

када, шлуночкові тахіаритмії, ІКД-терапія.

Summary

FULL AV BLOCK IN PATIENTS OLDER THAN 50 YEARS: PACEMAKER IMPLANTED, RISK OF SUDDEN DEATH LEFT?

Klochko V.V., Ermuraki S.P., Burdeyny I.V., Zorina O.I., Risovich D.V.

After implantation of heart pacemaker at AV-blockade: II-III degree 210 patients without valvular pathology of heart pumping function and changes in 60 of them when the planned

checking stimulant registered episodes unstable ventricular tachyarrhythmia, Holter monitoring sustained ventricular is not registered. To further explore the issues for the analysis of survival in this category of patients and the wisdom of implanting kardioverter-defibrillator.

Keywords: implantable pacemakers, atrio-ventricular block, ventricular tachyarrhythmias, ICD therapy.

Вперше поступила в редакцію 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.853:575.113 : 612.014.42:616-085

КОРЕЛЯЦІЇ ДАНИХ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ ТА ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ У ХВОРИХ ІЗ ЕПІЛЕПСІЄЮ

Орос М.М.

Ужгородський Національний університет

Статистично достовірну кореляцію (індекс кореляції за Пірсоном 0,9 і більше) між даними електроенцефалографії (ЕЕГ) і фармакогенетичним поліморфізмом установленно тільки у хворих з фармакорезистентною формою епілепсії. Тому, вірогідно, СС поліморфізм генів Р - глікопротеїн rs1045642, Р - глікопротеїн rs1128503, ТТ поліморфізм гена SCN1A rs3812718 і такі ЕЕГ феномени, як високий індекс епіактивності на ЕЕГ та/або поліморфізм епіактивності на ЕЕГ та/або дифузні зміни на ЕЕГ та/або високоамплітудна повільнохвильова ЕЕГ в комбінації у одного пацієнта, можуть служити критеріями фармакорезистентності даного хворого до дії ПЕП

Ключові слова: епілепсія, фармакорезистентність, фармакогенетика, електроенцефалографія.

Епілепсія - одне з найбільш поширених захворювань центральної нервової системи. У світі проживає 40-50 млн. хворих на епілепсію, в Україні - близько 500 тис. Соціальна значимість проблеми визначається поширеністю епілепсії, можливістю розвитку інвалідності у 1/3 хворих при недостатньому лікуванні змін особистості, психіки, необхідністю тривалого прийому антиепілептичних препаратів, необхідністю вирішення соціально- правових питань [4]. У 60-70% випадків припинення нападів спостерігається при використанні протіепілептичних препаратів (ПЕП) в дозах, які викликають суттєві побічні ефекти [3]. І це може бути ще прийнятно як плата за позбавлення від епілептичних припадків при вираженій затримці психомоторного розвитку на фоні органічного ураження головного мозку, при відсутності реальної перспективи істотного поліпшення загального нервово-психічного і соціального статусу перспективи лікування хворого. Але,

більше того, в 20-25% випадків медикаментозне лікування взагалі неефективно. У таких випадках доводиться обмежуватися мінімальною медикаментозною протіепілептичною терапією, що дозволяє знизити число і ступінь вираженості тільки важких нападів або запобігти розвитку епілептичногостатусу [1].

Резистентною, або некурабельною, називають епілепсію, при якій важкість і частота нападів, неврологічні і психічні порушення або побічні дії АЕП не піддаються задовільній корекції і не прийнятні для хворого.

За останні десятиліття розвиток фармакогенетики дає сподівання на покращення швидкого вибору адекватного протіепілептичного препарату, що, в свою чергу, дало б змогу зупинити процес епілептогенезу та зберегти соціальну активність пацієнта. Особлива увага приділяється мішеням дії протіепілептичних

препаратів, зокрема, вольтаж-залежним натрієвим каналам (V3(Na)), які є точкою прикладення цілого ряду антиепілептичних препаратів (АЕП), таких як : фенітоїн, ламотриджін, карбамазепін, топірамат, флєбамат та ін. [2].

Одним із найбільш інформативних методів обстеження при епілепсії є електроенцефалографія, яка дозволяє верфікувати діагноз епілепсії та при можливості визначити вогнище збудження головного мозку.

Мета дослідження: виявити кореляцію між даними ЕЕГ та фармакогенетичними особливостями у хворих із епілепсією.

