

УДК 616.831-009.24, 616.076.5
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОЙ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ
ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ, ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОМОДЕЛИРУЮЩЕЙ
ТЕРАПИИ

Адамбаев З.И.¹, Исмаилова М.О.²

Неврологическая клиника «Global Med System»¹
Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии²

✓ Резюме

В Приаральском регионе за счет экологических катастроф увеличивается смертность и общая заболеваемость населения, в том числе повышается количество встречаемости вирусных заболеваний с увеличением симптоматической эпилепсии вирусной этиологии. Этот вид симпто-матической эпилепсии имеет характерные клиничко-электроэнцефалографи-ческие проявления, которое при необходимости учитывается при диагнос-тике и лечении эпилепсии. Целью исследования являлась изучить клиничко-электроэнцефало-графические проявления у больных с симптоматической эпилепсией вирусной этиологии в регионе Приаралья. Материал и методы. Было обследовано 90 больных с симпто-матическими признаками эпилепсии вирусной этиологии. Возраст больных колебался от 14 до 60 лет, средний возраст составил 26,1±1,9 года. Среди обследованных было 50 (66,7%) мужчин и 40 (33,3%) женщин. Пациенты подвергались неврологическому, клиничко-лабораторному, электроэнцефалографическому обследованиям. Полученные результаты сравнивались с показателями контрольной группы (30 человек), которая состояла из практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста. При статистической обработке результатов использовались корреляционный анализ и критерий Стьюдента. Результаты исследования и их обсуждение. При неврологическом обследовании пациентов были выявлены различные неврологические изменения, а именно: рассеянная церебральная микросимптоматика (у 50%), дискоординаторный (у 33,3%), легкая пирамидная недостаточность (у 16,7%), синдром внутрочерепной гипертензии (у 11,1%). Распределение пациентов по характеру приступов показало, что ведущими клиническими приступами были генерализованные приступы у 61,1% больных и больных с простыми и сложными парциальными приступами у 38,9%. Частота парциальных приступов с вторичной генерализацией составила 44,4%. У 27,8% больных имели полиморфные приступы. Заключение. Неврологическая симптоматика ХГВЭ, осложненного симптоматической эпилепсией, помимо разнообразных форм эпилептических приступов, характеризовалась наличием рассеянной микросимптоматикой и негрубо выраженными изменениями нервной системы в виде когнитивных нарушений (95%), вегетативной дисфункции (52%), легких двигательных нарушений (20%), чувствительных (15%) и мозжечковых (15%) нарушений.

Ключевые слова: симптоматическая эпилепсия при инфекционных заболеваниях, электроэнцефалографическая исследования, осложнения герпесных инфекции, цитомегаловирусная инфекция, частота заболеваемости в Приаральском регионе.

ТАВСИЯ ЭТИЛГАН ОПТИМАЛЛАШТИРИЛГАН ТАЛВАСАГА, ВИРУСГА ҚАРШИ
ВА ИММУНОМОДУЛЯЦИОН ДАВО
САМАРАДОРЛИГИНИ ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ

Адамбаев З.И.¹, Исмаилова М.О.²

«Global Med System» Неврология клиникаси¹
Ташкент тиббиёт академияси Урганч филиали²

