

ПРО ВІКОЗАЛЕЖНИЙ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПАТОМОРФОЗ ЕПІЛЕПСІЇ З ПОЧАТКОМ ЗАХВОРЮВАННЯ У СЕРЕДНЬОМУ ТА ПОХИЛОМУ ВІЦІ

ПРО ВІКОЗАЛЕЖНИЙ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПАТОМОРФОЗ ЕПІЛЕПСІЇ З ПОЧАТКОМ ЗАХВОРЮВАННЯ У СЕРЕДНЬОМУ ТА ПОХИЛОМУ ВІЦІ – Метою дослідження було окреслення особливостей патоморфозу епілепсії у пацієнтів з початком захворювання у середньому і похилому віці (понад 45 років), порівняно із тими пацієнтами, які захворіли в молодому дорослому віці (18–45 років) залежно від низки чинників: етіології, тривалості захворювання, прогнозу, соматичної коморбідності. Дві групи порівняння склали 179 пацієнтів із дебютом епілепсії у молодому віці і 42 хворих – в середньому і похилому. Вікозалежний етіологічний патоморфоз епілепсії полягав у значному превалюванні судинної етіології симптоматичної епілепсії, відсутності ідіопатичних форм і зменшенні випадків криптогенної епілепсії у хворих віком понад 45 років. Серед коморбідних захворювань внутрішніх органів у більш старших пацієнтів відмічено загальнопопуляційне переважання серцево-судинної патології. Більш пізній початок захворювання і, відповідно, менша його тривалість відігравали ключову роль для більш сприятливого прогнозу епілепсії у хворих середнього і похилого віку. Позитивний терапевтичний вікозалежний патоморфоз епілепсії зазначений у осіб старшого віку із судинною етіологією захворювання, фармакорезистентність і негативний терапевтичний патоморфоз – при криптогенній і посттравматичній епілепсії. У молодих дорослих хворих ефективність або безуспішність лікування не залежала від етіології епілепсії.

О ВОЗРАСТЗАВИСИМОМ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПАТОМОРФОЗЕ ЭПИЛЕПСИИ С НАЧАЛОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СРЕДНЕМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ – Целью исследования было определение особенностей патоморфоза эпилепсии у больных с началом заболевания в среднем и пожилом возрасте (старше 45 лет) по сравнению с теми пациентами, которые заболели в молодом взрослом возрасте (18–45 лет) в зависимости от ряда факторов: этиологии, длительности заболевания, прогноза, соматической коморбидности. Две группы сравнения составили 179 пациентов с дебютом эпилепсии в молодом возрасте и 42 больных – в среднем и пожилом. Возрастзависимый этиологический патоморфоз эпилепсии состоял в значительном превалировании сосудистой этиологии симптоматической эпилепсии, отсутствии идиопатических форм и уменьшении случаев криптогенной эпилепсии у больных старше 45 лет. Среди коморбидных заболеваний внутренних органов у более старших пациентов отмечено общепопуляционное преобладание сердечно-сосудистой патологии. Более позднее начало заболевания и, соответственно, меньшая его длительность играли ключевую роль для более благоприятного прогноза эпилепсии у больных среднего и пожилого возраста. Положительный терапевтический возрастзависимый патоморфоз эпилепсии отмечен у лиц старшего возраста с сосудистой этиологией заболевания, фармакорезистентность и отрицательный терапевтический патоморфоз – при криптогенной и посттравматической эпилепсии. У молодых взрослых больных эффективность или безуспешность лечения не зависела от этиологии эпилепсии.