Методи та матеріали

електроенцефалографічне обстеження було проведено всім 309 хворим досліджуваної групи. Частині хворих на електроенцефалографі «Nicolette» для уточнення діагнозу було проведено відео – ЕЕГ, що давало змогу уточнити тип епілептичного нападу та адекватно підібрати протіепілептичне лікування. За допомогою ЕЕГ нами було встановлено наявність або відсутність епілептичних патернів, локалізація епілептичних патернів, що відіграло важливу роль у підборі медикаментозної терапії. Топографія (локалізація) епілептичної активності важлива також у групи фармакорезистентних пацієнтів, що дає змогу визначити місце розміщення вогнища для проведення подальшого хірургічного лікування епілепсії.

Загалом нами було визначено декілька змін на ЕЕГ які були у переважній частині обстежуваних хворих. Особливу увагу викликали електроенцефалографічні зміни, які були частіше у пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії. До цих електроенцефалографічних змін ми

віднесли: чітку вогнищеву епіактивність у вигляді спайків та комплексів гостра-повільна хвиля, дифузні зміни на ЕЕГ, високий індекс епілептичної активності, поліморфізм епілептичної активності на електроенцефалограмі, високо амплітудну повільно хвилову активність на ЕЕГ, багато вогнищ епілептичної активності на ЕЕГ. Інші електроенцефалографічні патерни зустрічалися у даної групи хворих рідко і при статистичній обробці були незначущі.

Загалом у обстежуваної групи хворих вогнищєва епілептична активність у вигляді спайків та комплексів гостра хвиля - повільна хвиля зустрічалися у 95 пацієнтів, дифузні зміни на ЕЕГ у 56 пацієнтів, високий індекс епілептичної активності був виявлений у 59 пацієнтів обстежуваної групи хворих, 76 обстежуваних на ЕЕГ мали ознаки поліморфізму епілептичної активності, високо амплітудна повільнохвилова електроенцефалограма була у 70 досл-

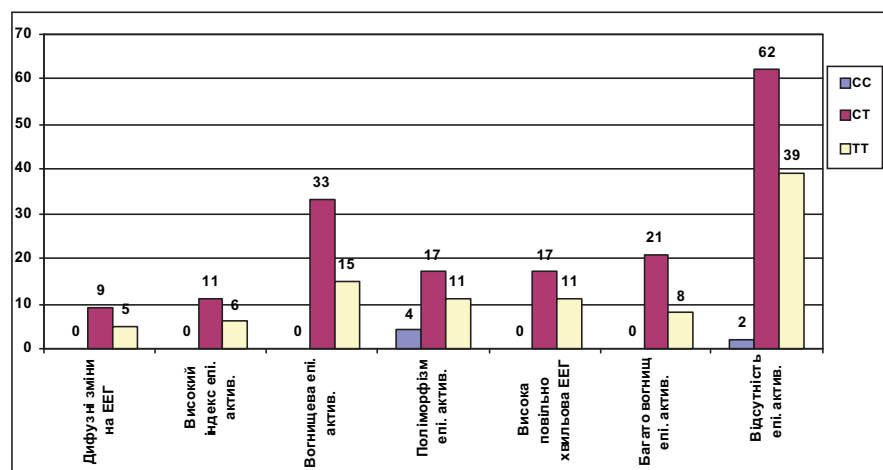


Рис. 1. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1045642 та даних ЕЕГ у хворих із добре контрольованою формою епілепсії

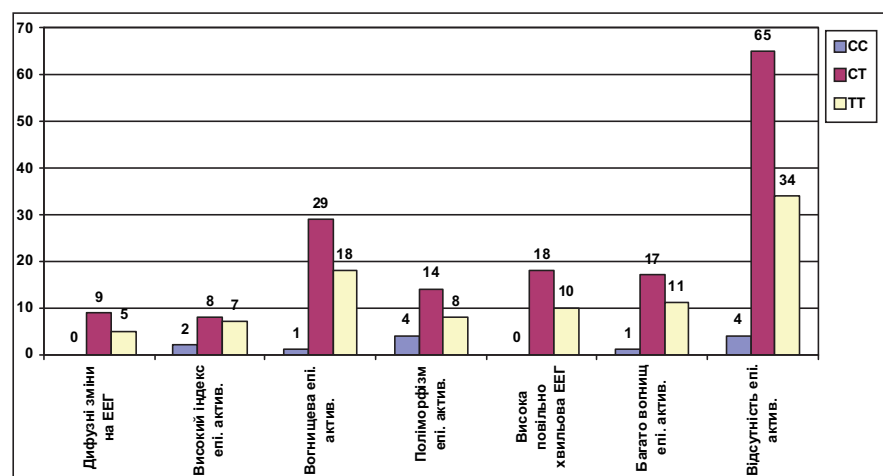


Рис. 2. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1128503 та даних ЕЕГ у хворих із добре контрольованою формою епілепсії

іджуваних пацієнтів, а у 78 пацієнтів відмічали епілептиформні патерни із локалізацією у двох і більше ділянках головного мозку.