✓ **Резюме**

Оролбўйи минтақасида экологик офатлар туфайли ўлим ва аҳолининг умумий касалланиш даражалари ортиб бормоқда, шу жумладан, вирусли этиологияли симптоматик эпилепсиясининг кўпайиши билан вирусли касалликлар салмогининг ошиши кузатилаётганда. Симптоматик эпилепсиянинг бу тури ўзига хос бўлган клиник ва электроэнцефалографик кўринишларига эга бўлиб, зарур ҳолларда эпилепсияни ташхислаш ва даволашда ҳисобга олинади. Тадқиқотнинг мақсади шундан иборатки Оролбўйи минтақасида вирусли этиологиянинг симптоматик эпилепсияси бўлган беморларда клиник ва электроэнцефалографик кўринишларини ўрганишдан иборат бўлди. Материал ва усуллар. Тадқиқот давомида вирусли эпилепсиянинг симптоматик белгилари бўлган 90 нафар бемор текширилди. Беморларнинг ёши 14 ёшдан 60 ёшгача, ўртача ёш $26,1 \pm 1,9$ ни ташкил қилади. Текширилганлар орасида 50 (66,7%) нафарини эркаклар ва 40 (33,3%) нафарини аёллар ташкил этди. Беморларга неврологик, клиник ва лаборатория, электроэнцефалографик текширувлар ўтказилди. Олинган натижалар бир хил жинсдаги ва ёшидаги, амалий жихатдан соғлом бўлган шахслардан иборат гуруҳлар (30 нафар бемор) кўрсаткичлари ўзаро таққосланди. Натижаларни статистик қайта ишлашда корреляцион таҳлил ва Стюдент мезонидан фойдаланилди. Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси. Беморларни неврологик текшириш турли неврологик ўзгаришларни, яъни: диффуз мия микросимптоматикаси (50% да), дискординатор (33,3% да), енгил даражадаги пирамидасимон етишмовчилик (16,7% да), калла ичи гипертензияси синдроми (11,1% да) аниқлади. Беморларнинг тутқаноқ табиатига кўра тақсимланишида асосий клиник тутқаноқ 61,1% беморларда ва оддий ва мураккаб, қисман тутқаноқ билан оғриган беморларда 38,9% да умумлашган тутқаноқ эканлигини кўрсатди. Иккиламчи тарқалиш билаан бўладиган парциал тутқаноқларнинг учраш даражаси 44,4% ни ташкил этди. 27,8% беморларда полиморф тутқаноқ (абсцениялар билан биргаликда ёки бирламчи тарқалган тоник-клоник тутқаноқ билан биргаликдаги оддий парциал тутқаноқлар) бор эди. Хулоса. Эпилептик ХГВЭ турли шакллари билан бир қаторда симптоматик эпилепсия билан мураккаб ХГВЭ неврологик аломатлари, когнитив бузилишлар кўринишидаги нерв тизимидаги ўзгаришлар (95%), вегетатив дисфункциялар (52%), енгил даражали ҳаракатдаги бузилишлар (20%), сезгирлик (15%) ва мияча (15%) га алоқадор бузилишлар шаклида характерланади.

Калит сўзлар: инфекциян касалликлардаги симптоматик эпилепсия, электроэнцефалографик текшириш, герпес инфекциялари асоратлари, цитомегаловирус инфекцияси, Оролбўйи ҳудудда касалланиш частотаси

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE PROPOSED OPTIMIZED ANTICONVULSANT, ANTIVIRAL AND IMMUNOMODULATORY THERAPY

Adambayev Z.I.¹, Ismailova M.O.²

Neurological Clinic "Global Med System"¹
Urgench branch of the Tashkent Medical Academy²

✓ **Resume**

In the Aral Sea region, due to environmental disasters, mortality and the general morbidity of the population are increasing, including an increase in the incidence of viral diseases with an increase in symptomatic epilepsy of viral etiology. This type of symptomatic epilepsy has characteristic clinical and electroencephalographic manifestations, which, if necessary, is taken into account in the diagnosis and treatment of epilepsy. Research objectives The aim of the study was to study clinical and electroencephalographic manifestations in patients with symptomatic epilepsy of viral etiology in the Aral Sea region. Materials and methods of research. 90 patients with symptomatic signs of viral epilepsy were examined. The age of the patients ranged from 14 to 60 years, the average age was 26.1 ± 1.9 years. Among the surveyed there were 50 (66.7%) men and 40 (33.3%) women. Patients were subjected to neurological, clinical and laboratory, electroencephalographic examinations. The obtained results were compared with the indicators of the control group (30 people), which consisted of practically healthy persons of the same sex and age. Correlation analysis and Student's criterion were used in statistical processing of the results. Results and discussion. Neurological examination of patients revealed various neurological changes, namely: diffuse cerebral microsymptomatics (in 50%), discordant (in 33.3%), mild

pyramidal insufficiency (in 16.7%), intracranial hypertension syndrome (in 11.1%). The distribution of patients by the nature of seizures showed that the leading clinical seizures were generalized seizures in 61.1% of patients and patients with simple and complex partial seizures (in 38.9%). The frequency of partial seizures with secondary generalization was 44.4%. 27.8% of patients had polymorphic seizures (simple partial seizures in combination with absences or, in combination with primary generalized tonic-clonic seizures). Conclusion. Neurological symptoms of HCVE complicated by symptomatic epilepsy, in addition to various forms of epileptic seizures, were characterized by the presence of scattered microsymptomatics and mild changes in the nervous system in the form of cognitive impairment (95%), autonomic dysfunction (52%), mild motor disorders (20%), sensitive (15%) and cerebellar (15%) disorders.