ON AGE-DEPENDENT AND THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF EPILEPSY WITH DISEASE ONSET IN MIDDLE AND ELDERLY AGE – The aim of the study was to outline the features of pathomorphosis of epilepsy in patients with onset of the disease in middle and elderly age (over 45 years) compared to patients with disease onset in young adult age (18-45 years) depending on the number of factors: etiology, duration of the disease, prognosis, somatic comorbidity. Two groups of comparison consisted of 179 patients

with epilepsy onset at a young age, and 42 patients with epilepsy onset in middle and elderly age. Age-related etiological pathomorphosis of epilepsy was characterized by significant prevalence of vascular symptomatic epilepsy, absence of idiopathic epilepsy forms and significant reduction of cryptogenic epilepsy in patients aged over 45 years. Among comorbid somatic diseases in older patients general population-based prevalence of cardiovascular diseases was noted. Late-onset and, consequently, shorter duration of the disease played a key role in a more favorable prognosis of epilepsy in patients of middle and elderly age. Positive therapeutic age-dependent pathomorphosis of epilepsy was noted in the elderly persons with vascular etiology of the disease, and negative therapeutic pathomorphosis and drug resistance were specified in cryptogenic and post-traumatic epilepsy. Efficacy or failure of treatment in young adults was not dependent on the etiology of epilepsy.

Ключові слова: епілепсія, вікозалежний патоморфоз, терапевтичний патоморфоз, вік початку епілепсії, середній вік, похилий вік.

Ключевые слова: эпилепсия, возрастзависимый патоморфоз, терапевтический патоморфоз, возраст начала эпилепсии, средний возраст, пожилой возраст.

Key words: epilepsy, age-dependent pathomorphosis, therapeutic pathomorphosis, age of epilepsy onset, middle age, elderly age.

ВСТУП Глобальний процес старіння населення у найближчий час призведе не тільки до соціально-економічних проблем, але і до зміни структури захворюваності у світі, яка буде потребувати нових підходів до діагностики і лікування багатьох захворювань. В Україні між переписом 1959 та 2001 років частка людей віком 60 років і більше зросла від 12,3 до 25,5 % і ця тенденція зберігається [4]. В останні роки загальновізнаним став факт появи другого піку захворюваності на епілепсію (Е) в старшому віці. Ризик виникнення Е в осіб віком понад 65 років став навіть вищим, ніж у дітей [9], а клінічна маніфестація нападів може мати унікальні нюанси, притаманні тільки старшим особам [10]. Таким чином, відбуваються зміни в структурі захворюваності на Е і видозміни її клінічної картини під впливом зовнішніх факторів (нозоморфоз та клінічний і віковий патоморфоз захворювання).

Етіологія Е у старших осіб відрізняється від молодших вікових груп. Найбільший сегмент займає симптоматична Е на ґрунті цереброваскулярної патології, черепно-мозкових травм (ЧМТ), деменції, метаболічних розладів [7]. У близько 30–58 % хворих причина захворювання залишається невідомою (криптогенні форми) [8, 11]. В роботі В. А. Карлова (2010)[2] приведені дані щодо можливості дебюту ідіопатичної (генетичної) Е приблизно у 1,2 % хворих після 40 років. Власне такий вік початку захворювання автор вважає критерієм пізньої Е, коли, на його думку, починають простежуватись клінічні особливості захворювання старшого віку, хоча за критеріями ВООЗ, молодий вік триває до 45 років, до 60 – середній, а межі похилого віку змістились до 65 років [3]. Серед патогенетичних

механізмів росту захворюваності на Е в старшому віці розглядають нейродегенеративні вікозалежні процеси у вигляді накопичення в головному мозку патологічних молекул Тау та амілоїду-бета, які підвищують збудливість нервових структур [5], недостатність системи антиепілептичного захисту, в тому числі внаслідок атрофічних змін префронтальної кори [2]. Прогноз щодо ремісії епілептичних нападів у старшому віці вважається більш сприятливим, ніж в молодому [6], особливо при судинній етіології захворювання [2], хоча остаточного пояснення цьому феномену немає [9]. Лікування пацієнтів з Е, особливо в старшому віці, коли виникають численні вікозалежні коморбідні соматичні захворювання, потребує холистичного підходу до ведення такого контингенту пацієнтів. Це зумовлено особливостями фізіології функціонування організму в похилому віці, які визначають не тільки патоморфоз захворювання, але і якісно іншу дію лікарських засобів [1]. Узагальнюючих літературних даних щодо можливих відмінностей в етіології, клінічній картині, наявності соматичної коморбідності, прогнозі Е у дорослих молодих і старших осіб (в світлі вікового патоморфозу захворювання) є недостатньо, і з багатьох позицій вони залишаються суперечливими, що і спонукало нас до проведення даного дослідження.

