та з підвищенням артеріального тиску для вальпроатів.

6. Препаратами вибору для лікування гіпертонічної хвороби у пацієнтів з епілепсією є інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту в зв'язку з їх позитивним впливом на автономний баланс (достовірно підвищують парасимпатичну активність ($p < 0,05$)). Недоцільним є призначення карбамазепіну одночасно з блокаторами β адренорецепторів через надмірне уповільнення атріо-вентрикулярної провідності та карбамазепіну одночасно з леветирацетамом через достовірне подовження інтервалу Qt ($p < 0,05$), що може сприяти розвитку аритмій, що загрожують життю. Також недоцільним є призначення вальпроатів у пацієнтів з ССП через негативний вплив на скоротливість серця.

7. Обґрунтовано необхідність оцінки факторів ризику розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією та розробки тактики проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та визначеною серцево-судинною патологією. На підставі проведеного дослідження було розроблено алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення факторів серцево-судинного ризику.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

(* – особистий внесок здобувача)

1. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Якубенко Ю.В., Маркова Т.В. Особенности синдрома вегетативной дистонии у пациентов с посттравматической эпилепсией. Міжнародний медичний журнал. 2015; №3(21):32-35. (*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

2. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Пасюра І.Н., Новикова А.А. Особенности диагностики кардиоваскулярной патологии у пациентов с эпилепсией. Науковий журнал «Science Rise». 2015; №11/3(16):70–74 (*здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

3. Гримайло В.Н. Оценка факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с эпилепсией. Український вісник психоневрології. 2015; Том 23, випуск 3(84):39–42.

4. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н. Кардиальные нарушения у пациентов с эпилепсией. Применение леветирацетама в терапии эпилепсии у пациентов с кардиальными нарушениями. Міжнародний неврологічний журнал. 2015; №1(71):19–24 (**здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*).

5. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Пасюра И.Н., Новикова А.А. Особенности диагностики кардиоваскулярной патологии у пациентов с эпилепсией. ScienceRise. Medical Science. 2015; №11/3(16):70–73 (**здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*).

6. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н. Особенности антиэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией на фоне кардиоваскулярной патологии. Інтегративна антропологія. 2016; №1(27):38–43. (**здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*).

7. Litovchenko T, Grymailo V, Tondiy O, Florikian V, Zavalna O, Voitiuk A. The peculiarities of the heart rate variability and electroencephalogram changes in patients with epilepsy and cardiovascular pathology. Wiad Lek. 2019; 72(2):165-168. (**здобувачем проведено підбір та клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*).

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру.

8. Гримайло В.Н., Маркова Т.В., Шмидт Е.Ю. Нарушения сердечного ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией. Матеріали науково-практичної конференції «Інноваційні методи діагностики і лікування психічних і соматичних розладів психогенного походження» (XVII Платонівські читання); 2014 Жов. 16–17; Харків. Харків: Клінічний санаторій «Курорт березівські мінеральні води». 2014:24-25 (**збір та аналіз матеріалу, написання тез*).

9. Гримайло В.Н., Маркова Т.В., Шмидт Е.Ю., Колинько Ю.Л. Диагностика нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией. Тези науково-практичної конференції «Медицина XXI століття»; 2014 Лис. 27; Харків. Харків: ХНМУ; 2014:36-37. (**збір та аналіз матеріалу, написання тез*).

10. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Маркова Т. В., Новикова А.А., Тельная С.А. Диагностика кардиальной патологии у пациентов с эпилепсией. Тези конференції «Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології»; 2015 Жов. 7-9. Харків. 2015:264-267. (**ідея написання, аналіз матеріалу, написання тез*).

11. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Якубенко Ю.В., Маркова Т.В., Шмидт Е.Ю. Головная боль и кардиальные нарушения как проявление вегетативной дисфункции у пациентов с посттравматической эпилепсией. Вісник епілептології. [випуск присвячено XIX конференції УПЕЛ «Епилепсия

и пароксизмальное состояние». 2015. Одеса; Вер. 17-19] Харків. 2015; №1: с.3-6 (**збір та аналіз матеріалу, написання тез*).

12. Литовченко Т.А., Гримайло В.Н., Маркова Т. В., Новикова А.А. Эпилепсия у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Вісник епілептології. 2016; №1(45-46): [Тези XX конференції УПЕЛ «Вікові та гендерні аспекти епілепсії крізь призму часу». 2016; Львів. Трав. 75-78] (**ідея написання, аналіз матеріалу, написання тез*).

АНОТАЦІЯ

Гримайло В.М. Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Ужгородський національний університет, Ужгород, 2020.

У дисертації на основі комплексних досліджень визначено патогенетичний зв'язок між епілепсією та формуванням серцево-судинної патології. Показано клініко-нейрофізіологічні особливості, біохімічні маркери, параметри функціонування вегетативної та серцево-судинної систем у пацієнтів з епілепсією. Виявлено зв'язок між біоелектричною активністю головного мозку за даними ЕЕГ, функціональною активністю автономної нервової системи за даними дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) та появою серцево-судинних порушень у хворих з епілепсією.