За допомогою полімеразно-ланцюгової реакції нами було встановлено алельний поліморфізм генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718. Нами було проведено аналіз кореляції між фармакогенетичними критеріями та даними EEG у обстежуваної групи хворих. Для цього всі досліджувані пацієнти були розділені на хворих із добре контрольованими епілептичними нападами та хворих із фармакорезистентністю до дії ПЕП.

Результати та їх обговорення

Дані про наявність поліморфізму генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 у вигляді алелей CC, CT та TT та їх комбінацію із електрофізіологічними показниками EEG у хворих із добре контрольованою епілепсією наведено на рисунку 1 наведено частоту проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1045642 по типу комбінації алелей CC, CT та TT в кореляції із даними EEG у групи хворих, що мають добре контрольовану епілепсію.

Найчастіше у даної групи хворих із добре контрольованою епілепсією зустрічається CT поліморфізм гену P – глікопротеїн rs1045642, який не має статистично значущої кореляції з відсутністю епілептичної активності на EEG. Також не встановлено статистично значущу кореляцію

із вогнищевою епілептичною активністю.

На рисунку 2 наведено частоту проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1128503 по типу комбінації алелей CC, CT та TT в кореляції із даними EEG у групи хворих, що мають добре контрольовану епілепсію.

Як, видно із рисунку 2, поліморфізм CT гену P – глікопротеїн rs1128503 найбільш часто зустрічався у даної групи хворих. Найчастіше цей поліморфізм зустрічався у пацієнтів, що мали високоамплітудну повільно хвильову EEG (64,3%) та у пацієнтів із вогнищевою епілептичною активністю (60,4%). Але у жодному випадку статистично значущої кореляції по Пірсону вище 0.8 не знайдено.

На рисунку 3 наведено частоту про-

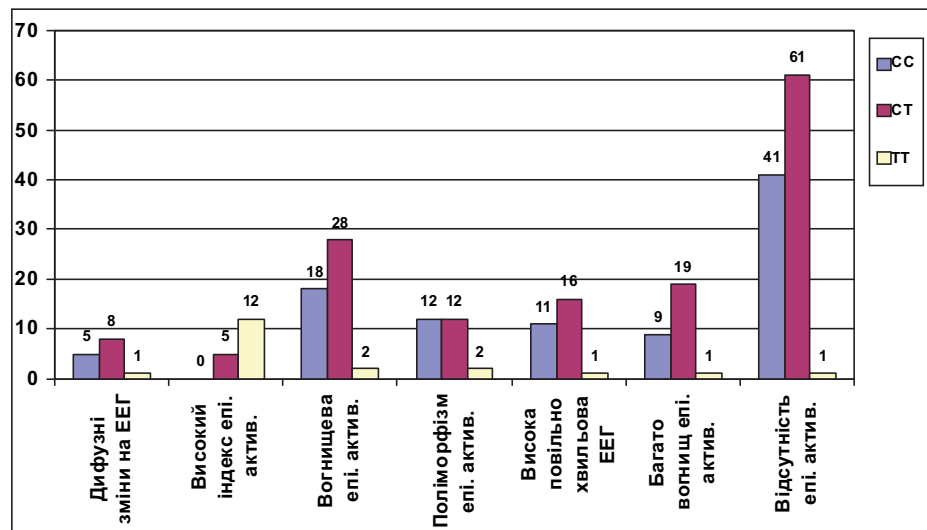


Рис. 3. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену SCN1A rs3812718 та даних EEG у хворих із добре контрольованою формою епілепсії