Метою дослідження було окреслення особливостей патоморфозу Е у хворих з початком захворювання у середньому і похилому віці (понад 45 років), порівняно із тими пацієнтами, які захворіли у 18–45 років (молодий дорослий вік) залежно від низки чинників: етіології, тривалості захворювання, прогнозу, соматичної коморбідності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим постійним тривалим спостереженням у Львівському обласному протиепілептичному центрі протягом 5–26 років (в середньому $8,5 \pm 3,0$) знаходилось 404 хворих (чоловіків і жінок по 202 відповідно) із симптоматичною (236 хворих – 58,4 %), криптогенною (130–32,2 %) та ідіопатичною (38–9,4 %) Е віком від 8 до 83 років (середній вік $36,8 \pm 8,4$). Всім пацієнтам протягом періоду спостереження неодноразово проводили стандартне комплексне обстеження: загальносоматичне, клініко-неврологічне, клініко-психопатологічне, електроенцефалографічне (ЕЕГ) та нейровізуалізаційне (КТ/МРТ). За наявності скарг і відхилень у соматичному статусі хворим додатково призначали консультації відповідних фахівців з використанням всіх необхідних додаткових методів обстеження. Усіх хворих поділили на групи згідно з віком початку Е. Пацієнтів з дебютом Е у дитячому і підлітковому віці було 183 (45,3 %), у віці 18–45 років (молодий дорослий вік) – 179 (44,3 %) та в середньому і похилому віці (понад 45 років) – 42 особи (10,4 %). Хворі двох останніх вікових періодів створили групи порівняння: у першу групу увійшли особи, які захворіли в молодому дорослому віці, другу групу склали пацієнти з початком Е у середньому і похилому віці. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Для визначення ступеня та характеру зв'язку між параметрами дослідження було використано порівняльний аналіз (t-критерій Стьюдента) та кореляційний аналіз (лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік початку Е у всіх 404 хворих лонгітюдного дослідження представлено на рисунку 1.

Згідно з представленим графіком, ми не спостерігали в нашій когорті хворих очікуваного другого піку захворюваності на Е в старшому віці, наявність якого зазначена у численних дослідженнях [6, 9]. Невелике число осіб другої групи із початком епілепсії в середньому і, особливо, похилому віці, є порівняно невеликим (42–10,4 % всіх пацієнтів) і не відображає реальної вікової структури захворюваності на Е. Це пов'язано з низкою чинників. По-перше, в дослідження було включено тільки тих осіб, які знаходились під постійним наглядом в нашому центрі щонайменше 5 років, тому частина хворих була втрачена для подальшого спостереження через різні причини, які потребують окремого розгляду. По-друге, існує недооцінка можливості виникнення Е в старшому віці внаслідок вікового патоморфозу захворювання, що відбувся за останні роки в зв'язку із старінням населення. По-третє, правильна діагностика епілептичних нападів буває складною, оскільки вони можуть проходити під маскою порушень мозкового кровообігу, синкопе, деменції, транзиторної глобальної амнезії, серцево-судинних пароксизмів тощо. При раптовому порушенні свідомості у людини старшого віку з появою характерної для складного вогнищевого епілептичного нападу варіабельної симптоматики (розладів мови, "скляного" погляду, неадекватної поведінки, безцільних рухів, жестикуляції, відсутності реакції на оточуючих тощо) у медиків перш за все виникає думка про дезорієнтацію при деменції, або при транзиторній ішемічній атаці, особливо коли вимірний після нападу артеріальний тиск є підвищеним. Таких хворих лікують як "судинних" пацієнтів із призначенням всього комплексу лікарських засобів, передбачених відповідними протоколами. В тих випадках, коли лікарі все ж запідозрюють можливість виникнення епілептичного нападу і скеровують хворого на ЕЕГ, то, як правило, отримують висновок про відсутність епілептиформних порушень і повертаються до "судинного" діагнозу. Слід зазначити, що "класичні" епілептиформні паттерни, включені в Міжнародну класифікацію ЕЕГ порушень, як-от: спайки, гострі хвилі, комплекси спайк-хвиля і т. ін. реєструються на рутинній ЕЕГ в старшому віці значно рідше, ніж у молодих осіб [2].