Key words: symptomatic epilepsy in infectious diseases, electroencephalo-graphic studies, complications of herpes infections, cytomegalovirus infection, and incidence rate in the Aral Sea region

Актуальность

Симптоматическая эпилепсия имеет различную этиологию, при этом патологические состояния, приводящие к развитию эпилепсии, имеют различные механизмы, как нарушающие структуру головного мозга и формирующие очаги морфологического повреждения, так и не приводящие к макроструктурным нарушениям [9].

Герпес вирусы обладают высокими нейротропными свойствами, они агрессивно вторгаются в ЦНС через гематоэнцефалический барьер, инфицируют и впоследствии размножаются в нейронах головного мозга [2, 7, 11]. Они поражают преимущественно, базальные отделы лобной доли, лимбических отдел височной доли, подкорковые ядра, кору лобной и височной долей головного мозга [10]. Таким образом, ВПГ-1 поражает вещество головного мозга в области передней и средней черепных ямок, но может распространяться на кору смежных областей головного мозга. Основа нейротропизма этих вирусов не до конца понятна. После возникновения первичного эпилептического приступа у больных с вирусным поражением головного мозга симптоматическая эпилепсия развивается в 5-26% случаев [2,11].

В последнее время показано, что в хронизации эпилепсии и развитии фармакорезистентности значительная роль принадлежит вирусной инфекции [1, 5, 6, 8]. Однако роль вирусной инфекции в патогенезе симптоматической эпилепсии недостаточно изучена, что свидетельствует об актуальности и своевременности проводимой работы.

Территории Приаралья считаются экологически наиболее проблемными регионами, как с точки зрения природных, так и антропогенных условий. Экстремальные природные условия, характерные для этих

аридных зон, негативно влияют на организм человека, повышая вероятность заболеваний у местного населения. На фоне этого значительные антропогенные изменения существенно ухудшают качество среды, что является дополнительной причиной снижения уровня здоровья населения, а также основанием для отнесения данных территорий к регионам экологического кризиса и экологического бедствия [3].

Целью исследования было изучить клинко-электроэнцефалографические проявления у больных с симптоматической эпилепсией вирусной этиологии в регионе Приаралья.

Материал и методы

Обследовано 90 больных с симптоматической эпилепсией вирусной этиологии. Возраст больных колебался от 14 до 60 лет, средний возраст составил $26,1 \pm 1,9$ года. Среди обследованных было 50 (66,7%) мужчин и 40 (33,3%) женщин.

Пациенты подвергались неврологическому, клинко-лабораторному, электроэнцефалографическому обследованию. Полученные результаты сравнивались с показателями контрольной группы (30 человек), которая состояла из практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста. При статистической обработке результатов использовались корреляционный анализ и критерий Стьюдента.

Результат и обсуждение

При неврологическом обследовании пациентов были выявлены различные неврологические изменения, а именно: рассеянная церебральная микросимптоматика (у 50%), дискординаторный (у 33,3%), легкая пирамидная недостаточность (у 16,7%), синдром внутричерепной гипертензии (у

11,1%). Распределение пациентов по характеру припадков показало, что ведущими клиническими приступами были генерализованные припадки у 61,1% больных и больных с простыми и сложными парциальными припадками (у 38,9%). Частота парциальных припадков с вторичной генерализацией составила 44,4%. У 27,8% больных имели полиморфные приступы (простые парциальные в сочетании с абсансами или же, в сочетании с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками). Для преодоления разывшейся у наших больных относительной фармакорезистентности мы у всех больных оптимизировали терапевтические дозы АЭП с учетом веса больных и кратности приема в сутки – чаще на двух кратное. У больных с легким и средним течением заболевания дозы КБЗ увеличили до среднетерапевтических – 800-1200 мг в сутки в 2 приема. У больных с тяжелым течением заболевания – помимо увеличенных доз КБЗ, добавляли второй препарат ламотриджин в дозах до 200-300 мг в сутки, также в 2 приема. Титрование препарата ламотриджин проводилось согласно общепринятым рекомендациям по приему препаратов.