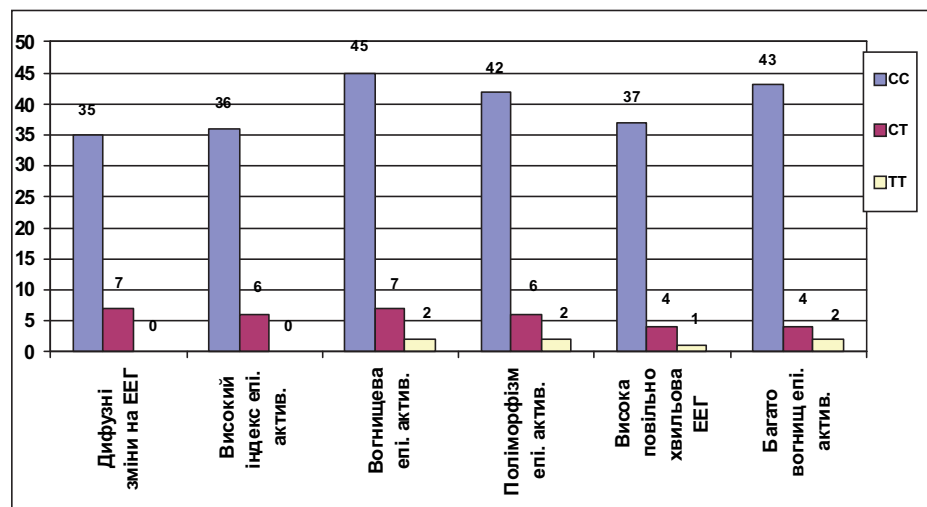


Рис. 4. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1045642 та даних EEG у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії.

явів поліморфізму гену SCN1A rs3812718 при різних даних ЕЕГ у пацієнтів із епілепсією, що мають добре контрольовані епілептичні напади.

Згідно рисунку 3 у хворих із добре контрольованою епілепсією найчастіше зустрічається поліморфізм СТ та СС гену SCN1A rs3812718 а найрідше поліморфізм ТТ цього ж гену. Статистично значущих кореляцій між окремим поліморфізмом та вибраними епілептиформними патернами ЕЕГ не виявлено. Згідно вище наведених даних можемо припустити що у хворих із добре контрольованою епілепсією найчастіше зустрічаються поліморфізми СТ та ТТ генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503, а щодо гену SCN1A rs3812718 то у цих пацієнтів частіше зустрічається поліморфізм ТТ та СТ даного гену. Дуже рідко, тільки у 2,8% випадків, зустрічається поліморфізм СС гену Р – глікопротеїн rs1045642, та у 5.6% обстежених даної групи зустрічається СС поліморфізм гену Р – глікопротеїн rs1128503, також рідко (тільки у 9,3%) зустрічається поліморфізм ТТ гену SCN1A rs3812718. Не було виявлено жодних статистично значущих кореляцій між поліморфізмами генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 та епілептиформними патернами на ЕЕГ у хворих із добре контрольованими епілептичними нападами.

Отже, пацієнти із епілептиформними

патернами на ЕЕГ та генетичним поліморфізмом СТ, ТТ та СС відповідно генів Р – глікопротеїн rs1045642, ТТ - гену Р – глікопротеїн rs1128503 та СС - гену SCN1A rs3812718, є такими, що мають добрий ефект від адекватної терапії протеепілептичними препаратами.

Нами було проведено також порівняння електрофізіологічних показників та генетичних поліморфізмів у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії. Дані про наявність поліморфізму генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 у вигляді алелей СС.СТ та СТ та їх комбінацію із електрофізіологічними показниками ЕЕГ у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії наведено на рисунках таблиці 4, 6, 7. На рисунку 4 наведено частоту проявів поліморфізму гену Р – глікопротеїн rs1045642 по типу комбінації алелей СС,СТ та ТТ в кореляції із даними ЕЕГ у групи хворих, що мають фармакорезистентну форму епілепсії.

Найчастіше у даної групи хворих із фармакорезистентною формою епілепсії зустрічається СС поліморфізм гену Р – глікопротеїн rs1045642. Він добре корелює майже із всіма епілептиформними патернами ЕЕГ, але статистично значуща кореляція виявлено тільки між поліморфізмом СС гену Р – глікопротеїн rs1045642 та високоамплітудною повільно хвильовою активністю на ЕЕГ (індекс кореляції по Пірсо-