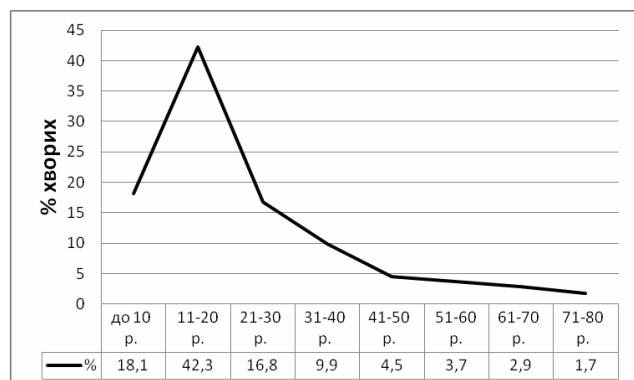


Рис. 1. Вік початку епілепсії у 404 хворих лонгітюдного дослідження.

В нашому дослідженні при повторних записах вони були виявлені тільки у 42,8 % хворих другої групи на відміну від 93,8 % – у молодших осіб першої групи.

Середня тривалість Е у осіб першої групи становила 11,3 року, в другій групі вона була меншою – 7,4 року, що пов'язано з більш пізнім початком захворювання у старших пацієнтів. На даний час померло 8 хворих у віці від 56 до 81 року (4 жінки і 4 чоловіки). Четверо осіб померли внаслідок гострої серцевої патології, двоє – при виникненні повторного інсульту та у двох осіб точної причини з'ясувати не вдалось через смерть вдома, без проведення патологоанатомічного дослідження. При ретельному опитуванні родичів померлих з'ясувалось, що в жодному випадку смерть не настала у зв'язку із епілептичним нападом або його найближчими наслідками.

Серед хворих обох груп етіологію захворювання було представлено наступним чином (табл. 1).

З представлених даних випливає, що захворюваність на ідіопатичну і криптогенну Е зменшувалась із віком, а кількість хворих із верифікованою етіологією симптоматичної Е, навпаки, починала зростати ($p < 0,01$). Загалом, для хворих першої групи були більш притаманні криптогенні форми Е ($p < 0,01$), порівняно з хворими другої групи, коли причини захворювання стають все більш очевидними. У структурі причин Е в першій групі незначно переважали над наслідками ЧМТ (15,1 %) та нейроінфекціями (8,9 %) при невеликій кількості судинних уражень головного мозку (5,0 %) і приблизно рівномірному розподілі хворих за іншими етіологічними чинниками, які не мали статистично достовірного зв'язку із віком початку захворювання. Натомість у другій групі, як причина розвитку Е, статистично достовірно ($p < 0,01$) домінувала цереброваскулярна патологія (80,9 %) у вигляді постінсультних станів і різних стадій дисциркуляторної енцефалопатії; значно менше були представлені наслідки ЧМТ (9,5 %), хвороба Альцгеймера і метаболічна енцефалопатія – по 2,4 %.