Уточнено вплив перебігу епілепсії на вегетативну регуляцію серцевої діяльності. Показано взаємозв'язок порушень функціонування серцево-судинної системи та впливу змін вегетативної регуляції на серцеву діяльність пацієнтів з епілепсією та КП, що дозволило уточнити патогенетичні механізми розвитку КП у хворих на епілепсію, зокрема вплив автономної кардіальної дисфункції та частоти епілептичних нападів на розвиток аритмій.

Визначені особливості обміну ліпідів і розвитку атеросклеротичних змін у цієї когорти пацієнтів. Показано зв'язок клінічних особливостей перебігу епілепсії, показників ВСР та ЕЕГ з частотою розвитку КП. Виявлені ЕКГ маркери розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією, та ВСР маркери наближення чергового ЕН.

Доведено, що наявність серцево-судинної патології впливає на перебіг епілепсії та погіршує якість життя пацієнтів з епілепсією (QOLIE-31). Показано, що деякі антиепілептичні препарати можуть викликати порушення функціонування серцево-судинної системи і впливати на фактори серцево-судинного ризику, визначені особливості їх впливу на функціонування серцево-судинної системи у пацієнтів з епілепсією.

Ключові слова: епілепсія, серцево-судинні порушення, протиепілептичні препарати.

АННОТАЦИЯ

Гримайло В.Н. Клинико-патогенетические особенности развития кардиоваскулярных нарушений у больных эпилепсией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Ужгородский национальный университет, Ужгород, 2020.

В диссертации на основании комплексных исследований определена патогенетическая связь между эпилепсией и формированием кардиоваскулярной патологии. Показаны клинико-нейрофизиологические особенности, биохимические маркеры, параметры функционирования вегетативной и кардиоваскулярной систем у пациентов с эпилепсией. Выявлена связь между биоэлектрической активностью головного мозга по данным ЭЭГ, функциональной активностью вегетативной нервной системы по данным исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) и развитием кардиальных нарушений у больных с эпилепсией.

Уточнено влияние течения эпилепсии на вегетативную регуляцию сердечной деятельности. Показана взаимосвязь нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы и влияния изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности пациентов с эпилепсией и кардиальных нарушений (КН), что позволило уточнить патогенетические механизмы развития КН у больных эпилепсией, в частности влияние автономной кардиальной дисфункции и частоты эпилептических приступов на развитие аритмий.

Определены особенности обмена липидов и развития атеросклеротических изменений в этой когорте пациентов. Показана связь клинических особенностей течения эпилепсии, показателей ВСР и ЭЭГ с частотой развития КН. Выявленные ЭКГ маркеры развития аритмий у пациентов с эпилепсией, и ВСС маркеры приближения очередного ЕН.

Доказано, что наличие кардиоваскулярной патологии влияет на течение эпилепсии и ухудшает качество жизни пациентов с эпилепсией (QOLIE-31). Доказано, что некоторые противоэпилептические препараты могут вызвать нарушение функционирования сердечно-сосудистой системы и влиять на факторы кардиоваскулярного риска, определены особенности их влияния на функционирование сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, кардиальные нарушения, противоэпилептические препараты

SUMMARY

Grymailo V.M. Clinical and pathogenetic features of the development of cardiovascular disorders in patients with epilepsy. – Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.15 – nerve diseases. – Uzhgorod National University, Uzhgorod, 2020.

In the dissertation on the basis of complex researches the pathogenetic link between epilepsy and the formation of cardio-vascular pathology is identified. Clinical-neurophysiological features, biochemical markers, parameters of functioning

of the autonomic and cardiovascular systems in patients with epilepsy are shown. The relationship between bioelectric activity of the brain according to EEG, functional activity of the autonomic nervous system according to the study of heart rate variability (HRV) and the appearance of cardiac disorders in patients with epilepsy.

The effect of epilepsy on the autonomic regulation of cardiac activity has been clarified. The interrelation of cardiovascular system disorders and influence of changes of vegetative regulation on cardiac activity of patients with epilepsy and CP has been shown, which allowed to clarify the pathogenetic mechanisms of CP development in patients with epilepsy, in particular the influence of autonomic cardiac dysfunction and frequency of development.

Peculiarities of lipid metabolism and development of atherosclerotic changes in this cohort of patients have been identified. The relationship of clinical features of the course of epilepsy, HRV and EEG with the frequency of development of KP is shown. ECG markers for the development of arrhythmias in patients with epilepsy have been identified, and HRV markers for approaching regular EN.

Cardiovascular pathology has been shown to affect the course of epilepsy and impair the quality of life of patients with epilepsy (QOLIE-31). It has been proven that some anti-epileptic drugs can cause cardiovascular dysfunction and affect cardiovascular risk factors, and determine their effects on cardiovascular function in patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, cardiac disorders, antiepileptic drugs

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ССП – серцево-судинна патологія
- ЕН – епілептичний напад
- ПЕП – протиепілептичні препарати
- ВСР – варіабельність серцевого ритму
- УЗДГ – ультразвукова доплерографія
- ЕХО-КГ – ехокардіографія
- ЕКГ – електрокардіографія
- ЕЕГ – електроенцефалографія
- ТКИМ – товщина комплексу інтима-медіа
- ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
- ТГ – тригліцериди
- ЗХ – загальний холестерин
- ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
- ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
- ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
- КА – коефіцієнт атерогенності
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІАО – індекс абдомінального ожиріння
- ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
- АРА II – антагоністи рецепторів ангіотензину II
- АСК – ацетилсаліцилова кислота