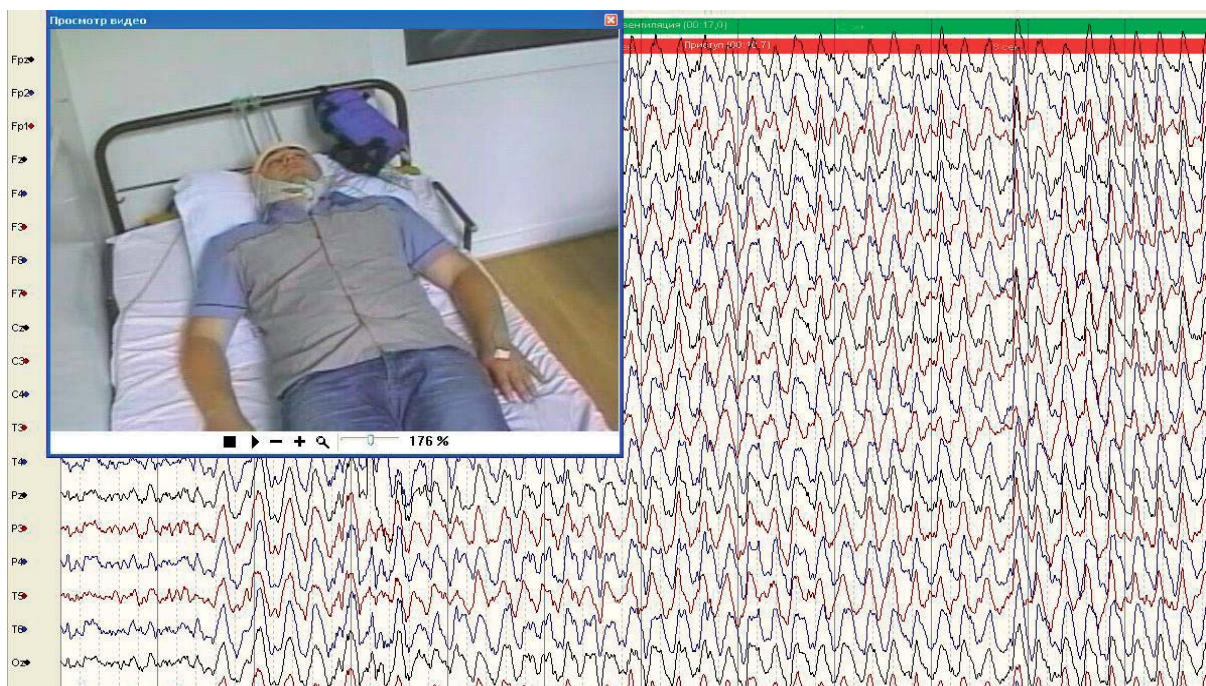


Рис. 5. Клінічний випадок 1.

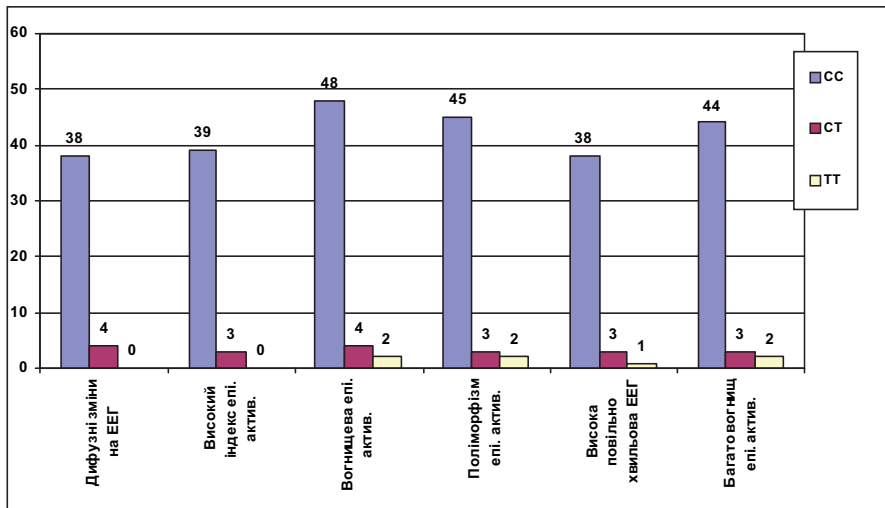


Рис. 6. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1128503 та даних EEG у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії

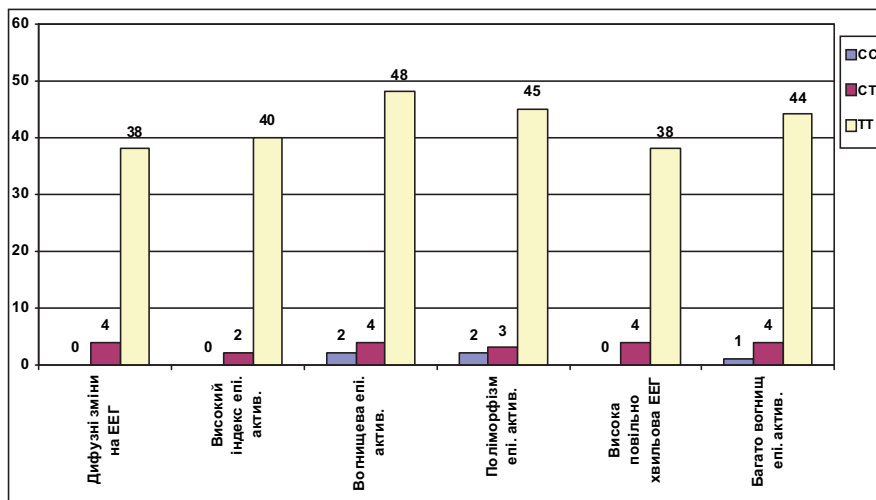


Рис. 7. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену SCN1A rs3812718 та даних EEG у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії

ну = 0,91) та із багатогогнищевою епілептичною активністю на EEG (індекс кореляції по Пірсоу = 0,88). Отже, хворі із наявністю CC поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1045642 в поєднанні із такими електроенцефалографічними патернами як високо амплітудна повільнохвильова активність та багатогогнищева епілептична активність на EEG ймовірно будуть фармакорезистентними до дії ПЕП. Наводимо клінічний випадок 1, див рисунок 5.

Хворий Т. 26 років, скаржиться на напади втрати свідомості, які періодично супроводжуються судомними, а інколи без них. Під час нападу часто прикушує язика, інколи виконує неадекватні рухи та переміщення в просторі. Після нападу часто зустрічається мимовільне сечовипускання, та довготривалий сон. Частота нападів - до 5-6 на місяць. Хворіє із 16 років, неоднора-

зово лікувався у клініках Закарпатської області, на теренах України та закордоном. Приймав вальпроати, карбамазепін, ламотриджин, як в комбінації так і у вигляді монотерапії у адекватних дозах. Періодично кількість нападів зменшувалася, але повністю вони не зникали. За останні три роки відмічає погіршення пам'яті та когнітивних функцій. Враховуючи вище наведене, хворому вис-тавлено діагноз криптогенна фармакорезистентна форма епілепсії. За результатами полімерно-ланцюгової реакції у хворого CC поліморфізм гену P – г л і к о п р о т е ї н rs1045642 та високоамплітудна повільнохвильова активність під час проведення відео-EEG (дивись нижче).

На рисунку 6 наведено частоту проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1128503 по

типу комбінації алелей CC,CT та TT в кореляції із даними EEG у групи хворих, що мають фармакорезистентну форму епілепсії.

Як видно із рисунку 6, поліморфізм CC гену P – глікопротеїн rs1128503 найбільш часто зустрічався у даної групи хворих. Також він часто корелює із всіма вище наведеними епілептиформними патернами та електроенцефалографічними феноменами. Але тільки дифузні зміни на EEG (індекс кореляції за Пірсоном = 0,91), високий індекс епі. активності на EEG (індекс кореляції за Пірсоном = 0,93) та високоамплітудна повільнохвильова активність на EEG (індекс кореляції за Пірсоном = 0,91) мають статистично значущу кореляцію із CC поліморфізмом гену P – глікопротеїн rs1128503 у фармакорезис-