Типи нападів у пацієнтів обох груп представлено в таблиці 2.

Порівнюючи типи нападів у хворих обох груп, статистично достовірної різниці не виявлено. У більшості

пацієнтів вогнищеві напади поєднувались із вторинногенералізованими нападами, окрім чотирьох хворих першої групи з ідіопатичною Е. У двох з них діагностовано ювенільну міоклонічну Е Янца і ще у двох – Е з ізольованими генералізованими нападами. У цих хворих клінічно виникали первинногенералізовані судомні напади, у двох хворих – в поєднанні з міоклоніями. Найстарший вік початку захворювання у осіб з ідіопатичною Е був 28 років. Слід зазначити, що наявність складних парціальних нападів у більш молодих пацієнтів була пов'язана з резистентним до лікування перебігом захворювання ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

При порівнянні двох груп у представленні соматичної коморбідності з'ясувалось, що патологія внутрішніх органів загалом була більш притаманна хворим віком понад 45 років ($p < 0,01$). Особливо це стосувалось хвороб системи кровообігу ($p < 0,01$), в тому числі артеріальної гіпертензії ($p < 0,01$), цереброваскулярних захворювань ($p < 0,01$), що може пояснюватись вікозалежним зростанням такої патології і у загальній популяції.

У першій групі ремісія нападів настала у 62,0 %, в другій групі – у 83,3 % хворих. Загальний відсоток пацієнтів з неконтрольованими нападами серед молодих осіб складав 38,0 %, включаючи 8,4 % некомплаєнтних і псевдорезистентних хворих, у яких з різних причин не досягався прийом адекватних доз ПЕП. У пацієнтів старшої групи фармакорезистентність відмічено у вдвічі меншій частині хворих (16,7 %), а режиму лікування вони дотримувались ретельніше. Таким чином, статистично достовірно фармакорезистентність частіше виникала у хворих молодшої першої групи ($t = 2,66$, $p < 0,01$). Пацієнти обох груп у більшості випадків досягли ремісії при прийомі одного ПЕП, що ще раз підтверджує тезу про найвищу ймовірність припинення нападів, коли допомагає перший адекватно обраний лікарський засіб [6], і в таких випадках можна говорити про позитивний терапевтичний патоморфоз Е.

Резистентність до лікування в обох групах зростала із тривалістю захворювання ($r = 0,2$, $p < 0,05$ та $r = 0,5$, $p < 0,01$ відповідно) і супроводжувалась наявністю психічної несприятливої коморбідності ($r = -0,2$, $p < 0,05$ та $r = 0,3$, $p < 0,05$).

Таблиця 1. Поділ хворих першої та другої груп за етіологією епілепсії

Етіологія епілепсії	Група хворих			
	перша група (n=179)		друга група (n=42)	
	абс.	%	абс.	%
Симптоматична	104	58,1	40	95,2
Криптогенна	70	39,1	2	4,8
Ідіопатична	5	2,8	0	0
Всього	179	100	42	100

Таблиця 2. Поділ типів епілептичних нападів у хворих обох груп

Тип нападу	Група хворих			
	перша група (n=179)		друга група (n=42)	
	абс.	%	абс.	%
Простий вогнищевий	38	21,2	7	16,7
Складний вогнищевий	62	34,6	16	38,1
Вогнищевий напад із вторинною генералізацією	146	81,6	35	83,3
Первинногенералізований	4	2,2	–	–
Міоклонічний	2	1,1	–	–

У фармакорезистентних хворих обох груп переважно застосовувалась дуотерапія комбінацією двох традиційних ПЕП, або ліками старого і нового покоління.