Следующим этапом нашего исследования было провести анализ эффективности этиологического лечения – противовирусного и иммуномоделирующего. С этой целью мы разделили наших больных с ХГВЭ с СЭ на 2 группы: 1 группа – основная (59 больных) и вторая группа - контрольная (41 больной). ОГ помимо оптимизированной противосудорожной терапии получали противовирусный (противогерпетический) препарат Валоцикловир 500 мг по 1 таблетке

3 раза в день 10-15 дней, иммуномодуляторы: циклоферон 2,0 в-м №10 по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни и таблетки амиксин (лавомакс) 125 мг по 1 таблетке 1 раз в день по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 дни.

А в КГ больные получали только оптимизированную противосудорожную терапию. Для оценки эффективности предложенной и проводимой нами оптимизированной противосудорожной терапии и этиологического лечения в сравниваемых группах (ОГ и КГ) мы анализировали показатели по шкалам: тяжести судорожных синдромов NHS3, качества жизни QOLIE-10, уровень госпитальной тревоги и депрессии по шкале HADS; иммуноферментные и иммунологические показатели в крови: IgM и IgG Герпеса 1/2 и ЦМВ, IgG и IgE АТ к ОБМ и ЦИК, исследования которых проводилось до лечения и после лечения через 2 месяца. Как видно из таблицы 2.2 в ОГ и КГ больные были сопоставимы по возрасту. А из таблицы 4.1 видно, что до лечения в ОГ и КГ показатели по шкалам, иммуноферментные и иммунологические данные по сравниваемым показателям были сопоставимы и достоверно друг от друга не отличались.

В результате проведенного нами лечения: оптимизированной противосудорожной терапии, противовирусной и иммуномодулирующей терапии при сравнении показателей ОГ и КГ. было выявлено, что по шкале тяжести судорог NHS3 в обеих сравниваемых группах отмечалась положительная динамика, однако, в ОГ выявлялась достоверная ($p < 0,05$) улучшение по сравнению с КГ (табл.1).

Табл. 1.

Эффективность проводимой терапии в подгруппах

	ОГ n=59		P ₁	КГ n=41		P ₂
	до лечения	после		до лечения	после	
NHS3	18,2±0,6	12,9±0,5	<0,005	18,0±0,8	16,0±0,7	<0,05
QOLIE-10	21,0±1,1	30,2±0,9	<0,005	21,7±1,3	24,1±1,5	<0,05
HADS тревога	8,0±0,3	5,6±0,1	<0,005	8,0±0,5	7,5±0,3	<0,05
HADS депрессия	8,4±0,3	6,2±0,1	<0,05	8,5±0,4	7,3±0,4	<0,05
IgM Герпес 1/2 (кровь)	0,9±0,04	0,3±0,01	<0,05	1,1±0,05	1,0±0,05	>0,05
IgG Герпес 1/2 (кровь)	7,6±0,4	6,8±0,4	>0,05	8,1±0,5	7,9±0,5	>0,05
IgM ЦМВ (кровь)	1,0±0,04	0,3±0,01	<0,05	1,0±0,1	0,9±0,05	>0,05
IgG ЦМВ (кровь)	8,4±0,5	7,6±0,4	>0,05	8,7±0,4	8,4±0,5	>0,05
IgG АТ к ОБМ (кровь)	361,1±27,1	273,6±21,7	<0,05	344,4±32,1	328,7±31,8	>0,05
IgE АТ к ОБМ (кровь)	32,1±2,4	23,1±1,8	<0,05	32,0±3,0	30,9±2,9	>0,05
ЦИК (кровь)	52,7±0,8	39,1±0,8	<0,05	53,6±0,8	49,0±1,3	<0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий до и после лечения в основной группе; P₂ – достоверность различий до и после лечения в контрольной группе;

По шкале качества жизни QOLIE-10 также в обеих сравниваемых группах отмечалась положительная динамика, однако, в ОГ выявлялась достоверная ($p < 0,05$) улучшение по сравнению с КГ.

После лечения по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, хотя мы не применяли анксиолитики и антидепрессанты, в ОГ у всех больных состояние значительно улучшилось и в этой группе больных мы не выявлялись признаков тревоги и депрессии, а в КГ у части больных все же выявлялись признаки субклинические признаки тревоги у 20 (48,8%) больных, признаки тревоги - у 3 (7,3%) и субклинические признаки депрессии у 22 (53,7%).

При ИФА исследовании Герпеса и ЦМВ после лечения были выявлены следующие изменения: IgM Герпеса и ЦМВ до лечения в обеих сравниваемых группах были в верхних границах нормы, после лечения показатели IgM Герпеса и ЦМВ в ОГ достоверно ($p < 0,05$) снизились, а в КГ – эти показатели остались без изменений. IgG Герпеса и ЦМВ до лечения в обеих сравниваемых группах превышали референтные значения нормы в 7,6 и 8,7 раз. После лечения в ОГ эти показатели достоверно ($p < 0,05$) снизились, а в КГ – эти показатели почти остались без изменений, с недостоверным легким снижением показателей (табл.4.1.).

При анализе показателей IgG АТ и IgE АТ к ОБМ до лечения в сравниваемых группах были сопоставимы. После лечения в ОГ и КГ отмечалось снижение этих показателей, однако, в ОГ отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение этих показателей, а в КГ – эти показатели почти остались без изменений, с недостоверным легким снижением показателей (табл.4.1.).

При исследовании ЦИК в сравниваемых группах до лечения уровень ЦИК в крови были сопоставимы и были в пределах верхней границы нормы. После лечения в КГ уровень ЦИК остался в прежних пределах, а уровень ЦИК в ОГ достоверно ($p < 0,05$) снизился.

Выводы

Таким образом, можно заключить, что предлагаемая нами оптимизированная противосудорожная терапия: КБЗ в дозе 800-1200 мг/сут или в комбинации с Ламотриджином в дозе 200 мг/сут; противовирусная терапия: валоцикловир 1500 мг/сут; и иммуномодулирующая терапия: циклоферон 2,0 в-м №10 и Амиксин (Лавомакс) 125 мг по 1 таб 1 раз в день №10 у больных с ХГВЭ с СЭ оказывает хороший лечебный эффект, проявляющийся в виде: уменьшении частоты и глубины судорожных приступов, улучшении качества жизни, нивелировании уровня тревоги и депрессии, уменьшении ИФА

показателей вирусов, снижение циркулирующий иммунных комплексов в крови и уменьшении антител к общему белку миелина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Karlov V. A. Farmakorezistentnost' i tolerantnost' pri epilepsii. Epilepsiya. Pod red. N. G. Neznanova. SPb. -2010. –S. 730-741.
2. Kryzhanovskaya S.V., Shnayder N.A. Etiopatogenez khronizatsii porazheniya tsentral'noy nervnoy sistemy pri gerpeticheskoy infektsii // Vestnik Klinicheskoy bol'nitsy №51. - 2010. - Т. III, №10. - S. 38-48.
3. Movchan V.N., Amonulloyev O.KH. Sravnitel'naya otsenka ekologicheskoy situatsii v priaral'ye i prikasp'ii (kazakhstan) // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. – 2016. – № 3-4. – S. 623-626;
4. Sovmestnaya programma OON «Ukrepleniye potentsiala zhizneustoychivosti naseleniya, postradavshego v rezul'tate krizisa Aral'skogo morya, posredstvom sozdaniya mnogopartnerskogo fonda po bezopasnosti cheloveka dlya regiona Priaral'ya». Novostnoy Byulleten' za pervyy kvartal 2017 goda.
5. Ahmad A., Ramakrishna S., Meara J., Doran M. Autoimmune limbic encephalitis: a reversible form of rapidly progressive amnesia and seizures. J R Coll Physicians Edinb. - 2010. № 40. -P.123-125.
6. Armangue T., Petit-Pedrol M., Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. J Child Neurol. - 2012. №27: -P.1460-1469.
7. Kennedy P.G.E., Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2002. – Vol. 73. №3. – P. 237–238.
8. Mohanraj R., Brodie M. J. Pharmacological outcome in early diagnosed epilepsy. Epilepsy Behavior. - 2005. № 6. -С. 382-387.
9. Ramsay R. E., Rowan A. J., Pryor F. M. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. Neurology. – 2004. №62. –P. 24-29.
10. Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T.Z. The role of inflammation in epilepsy // Nat. Rev. Neurol. – 2011 - Vol. 7. №1. – P. 31-40.
11. Yao K., Crawford J.R., Komaroff A.L. et al. Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases // J. Med. Virol. – 2010. – Vol. 82. №10. – P. 1669-1678.

Поступила 09.10.2021