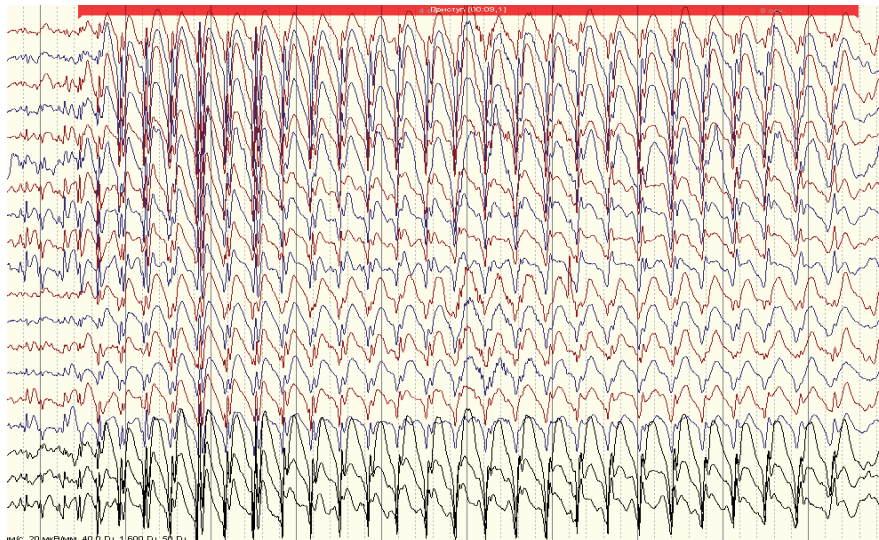


Рис. 8. Электроэнцефалограмма хворої Г. під час абсансу

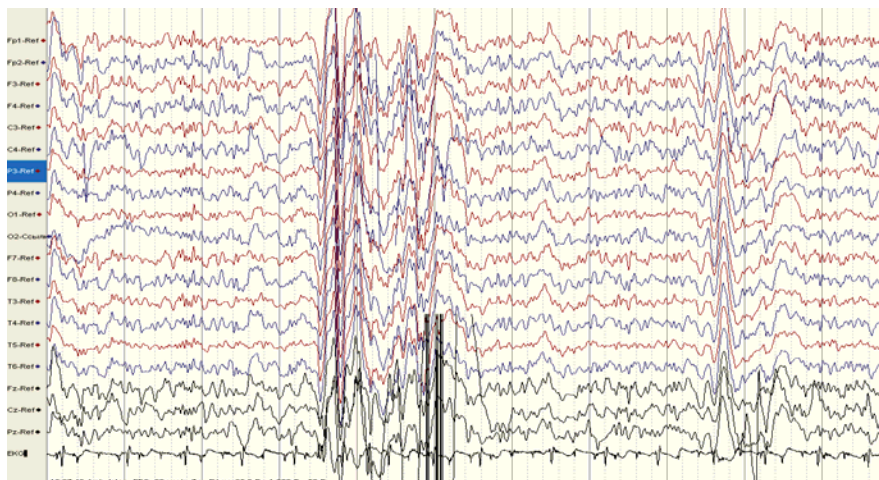


Рис. 9. Электроэнцефалограмма хворої Г. у міжіктальному періоді. Поліморфна епілептиформна активність на EEG у вигляді дифузних повільних хвиль та гострих хвиль і спайків

тентних хворих.

Отже, наявність дифузних змін на EEG, високого індексу епі. активності на EEG та високо амплітудної повільнохвильової EEG у хворого із СС поліморфізмом гену P – глікопротеїн rs1128503 ймовірно буде свідчити про резистентність даного пацієнта до дії ПЕП.

На рисунку 7 наведено частоту проявів поліморфізмів гену SCN1A rs3812718 при різних даних EEG у пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії.

Згідно рисунку 7, у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії найчастіше зустрічається поліморфізм ТТ гену SCN1A rs3812718 а найрідше - поліморфізми СС та СТ цього ж гену. ТТ поліморфізм гену SCN1A rs3812718 корелює майже із всіма EEG феноменами та епілептиформними патернами, але статистично

значуща кореляція у даної групи фармакорезистентних хворих є тільки між ТТ поліморфізмом гену SCN1A rs3812718 та високим індексом епі. активності на EEG (індекс кореляції за Пірсоном 0.95), поліморфізмом епі. активності на EEG (індекс кореляції за Пірсоном 0.9), дифузними змінами на EEG (індекс кореляції за Пірсоном 0.9) та високоамплітудною повільнохвильовою EEG (індекс кореляції за Пірсоном 0.9). Тому можна припустити, що хворі з ТТ поліморфізмом гену SCN1A rs3812718 у поєднанні з високим індексом епі. активності на EEG і\або поліморфізмом епі. активності на EEG, і\або дифузними змінами на EEG і\або високоамплітудною повільнохвильовою EEG ймовірно будуть резистентні до антиконвульсантів. Про, що свідчить клінічний випадок 2, дивись рисунок 8-9.