Різниця між пацієнтами двох груп полягала в тому, що для старших осіб мав значення вік початку Е: чим пізніше починалось захворювання, тим більшим був шанс повного контролю нападів ($r=0,4$, $p<0,01$), особливо це стосувалось хворих із судинною симптоматичною Е ($r=0,5$, $p<0,01$). Безуспішність терапії частіше виникала у старших осіб при криптогенній ($r=0,5$, $p<0,01$) та посттравматичній Е ($r=0,4$, $p<0,01$), а в групі молодих хворих залежності розвитку фармакорезистентності від етіології Е виявлено не було.

ВИСНОВКИ 1. Відмічено різницю в етіологічному спектрі Е при початку захворювання у молодому і старшому віці: у молодих осіб не виявлено статистично значущого зв'язку між віком і певною етіологією симптоматичної Е, у старших осіб значно превалювала судинна етіологія Е. Частота криптогенної епілепсії значно зменшувалась з віком, ідіопатична Е не виникала у віці понад 45 років взагалі, що свідчить про вичерпаний генетичний ресурс у розвитку захворювання (вікозалежний етіологічний патоморфоз Е).

2. Серед коморбідних захворювань внутрішніх органів у більш старших пацієнтів відмічено загальнопопуляційне переважання серцево-судинної патології.

3. Більш пізній початок захворювання і, відповідно, менша його тривалість відігравали ключову роль для більш сприятливого прогнозу епілепсії у хворих середнього і похилого віку.

4. Позитивний терапевтичний вікозалежний патоморфоз епілепсії зазначений у осіб старшого віку із судинною етіологією захворювання, фармакорезистентність і негативний терапевтичний патоморфоз – у цій групі при криптогенній і посттравматичній епілепсії.

5. У молодих дорослих хворих ефективність/безуспішність лікування не залежала від етіології епілепсії, але виникала достовірно частіше, ніж у більш старших осіб. Фармакорезистентність наставала частіше при наявності в клінічній картині складних парціальних нападів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубенко А. Е. Эпилепсия у лиц пожилого возраста: особенности клиники, диагностики и терапии / А. Е. Дубенко // *НейроNews*. – 2010. – № 2(1). – С. 22–29.
2. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин : руководство для врачей / В. А. Карлов. – М. : ОАО "Издательство Медицина, 2010. – 720 с.
3. Москаленко В. Ф. Постаріння як глобальна проблема сучасності / В. Ф. Москаленко, Т. С. Грузева // *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. – 2008. – № 3. – С. 83–91.
4. Найштетік В. Я. Економічні проблеми і концепція розвитку охорони здоров'я в Україні / В. Я. Найштетік. — Донецьк : Видавець О. Ю. Заславський, 2009. — 160 с.
5. Baram T. Z. The brain, seizures and epilepsy throughout life: understanding a moving target / T. Z. Baram // *Epilepsy Currents*. – 2012. – Vol. 12. – №. 4. – P. 7–12.
6. Brodie M. J. Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy / M. J. Brodie, L. J. Stephen // *Int Rev Neurobiol*. – 2007. – Vol. 81. – P. 253–263.
7. Jetter G. M. Epilepsy in the elderly / G. M. Jetter, J. E. Cavazos // *Semin Neurol*. – 2008. – Vol. 28(3). – P. 336–341.
8. Seizures in the elderly: Impact on mental status, mood and sleep / S. R. Haut [et al.] // *Epilepsy Behav*. – 2009. – Vol. 14(3). – P. 540–544.
9. Verellen R. M. Pathophysiological considerations of seizures, epilepsy, and status epilepticus in the elderly / R. M. Verellen, J. E. Cavazos // *Aging and Disease*. – 2011. – Vol. 2. – № 4. – P. 278–285.
10. Waterhouse E. Seizures in the elderly: Nuances in presentation and treatment / E. Waterhouse, A. Town // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 72. – Suppl.3. – P. S26–S37.
11. Werhahn K. J. Epilepsy in the Elderly / K. J. Werhahn // *Dtsch Arztebl Int*. – 2009. – Vol. 106(9). – P. 135–142.

Отримано 02.09.13