Клінічний випадок 6. Хвора Г. 18 років звернулася у клініку із скаргами на напади тимчасового застигання під час розмови, про які вона знає зі слів родичів та знайомих. Такі напади з'явилися 4 роки тому. Лікувалася вдома по місцю проживання, приймала дифенін та вальпроати, рік тому крім вище згаданих препаратів, з'явилися напади втрачені свідомості із судомоми та прикусом язика, була збільшена доза вальпроатів до 2500 мг на добу. У зв'язку із відсутністю ефекту до терапії додано топірамат у дозі 400 мг на добу, але кількість нападів не зменшилася. За допомогою ПЛР у хворої виявлений ТТ поліморфізм гену SCN1A rs3812718, при проведенні відео-EEG у хворої зафіксовано абсанс (див рис. 8), а також виявлено поліморфізм епілептиформної активності (дивись рис. 9).

Отже, аналізуючи вище наведене,

можно стверджувати, що у групі хворих із добре контрольованими епілептичними нападами переважають пацієнти із СТ, ТТ поліморфізмом генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та СС поліморфізмом гену SCN1A rs3812718, статистично значущих кореляцій між наведеними поліморфізмами та ЕЕГ феномени у даних пацієнтів не виявлено.

А у групі хворих із фармакорезистентною формою епілепсії встановлено статистично значущу кореляцію, (індекс кореляції за Пірсоном 0.9 і більше) між СС поліморфізмом відповідно генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503, ТТ поліморфізмом гену SCN1A rs3812718 та ЕЕГ феноменами, як: високий індекс епі. активності на ЕЕГ і\ або поліморфізм епі. активності на ЕЕГ, і\ або дифузні зміни на ЕЕГ і\ або високоамплітудна повільнохвильова ЕЕГ.

Висновок

Статистично достовірну кореляцію (індекс кореляції за Пірсоном 0,9 і більше) між даними ЕЕГ та фармакогенетичними поліморфізмами встановлено тільки у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії. Тому, ймовірно СС поліморфізм генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503, ТТ поліморфізм гену SCN1A rs3812718 та такі ЕЕГ феномени, як: високий індекс епі. активності на ЕЕГ і\ або поліморфізм епі. активності на ЕЕГ, і\ або дифузні зміни на ЕЕГ і\ або високоамплітудна повільнохвильова ЕЕГ у комбінації в одного пацієнта, можуть слугувати критеріями фармакорезистентності даного хворого до дії ПЕП.

Література

1. Эпилепсия у взрослых. Клинические рекомендации. / Дубенко А.Е. [та ін.]. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. - 63 с.(Конспект невролога.- Часть5)
2. Добрянская М. Фармакотерапия эпилепсии: традиционные средства и новые возможности / Добрянская М. // Нейроnews . – 2008 . №3(07). – С.30-34.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин : [руководство для врачей] / Карлов В.А. – Москва: Медицина, 2010 - 717 с.
4. Харитонов В.И., Мартинюк В.Ю. Новые аспекты в эпилептологии / Харитонов В.И., Мартинюк В.Ю. // Нейроnews . – 2008 . №3(07). – С.11-12.

Summary

CORRELATIONS BETWEEN DATA OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY AND PHARMACOGENETICS CRITERIAS IN PATIENTS WITH EPILEPSY.

Oros M.M.

Statistically significant correlation (Pearson correlation index of 0.9 or more) between EEG data and farmakogenetics polymorphism found only in patients with drug resistance form of epilepsy. So probably the SS gene polymorphism P - glycoprotein rs1045642, P - glycoprotein rs1128503, TT polymorphism gene SCN1A rs3812718 and EEG phenomena such as: high index of Epi. activity on the EEG and \ or polymorphism Epi. activity on EEG, and \ or diffuse changes in the EEG and \ or high vawe EEG in combination in one patient, may serve as criteria drug resistance the patient to the action of AEDs.

Keywords: epilepsy, drug resistance, farmakohenetyka, electroencephalography.

Резюме

КОРРЕЛЯЦИИ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Oros M.M.

Статистически достоверную корреляцию (индекс корреляции по Пирсону 0,9 и более) между данными ЭЭГ и фармакогенетических полиморфизмом установлен только у больных с фармакорезистентной формой эпилепсии. Поэтому, вероятно, СС полиморфизм генов P - гликопротеин rs1045642, P - гликопротеин rs1128503, ТТ полиморфизм гена SCN1A rs3812718 и такие ЭЭГ феномены, как: высокий индекс эпилепсии на ЭЭГ и \ или полиморфизм эпилепсии на ЭЭГ, и \ или диффузные изменения на ЭЭГ и \ или высокоамплитудные медленноволновой ЭЭГ в комбинации у одного пациента, могут служить критериями фармакорезистентности данного больного к действию ПЭП.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, фармакогенетика, электроэнцефалография.

Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования