

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

Войтюк Анна Олександрівна

УДК: 616.853-073.7-076:577.175.6-055.1-053.81

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ГОРМОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ У
ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ**

Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я

Спеціальність: 222 — Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А. О. Войтюк

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

Літовченко Тетяна Анатоліївна,
доктор медичних наук, професор

Харків — 2024

АНОТАЦІЯ

Войтюк А. О. Клініко-нейрофізіологічні та гормональні порушення у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Харківська медична академія післядипломної освіти; Харківський національний медичний університет МОЗ України. – Харків, 2024.

Дисертація захищається в Харківському національному медичному університеті МОЗ України. – Харків, 2024.

Дисертація присвячена вирішенню важливої науково-практичної задачі – взаємовпливу статевих гормонів та протиепілептичних препаратів (ПЕП) на якість життя чоловіків молодого віку з епілепсією та розробці програми індивідуалізованої тактики діагностики та лікування епілепсії у чоловіків молодого віку.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення наукової задачі, а саме вперше на підставі проведеного дослідження виявлені особливості клінічного перебігу епілепсії у чоловіків молодого віку, зв'язок даного захворювання з ендокринною системою, а саме з рівнем стероїдних гормонів, таких як тестостерон, пролактин, прогестерон та естрадіол. Крім того встановлено вплив даних гормонів на репродуктивну функцію. Епілепсія та ПЕП можуть комплексно впливати на репродуктивну систему, приводячи до зниження фертильності у чоловіків, а також викликаючи різноманітні ендокринні розлади.

Значна кількість досліджень присвячена вивченню проблеми епілепсії та гормональних порушень у жінок різного віку. Відомо, що гормональні естрогени є фактором ризику розвитку епілепсії. Проте даною проблемою у чоловіків майже ніхто не займався.

Завданнями дослідження постали:

1. Визначити клінічні особливості перебігу епілепсії у чоловіків молодого віку на основі комплексного обстеження.

2. Визначити порушення біоелектричної активності головного мозку, характерні для чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію.
3. Охарактеризувати структуру коморбідних психоемоційних порушень і порушень сексуальної функції з урахуванням перебігу епілепсії у чоловіків.
4. Дослідити вплив епілепсії та протиепілептичної терапії на стан статевих гормонів у чоловіків.
5. Оцінити якість життя у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, за допомогою опитувальника SF-36v2.
6. Розробити і впровадити рекомендації щодо індивідуалізованої діагностики та лікування епілепсії у чоловіків молодого віку з урахуванням гормональної дисфункції.
7. Розробити програму індивідуалізованої тактики діагностики та лікування епілепсії у чоловіків молодого віку.

Об'єктом дослідження визначена епілепсія у чоловіків молодого віку.

Предметом дослідження є клініко-нейрофізіологічні зміни, психоемоційні і гормональні порушення у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, якість життя у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію.

Коморбідність епілепсії та нейроендокринних розладів становить до 2/3 всіх випадків. Чоловіки, які страждають на епілепсію, вже із самого початку мають передумови для розвитку гормональних порушень. Регуляція статевих гормонів здійснюється гіпоталамусом, який знаходиться у тісних взаємозв'язках із лімбічною корою. Епілептичні напади порушують кортикальну регуляцію вивільнення гормонів гіпоталамусом і можуть розладжувати цілісність гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи на усіх її рівнях.

Метою даного дослідження є визначення ролі гормональних порушень у чоловіків молодого віку в патогенезі епілепсії на підставі комплексних клініко-

нейрофізіологічних, біохімічних і нейропсихологічних досліджень та оптимізація діагностичних та лікувальних підходів.

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти на тему: «Порушення деяких нейроендокринних, імунологічних та метаболічних регуляторних механізмів при посттравматичних та запальних захворюваннях центральної нервової системи у дорослих і дітей», номер держреєстрації 0108U003078.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що вперше:

- встановлено зв'язок віку дебюту захворювання, типу та частоти епілептичних нападів, протиепілептичної терапії, тривалості захворювання та лікування з гормональним профілем чоловічого організму;
- встановлено, що найбільш частою коморбідною патологією у хворих на епілепсію є неспсихотичні психічні розлади. Уточнені дані про залежність формування неспсихотичних психічних порушень від віку дебюту епілепсії, доведено, що такі що розвиток захворювання у період статевого дозрівання є несприятливим фактором не тільки для подальших сексуальних і гормональних порушень, а і значимих психологічних і психічних змін.
- доведено, що зміни рівню статевих стероїдних гормонів у чоловіків молодого віку залежать від етіології епілепсії, частоти та типу епілептичних нападів. Рівень тестостерону залежав від віку дебюту епілепсії, тобто найвищий показник спостерігався у представників чоловічої статі, які мали дебют епілепсії у пубертатному періоді, що підтверджує участь нейрогормональних порушень в епілептогенезі;
- уточнені відомості про залежність гормональних змін від протиепілептичної терапії;

- розширене уявлення про зміни якості життя у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку, отримані нові дані про вплив віку дебюту епілепсії на якість життя хворих;
- доповнені дані про характер неспсихотичних психічних змін у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку і виявлено пряму залежність між віком дебюту епілепсії та підвищеним рівнем суїцидальності.

Для реалізації мети та завдань дисертаційного дослідження обстежено 80 хворих на епілепсію чоловіків віком від 18 до 44 років (середній вік $29,62 \pm 6,71$), які згідно класифікації ВООЗ відносились до осіб молодого віку. Усі хворі були поділені на 3 групи в залежності від віку дебюту епілепсії. 1 група – чоловіки молодого віку, які мали вік дебюту епілепсії до 13 років, 2 група – пацієнти чоловічої статі з дебютом епілепсії у пубертатний період (13-17 років) та 3 група – хворі з дебютом епілепсії у післяпубертатний період (18 років і більше). Усі пацієнти мали історію епілепсії не менше 1 року. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, співвідносних за віком і статтю (середній вік $30,31 \pm 5,32$).

Всім пацієнтам та представникам контрольної групи було проведене комплексне клініко-анамнестичне, клініко-неврологічне, нейрофізіологічне (електроенцефалографічне), нейровізуалізаційне (магнітно-резонансна томографія), біохімічне (гормональний спектр крові) дослідження, нейропсихологічне дослідження (визначення якості життя за опитувальником SF-36v2 /версія ВООЗ/, опитувальник про стан здоров'я EQ-5D-5L, шкала оцінки тяжкості суїциду Колумбійського Університету C-SSRS, шкала Гамільтона для оцінки депресії HADRS, шкала сексуальної дисфункції).

У ході даного дослідження встановлено, що чоловіки молодого віку з епілепсією мали достовірно значимі більш низькі показники якості життя у порівнянні з представниками контрольної групи, що пов'язано із впливом самого захворювання на організм людини. Також було виявлено, що чим вище вік

дебюту епілепсії, тим більше спостерігається хворих, яких відвідують суїцидальні думки та наблюдається суїцидальна поведінка.

У більшості випадків у пацієнтів з епілепсією зустрічаються неспсихотичні психічні розлади. Під час даного дослідження було зафіксовано, що у хворих 1 та 2 груп на момент обстеження неспсихотичні психічні розлади зустрічалися частіше, ніж у пацієнтів 3 групи ($\phi=5,16$; $p<0,01$). Також виявлено кореляційний зв'язок виникнення даних розладів з віком дебюту ($r=-0,16$; $p=0,04$) та тривалістю епілепсії ($r=0,24$; $p=0,002$). За рахунок раннього початку захворювання та тривалісного його перебігу афективні симптоми зустрічалися частіше.

У даному дослідженні встановлено взаємозв'язок між рівнем стероїдних гормонів у чоловіків молодого віку та віком дебюту епілепсії. Також розглядалася залежність між рівнем стероїдних гормонів та формою епілепсії, типом епілептичних нападів та їх частотою.

У ході дослідження розглядався вплив ПЕП на рівень стероїдних гормонів. Оскільки рівень статевих гормонів змінювався в залежності від діючої речовини ПЕП.

На підставі отриманих даних розроблено рекомендації щодо індивідуалізованої діагностики та лікування епілепсії у чоловіків молодого віку.

Проведені дослідження дозволили уточнити гендерні особливості клінічного перебігу епілепсії. За результатами дослідження уточнено патогенетичні механізми епілепсії у чоловіків молодого віку, а саме роль гормональних і неспсихотичних психічних порушень в формуванні клінічної картини епілепсії, що дозволить враховувати їх щодо корекції лікувально-діагностичних заходів, а також прогнозувати можливий подальший перебіг захворювання і розвиток супутньої патології. Показана роль гормонального чинника в патогенезі епілепсії у осіб чоловічої статі. Встановлено, що гормональні зміни можуть передувати розвитку захворювання, а епілептичний процес і антиепілептичні препарати посилюють їх. Показано, що персистуюча епілептиформна активність може бути

однією з причин дезінтеграції головного мозку і формування як психоемоційних, так і статевих порушень.

За результатами проведеного комплексного дослідження визначено характерні клініко-параклінічні особливості перебігу епілепсії у чоловіків молодого віку і запропоновано удосконалений алгоритм ранньої діагностики гормональних і психологічних порушень. Продемонстрована роль нейропсихологічних порушень та їх залежність від віку дебюту епілепсії та перебігу захворювання, що дає змогу обґрунтовано рекомендувати використання низки психологічних досліджень у цієї категорії хворих. Доведена роль і значущість змін статевих гормонів і пов'язаних з цим порушень в сексуальній сфері і запропонована низка гормональних досліджень у визначених груп хворих на епілепсію, що дасть змогу запобігти формуванню патологічного нейроендокринного стану і покращить ефективність лікування епілепсії.

Розроблено і обґрунтовано комплекс клініко-діагностичних та лікувальних заходів. Визначено, що препаратом вибору для чоловіків з дебютом епілепсії в пубертатному і препубертатному віці є леветірацетам, що дасть змогу покращити результати лікування, уникнути розвитку ряду супутніх патологій і покращити якість життя цієї категорії хворих.

Практичне значення отриманих результатів може бути використане лікарями закладів практичної охорони здоров'я з метою покращення діагностики та лікування епілепсії у чоловіків молодого віку. Застосування результатів дослідження в навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів має практичне значення для підготовки майбутніх неврологів, психіатрів, ендокринологів та лікарів загальної практики-сімейної медицини.

Результати дослідження було впроваджено в роботу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології» Національної академії медичних наук України, медичного центру «Нейрон» (м. Харків), «Харківська клінічна лікарня

на залізничному транспорті №1» філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця».

Ключові слова; епілепсія, нейроендокринні розлади, статеві гормони, тестостерон, пролактін, прогестерон, естрадіол, чоловіки молодого віку, хворі на епілепсію, якість життя, психоемоційний стан, непсихотичні психічні розлади, електроенцефалографія, магнітно-резонансна томографія, діагностика, лікування хворих на епілепсію чоловіків молодого віку .

SUMMARY

Anna Voitiuk. Clinical, neurophysiological and hormonal disorders in young men with epilepsy. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of PhD in the specialty 222 "Medicine". - Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation is defended at Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

The dissertation was presented a new solution to a scientific problem, namely, for the first time, based on the study, the peculiarities of the clinical course of epilepsy in young men, the relationship of this disease with the endocrine system, namely, the level of steroid hormones such as testosterone, prolactin, progesterone and estradiol, were revealed. In addition, the influence of these hormones on reproductive function has been established. Epilepsy and ASMs can have a complex effect on the reproductive system, leading to a decrease in fertility in men, as well as causing various endocrine disorders.

A considerable amount of research has been devoted to the study of epilepsy and hormonal disorders in women of all ages. It is known that estrogen hormones are a risk factor for epilepsy. However, almost no one has studied this problem in men.

The objectives of the study were:

1. To determine the clinical features of epilepsy in young men based on a comprehensive examination.
2. To determine the disorders of bioelectrical activity of the brain, characteristic of young men with epilepsy.
3. To characterize the structure of comorbid psycho-emotional disorders and sexual function disorders taking into account the course of epilepsy in men.
4. To study the effect of epilepsy and antiepileptic therapy on the state of sex hormones in men.

5. To assess the quality of life in young men with epilepsy using the SF-36v2 questionnaire.
6. To develop and implement recommendations for individualized diagnosis and treatment of epilepsy in young men with hormonal dysfunction.
7. To develop a program of individualized tactics for the diagnosis and treatment of epilepsy in young men.

The object of the study is epilepsy in young men.

The subject of the study is clinical and neurophysiological changes, psychoemotional and hormonal disorders in young men with epilepsy, quality of life in young men with epilepsy.

The comorbidity of epilepsy and neuroendocrine disorders is up to 2/3 of all cases. Men suffering from epilepsy already have the prerequisites for the development of hormonal disorders from the very beginning. Sex hormones are regulated by the hypothalamus, which is closely related to the limbic cortex. Epileptic seizures disrupt the cortical regulation of hormone release by the hypothalamus and can disrupt the integrity of the hypothalamic-pituitary-reproductive system at all its levels.

The **purpose** of this study is to determine the role of hormonal disorders in young men in the pathogenesis of epilepsy based on comprehensive clinical, neurophysiological, biochemical and neuropsychological studies and optimize diagnostic and therapeutic approaches.

The dissertation research is a fragment of the research work of the Department of Neurology and Child Neurology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education on the topic: "The violation of certain neuroendocrine, immunological and metabolic regulatory mechanisms in post-traumatic and inflammatory diseases of the central nervous system in adults and children", state registration number is 0108U003078.

The **scientific novelty** of the results is that for the first time:

- the relationship of the age of disease onset, type and frequency of epileptic seizures, antiepileptic therapy, duration of the disease and treatment with the hormonal profile of the male body was established;
- it was found that the most common comorbid pathology in patients with epilepsy is non-psychotic mental disorders. The data on the dependence of the formation of non-psychotic mental disorders on the age of epilepsy debut were clarified, it was proved that the development of the disease during puberty is an unfavorable factor not only for further sexual and hormonal disorders, but also for significant psychological and mental changes;
- it was proved that changes in the level of sex steroid hormones in young men depend on the etiology of epilepsy, frequency and type of epileptic seizures. Testosterone levels depended on the age of epilepsy debut, i.e., the highest rate was observed in males who had epilepsy debut in puberty, which confirms the involvement of neurohormonal disorders in epileptogenesis;
- the information on the dependence of hormonal changes on antiepileptic therapy was clarified;
- an expanded understanding of changes in the quality of life in young men with epilepsy, new data on the impact of the age of epilepsy on the quality of life of patients;
- supplemented data on the nature of non-psychotic mental changes in young men with epilepsy and revealed a direct relationship between the age of epilepsy debut and increased suicidality.

To realize the aim and objectives of the dissertation study, 80 male patients with epilepsy aged 18 to 44 years (mean age 29.62 ± 6.71), who were classified as young adults according to the WHO classification, were examined. All patients were divided into 3 groups depending on the age of epilepsy debut. Group 1 - young men who had the age of epilepsy onset up to 13 years, group 2 - male patients with epilepsy onset in puberty (13-17 years) and group 3 - patients with epilepsy onset in the postpubertal period (18 years and older). All patients had a history of epilepsy for at least 1 year.

The control group consisted of 20 healthy individuals matched for age and sex (mean age 30.31 ± 5.32).

All patients and control group members underwent a comprehensive clinical and anamnestic, clinical and neurological, neurophysiological (electroencephalographic), neuroimaging (magnetic resonance imaging), and biochemical (blood hormone spectrum) examination, neuropsychological examination (determination of the quality of life by the SF-36v2 questionnaire /WHO version/, EQ-5D-5L health questionnaire, Columbia University Suicide Severity Rating Scale C-SSRS, Hamilton Depression Rating Scale HADRS, sexual dysfunction scale).

This study found that young men with epilepsy had significantly lower quality of life scores compared to the control group, which is associated with the impact of the disease itself on the human body. It was also found that the higher the age of epilepsy debut, the more patients who have suicidal thoughts and suicidal behavior are observed.

In most cases, patients with epilepsy have non-psychotic mental disorders. In this study, it was recorded that non-psychotic mental disorders were more common in patients of groups 1 and 2 at the time of the examination than in patients of group 3 ($\phi=5,16$; $p<0,01$). There was also a correlation between the occurrence of these disorders and the age of debut ($r=-0.16$; $p=0.04$) and the duration of epilepsy ($r=0.24$; $p=0.002$). Due to the early onset of the disease and its prolonged course, affective symptoms were more common.

The present study established the relationship between the level of steroid hormones in young men and the age of epilepsy debut. It also examined the relationship between steroid hormone levels and the form of epilepsy, the type of epileptic seizures and their frequency.

It is also worth mentioning the effect of ASMs on steroid hormone levels. Since the level of sex hormones varied depending on the active ingredient of the ASMs.

Based on the data obtained, recommendations for individualized diagnosis and treatment of epilepsy in young men were developed.

The studies made it possible to clarify the gender peculiarities of the clinical course of epilepsy. According to the results of the study, the pathogenetic mechanisms of epilepsy in young men were clarified, namely the role of hormonal and non-psychotic mental disorders in the formation of the clinical picture of epilepsy, which will allow them to be taken into account in the correction of treatment and diagnostic measures, as well as to predict the possible further course of the disease and the development of concomitant pathology. The role of hormonal factors in the pathogenesis of epilepsy in males has been shown. It has been established that hormonal changes can precede the development of the disease, and the epileptic process and antiepileptic drugs aggravate them. It has been shown that persistent epileptiform activity can be one of the causes of brain disintegration and the formation of both psychoemotional and sexual disorders.

Based on the results of a comprehensive study, the characteristic clinical and paraclinical features of the course of epilepsy in young men were identified and an improved algorithm for the early diagnosis of hormonal and psychological disorders was proposed. The role of neuropsychological disorders and their dependence on the age of epilepsy debut and the course of the disease are demonstrated, which allows us to reasonably recommend the use of a number of psychological studies in this category of patients. The role and significance of changes in sex hormones and related disorders in the sexual sphere have been proved and a number of hormonal studies in certain groups of patients with epilepsy have been proposed, which will prevent the formation of a pathological neuroendocrine state and improve the effectiveness of epilepsy treatment.

A set of clinical diagnostic and therapeutic measures has been developed and substantiated. It was determined that levetiracetam is the drug of choice for men with epilepsy debut in puberty and prepuberty, which will improve treatment outcomes, avoid the development of a number of comorbidities and improve the quality of life of this category of patients.

The practical significance of the results obtained can be used by doctors of practical health care facilities to improve the diagnosis and treatment of epilepsy in young men with epilepsy. The application of the study results in the educational process of higher medical schools is of practical importance for the training of future neurologists, psychiatrists, endocrinologists and general practitioners.

The results of the study have been implemented in the work of the Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the Neuron Medical Center, Kharkiv Clinical Hospital for Railway Transport No. 1 of the Health Care Center branch of Ukrzaliznytsia JSC.

Key words: epilepsy, neuroendocrine disorders, sex hormones, testosterone, prolactin, progesterone, estradiol, young men, patients with epilepsy, quality of life, psychoemotional state, non-psychotic mental disorders, electroencephalography, magnetic resonance imaging, diagnostics, treatment of young men with epilepsy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Voitiuk A. Comparative analysis of epidemiological indicators of the prevalence and incidence of epilepsy among young men on the example of Kharkiv and Transcarpathian regions in Ukraine / A. Voitiuk, T. Litovchenko // Archives in Neurology & Neuroscience. — 2019, 3(3). — p. 1–3.
2. Voitiuk A. Epilepsy: age and gender aspects/ A. Voitiuk // Archives in Neurology & Neuroscience. — 2019, 3(4). — P. 1–3.
3. Voitiuk A. The problem of cognitive impairments in young men with epilepsy // A. Voitiuk, T. Litovchenko // Ecronicon Neurology. — 2019, 11(9). — P. 882–889.
4. Voitiuk A. Assessment of the quality of life of young men suffering from epilepsy / A. Voitiuk // Acta Scientific Medical Sciences. — 2019, 3(4). — P. 10–12.
5. Voitiuk A. Sleep disorders in epilepsy / A. Voitiuk // Ecronicon Psychology and Psychiatry. — 2019, 8(2). — P. 101–103.
6. Mushegian M. Evaluation of clinical parameters in patients with symptomatic vascular epilepsy and chronic disorders of cerebral circulation / M. Mushegian, T. Litovchenko, A. Voitiuk // International Neurological Journal. — 2019, 14 (4). — P. 26–32.
7. Grymailo V. et al. The peculiarities of the heart rate variability and electroencephalogram changes in patients with epilepsy and cardiovascular pathology / V. Grymailo, T. Litovchenko, A. Voitiuk et al. // Wiadomości Lekarskie. — 2019, 72(2). — P. 165–168.
8. Voitiuk A. Non-psychotic mental disorders in young men with epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko // International Neurological Journal. — 2020. — 16 (6). — P. 44–49.
9. Vostrotnin O. Difficulties of neuropsychological diagnosis of unilateral neglect in the management of patients with ischemic stroke / O. Vostrotnin, T. Litovchenko, A. Voitiuk // International Neurological Journal. — 2021, 17 (3). — P. 25–28.

10. Voitiuk A. Reproductive dysfunction in young men with epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko // Archives in Neurology & Neuroscience. — 2021. — 9 (5). — P. 1–5.

11. Voitiuk A. The role of the epiphysis hormone in the development of epileptic seizures in young men / A. Voitiuk, T. Litovchenko // International scientific journal «Grail of Science». — 2021. — No. 2–3 (April). — P. 539–543.

12. Voitiuk A. Comparative analysis of neurophysiological features in young women and men suffering from epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko // International Medical Journal. — 2021, 27 (1). — P. 63–66.

13. Voitiuk A. Non-epileptic paroxysmal states in epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko, T. Markova // Journal of Neurology and Neuroscience. — 2021. — 11 (5). — P. 330.

14. Voitiuk A. Differential diagnosis of paroxysmal states: literature review and analysis of a clinical case on the example of CLOCCs-syndrome in a young man / A. A. Voitiuk, T. A. Litovchenko, O. N. Borodai, N. A. Rudkivska // Wiadomości Lekarskie. — 2022, 75 (4 p1). — 907–913.

15. Voitiuk A. The importance of neuroimaging methods in the diagnosis of epilepsy in young men: literature review and own clinical case / A. Voitiuk // EUREKA: Health Sciences. — 2022. — No. 1 (70). — P. 56–62.

16. Voitiuk A. Hormonal background in young men with epilepsy: the influence of pathology and treatment / A. Voitiuk // ScienceRise: Medical Science. – 2022. - No. 4 (49). — P. 44–49.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

17. Voitiuk A. Melatonin: the role in the development of epileptic seizures / A. Voitiuk // The 34th European Neurology Congress: Abstract / June 24–25, 2020.

18. Voitiuk A. EEG peculiarities in young men with posttraumatic epilepsy/ A. Voitiuk // Матеріали конгресу: XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених. — Тернопіль, 2021 — С. 68–69.

20. Voitiuk A. Disorders of reproduction in young men suffering from epilepsy/ A. Voitiuk // The 34th International Epilepsy Congress (ILAE) // *Epilepsia* (62): Abstract. — 2021. — P. 44.

21. Voitiuk A. Changes of lipid metabolism in young men with epilepsy / A. Voitiuk // The 34th International Epilepsy Congress (ILAE) // *Epilepsia* (62): Abstract. — 2021. — P. 44–45.

22. Sasikumar S. International case control study of Sudden Unexpected Death in Epilepsy / Sunayana Sasikumar, Peter Bergin, Anna Voitiuk et al. // The 34th International Epilepsy Congress (ILAE) // *Epilepsia* (62): Abstract. – 2021. – p.68-68.

23. Voitiuk A. Gender peculiarities of epilepsy course / A. Voitiuk, T. Litovchenko // Збірник матеріалів VII Міжнародної науково-практичної конференції «Гендер. Екологія. Здоров'я». — 2021. — p. 45–46.

24. Voitiuk A. Hormonal changes in young men suffering from epilepsy/ A. Voitiuk, T. Litovchenko, G. Selyukov // The 16th World Congress on Controversies in Neurology (CONy): Abstract / March 24–27, 2022.

25. Voitiuk A. Bone metabolic disorders in young men suffering from epilepsy/ A. Voitiuk // The 2nd North American Epilepsy Congress (ILAE): Abstract / May 5–8, 2022.

26. Voitiuk A. The comorbidity between migraine and epilepsy in young men/ A. Voitiuk // The 17th World Congress on Controversies in Neurology (CONy): Abstract / March 23–25, 2023.

27. Voitiuk A. Gastrointestinal disorders in young men with epilepsy/ A. Voitiuk // AES Annual Meeting 2023: Abstract / December 1-5, 2023.

Наукові праці, які додатково відображають матеріали дисертації:

28. Voitiuk A. Sexual disorders in men with epilepsy – an interdisciplinary problem! / A. Voitiuk, T. Litovchenko // Збірник наукових праць ЛОГОΣ: «Education and Science Of Today: Intersectoral Issues and Development of Sciences», volume 4. — 2021. — P. 27–29.

29. Voitiuk A. The problem of sleep disorders in young men with epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko // Збірник наукових праць SCIENTIA: I International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and Practical Scientific Achievements: Research and Results of Their Implementation», volume 4. — 2021. — P. 40–42.

30. Voitiuk A. The importance of neuroimaging methods in the diagnosis of epilepsy in young men: literature review and own clinical case / A. Voitiuk, T. Litovchenko// Збірник наукових праць SCIENTIA: II International Scientific and Theoretical Conference «Formation of Innovative Potential of World Science» 2021. Vol. 2. — P. 91–96.

31. Voitiuk A. The problem of SUDEP in young men suffering from epilepsy/ A. Voitiuk // Збірник наукових праць ЛОГОΣ: «DÉBATS SCIENTIFIQUES ET ORIENTATIONS PROSPECTIVES DU DÉVELOPPEMENT SCIENTIFIQUE», 2023. — P. 168–171.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	20
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІЛЕПСІЇ У ЧОЛОВІКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1. Загальні уявлення щодо епідеміології епілепсії у світі, зокрема в Україні	33
1.2. Клінічні особливості епілепсії у різних групах хворих.....	36
1.3. Особливості нейрофізіологічних змін у хворих на епілепсію різних за статтю та віком груп	40
1.4. Значення нейроендокринних розладів у формуванні епілепсії. Зв'язок епілепсії зі змінами функціонального стану ендокринної системи	44
1.5. Нейропсихологічні особливості перебігу епілепсії в різних групах хворих. Соціальні аспекти проблеми. Проблема дослідження якості життя хворих на епілепсію в різних групах хворих	53
1.6. Значення нейроендокринних розладів у формуванні епілепсії. Зв'язок епілепсії зі змінами функціонального стану ендокринної системи	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	66
2.1. Дизайн дослідження.....	66
2.2. Клінічна характеристика контингенту	69
2.3. Методи дослідження	71
2.4. Методи біохімічних досліджень у хворих на епілепсію.....	74
2.5. Методи нейропсихологічного дослідження у хворих на епілепсію..	76
2.6. Статистична обробка даних.....	82

РОЗДІЛ 3. Клініко-функціональна характеристика перебігу епілепсії у чоловіків молодого віку	84
3.1. Клінічні особливості перебігу епілепсії у чоловіків молодого віку.	84
3.2. Характер змін біоелектричної активності.....	96
3.3. Коморбідні психоемоційні порушення у чоловіків молодого віку з епілепсією	106
3.4. Коморбідні непсихотичні порушення у чоловіків молодого віку з епілепсією	111
РОЗДІЛ 4. Гормональний статус у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію	116
РОЗДІЛ 5. Якість життя у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію	135
РОЗДІЛ 6. Обґрунтування лікувально-діагностичної тактики у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку	149
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	154
ВИСНОВКИ.....	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	164
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	165
ДОДАТОК.....	194

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

Абс	— абсолютне значення
ВООЗ	— Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ВСД	— вегето-судинна дистонія
ГАМК	— гамма-аміномасляна кислота
ГЗСГ	— глобулін, що зв'язує статеві гормони
ГТРГ	— гонадотропін-рилізинг гормон
Е2	— естрадіол
ЕД	— еректильна дисфункція
ЕЕГ	— електроенцефалограма
ДНК	— дезоксирибонуклеїнова кислота
ІФА	— імуноферментний аналіз
ККУ	— критерій Краскеса-Уоліса
КМУ	— критерій Манна-Уітні
КТ	— комп'ютерна томографія
ЛГ	— лютеїнізуючий гормон
ЛГС	— лікворо-гіпертензійний синдром
МІЕФ	— міжнародний індекс еректильної функції
МКХ-10	— Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10 перегляду
МОЗ	— Міністерство охорони здоров'я України
МРТ	— магнітно-резонансна томографія
МТ	— медіанний тест
НПР	— непсихотичні психічні розлади
ООН	— Організація Об'єднаних Націй
ОЩ	— оптична щільність
ПЕП	— протиепілептичні препарати

PPC	— розчин для розведення сироваток
СЗГ	— стероїд-зв'язуючий глобулін
СФЧ	— сексуальна формула чоловіча
ТМБ	— тетраметилбензидин
ФСГ	— фолікулостимулюючий гормон
ФКД	— фокальна кортикальна дисплазія
ЦНС	— центральна нервова система
ЧМТ	— черепно-мозкова травма
ANOVA	— дисперсійний аналіз (з англ. analysis of variance)
CBZ	— карбамазепін
CI	— 95 % довірчий інтервал (з англ. confidence interval)
C-SSRS	— Колумбійська шкала серйозності суїцидальних намірів (з англ. Columbia Suicide Severity Rating Scale)
FIRDA	— патерн лобової мінущої ритмічної дельта-активності (з англ. Frontal Intermittent Rhythmical Delta Activity)
ILAE	— Міжнародна ліга боротьби з епілепсією (з англ. International League Against Epilepsy)
IBE	— Міжнародне бюро боротьби з епілепсією (з англ. International Bureau of Epilepsy)
HAM-D	— шкала Гамільтона для оцінки депресії
HDRS	— шкала Гамільтона для оцінки депресії (з англ. Hamilton Depression Rating Scale)
LEV	— леветірацетам
LTG	— ламотриджин
LOD	— «межа виявлення»
LQ	— нижній кuartиль (з англ. lower quartile)
Me	— медіана (з англ. median)
NMDA	— N-метил-D-аспартат
ОХС	— окскарбазепін

P	— р-рівень
PLEDs	— періодичні латералізовані епілептиформні розряди (з англ. Periodic Lateralized Epileptiform Discharges)
PNES	— психогенні неепілептичні стани (з англ. Psychogenic Nonepileptic Seizures)
SREDA	— субклінічні ритмічні електроенцефалографічні розряди у дорослих (з англ. Subclinical Rhythmic Electroencephalographic Discharges of Adults)
SUDEP	— синдром раптової смерті при епілепсії (з англ. Sudden unexpected death in epilepsy)
UQ	— верхній кuartиль (з англ. upper quartile)
VPA	— вальпроєва кислота
χ^2	— критерій хі-квадрат

ВСТУП

Актуальність теми дослідження

Епілепсія є актуальною медичною та соціальною проблемою [1]. Згідно консенсусу Міжнародної Протиепілептичної Ліги [2, 3] (International League Against Epilepsy, ILAE) та Міжнародного бюро з епілепсії (International Bureau for Epilepsy, IBE), епілепсія — це хвороба мозку, що визначається будь-яким із наступних станів:

- 1) не менше двох неспровокованих (або рефлексорних) нападів, що відбуваються з інтервалом більше 24 год;
- 2) одним неспровокованим (або рефлексорним) нападом і ймовірністю наступних приступів відповідною до загального ризику рецидиву (принаймні 60%) після двох неспровокованих нападів у наступні 10 років;
- 3) діагноз синдрому епілепсії [83].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 65 мільйонів людей у всьому світі страждають на епілепсію [261].

В Україні на епілепсію страждають в середньому 50-73 на 100 000 населення. Крім того, середня захворюваність у чоловіків (50,7 на 100 000) дещо вища, ніж у жінок (46,2 на 100 000). [17].

Дане захворювання представляє окрему проблему для кожної статі, що вимагає гендерспецифічних підходів до ведення та стратегії лікування пацієнтів. Останнім часом з'явилося досить багато публікацій, присвячених проблемам епілепсії у жінок. Але для чоловіків проблема епілепсії також є досить багатогранною [14]. У дитинстві у них частіше зустрічаються синдром Веста, синдром Ленокса-Гасто, епілепсія з міоклонічно-астатичними нападами (синдром Doose) [7]. У представників чоловічої статі переважають симптоматичні фокальні епілепсії, у більш пізньому періоді – епілепсії посттравматичного генезу. Також у чоловіків частіше зустрічається синдром раптової смерті при епілепсії (SUDEP) [180].

Коморбідність епілепсії та нейроендокринних розладів становить до 2/3 всіх випадків. Чоловіки, які страждають на епілепсію, вже із самого початку мають передумови для розвитку гормональних порушень [110]. Регуляція статевих гормонів здійснюється гіпоталамусом, який знаходиться у тісних взаємозв'язках із лімбічною корою. Епілептичні напади порушують кортикальну регуляцію вивільнення гормонів гіпоталамусом і можуть розладжувати цілісність гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи на усіх її рівнях. У свою чергу, протиепілептичні препарати (ПЕП) за допомогою індукції або інгібування мікросомальних ферментів печінки втручаються в метаболізм статевих стероїдів [73].

У ряді досліджень було показано, що епілепсія та ПЕП можуть комплексно впливати на репродуктивну систему, приводячи до зниження фертильності у чоловіків, а також викликаючи різноманітні ендокринні розлади [100]. Епілепсія викликає різноманітні гормональні порушення як у результаті довготривалих нападів, так і внаслідок інтеріктальної дисфункції мозку. Епілептиформні розряди в міжнападному періоді можуть переривати скронево-лімбічну модуляцію гіпоталамо-гіпофізарної функції. Це підтверджується показниками тісного тимчасового зв'язку між пароксизмальними епілептиформними розрядами та патологічними порушеннями секреції пролактину і лютеїнізуючого гормону [110].

Хоча загальний рівень стероїдних гормонів не змінений у більшості пацієнтів з епілепсією, вільна ж їх частина, яка є біологічно активним компонентом, часто зменшена [73]. Низкі рівні тестостерону, який має антиепілептичні властивості, супроводжувалися порушенням лібідо у чоловіків з епілепсією [99].

Статева дисфункція може бути наслідком іктальних змін нейромедiatorів, включаючи γ -аміномасляну кислоту (ГАМК), ендорфіни та серотонін. Постіктальне збільшення рівня ГАМК та ендорфінів супроводжується довготривалою нейронною депресією і, як наслідок, порушенням нейроендокринної регуляції [142].

Інтеріктальне збільшення пролактину спостерігається у чоловіків, незалежно від проведення протиепілептичної терапії [83]. Епілептичний напад зазвичай викликає збільшення рівня пролактину, яке досягає максимуму через 20 хвилин та зберігається протягом 1 години після нападу. Рівень пролактину в міжнападний період також може підвищуватися. Більш, ніж дворазове міжнападове підвищення пролактину спостерігається у всіх пацієнтів з генералізованими тоніко-клонічними нападами, у більшості пацієнтів із фокальними нападами із порушенням усвідомлення і у деяких пацієнтів з усвідомленими фокальними нападами. Гіперпролактинемія у чоловіків призводить до імпотенції, зниження статевого потягу, олігозооспермії, безпліддя [187].

Але не слід забувати і про вплив ПЕП. Вони можуть змінювати концентрацію стероїдних статевих гормонів та, у зв'язку з цим, впливати на настрій, поведінку та сексуальне бажання. ПЕП, що індукують печінкову мікросомальну ферментативну систему, збільшують метаболізм статевих гормонів та стероїдних гормонів наднирників, а також індукують синтез стероїд-зв'язуючого глобуліну (СЗГ) [73].

Роль ПЕП у розвитку розладів з боку чоловічої статевої сфери обумовлено впливом препаратів на зони кори, що формують статево поведінку, мають опосередкований вплив на релізинг-, тропні та стероїдні статеві гормони. Ферментіндукуючі ПЕП призводять до підвищення швидкості метаболізму статевих стероїдних гормонів, до того ж підвищення концентрації зв'язаних білків знижує їх вільну, біологічно активну фракцію. Клінічно дані порушення проявляються у вигляді зниженої потенції, гіпосексуальності [165].

Проблеми, пов'язані з репродуктивним здоров'ям у чоловіків, які страждають на епілепсію, супроводжують їх протягом життя, знижуючи її якість, що необхідно враховувати при лікуванні. Це питання і до цього дня залишається недостатньо дослідженим і актуальним.

Зв'язок роботи з науково-дослідними роботами, програмами, планами, темами кафедри.

Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти на базі Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центру охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», медичний центр «Нейрон». Дисертаційне дослідження є фрагментом кафедральної науково-дослідної роботи на тему: «Порушення деяких нейроендокринних, імунологічних та метаболічних регуляторних механізмів при посттравматичних та запальних захворюваннях центральної нервової системи у дорослих та дітей», номер держреєстрації 0108U003078. Здобувач є співвиконавцем вказаної роботи. (ХНМУ є правонаступником ХМАПО відповідно до наказу МОЗ України від 15.03.2021 р. №452).

Мета дослідження – визначити характер і роль клініко-нейрофізіологічних і гормональних порушень у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, на основі комплексних нейрофізіологічних, біохімічних та нейропсихологічних досліджень для оптимізації діагностичних і лікувальних підходів.

Завдання дослідження:

1. Визначити клінічні особливості перебігу епілепсії у чоловіків молодого віку на основі комплексного обстеження.
2. Визначити порушення біоелектричної активності головного мозку, характерні для чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію.
3. Охарактеризувати структуру коморбідних психоемоційних порушень і порушень сексуальної функції з урахуванням перебігу епілепсії у чоловіків.
4. Дослідити вплив епілепсії та протиепілептичної терапії на стан статевих гормонів у чоловіків.

5. Оцінити якість життя у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, за допомогою опитувальника SF-36v2.
6. Розробити і впровадити рекомендації щодо індивідуалізованої діагностики та лікування епілепсії у чоловіків молодого віку з урахуванням гормональної дисфункції.
7. Розробити програму індивідуалізованої тактики діагностики та лікування епілепсії у чоловіків молодого віку.

Об'єкт дослідження: епілепсія у чоловіків молодого віку

Предмет дослідження: клініко-нейрофізіологічні зміни, психоемоційні і гормональні порушення у чоловіків молодого віку хворих на епілепсію, якість життя у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію.

Методи дослідження: Комплексне клініко-анамнестичне, клініко-неврологічне, нейрофізіологічне (електроенцефалографічне), нейровізуалізаційне (магнітно-резонансна томографія), біохімічне (гормональний спектр крові) дослідження, нейропсихологічне дослідження (визначення якості життя за опитувальником SF-36v2 /версія V003/, опитувальник про стан здоров'я EQ-5D-5L, шкала оцінки тяжкості суїциду Колумбійського Університету C-SSRS, шкала Гамільтону для оцінки депресії HDRS), шкала сексуальної дисфункції. Аналітико-статистичний метод (пакет прикладних програм STATISTICA 10.0 та Microsoft Excel XP).

Наукова новизна отриманих результатів

На клінічному матеріалі уточнено нейрофізіологічні та клінічні особливості перебігу епілепсії у чоловіків.

Вперше встановлено зв'язок віку дебюту захворювання, типу та частоти епілептичних нападів, протиепілептичної терапії, тривалості захворювання та лікування з гормональним профілем чоловічого організму.

Встановлено, що найбільш частою коморбідною патологією у хворих на епілепсію є непсихотичні психічні розлади. Уточнені дані про залежність формування непсихотичних психічних порушень від віку дебюту епілепсії, доведено, що розвиток захворювання у період статевого дозрівання є несприятливим фактором не тільки для подальших сексуальних і гормональних порушень, а і значимих психологічних і психічних змін.

Вперше доведено, що зміни рівню статевих стероїдних гормонів у чоловіків молодого віку залежать від етіології епілепсії, частоти та типу епілептичних нападів. Рівень тестостерону залежав від віку дебюту епілепсії, тобто найвищий показник спостерігався у представників чоловічої статі, які мали дебют епілепсії у пубертатному періоді, що підтверджує участь нейрогормональних порушень в епілептогенезі. Розвиток епілепсії в пубертатному періоді супроводжується більш значними гормональними порушеннями: значущим підвищенням рівню пролактину і естрадіолу. Виявлений низький рівень прогестерону у хворих на епілепсію чоловіків свідчить про ослаблення антиепілептогенних механізмів і розвиток гормональних порушень, що підтримують епілептогенез. Враховуючи широкі нейропротекторні та антиепілептогенні властивості прогестерону, можна дійти до висновку, що саме його зниження на фоні загального гормонального дисбалансу зі зниженням антиепілептогенних гормонів і підвищенням проепілептогенних, може бути однією з ланок, що підтримує розвиток епілептогенезу у цієї групи хворих.

Уточнені відомості про залежність гормональних змін від протиепілептичної терапії.

Розширене уявлення про зміни якості життя у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку, отримані нові дані про вплив віку дебюту епілепсії на якість життя хворих (найнижчі показники виявлені у хворих з дебютом в пубертатному періоді).

Доповнені дані про характер непсихотичних психічних змін у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку і виявлено пряму залежність між віком дебюту епілепсії та підвищеним рівнем суїцидальності.

Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження

Проведені дослідження дозволили уточнити гендерні особливості клінічного перебігу епілепсії. За результатами дослідження автором уточнено патогенетичні механізми епілепсії у чоловіків молодого віку, а саме роль гормональних і непсихотичних психічних порушень в формуванні клінічної картини епілепсії, що дозволить враховувати їх щодо корекції лікувально-діагностичних заходів, а також прогнозувати можливий подальший перебіг захворювання і розвиток супутньої патології. Вперше з'ясовано ряд факторів, що мають вплив на клінічну картину, нейрофізіологічні показники і розвиток супутньої патології. Показана роль гормонального чинника в патогенезі епілепсії у осіб чоловічої статі. Встановлено, що гормональні зміни можуть передувати розвитку захворювання, а епілептичний процес і антиепілептичні препарати посилюють їх. Показано, що персистуюча епілептиформна активність може бути однією з причин дезінтеграції головного мозку і формування як психоемоційних, так і статевих порушень.

За результатами проведеного комплексного дослідження визначено характерні клініко-параклінічні особливості перебігу епілепсії у чоловіків молодого віку і виходячи з цього автором запропоновано удосконалений алгоритм ранньої діагностики гормональних і психологічних порушень. Продемонстрована роль нейропсихологічних порушень та їх залежність від віку дебюту епілепсії та перебігу захворювання, що дає змогу обґрунтовано рекомендувати використання низки психологічних досліджень у цієї категорії хворих. Доведена роль і значущість змін статевих гормонів і пов'язаних з цим порушень в сексуальній сфері і запропонована низка гормональних досліджень

у визначених груп хворих на епілепсію, що дасть змогу запобігти формуванню патологічного нейроендокринного стану і покращить ефективність лікування епілепсії.

Розроблений і обґрунтований комплекс клініко-діагностичних та лікувальних заходів, визначено що препаратом вибору для чоловіків з дебютом епілепсії в пубертатному і препубертатному віці є леветірацетам що дасть змогу покращити результати лікування, уникнути розвитку ряду супутніх патологій і покращити якість життя цієї категорії хворих. Отримані результати можуть бути використані лікарями закладів практичної охорони здоров'я з метою покращення діагностики та лікування епілепсії у чоловіків молодого віку. Застосування результатів дослідження в навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів має практичне значення для підготовки майбутніх невропатологів, психіатрів та лікарів загальної практики- сімейної медицини.

Питання біоетики

При виконанні дисертаційної роботи дотримувались принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законів України.

Особистий внесок здобувача

Здобувачем спільно з науковим керівником обґрунтовано актуальність дослідження, визначено мету та завдання. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, розроблено дизайн дослідження, облікові карти обстеженого контингенту, виконано клінічну частину роботи, здійснено статистичний аналіз й інтерпретацію результатів, а також впровадження висновків і практичних рекомендацій. Автором написано всі розділи дисертації

та взято участь у складанні друкованих матеріалів і доповідей за матеріалами дослідження.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на наступних наукових форумах: EEG & Epilepsy Course «Practical aspects of recording: Reading and interpreting EEG in adults and children including EEG video & semiology» (Київ, Україна, 16-17 березня 2017 р.); the 3rd Congress of the European Academy of Neurology (Амстердам, Нідерланди, 24-27 червня 2017 р.); the 32nd International Epilepsy Congress (Барселона, Іспанія, 2-6 вересня 2017 р.); the 1st Regional Ukrainian Congress «Controversies in Neurology» (Київ, Україна, 23-24 листопада 2017 р.); AES Annual Meeting 2017 (Вашингтон, США, 1-5 грудня 2017 р.); the 14th Annual Update Conference on Clinical Neurology & Neurophysiology (Тель-Авів, Ізраїль, 19-20 лютого 2018 р.); XXII Науково-практична конференція УПЕЛ з міжнародною участю «Епілепсія – вікно для пізнання головного мозку: що нового» (Дніпро, Україна, 17-19 травня 2018 р.); II International Conference «Advances in neurology» (Київ, Україна, 3-5 квітня 2018 р.); the 29th International Conference on Sleep Disorders and Psychiatry (Лондон, Велика Британія, 16-17 липня 2018 р.); the 13th European Congress on Epileptology (Відень, Австрія, 26-30 серпня 2018 р.); Науково-практична конференція «Медицина XXI століття» (Харків, Україна, 23 листопада 2018 р.); AES Annual Meeting 2018 (Новий Орлеан, США, 30 листопада – 4 грудня 2018 р.); the 13th World Congress on Controversies in Neurology (CONY) (Мадрид, Іспанія, 4-7 квітня 2019 р.); the 4th International Conference on Neurology and Health Care (Рим, Італія, 24-25 червня 2019 р.); the 8th Eilat International Educational Course: Pharmacological treatment of epilepsy (Ієрусалим, Ізраїль, 8-13 вересня 2019 р.); the 2nd Regional Ukrainian Congress «Controversies in Neurology» (Київ, Україна, 21-22 листопада 2019 р.); the 6th Congress of the European Academy of Neurology (virtual, 23-26 травня 2020 р.); the 34th European Neurology Congress (Цюрих, Швейцарія, 24-25 червня 2020

p.); the 6th International Conference on Epilepsy & Treatment (virtual, 21-22 вересня 2020 p.); XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (Тернопіль, Україна, 12-14 квітня 2021 p.); VII Міжнародна науково-практична конференція «Гендер. Екологія. Здоров'я» (virtual, 22-23 квітня 2021 p.); the 34th International Epilepsy Congress (virtual, 28 серпня-1 вересня 2021 p.); the 15th World Congress on Controversies in Neurology (CONY) (virtual, 23-26 вересня 2021 p.); 83 Всеукраїнський Науковий Медичний Конгрес «Медицина XXI сторіччя» (Лиман, Україна, 18-19 листопада 2021 p.); the 3rd Regional Ukrainian Congress «Controversies in Neurology» (Київ, Україна, 25-26 листопада 2021 p.); the 16th World Congress on Controversies in Neurology (CONY) (virtual, 24-27 березня 2022 p.); the 2nd North American Epilepsy Congress (virtual, 5-8 травня 2022 p.); the 14th European Epilepsy Congress (Женева, Швейцарія, 9-13 липня 2022 p.); the 15th Baltic Sea Summer School on Epilepsy (virtual, 21-29 вересня 2022 p.).

Публікації

За темою дисертаційної роботи опубліковано 30 наукових праць, з них 6 статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень (2 у журналах, індексованих міжнародними наукометричними базами чи за кордоном, 7 в моноавторстві), 8 статей у закордонних журналах та 10 тез доповідей.

Структура і обсяг дисертації

Рукопис дисертації складається із вступу; аналітичного огляду наукової літератури; опису дизайну дослідження, загальної характеристики учасників та застосованих методів обстеження; розділів власних досліджень з аналізом отриманих даних; узагальнення результатів; висновків; практичних рекомендацій; списку використаних літературних джерел.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІЛЕПСІЇ У ЧОЛОВІКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загальні уявлення щодо епідеміології епілепсії у світі, зокрема в Україні

Епілепсія є одним з найпоширеніших неврологічних захворювань, яке вражає людей будь-якого віку, раси, соціального класу [219]. Епілепсія являє собою захворювання головного мозку, що відзначається стійкою схильністю до виникнення нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками повторних нападів [76, 172]. Значущість проблеми епілепсії підкреслюється тим, що її обговорювали на 68-й сесії Генеральної Асамблеї ООН (2015 р.), у резолюції якої зазначено, що епілепсія зачіпає «людей різного віку» та соціальних умов і створює «загрозу громадській охороні здоров'я та соціально-економічному розвитку». В межах тієї ж сесії ВООЗ прийняла резолюцію з рекомендаціями щодо поліпшення результатів лікування, оскільки при правильному підборі терапії епілепсія здебільшого є контрольованим захворюванням [70]. Профілактика та лікування епілепсії вимагає координації дій на національному рівні, реалізації національних програм охорони здоров'я, підтримки розробки та реалізації стратегій боротьби з цією хворобою, зокрема доступ до безпечних, ефективних антиепілептичних лікарських засобів [233].

За оцінками, від 50 до 70 млн осіб в усьому світі страждають на епілепсію [247], і 4,6 млн людей захворюють щороку [82]. Згідно з систематичним оглядом і метааналізом досліджень захворюваності, загальний показник захворюваності на епілепсію складає 61,4 на 100 000 осіб (95% СІ 50,7–74,4) [82]. Майже 80 % хворих на епілепсію мешкає в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де щорічно діагностують близько 5 млн нових випадків епілепсії у порівнянні з розвиненими країнами: 139 проти 49 на 100 000 населення [261]. Частота й

поширеність епілепсії серед населення в цих країнах вище, ніж у решті світу, що частково пояснюється такими чинниками ризику, як черепно-мозкові травми, перинатальні пошкодження, інфекції ЦНС, які частіше трапляються у регіонах з низьким економічним розвитком [31, 81]. Захворюваність на епілепсію також вище у найнижчих соціально-економічних класах у межах того ж самого населення та етнічного походження [47, 230]. Ще одним чинником, який пояснює значну різницю у поширеності епілепсії у країнах є думка, згідно з якою захворюваність на епілепсію прямо пропорційна рівням дитячої смертності, перинатальної патології, родової травми, впливу аліментарного чинника, інфекцій. До того ж у розвинених країнах аналіз захворюваності на епілепсію проводять на основі медичної статистики, а в країнах третього світу — за результатами скринінгу на основі даних «опитувальників» [2].

На початок 2018 р., за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, у країні зареєстровано 52 482 хворих на епілепсію, що становить 0,12 % від загальної кількості населення. Рівень захворюваності на епілепсію склав 123,7 на 100 000 осіб [25]. Аналіз показників захворюваності на епілепсію у 2013–2017 рр. в Україні, проведений А. В. Волковим і співавт. [4], виявив поступове зростання кількості хворих з 54 606 осіб у 2014 р. до 62 775 хворих — у 2017 р. Рівень загальної захворюваності на епілепсію осіб працездатного віку у 2019 р. склав 2,75 % у Волинській, 2,25 % — у Закарпатській та 1,55 % — у Львівській областях [4]. Ці дані свідчать про розповсюдженість зазначеної патології у нашій країні, зокрема серед працездатного населення.

Епідеміологічні дослідження демонструють, що захворюваність та поширеність епілепсії поміж чоловіків вище в усьому світі. Проте це домінування є незначним — приблизно 56 % серед чоловіків проти 44 % — у жінок [82]. Середня захворюваність у чоловіків в Україні також дещо вища — 50,7 на 100 000, у жінок — 46,2 на 100 000. [17]. Такі показники можуть пояснюватися вищою частотою деяких етіологічних чинників нападів,

наприклад, цереброваскулярних захворювань, травм голови, нападів, пов'язаних з алкоголем та іншими токсичними чинниками у чоловіків [89, 151].

У віковому аспекті максимальна захворюваність відзначається у перший рік життя — 58 випадків на 100 000 населення [28] і старшій віковій групі (після 70 років) — 60 випадків на 100 000 осіб [46]. Це пояснюється великою часткою перинатальної патології у дітей (особливо в країнах з обмеженими економічними ресурсами); у літніх — наявністю пошкоджень центральної нервової системи, переважно судинних, які виявляються з віком [48]. До 10-річного віку спостерігається тенденція до зниження захворюваності до рівня дорослого населення — 21–24 на 100 000 випадків [62, 148]; у людей у віці 30–59 років вона становить приблизно 23–31 на 100 000 осіб [102].

В останні десятиліття відзначається зниження захворюваності на епілепсію в молодших вікових групах, ймовірно, через поліпшення перинатальної допомоги, санітарних умов і посилення контролю за інфекційними захворюваннями. Навпаки, захворюваність збільшилася у людей літнього та похилого віку через збільшення очікуваної тривалості життя (з паралельним збільшенням пов'язаних зі старінням епілептогенних станів, як то інсульт, пухлини та нейродегенеративні порушення) та підвищеним рівнем виявлення зазначених захворювань у цій віковій групі [89].

Епілепсія є виліковним станом з високими показниками терапевтичної відповіді [246]: до 80 % пацієнтів входять у тривалі періоди ремісії нападів і майже 50 % хворих відзначають відсутність нападів навіть після планового припинення лікування [228]. Проте ці показники значно нижчі у звітах щодо епілепсії у країнах з низьким/середнім рівнем доходу [45], де понад 75 % пацієнтів взагалі не отримують лікування [64, 250].

Дослідження пацієнтів із вперше діагностованою епілепсією показують, що в 55–68 % випадків спостерігається тривала ремісія нападів [45]. Проте, у довгостроковому популяційному дослідженні, проведеному на пацієнтах, які страждають на епілепсію з дитячого віку, відзначені різні моделі ремісії. У

половини пацієнтів настала термінальна ремісія без рецидивів, а в однієї п'ятої — після рецидивів. Приблизно в однієї третини був поганий результат з огляду на абсолютну відсутність ремісії або появу повторних нападів після періодів ремісії [228]. Ці закономірності частково підтверджені іншими вченими [49, 95, 224].

Пацієнти з епілепсією мають вищий ризик передчасної смерті, ніж населення у цілому [72]. Пояснення цього факту є складним і багаточинниковим [153], що виходить за межі епілепсії та супутніх їй захворювань [248]. Ускладнення епілепсії варіюються від епілептичного статусу та SUDEP до різних травм, отриманих під час епілептичного нападу, як то автомобільні аварії, падіння, опіки або утоплення. Пацієнти з епілепсією частіше страждають на супутні психічні розлади, такі як тривога або депресія [117, 161]. З часом захворювання прогресує: дослідження показують поступову втрату нейронів і атрофію головного мозку, що впливає на когнітивні функції, особливо після повторних епізодів нападів [106, 171].

Останнім часом висловлено припущення, що демографічні чинники, гендерні та географічні відмінності, культурні аспекти, релігійні переконання пацієнтів з епілепсією також можуть впливати на лікування [27, 30]. Одночасно приділяється увага гендерним аспектам захворювання, які мають важливе значення як для діагностики, так і для терапії зазначеного захворювання. Дослідження питань впливу епілепсії на репродуктивне здоров'я, сексуальну функцію, порушення з боку різних органів і систем, зважаючи на стать хворого, сприяє оптимізації підходів до ведення таких пацієнтів, що створює можливість зменшити як прямі витрати на медичні послуги, так і загальні втрати суспільства, обумовлені цим захворюванням.

1.2. Клінічні особливості епілепсії у різних групах хворих

На сучасному рівні знань постулюється, що епілепсія розвивається внаслідок порушення функціонування нейрональних мереж, дисбалансу в

гальмівних і збуджувальних нейротрансмітерах або комбінації цих станів. Епілептогенез — це процес, при якому мозок поступово стає епілептичним через початково прискорювальну подію, як то травма головного мозку, інсульт, інфекція або тривалі напади та ін.. Епілептогенез складається з трьох окремих етапів: початкова ініціююча подія; латентний період; хронічний період зі спонтанними нападами. Нейрозапалення та нейродегенерація сприяють епілептогенезу; проте й інші чинники відіграють значну роль [150, 184, 199].

Дитяча епілепсія охоплює широкий спектр розладів, які варіюють до прогресуючих та інвалідизуючих [124]. Найбільш поширеним типом нападів, які трапляються у дітей, є фебрильні напади — доброякісні стани, що насправді не є епілепсією, тому у більшості випадків не вимагають протиепілептичного лікування [181, 231]. При епілепсії з дебютом у дитячому віці спостерігаються всі типи нападів: фокальні, абсанси, міоклонічні, тонічні, атонічні, клонічні й тоніко-клонічні [62]. Багато дитячих синдромів епілепсії мають сімейну схильність і генетичну етіологію [50, 236].

Підлітковий та юнацький вік відзначаються проявом особливих форм генетичних епілепсій [122]. Існують також форми симптоматичних епілепсій, які дебютують у передпубертатному та пубертатному періодах. Крім форм, які дебютували у другій декаді життя, у підлітків можуть траплятися форми епілепсії, які персистують з дитячого віку, або може відзначатися рецидив форм, які були виявлені в більш ранньому віці [5]. У дівчаток усі форми епілепсій можуть набувати рис катаменіальності при появі менструацій через гормональні зміни [255].

Люди у віці 60 років і старше мають найвищу частоту розвитку епілепсії, яка виникла вперше [46, 259]. Найпоширенішими чинниками ризику розвитку є вікові, метаболічні або токсичні чинники (наприклад, наркотики або надмірна кількість алкоголю) та депресія [145]. Збільшення поширеності нових нападів у цій категорії пацієнтів також пов'язана з супутніми хворобами:

цереброваскулярні захворювання (наприклад, інсульт), нейродегенеративна патологія, високий кров'яний тиск, діабет і недоумкуватість [51, 145].

У порівнянні з більш молодими віковими групами, в осіб похилого та старечого віку тип епілепсії, яка виникла вперше, найчастіше виявляється як фокальні напади з порушенням усвідомлення, так і генералізованими двобічними тоніко-клонічними нападами [52, 58]. Напади у літніх людей проти більш молодих є коротшими за часом, з менш виявленими клінічними ознаками та симптомами, які можуть маскуватися когнітивними порушеннями або іншими неврологічними станами. Тому їх складніше виявити й діагностувати [167]. При ранньому виявленні захворювання і відповіді на лікування у літніх людей існує висока ймовірність виникнення нападавої ремісії, що сприяє поліпшенню довгострокових результатів [120].

Як і при інших психоневрологічних станах, при епілепсії виявляються статеві відмінності, що має важливе значення у виникненні та перебігу хвороби [216, 217]. Так, чоловіки виявляють відносно більшу сприйнятливості до судом, ніж жінки [213, 256], водночас у жінок відзначаються більш значні коливання сприйнятливості до судом, зокрема під впливом менструального циклу [182].

Багато епілептичних синдромів демонструють переважання в однієї зі статей [80, 178]. Так, у жінок частіше трапляються ювенільна міоклонічна епілепсія, світлочутлива епілепсія, а у чоловіків — синдром Веста, синдром Драве, синдром Ландау-Клеффнера та міоклонічні атонічні напади. Також у жінок частіше діагностують ідіопатичні генералізовані та криптогенні ідіопатичні епілепсії, у чоловіків — фокальні епілепсії внаслідок структурної та метаболічної етіології [68, 103] та генералізовані тоніко-клонічні напади [174].

Відмінності між статями найбільш виражені у віці 30–59 років, оскільки саме у цьому віковому діапазоні існує підвищений ризик черепно-мозкової травми (ЧМТ) у чоловіків, яка нерідко є фактором розвитку епілепсії. Тому в осіб чоловічої статі відзначається істотно вищий відсоток симптоматичних

післятравматичних епілепсій [90] та епілепсій, спричинених алкогольною залежністю [159, 269].

Проте не менш цікаві статеві відмінності виникають при аналізі специфічних епілептичних синдромів. Типові абсанси з раннім початком, ювенільна міоклонічна епілепсія вдвічі частіше трапляються у жінок. Навпаки, на епілепсію з міоклонічно-астатичними нападами (синдром Дузе) хлопчики страждають у 2 рази частіше; фокальні напади з гіпермоторними автоматизмами у 2 рази частіше спостерігаються у чоловіків. До 10-річного віку псевдоепілептичні пароксизми однаково часто трапляються у хлопчиків і дівчаток, після 10 років — частіше у дівчаток. У дорослому віці у 60–80 % випадків коморбідними PNES страждають жінки [7].

Деякі форми епілепсії вражають тільки жінок. Ці епілепсії здебільшого генетично обумовлені або спричинені природними коливаннями гормонального статусу. Наприклад, дитяча епілепсія, викликана мутацією гена PCDH19, є рідкісним генетичним епілептичним синдромом, який вражає жінок [121, 241].

Дослідники звертають увагу на високу частку синдрому раптової смерті при епілепсії SUDEP (англ. *Sudden unexpected death in epilepsy*) серед чоловіків — 42,8 % проти 20 % — у жінок [98]. S. S. Paracostas [180] зазначає, що середній вік пацієнтів чоловічої статі з нічними генералізованими тоніко-клонічними судомами, які померли внаслідок SUDEP, склав 30 років.

Попри явні фенотипічні відмінності між жінками та чоловіками, більшість доклінічних досліджень наслідків нападів раннього віку проводили на тваринах чоловічої статі або взагалі без розподілу за статтю. Також відома досить невелика кількість досліджень особливостей випадків епілепсії у чоловіків. Так, Г. Н. Авакян і співавт. [1] і П. М. Власов [3] звернули увагу на статеві особливості перебігу епілепсії. О. О. Лесик [15] виділила гендерні відмінності епілепсії на основі комплексного дослідження нейрофізіологічних і клініко-психологічних даних.

Таким чином, можна відзначити особливості епілепсії в осіб чоловічої статі: часті травми головного мозку як патогенетичної причини фокальних епілепсій; схильність до зловживання алкоголем; висока ймовірність SUDEP, особливо у молодих чоловіків.

Однак, аналіз доступної літератури звернув увагу на малу вивченість проблеми епілепсії у чоловіків, зокрема молодого та середнього віку.

1.3. Особливості нейрофізіологічних змін у хворих на епілепсію різних за статтю та віком груп

Розумінню нейрофізіологічних основ епілептичних нападів сприяли дослідження на тваринах [176, 229]. Експериментальні внутрішньоклітинні записи в ізольованих зрізах мозку докладно описують нейрофізіологічні порушення, що відбуваються в епілептогенних ділянках. Спонтанні напади виникають через гіперзбудливі та гіперсинхронні нейронні мережі у коркових та кількох ключових підкіркових структурах. Загальний нейрональний шлях, що лежить в основі виникнення епілептичних нападів, виявляється у трьох фазах: фокальній епілептогенній (початок); синхронізації навколишніх нейронів (синхронізація); поширенні нападів змін на інші ділянки мозку (поширення). Пароксизмальне деполяризаційне зрушення ідентифікують як відмітну ознаку епілептичних нейронів. Воно є характерним для нейронів епілептичних кортикальних зон і складається з аномально тривалої деполяризації з повторюваними імпульсами, які відбиваються у вигляді міжнападних розрядів на електроенцефалограмі (ЕЕГ). Високочастотні коливання (80–200 Гц) та швидкі коливання (250–600 Гц) реєструються ЕЕГ хворих на епілепсію та в моделях епілепсії на тварин [138]. Вважається, що швидкі коливання показують патологічну активність і зони початку нападів [199].

Відомо, що статеві відмінності визначають функціональну й анатомічну організацію людського мозку [91]. Відмінності між статями, ймовірно, виявляються в ранньому віці темпами дозрівання мозку. У 1960-х рр. D. C. Taylor

[243] припустив, що біологічно вразливішим є чоловічий мозок і ліва півкуля. Відповідно до цієї гіпотези, дозрівання головного мозку у дівчаток відбувається швидше. Хлопчики ж упродовж тривалішого часу зазнають більшого ризику потенційних ушкоджень, причиною яких є напади. За таких умов пошкоджується менш функціонально активна половина — ліва півкуля.

ГАМК-ергічні нейрони мають важливе значення в генерації високочастотних осциляцій, їх локальної синхронізації [41] та зміні частоти [118]. Слід зазначити, що мережеві реципрокні взаємодії з глутаматергічними нейронами визначають амплітуду й тривалість осциляцій, а глутаматергічні аферентні й еферентні проєкції нейронного ансамблю контролюють їх глобальну синхронізацію [22, 205].

Останнім часом з'являється все більше даних щодо різниці у ранньому розвитку мозку в осіб чоловічої та жіночої статі, що впливає на відмінності в шляхах передачі молекулярних сигналів, фізіологічних функціях або морфологічних ознаках, зокрема у ділянках мозку, які класично беруть участь у виникненні та контролі судом [132]. Якщо мозок чоловіка чи жінки працює по-різному, можна очікувати, що ранні напади відзначаються специфічними для статі ефектами. Деякі дослідження присвячені оцінці специфічних для статі ефектів судом у ранньому віці на нейрогенез, ГАМК-ергічні або інші сигнальні шляхи, поведінкові тести та подальші пошкодження мозку [65, 75]. Однак до кінця не ясно, чи призводять ці зміни до явних довготривалих епілептичних нападів [29].

Міжстатеві відмінності при становленні функцій мозку відзначаються і в період дозрівання. Саме в цей час мозок більш сприйнятливий до нападів [7, 12]. Під час експериментальних досліджень показані статеві відмінності ГАМК-ергічної системи [142, 177]. Дозрівання ГАМК-ергічного сигнального шляху залежить від статі [179, 251], що виявляється зростанням рівня експресії $\alpha 1$ субодиниці у substantia nigra у молодих самок щурів [39] і підвищенні експресії $\gamma 1$ субодиниці у медіальному полі молодих самців [226]. У substantia nigra pars

reticulate (SNR), рівень експресії калій хлорид котранспортера (KCC2) у самок зазвичай перевищує такий у самців у дитячому та юнацькому віці [136]. Це пояснюється більш раннім проявом ефекту ГАМК-ергічної гіперполяризації у жінок на відміну від чоловіків [179]. Така ж тенденція спостерігається і в разі більш раннього ефекту ГАМК-ергічної гіперполяризації у допамін-ергічних нейронах *substantia nigra pars compacta* у щурів самок проти самців [87]. З огляду на це, у молодих самців ГАМК-ергічні препарати менш ефективно контролюють напади та часто діють як проконвульсанти [86].

Отже, у процесі нейронального онтогенезу можна спостерігати різний патерн ГАМК-ергічної сигналізації — фізіологічна або патофізіологічна активація цих рецепторів призводить до різного ефекту у чоловіків і жінок. SNR може відігравати вирішальну роль при забезпеченні контролю над нападами як функції, що варіює залежно від віку та статі [7, 69]. Припускають, що ці відмінності можуть стати потенційною терапевтичною мішенню.

За останні кілька десятиліть багато досліджень виявили відмінності між чоловічим і жіночим мозком і показали, що вони не обмежуються тільки структурами, залученими переважно до сексуальної поведінки. До їх складу також входять морфологічні, функціональні та онтогенетичні відмінності в різних системах передачі сигналів нейротрансмітерів і типів клітин, які впливають на роботу чоловічого та жіночого мозку в нормальних і патологічних умовах. Такі відмінності також спостерігають і на самих ранніх етапах життя, навіть до того, як статеві функції повністю дозріє [14].

Епідеміологічні та клінічні дослідження епілепсії показали, що чоловіки й жінки мають різну сприйнятливості до певних типів нападів й епілептичних синдромів, особливо тих, які вперше виявляються в ранньому післянатальному періоді [87].

Дослідження епілепсії показало явні статеві відмінності [94]. Напади, спричинені гіпоксично-ішемічною енцефалопатією неонатального періоду і пов'язані з ними наслідки, частіше трапляються у чоловіків [127, 164]. При

скроневій генералізації та латералізації нападів також спостерігають статеві відмінності, зокрема тоніко-клонічні напади трапляються частіше у чоловіків, ніж у жінок [254].

Діти обох статей з роландичною епілепсією демонструють нижчі результати нейропсихологічних тестів проти здорових суб'єктів, за таких обставин виникає висока ймовірність розвитку синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. Ця форма епілепсії має тенденцію до зникнення у віці 14–18 років і частіше вражає чоловіків, ніж жінок [262].

Так, нейровізуалізаційні та патологоанатомічні дослідження показали структурні й функціональні відмінності при скроневій епілепсії з мезіальним скроневим склерозом у чоловіків і жінок [214]. МРТ-дослідження чоловіків з цією патологією проти жінок демонструють більший дефіцит об'єму в інших ділянках мозку, ніж іпсілатеральний гіпокамп [56]. Є також дані щодо гендерних відмінностей у гіпометаболізмі глюкози [217] і різному ступені гліюзу [77].

Епілепсія в літньому віці має нейрофізіологічні особливості та відзначається кількома видами змін ЕЕГ [140]. У літніх людей часто трапляються, так звані, згладжені, плоскі електроенцефалограми при майже повній відсутності зазвичай домінуючого альфа-ритму [137, 249]. Нерідко можна зустріти низькоамплітудні або ж навпаки високоамплітудні коливання, високу біоелектричну активність головного мозку. Використання функціональних навантажень у людей похилого віку дає змогу визначити зниження рухливості основних нервових процесів, осередки застійного збудження та гальмування. Виявлені загальні феномени біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з епілепсією, що виникла після гострих порушень мозкового кровообігу, на відміну від груп пацієнтів після цієї патології без пароксизмальних епілептичних станів [10, 13]. Відзначається вища амплітуда основних ритмів ЕЕГ, у групах з наслідками гострого порушення мозкового кровообігу амплітуда ЕЕГ не перевищувала 60 мкВ, у хворих на епілепсію показник амплітуди виявився вищим — 116 мкВ [234, 252].

У підсумку можна сказати, що схильність до нападів, природний плин епілепсії та фенотип значно залежать від статі та віку. Більш глибоке розуміння механізмів, які лежать в основі передачі сигналів залежно від статі, при епілепсії, має вирішальне значення для розуміння патогенезу захворювання, оскільки крім згубних наслідків самої основної патології, епілепсія також має довгострокові супутні захворювання. При клінічних випробуваннях і доклінічних дослідженнях при оцінці фенотипів, тяжкості, механізмів і реакції на медикаментозне лікування у хворих на епілепсію необхідно формувати групи дослідження з рівної кількості представників обох статей відповідно до віку.

1.4. Значення нейроендокринних розладів у формуванні епілепсії. Зв'язок епілепсії зі змінами функціонального стану ендокринної системи

У нейроендокринному контролі нервової збудливості та схильності до нападів провідне значення мають стероїдні гормони, які синтезуються та секретуються з джерел яєчників, гонад і надниркових залоз [113, 199, 257]. У чоловіків основними стероїдами, які циркулюють, є андрогенні стероїди (тестостерон і дигідротестостерон) і кортикостероїди наднирників (кортизол й альдостерон) [134].

У жінок основними гормонами репродуктивної системи є естрогени та прогестерон, які виділяються під час менструального циклу [20]. Рання фолікулярна фаза пов'язана з низьким рівнем естрогену та прогестерону. Синтез і секреція естрогенів і прогестерону в яєчниках контролюються переважно гіпоталамічним гонадотропним релізинг-гормоном і гонадотропінами гіпофіза, фолікулостимулювальним і лютеїнізуювальним гормонами. У міру наближення овуляції рівень естрогену підвищується, викликаючи великий викид лютеїнізуючого гормону, який призводить до овуляції. Після овуляції розірваний фолікул лютеїнізується та утворює жовте тіло, яке секретує прогестерон й естроген. Естрадіол секретується у другій половині фолікулярної фази та

збільшується до піка у середині циклу, водночас як рівень прогестерону підвищується під час лютеїнової фази та знижується до початку менструації [73].

Механізми впливу статевих стероїдних гормонів на збудливість мозку пов'язані як з класичними, внутрішньоклітинно-опосередкованими ефектами, так і з некласичними мембранними ефектами, зумовленими зв'язуванням з мембранними рецепторами. Останні вважаються найважливішими у патогенезі епілепсії. Різні статеві стероїди надалі також можуть метаболізуватися у головному мозку до різних нейростероїдів, які відзначаються ще сильнішою дією на збудливість [74]. Естрогени посилюють глутаматні відповіді насамперед унаслідок посилення активності рецептора NMDA, але також через вплив на ГАМК-ергічні механізми та зміни морфології мозку через збільшення щільності дендритних шипів [156, 168]. Прогестерон та його основні 5 α -редуковані метаболіти переважно підсилюють післясинаптичну ГАМК-ергічну активність, водночас як андрогени посилюють механізми, які активуються ГАМК, тобто є антиепілептогенними [242].

Зазвичай естрогени відзначаються підвищенням збудливості або проконвульсивною дією, водночас як прогестерон має потужну антиепілептичну дію та зменшує напади. Таким чином, зазначені гормони відіграють центральну роль у патофізіології епілепсії жінок [128, 197]. Прогестерон є проміжним попередником синтезу нейростероїдів, кількість яких збільшується паралельно упродовж яєчникового циклу. З'являються нові докази того, що ендогенні нейростероїди впливають на схильність до нападів та епілептогенез [198, 212].

Прогестерон — ендогенний антиепілептичний гормон, який впливає на схильність до нападів. Клінічними й експериментальними дослідженнями доведено профілактичний ефект прогестерону через його багатфункціональну моделювальну дію на мозок [191, 223]. Жінки з епілепсією схильні до нападів у відповідь на зниження рівня прогестерону в перименструальний період [195, 202]. Дійсно, частота епілепсії у жінок зазвичай нижче, ніж у чоловіків. Ця гендерна відмінність може бути викликана гормонами яєчників, як то

прогестерону. Хоча відомо, що прогестерон пригнічує напади, спричинені стимуляцією, в моделях кіндлінгу [157], проте його потенційний ефект, який модифікує хворобу, на епілептогенних моделях широко не досліджувався. У моделі кіндлінгу було показано, що прогестерон порушує або уповільнює епілептогенез [192].

Нещодавно дію прогестерону як засобу лікування епілепсії у жінок оцінили у багатоцентровому клінічному дослідженні [111]. Хоча результати вказують на відсутність значної різниці між групами прогестерону та плацебо, відзначено вищий відсоток відповіді в групі жінок із загостренням нападів в перименструальному періоді. Ці дані свідчать про те, що прогестерон може мати клінічно важливі переваги для підгрупи жінок з перименструальною епілепсією.

Доведено, що прогестерон підтримує нормальний розвиток нейронів і знижує ступінь пошкодження мозку після ЧМТ [235]. Деякі клінічні дослідження продемонстрували його нейропротекторну дію [57, 204]. Так, клінічні дослідження оцінили прогестерон як засіб лікування помірної та тяжкої ЧМТ для зниження інвалідності та смертності [146]. Прогестерон має нейропротекторні властивості в гострих моделях ішемічного ушкодження, інсульту й астрогліальної дисфункції [143, 149], що дає змогу припустити його цілющий вплив при пошкодженнях головного мозку.

Прогестерон націлений на безліч молекулярних і клітинних механізмів, які мають певне значення в епілептогенезі. Антиепілептична активність прогестерону опосередкована переважно його перетворенням в алопрегнанолон, нейростероїди та позитивний модулятор рецепторів ГАМК-А з широким спектром протисудомних властивостей [129, 191]. Прогестерон може модулювати сигнальні каскади запалення, апоптоз, нейрогенез і синаптичну пластичність, отже, може безпосередньо модифікувати ефекти, які впливають на епілептогенез. Нещодавно прогестерон був протестований на моделях епілептогенезу гіпокампу на гризунах. У низьких, неседативних дозах лікування прогестероном упродовж 2 тижнів значно пригнічувало швидкість розвитку

нападів, спричинених щоденною стимуляцією гіпокампу у мишей, що вказує на здатність модифікувати лімбічний епілептогенез [193, 212].

Тестостерон також відзначається помітним впливом на схильність до нападів. В експериментах на тваринах показано, що як проконвульсантний, так і протисудомний ефекти тестостерону залежать від тваринної моделі й типу нападу [196]. Дослідження на тваринах і клінічні дослідження показують, що тестостерон підсилює епілептиформну активність унаслідок метаболізму естрогенів. За таких умов тестостерон і споріднені з ним андрогени відзначаються захисною дією проти нападів, викликаних пентілентетразолом і каїновою кислотою [84, 200]. Показано, що модуляція тестостероном схильності до нападів відбувається через його перетворення в нейростероїди з «протисудомною» та «проконвульсантною» дією. Отже, загальний ефект тестостерону на нервову збудливість і епілептиформну активність залежить від рівнів різних метаболітів тестостерону в мозку [194, 200]. Таким чином, тестостерон має двоспрямований ефект на напади: у більш високих дозах діє як проконвульсант, у низьких — має антиепілептогенний ефект.

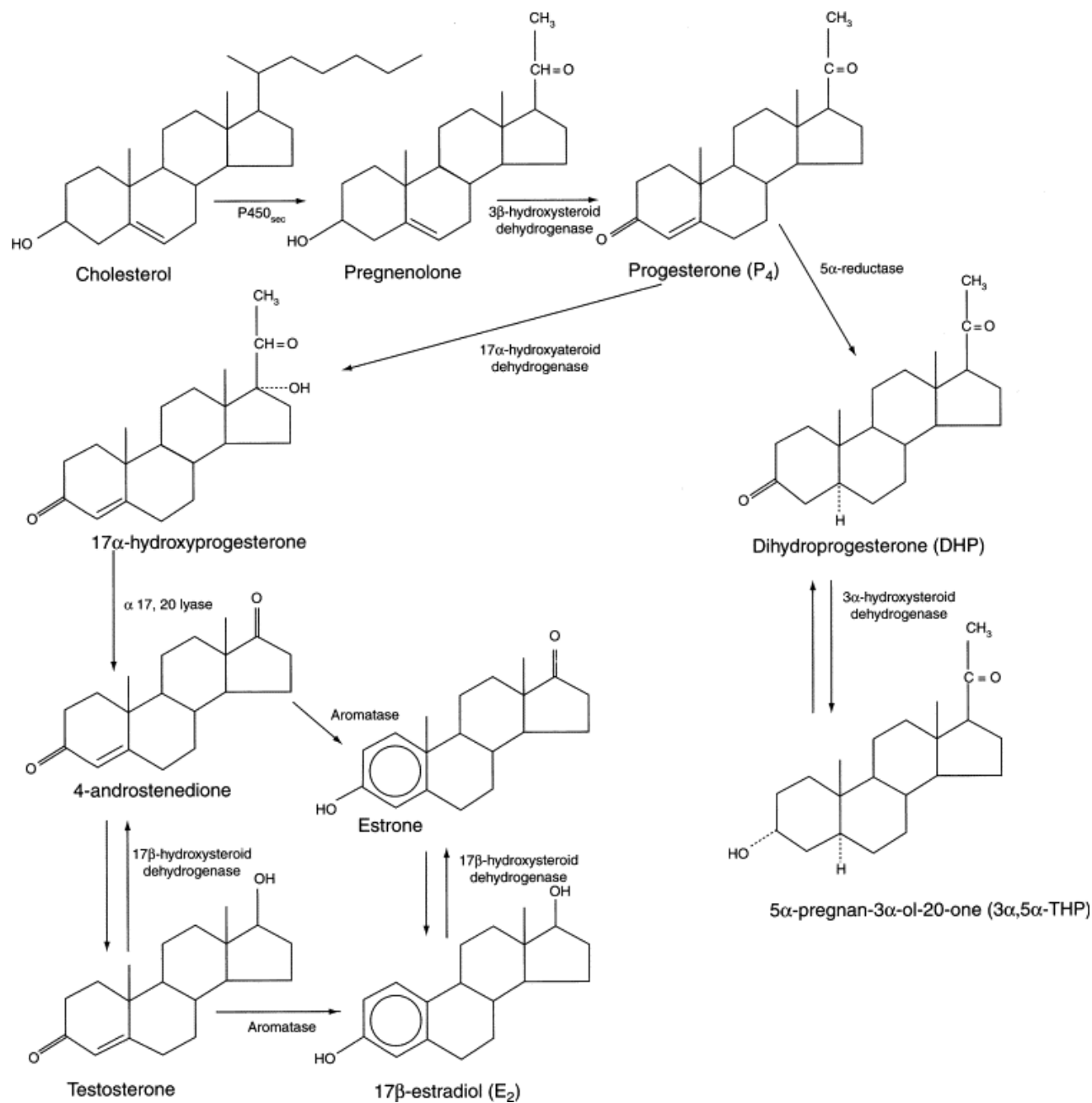


Рис. 1.1. Утворення прогестерону та його метаболітів, а також тестостерону з холестерину.

Однак не відомо, чи може сам тестостерон покращувати клінічні судоми, оскільки зменшення нападів спостерігалось тільки при призначенні тестостерону разом з інгібітором синтезу естрогену, що свідчить про модуляції епілептиформної активності естрадіолом.

У багатьох чоловіків з епілепсією часто відзначається дефіцит тестостерону [242]. А. G. Herzog & С. А. Frye [112] показали, що введення фінастериду, який пригнічує синтез дигідротестостерону й андростандіолу, для лікування облісіння за чоловічим типом призвело до рецидивуючих нападів, які зникли після скасування препарату. Двотижневе лікування фенітоїном вплинуло на рівні тестостерону в гіпокампі, ізоформ цитохрому Р450 (СYP) й експресію рецепторів андрогенів [162]. Підвищений метаболізм тестостерону, що призводить до посиленого утворення метаболітів андрогенів, швидше за все, привів до посиленої експресії СYP19 і рецепторів андрогенів у гіпокампі, що є критичною ділянкою лімбічного епілептогенезу.

Хоча естрогени можуть впливати на схильність до нападів, значення їх різновидів в епілептогенезі вивчена недостатньо. В цілому естрогени мають проконвульсантивні та епілептогенні властивості [185]. Існує обмежена кількість досліджень, які підтверджують захисну дію естрогенів, але за деяких умов він може діяти як протисудомний засіб [254]. Естрадіол широко досліджувався на моделях епілепсії на тваринах. Вплив естрогенів на схильність до нападів сильно різниться та залежить від таких чинників, як тривалість лікування, дозування, гормональний статус і модель нападу [254]. Ранні дослідження введення естрадіолу щурам з видаленими яєчниками виявили проконвульсантні ефекти [202]. Вплив естрогенів на схильність гіпокампа до епілепсії є дискусійним [220]. Хоча в кількох дослідженнях було показано, що естрадіол провокує судоми, існують докази, які підтверджують захисну дію естрогенів [254]. Вплив естрогенів, які циркулюють, вивчали на самках щурів з епілепсією, у яких спостерігали циклічне підвищення епілептиформної активності у записах ЕЕГ, яка збігалася з їх яєчниковим циклом, переважно через естрогени [221].

Відомо, що естрадіол відіграє роль у загостренні нападів у жінок, які страждають на епілепсію [166]. Виявлено, що рівні естрадіолу в плазмі підвищуються як під час фолікулярної, так і лютеїнової фази нормального менструального циклу. Таким чином припускають, що естрогени сприяють

деяким формам менструальних нападів. Перивуляторне менструальне загострення пов'язують з викидом естрогену в середині циклу, якому не перешкоджає прогестерон до ранньої лютеїнової фази [201]. Збільшення співвідношення рівнів естрогену та прогестерону в перименструальний період може, принаймні, частково сприяти розвитку менструальної епілепсії [114, 195]. У недавньому звіті про дослідження стану здоров'я медичних сестер, в якому брали участь 114 847 жінок, виявлені ключові чинники, пов'язані з нападами у хворих на епілепсію жінок. Порушення менструального циклу у віці 18–22 років були пов'язані з підвищеним ризиком епілепсії. Порушення менструального циклу під час подальшого спостереження та ранній вік менархе збільшували ризик одиничних нападів. Використання оральних контрацептивів не було пов'язано з ізольованими нападами або епілепсією [79].

Гормони гіпофіза та надниркових залоз також впливають на епілептогенез [26, 55]. Гострий стрес підвищує порог судомних нападів у тварин, але відомо, що хронічний стрес є явним чинником ризику маніфестації нападів у хворих на епілепсію. Стрес збільшує концентрацію кортикостероїдів і нейростероїдів у плазмі та мозку. Гострий фізичний або психологічний стрес спричинює підвищене продукування гіпоталамічного релізінг-гормону кортикотропіну, який транспортується через портальну систему гіпофіза в гіпофіз, де він збільшує синтез і секрецію адренкортикотропного гормону. Основні фізіологічні ефекти виникають унаслідок дії адренкортикотропного гормону на кору надниркових залоз, що підвищує рівень кортикостероїдів, які циркулюють, переважно глюкокортикоїдів кортизолу та мінералокортикоїдів. Кортизол — збудливий стероїд, мінералокортикоїди відзначаються інгібувальною дією та захищають від судом. Дисбаланс між ними може сприяти схильності або стійкості до епілептогенезу [63]. Дія стресу підсилює епілептогенез, що показано в експериментальних моделях на тваринах [125]. А схильність стресових подій під час критичної фази епілептогенезу може мати тривалий згубний вплив на перебіг епілепсії [88, 158].

Між статевими гормонами й епілепсією існує складна двонапрявлена взаємозалежність: гормони впливають на напади, водночас як напади впливають на синтез і вивільнення гормонів, порушуючи репродуктивну ендокринну функцію.

І жіночі, і чоловічі статеві стероїдні гормони впливають на збудливість мозку. Для жінок статевий стероїдний гормон прогестерон та його метаболіти є протисудомними, а естрогени — здебільшого проконвульсантами. Андрогени переважно є антиепілептичними, але відзначаються більш різноманітними ефектами, ймовірно, через їх метаболізм, зокрема, до естрадіолу.

1.4.1. Вплив епілепсії на статеву та репродуктивну функції

Репродуктивна дисфункція й ендокринні порушення поширені як серед чоловіків, так і серед жінок, хворих на епілепсію, що вказує на ефект самої епілепсії [35]. У жінок ендокринні порушення клінічно виявляються порушенням менструального циклу, полікістозом яєчників, гіпоталамо-гіпофізарною аменореєю, передчасною менопаузою, зниженням фертильності; у чоловіків — зниженням потенції та якості сперми [115, 130, 190]. В обох статях відзначають сексуальні порушення: у жінок — зниження статевого потягу та сексуальної реакції, оргазмічні дисфункції, зниження генітального кровотоку, у чоловіків — порушення еякуляції та сексуального потягу [59, 105].

Причини змін репродуктивної ендокринної функції багаточинникові. До них відносять психосоціальні чинники, супутні захворювання, використання антиепілептичних препаратів і, нарешті, саму епілепсію. Клінічно важко відрізнити прямий ефект від епілептичної активності, незалежно від багатьох зазначених вище чинників. Але результати клінічних досліджень вказують на прямий вплив епілепсії на репродуктивну ендокринну функцію. Наприклад, сексуальна дисфункція, яка виявляється переважно зниженням сексуального інтересу, частіше трапляється як у чоловіків, так і у жінок з правобічною скроневою епілепсією [108]. При правобічних, на відміну від лівобічних,

епілептиформних розрядах відзначається високий рівень пролактину [83]. Більш високий рівень пролактину також може сприяти зниженню лібідо та виникненню проблем з ерекцією [101]. У жінок було виявлено, що ановуляторні цикли частіше трапляються при правобічному ураженні мигдалеподібного тіла, на відміну від лівобічного [119]. Нарешті, дослідження A. G. Herzog et al. [108] показали, що сексуальна дисфункція значно частіше трапляється у жінок з правобічними епілептиформними розрядами, а жінки з лівобічною епілепсією частіше страждають від полікістозу яєчників.

Що стосується репродуктивних ендокринних порушень, пов'язаних з різними типами епілепсії, то немає переконливих доказів того, що такі проблеми частіше спостерігають при фокальній або генералізованій епілепсії. Деякі дослідження показали більшу кількість репродуктивних і сексуальних проблем у пацієнтів з фокальною епілепсією [37, 186], водночас як інші виявили, що це може бути більш поширене у жінок з ідіопатичною генералізованою епілепсією [242]. Отже, на сьогодні ми не можемо остаточно стверджувати про зв'язок між певним типом епілепсії та ендокринними проблемами репродуктивної системи.

Таким чином, епілепсія впливає на секрецію гормонів гіпофіза, впливає на секрецію, ритмічність і рівень статевих стероїдних гормонів. Водночас слід зважати на латеральність епілептичної активності, оскільки у пацієнтів з лівобічними та правобічними епілептичними вогнищами спостерігаються різні ендокринні порушення.

Зважаючи на аналіз доступної літератури щодо значення нейроендокринних розладів у формуванні епілепсії можна дійти висновку, що більшість досліджень стосується жінок, проте як чоловікам приділена недостатня увага, хоча вплив ендокринних змін на перебіг епілепсії, а також зв'язок епілепсії і розвитку дисгормональних стевих порушень у чоловіків не викликає сумнівів.

1.5. Нейропсихологічні особливості перебігу епілепсії в різних групах хворих. Соціальні аспекти проблеми. Проблема дослідження якості життя хворих на епілепсію в різних групах хворих

Нині метою терапії епілепсія є не тільки усунення нападів і психоемоційних розладів, але і поліпшення якості життя хворого [18]. Згідно з визначенням ВООЗ, якість життя (ЯЖ) визначається як сприйняття людиною самої себе та свого життя, зокрема таких її аспектів, як фізичне здоров'я, психічний стан, рівень незалежності у повсякденному житті, соціальні відносини, особисті переконання [175]. Таким чином, ЯЖ є багатовимірним поняттям, яке стосується багатьох сфер життя [253].

Концепція ЯЖ при епілепсії складається з трьох компонентів: фізичне здоров'я (загальне самопочуття, сила та витривалість, щоденна активність, частота й тяжкість епілептичних нападів, побічні ефекти антиепілептичної терапії); психологічне здоров'я (відчуття гаразду, сприйняття свого самопочуття, самооцінка, тривожність, депресія); соціальне здоров'я (соціальна активність і взаємини з сім'єю та друзями, професійний статус, економічна самостійність) [244, 245].

Хворі, які страждають на епілепсію, постійно стикаються з безліччю проблем, зокрема психологічними (тривожність, страх, низька самооцінка) та соціальними (безробіття, обмеження керування автомобілем, соціальна ізоляція) [54, 209]. Розроблені опитувальники дають змогу оцінити фізичний, психоемоційний, когнітивний стан пацієнтів, які страждають на це захворювання, а також специфічні для епілепсії розлади, що впливають на ЯЖ у цілому.

Для оцінки впливу захворювання на ЯЖ використовують опитувальник Short Form Medical Outcomes Study (SF-36). Цей тест — один з найпоширеніших загальних опитувальників для оцінки ЯЖ [260]. За даними L. Lins & F. M. Carvalho [144], SF-36 нині використовувався в різних дослідженнях, 29,3 % з яких були опубліковані в журналах з високим імпаکت-фактором, а 63,8 % —

оприлюднені за останні 6 років (2010–2016 рр.), що підтверджує надійність, валідність і чутливість зазначеного опитувальника. SF-36v2 є вдосконаленою версією SF-36, яка після ретельних кількісних і якісних досліджень була доопрацьована J. E. Ware et al. [260]. Так, стали зрозумілішими інструкції, питання стали коротшими, при їх складанні використали знайоміші слова, поліпшений дизайн анкети спростив її заповнення та читання, до деяких питань скоротили кількість варіантів відповідей [206]. Отже, опитувальник SF-36v2 використовують для проведення вивчення ЯЖ різних популяційних і вікових груп населення [154] при різних захворюваннях, зокрема при епілепсії, з огляду на широку гетерогенність захворювання та різноманітні вияви симптомів [24, 85].

Використання шкали EQ-5D-5L, яку розробила Європейська група дослідження якості життя (EuroQol Group), створює можливість оцінити вплив хвороби на самообслуговування, побутову та соціальну активність пацієнта [131]. Цей опитувальник відбиває як фізичні, так і психоемоційні показники ЯЖ [240]. Нова версія EQ-5D-5L дає змогу оцінити ступінь проблеми за 5-бальною шкалою: від її відсутності (1 бал) до крайньої вираженості (5 балів). Це сприяє поліпшенню психометричних властивостей, валідності, надійності та чутливості опитувальника як інструмента оцінювання ЯЖ хворих [265, 271]. Опитувальник EQ-5D-5L досить часто використовують для вивчення ЯЖ хворих з епілепсією [160, 203, 208]. Порівняння шкали EQ-5D-3L і специфічного опитувальника NEWQOL-6D для дослідження епілепсії, яку вперше діагностували, показав більшу чутливість останнього. Однак обидва опитувальники продемонстрували придатність для економічного оцінювання ефективності лікування вперше діагностованої фокальної епілепсії [169]. Результати поданого В. F. M. Wijnen et al. [264] дослідження порівняння шкали EQ-5D-5L і опитувальника Quality of life in epilepsy-31 (QOLIE-31P) виявили значущу кореляцію між ними від низької до помірно сильної. EQ-5D-5L показав високу верхню межу і невеликі величини ефекту та стандартизовані середні відгуки, тоді як QOLIE-31P не показав

верхньої межі, а величини ефекту та стандартизовані середні відгуки показав від малих до помірних. Зазначене свідчить про певні недоліки EQ-5D-5L при дослідженні ЯЖ при епілепсії та важливість розробки інструментів, специфічних для вивчення ЯЖ при конкретній патології.

Найчастішим коморбідним станом при епілепсії, який суттєво погіршує ЯЖ, є депресія та її наслідок — суїцидальність [53, 116, 210]. Депресія ускладнює перебіг епілепсії, знижує комплаєнтність та ефективність лікування, а також збільшує ризик розвитку побічних ефектів антиепілептичних препаратів (ПЕП); іноді обумовлює раптову смерть хворих. Депресію вважають чинником ризику недостатньої ефективності терапевтичного та хірургічного лікування [173, 218]. До того ж наявність депресії у хворих на епілепсію є значним економічним тягарем для системи охорони здоров'я, оскільки є дані, що пацієнти з коморбідною депресією відвідують лікарів у 2–4 рази частіше проти хворих на епілепсію без депресії [21]. Суїцидальна шкала Колумбійського університету C-SSRS стала золотим стандартом для оцінки суїцидальних думок і поведінки хворих [211]. Для скринінгу симптомів тривоги та депресії широко використовують шкалу Гамільтона для оцінки депресії HADRS [225, 263]. Результати демонструють, що тривога є основною ознакою депресії, а також взаємозв'язок між зазначеними симптомами, що слід брати до уваги при розробленні стратегії лікування й оцінці його результатів [92, 96]. На думку західних авторів, частота нападів є сильним предиктором ЯЖ, а коморбідність і депресія є помірними предикторами [40].

Незалежно від захворювання, на яке страждає людина, підтримання статевої функції є важливим показником ЯЖ. У різних епідеміологічних і клінічних дослідженнях епілепсія корелює зі зниженням сексуальної функції [35, 270]. Для забезпечення максимальної якості допомоги пацієнтам з епілепсією, які отримують ПЕП, важливо брати до уваги статус сексуальної функції пацієнта як частина первісної рутинної оцінки та при подальшому спостереженні, пов'язаному з лікуванням. Чоловіки, які страждають на епілепсію, стикаються з

усіма цими проблемами, проте досліджень цієї проблеми недостатньо. E. Dawson et al. [71] провели перевірку надійності та ефективності валідованого інструмента — Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF) — у популяції чоловіків з епілепсією віком 18–45 років. Автори дійшли висновку щодо доцільності використання IIEF, особливо при його доповненні конкретними цільовими питаннями для цієї групи пацієнтів, що може також сприяти кращому розумінню та полегшенню відкритого діалогу. Цей самий інструмент використовували M. Mazdeh et al. [155] та S. A. Hamed et al. [97] для оцінки сексуального бажання, статевої функції, ерекції, сексуального задоволення у чоловіків при лікуванні епілепсії різними ПЕП.

Для дослідження поширеності сексуальної дисфункції у пацієнтів з епілепсією та розсіяним склерозом M. Petersen et al. [183] застосували опитувальник змін сексуальної функції (Changes in Sexual Functioning Questionnaire — CSFQ), який продемонстрував кореляцію між прийманням ліків проти депресії та розвитком сексуальною дисфункцією у чоловіків.

Основними клінічними чинниками, які впливають на ЯЖ, є ранній дебют захворювання, тривалість хвороби, вид нападів, форма епілепсії, резистентність, побічні ефекти від ПЕП, наявність і ступінь тривожних і/або депресивних розладів, інших коморбідних захворювань [23]. Провідні демографічні та соціальні чинники, які визначають ЯЖ, полягають у зрілому та похилому віці на момент обстеження, незайнятості, відсутності дітей, залежності від допомоги оточення [11].

У цілому дорослі пацієнти з епілепсією при ранньому дебюті захворювання мають сприятливий довгостроковий медичний прогноз щодо досягнення ремісії, але нижчий рівень освіти, а також зайнятості та сімейного стану проти загальної популяції [227]. Ймовірно, це обумовлено формуванням аутостигматизацією, що виявляється самостійним обмеженням соціальної активності як реакції уникнення потенційної дискримінації. За деякими даними [36], аутостигматизація при епілепсії зачіпає сімейний, освітній статус, трудову

зайнятість та має гендерні відмінності. Так, вивчення зв'язку між показниками клінічної картини та соціальної адаптації при ідіопатичних і симптоматичних епілепсіях з дебютом до настання дорослого віку залежно від гендерної приналежності виявило, що жінки з рідкісними генералізованими нападами, на відміну від чоловіків, вірогідно частіше мали вищу освіту, перебували в шлюбі. Водночас чоловіки, які не створили сім'ї, частіше проживали ізольовано від родичів, демонструючи у порівнянні з жінками більшу здатність до самозабезпечення. Автори припустили, що ця обставина значною мірою пов'язана з феноменом аутостигматизації у чоловіків, ніж впливом захворювання [6]. Інші дослідники підтверджують, що характерне для пацієнтів з епілепсією уникнення суспільства, побутова самоізоляція є показником стигматизації [9].

Необхідно зазначити, що для хворих на епілепсію чоловіків характерний вірогідно нижчий рівень тривоги проти жінок при однаковій тяжкості захворювання [3, 215]. У цілому чоловіки частіше вважають себе хворими, приховують діагноз, рідше мають інвалідність, їх принаймні менше психологічно підтримують друзі [19]. У порівнянні з жінками, чоловіки з дебютом епілепсії до 20-річного віку частіше не одружуються. Водночас дослідження сімейного статусу у жінок показали позитивну динаміку: впровадження нових ПЕП і підвищення рівня знань про епілепсію в суспільстві сприяло тому, що хворі на епілепсію жінки все частіше стали заводити сім'ю. Водночас аналогічні показники у чоловіків залишилися незмінними [141]. Нині досягнуті значні успіхи в терапевтичному контролі нападів, особливо при лікуванні дитячих і підліткових форм ідіопатичних епілепсій, що позитивно вплинуло на рівень адаптації пацієнток з епілепсією у соціумі, зокрема в реалізації репродуктивної поведінки [8, 38].

Відомо, що, попри хороший контроль над нападами, пацієнти з епілепсією мають гірші показники освіти проти здорових однолітків [222]. Пацієнти з нападами різних типів, незалежно від етіології та гендерної приналежності, частіше мають середню освіту, що може пояснюватися не тільки особливостями

перебігу захворювання, але й інтенсивним характером терапії у період соціального дозрівання [6].

О. О. Лесик [16] провела порівняльне дослідження ЯЖ пацієнтів чоловічої та жіночої статі з епілепсією з огляду на провідні механізми психологічного захисту та їх ефективність. Встановлено, що у жінок статистично частіше, ніж у чоловіків, спостерігаються такі механізми психологічного захисту як заперечення, інтелектуалізація та реактивна освіта, які є конструктивнішими, знижують ризик виникнення конфліктів і краще адаптують пацієнток до навколишнього світу. Чоловіки одночасно з цими механізмами використовують і деструктивні, які дезадаптують людину, негативно впливають на когнітивні й емоційні функції, погіршуючи загальну ЯЖ. Цей аналіз показав важливість психологічної корекції для адекватної адаптації пацієнтів з епілепсією в соціумі.

Пошук доступних наукових джерел виявив досить велику кількість досліджень аспектів якості життя пацієнтів з епілепсією різних вікових категорій, а також хворих жіночої статі. Водночас наголошується недостатня увага до цієї проблеми у чоловіків, особливо молодого та середнього віку.

1.6. Вплив антиепілептичних препаратів на гормональний статус чоловіків хворих на епілепсію

Останнім часом вчені приділяють увагу дослідженню впливу антиепілептичних медикаментозних засобів на рівень статевих гормонів, який може спричинити сексуальну дисфункцію та порушення репродуктивної функції [35]. Значна кількість хворих на епілепсію чоловіків відчуває сексуальну дисфункцію. До того ж сексуальну дисфункцію відзначають як частий побічний ефект ПЕП, який впливає на ерекtilьну й еякуляторну функції, сексуальне бажання [107, 133]. Повідомлялося про дисрегуляцію гонадотропних гормонів, порушення параметрів сперми, зниження фертильності унаслідок приймання ПЕП [139]. Цей клас препаратів стимулює печінковий цитохром P450 для збільшення синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони. ПЕП також знижують

рівень вільних андрогенів або сприяють перетворенню тестостерону в естрадіол під дією ароматази. Це впливає на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі та спричинює порушення статевих гормонів [155, 272]. ПЕП через пригнічення активності ферментів можуть впливати на вихід нейронів гормонів, які вивільняють гонадотропін, діючи на нейрони серотоніну та γ -аміномасляної кислоти, у такий спосіб збільшуючи концентрацію сульфату дегідроепіандростерону, викликаючи негативну регуляцію зворотного зв'язку та зниження рівня сироваткового лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулоцитстимулюючого (ФСГ) гормонів [42].

Відомо, що ПЕП першого покоління впливають на гормональні зміни у чоловіків, зокрема підвищене продукування глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), унаслідок чого відбувається зниження рівня вільного (біологічно активного) тестостерону [33, 100]. В літературі обговорювали механізм, за допомогою якого відбуваються ці зміни. ПЕП впливають на ендогенні гормони, що може призвести до вторинних впливів на сперматогенез. Також відомий прямий токсичний ефект, який змінює продукування сперми [61, 147]. До того ж лікування ПЕП пов'язано зі зниженням концентрації сперматозоїдів, більш частими морфологічними їх порушеннями та зниженням рухливості [123]. Численні звіти про лабораторні відхилення, пов'язані зі статевими гормонами та безпліддям у чоловіків, переконливо довели несприятливі специфічні ефекти протисудомних препаратів [104, 139].

ПЕП можуть спричинити сексуальну дисфункцію, впливаючи на секрецію статевих гормонів [110] або збільшуючи інгібування ГАМК, пригнічують нервову провідність і зменшують передачу статевих стимулів [135].

Дослідження впливу ПЕП на рівень статевих гормонів у пацієнтів чоловічої статі з епілепсією дало різні результати. Р. Malatkova et al. [152] повідомили, що порушення статевих гормонів у 12 пацієнтів повернулися до норми після заміни карбамазепіну на окскарбазепін. А. Verrotti et al. [258] показали, що окскарбазепін може чинити дозозалежний вплив на репродуктивну

ендокринну функцію; за таких умов рівень сироваткового тестостерону, білка, що зв'язує статеві гормони, і гонадотропіну збільшувалися при дозі окскарбазепіну понад 900 мг/добу. У дослідженні D. Wu et al. [267] монотерапія ПЕП другого покоління (окскарбазепін, леветирацетам, ламотриджин) не спричиняла явних змін статевих гормонів у дорослих чоловіків з епілепсією. Вчені припустили, що звичайні дози цих препаратів або їх метаболітів переважно не впливають на ферментну систему цитохрому P450.

Одним з найуживаніших ПЕП на сьогодні є вальпроат натрію, препарат широкого спектра дії, ефективний при лікуванні різних типів генералізованих і фокальних нападів [126], а також леветирацетам, ПЕП третього покоління. До того ж леветирацетам відзначається високою ефективністю, безпекою та сприятливим профілем з низькою частотою виникнення побічних ефектів і взаємодій між медикаментозними засобами в усіх вікових групах [237]. Вальпроат натрію може впливати на гормональний фон хворих на епілепсію, що призводить до проблем з репродуктивною системою. У хворих на епілепсію чоловіків вальпроат натрію може збільшувати кількість морфологічно аномальних сперматозоїдів, знижувати їх рухливість, впливати на розмір яєчка [238]. Також дослідження на тваринах щодо впливу леветирацетаму на статеві гормони виявили його вплив на секрецію стероїдних гормонів. Однак дослідження на людях дали різні результати [66].

Х. Xiaotian et al. [268] дослідили вплив вальпроату натрію на рівень статевих гормонів у хворих на епілепсію чоловіків і виявили значне зниження сироваткового ЛГ та ФСГ, що пояснюється негативною регуляцією зворотного зв'язку в портальній системі гіпофіза, а також впливом вальпроат натрію на метаболізм серотонінергічних і ГАМК-ергічних стероїдів або шляхом його прямого впливу на ендокринну тканину, зокрема яєчка, що підтвердили дослідження на тваринах [189, 207]. Інші результати отримали М. Mazdeh et al. [155], які не виявили суттєвої різниці в рівнях ЛГ і ФСГ після лікування вальпроат натрієм, карбамазепіном і леветирацетамом. А. А. Asadi-Pooya et al.

[34] також не виявили значущих змін у рівнях цих гормонів після 3-місячного лікування зазначеними ПЕП. До того ж J. Rättyä et al. [188] повідомили про неістотну різницю в рівнях ЛГ або ФСГ між чоловіками, які приймали карбамазепін, і контрольною групою, хоча W. S. Mohamed et al. [165] продемонстрували значне зниження рівня ЛГ і ФСГ після лікування вальпроатом натрієм. Дослідники [188] показали однакові рівні ЛГ у чоловіків, які приймали вальпроат натрію проти групи контролю. Отже, дані щодо впливу ПЕП на рівня ЛГ і ФСГ досить суперечливі.

Згідно з відомостями з L. S. Roste et al. [207] і K. Mikkonen et al. [163], вальпроат натрію істотно не впливає на рівень тестостерону у пацієнтів чоловічої статі з епілепсією. Однак, J. Rattya et al. [189] заявили, що вальпроат натрію може підвищувати концентрацію андрогену в сироватці крові, зокрема тестостерону, у чоловіків з епілепсією. M. R. Najafi et al. [170] показали, що у чоловіків, які отримували вальпроат натрію, середній рівень тестостерону був значно нижчим. Також S. A. Hamed et al. [97] у дослідженні виявили нижчий рівень вільного тестостерону в сироватці та вищий статевий ГЗСГ у чоловіків з епілепсією. Вільний біоактивний тестостерон становив 2% загального тестостерону, і велика частина тестостерону в плазмі пов'язана з альбуміном і ГЗСГ. Вчені припустили, що підвищення рівня ГЗСГ може спричинити виникнення сексуальної дисфункції шляхом зниження сироваткового рівня вільного тестостерону та/або пов'язаного з альбуміном тестостерону. Крім того, ГЗСГ є найважливішим регулятором біологічної дії тестостерону на тканини-мішені, що знижує активність тестостерону в клітинах-мішенях. Вторинні гормональні зміни можуть виникати при епілепсії через негативний зворотний зв'язок між тестостероном і гормоном гіпофіза. Порушення можуть виникати на рівнях гіпоталамуса, гіпофіза і/або статевих залоз [97].

До того ж вальпроат натрію впливає на сироватковий пролактин, статистично підвищуючи його рівень [187]. Вальпроат-індукована гіперпролактинемія виникає через зміни регуляції ГАМК-ергічних,

норадренергічних і серотонінергічних нейронів, які, зі свого боку, модулюють вивільнення дофаміну [268]. На додаток, судоми викликають нейронні виділення, які стимулюють гіпоталамус і змінюють секрецію пролактину гіпофізом [109]. Рівень пролактину ще більш підвищується внаслідок значно підвищеної чутливості до чинника, який інгібує пролактин, і чинника, що його вивільняє [268].

Терапія вальпроатом натрію також негативно впливає на характеристики сперми. За таких умов у пацієнтів чоловічої статі з епілепсією знижується співвідношення між вільним карнітином і загальним карнітином, що позначається на рухливості сперматозоїдів і зниженні показників фертильності [207]. Експерименти на тваринах показали прямий вплив вальпроату натрію на зменшення рухливості сперматозоїдів [67, 123]. У спермі чоловіків, які отримували вальпроат натрію, відзначали деякі морфологічні зміни, що, імовірно, було причиною зниження фертильності [238].

Дослідження M. Ceylan et al. [66] впливу терапії леветирацетамом на статеві гормони та параметри сперми у чоловіків, у яких діагностували епілепсією, не виявило значущої зміни рівня статевих гормонів. Однак загальна кількість сперматозоїдів, відсоток нормальної морфології та функціональна кількість сперматозоїдів були значно нижчими після лікування леветирацетамом. Водночас спостерігалася помірна кореляція між добовою дозою препарату та зниженням функціональної кількості сперматозоїдів [232].

S. Svalheim et al. [239] виявили підвищені рівні вільного тестостерону та роландіону у пацієнтів, які приймали леветирацетам проти пацієнтів контрольної групи. Таке ж підвищення було зареєстровано в групах карбамазепіну та ламотриджину. Автори пов'язують ці зміни з самою хворобою. C. L. Harden et al. [99] відзначили підвищення рівня тестостерону у восьми чоловіків після лікування леветирацетамом; однак, це дослідження було неконтрольованим й охоплювало доволі різномірну групу пацієнтів. Зміни

параметрів сперматозоїдів без зміни рівня статевих гормонів вказують на можливий периферичний механізм несприятливого впливу леветирацетаму [66].

Дослідження на тваринах показало негативний вплив леветирацетаму на параметри сперми, що полягало у зниженні концентрації та рухливості сперматозоїдів, збільшенні аномальної морфології сперматозоїдів і пошкодженні їх ДНК, що спричинювало пошкодження структури яєчка у самців щурів. Вчені припустили, що механізм токсичності леветирацетаму в чоловічій репродуктивній системі виникає через стимулювання окисного стресу та зміни гормонального статусу [44].

R. Surges et al. [237], повідомили, що одним з протиепілептичних механізмів леветирацетаму є його вплив на ГАМК-ергічну систему, що пов'язано з модифікацією ГАМК-А-рецептора. ГАМК-А рецептори були також виявлені в яєчках, а також у ЦНС. Показано, що ГАМК-ергічна передача сигналів зменшує проліферацію сперматогоніальних стовбурових клітин сім'яних каналців [78].

Іншим поясненням периферичної інтерференції леветирацетаму є рецептори синаптичного везикулярного білка (SV2A), які широко присутні у ЦНС та ендокринних клітинах [266]. Периферична наявність цих рецепторів у яєчках може бути причиною зниження параметрів сперми серед пацієнтів, які приймали леветирацетам.

W. S. Mohamed et al. [165] провели дослідження з порівняння впливу на чоловічі статеві гормони та параметри сперми вальпроату натрію та леветирацетаму як монотерапії уперше діагностованої епілепсії у чоловіків. Учені дійшли висновку щодо несприятливого впливу обох лікарських засобів на сперму чоловіків. За таких умов відзначено негативний вплив вальпроату натрію: значне зниження рівня ЛГ і ФСГ гормонів при одночасному підвищенні рівня пролактину в сироватці крові. Леветирацетам, на відміну від вальпроату натрію, не спричинив пошкодження репродуктивної системи.

У доступній літературі ми зустріли обмежену кількість робіт з дослідження впливу ПЕП на сексуальну функцію, причому результати були неоднозначні.

Різні дослідження вказують на те, що окскарбазепін може як поліпшити сексуальну функцію у пацієнтів з епілепсією, так і викликати сексуальну дисфункцію. G. Luef et al. [147] повідомили, що з 228 дорослих чоловіків, які страждали на епілепсію з фокальними нападами та сексуальною дисфункцією, 181 (79,4 %) хворий поліпшив свою сексуальну функцію після монотерапії окскарбазепіном або заміни інших ПЕП на окскарбазепін упродовж 12 тиж. лікування; до того ж у 23 (10,1 %) пацієнтів не відзначали погіршення; поліпшення сексуальної функції було більш явним у пацієнтів, які раніше приймали ензим-індукуючі ПЕП. R. S. Calabro et al. [61] повідомили, що лікування окскарбазепіном у дозі 1800 мг/добу викликало ретроградну еякуляцію у 35-річного чоловіка з травматичною епілепсією; ретроградна еякуляція зникла після переходу на інші ПЕП. Проте, ті самі вчені [60] також повідомили, що у 2 молодих хворих на епілепсію спостерігали втрату лібідо та відсутність сексуального потягу після приймання леветирацетаму, проте сексуальна функція відновилася після переходу на інші ПЕП. Тематичні або вибіркові дослідження не виявили несприятливий вплив ламотриджину на сексуальну функцію, а навпаки відзначили її поліпшення [43, 93]. У клінічному дослідженні, проведеному A. Gil-Nagel et al. [93], спостерігали 141 пацієнта з епілепсією, що отримували ламотриджин як початкову або замісну терапію впродовж 4–8 міс.; пацієнти чоловічої статі з епілепсією продемонстрували значне поліпшення сексуальної функції в порівнянні з функцією до лікування. Автори вважають, що це, ймовірно, є багатовимірним результатом від зменшення судом, усунення побічних ефектів інших ПЕП і стабілізуючого ефекту ламотриджину. З іншого боку, повідомлялося, що такі ПЕП як окскарбазепін, ламотриджин і леветирацетам, підвищують лібідо [270].

Хороша адаптація антиепілептичних препаратів для чоловіків, які страждають на епілепсію, полягає в тому, щоб звести до мінімуму можливі страждання цих пацієнтів і уникнути серйозного впливу на якість їхнього життя. Виходячи з доступних даних, надалі слід проводити дослідження для більш

чисельної групи чоловіків з епілепсією з більш тривалим періодом спостереження для вивчення ризиків і механізмів побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, і впливу на гормональну та репродуктивну функції, особливо у чоловіків з недавно діагностованою епілепсією. Також це важливо для оцінки нових антиепілептичних препаратів, дослідження яких надало б спільноті інформацію для складання рекомендації щодо ризику зниження фертильності у чоловіків з епілепсією.

Отже, епілепсія являє для кожної статі особливу проблему та вимагає гендерспецифічних підходів у веденні пацієнтів, а також стратегій лікування. Важливим є вивчення феномена статевих і вікових особливостей епілепсії. Питання репродуктивного здоров'я, сексуальної функції, симптоми порушення з боку різних органів і систем мають бути в центрі уваги лікарів, які займаються лікуванням хворих на епілепсію, особливо з огляду на те, що всі зазначені стани можуть негативно впливати на якість життя пацієнтів.

При великому науковому інтересі до проблеми епілепсії більшість робіт присвячено окремим її питанням у дітей, жінок, осіб похилого та старечого віку. Попри поширення епілепсії серед чоловіків, відзначається невелика кількість наукових досліджень, присвячених перебігу цього захворювання саме у чоловіків молодого та середнього віку, особливостей нейрофізіологічних та гормональних порушень у цієї категорії пацієнтів, що й обумовило мету дослідження.

Залишаються досі невизначеними роль змін статевих гормонів у чоловіків, та їх вплив на перебіг захворювання, немає згоди щодо призначення ПЕП у цієї категорії хворих та необхідності корекції лікувальної тактики. Психоемоційні порушення, необхідність їх урахування при призначенні терапії епілепсії саме у цієї категорії пацієнтів також висвітлені недостатньо. Також не визначено вплив цих чинників на якість життя чоловіків хворих на епілепсію.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження тематичних хворих проводилось в Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центру охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця» та медичному центрі «Нейрон» (м. Харків) на протязі 2019-2021 років.

Матеріал дисертації склали дані дослідження 80 осіб чоловічої статі з епілепсією у віці 18-44 років (середній вік $29,62 \pm 6,71$), які згідно класифікації ВООЗ відносились до осіб молодого віку. Вибірка хворих була випадковою.

Застосовано стандартизовані **критерії включення та невключення** учасників у дослідження.

Критеріями включення у дослідження були:

- наявність у пацієнтів епілепсії (відповідно до дослідницьких груп – вік дебюту);
- відсутність патології, яка б істотно вплинула на досліджувані показники;
- добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження становили:

- пацієнти з наявною актуальною соматичною патологією (гострі захворювання і хронічні під час загострення);
- пацієнти з пухлинами головного мозку та ЧМТ в гострому періоді, гострими інфекційними захворюваннями, в тому числі і центральної нервової системи (ЦНС), та іншими захворюваннями і вадами, що потребували термінового лікування, яке могло вплинути на перебіг епілепсії;
- відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні, небажання продовжити участь у ньому.

В аспекті *етики та біоетики*, дослідження проведено у відповідності до чинного у світі та в Україні законодавства і галузевих регламентуючих документів, зокрема:

- «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964 р.);

- принципів Міжнародної конференції з гармонізації (англ. International Conference on Harmonisation, ICH), принципів належної клінічної практики (англ. Good Clinical Practice, GCP, 2008 р.);

- Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.);

- Закону України «Про лікарські засоби», ст. 7, 8, 12;

- наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики», з актуальними змінами і доповненнями;

- наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р.;

- наказу МОЗ України № 616 від 03.08.2012 р.

З боку учасника — дослідження здійснено з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Усі учасники були повністю проінформовані про мету й задачі, методи дослідження, про лікарські засоби і режим їх застосування, про потенційні користь і ризик, а також можливий дискомфорт при проведенні діагностики і лікування, та надали свою згоду на участь у дослідженні. У рамках дослідження не було застосовано жодного заходу чи засобу, який би виходив за межі стандартних підходів до діагностики та лікування досліджуваної патології та (або) був пов'язаний з додатковими ризиками чи витратами для учасника дослідження.

З боку дослідника — виконано вимоги щодо відповідального дотримання етичних норм організації та проведення дослідження, кодування й зберігання даних та інших аспектів персональної конфіденційності, інформування учасників дослідження тощо

Усі хворі на епілепсію були розподілені на три групи. Першу групу склали хворі чоловічої статі, які мали вік дебюту епілепсії до 13 років. До другої групи увійшли пацієнти, у яких вік дебюту епілепсії виник під час пубертатного періоду (13-17 років). До третьої групи потрапили хворі, які мали вік дебюту епілепсії 18 років та більше. Усі пацієнти мали історію епілепсії не менше 1 року.

Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, співвідносних за віком і статтю (середній вік $30,31 \pm 5,32$). Практично здоровими вважали чоловіків, які не мали актуальної гострої або хронічної патології, захворювань ЦНС та вроджених вад і не мали спадкової обтяженості по епілепсії та іншим захворюванням ЦНС, не мали клінічно значимих порушень обміну (Рис. 2.1.).

Усім пацієнтам і представникам контрольної групи проведено комплексне обстеження, що включає загальноклінічне, неврологічне, біохімічне (гормональний спектр крові) дослідження. Також використовувалося нейрофізіологічне (електроенцефалографічне), нейровізуалізаційне (МРТ) та нейропсихологічне дослідження (визначення якості життя за опитувальником SF-36v2 /версія ВООЗ/, опитувальник про стан здоров'я EQ-5D-5L, суїцидальна шкала Колумбійського Університету C-SSRS, шкала Гамільтону для оцінки депресії (HADRS), шкала сексуальної дисфункції, міжнародний індекс еректильної функції та аналітико-статистичний метод (пакет прикладних програм STATISTICA 10.0 та Microsoft Excel XP).

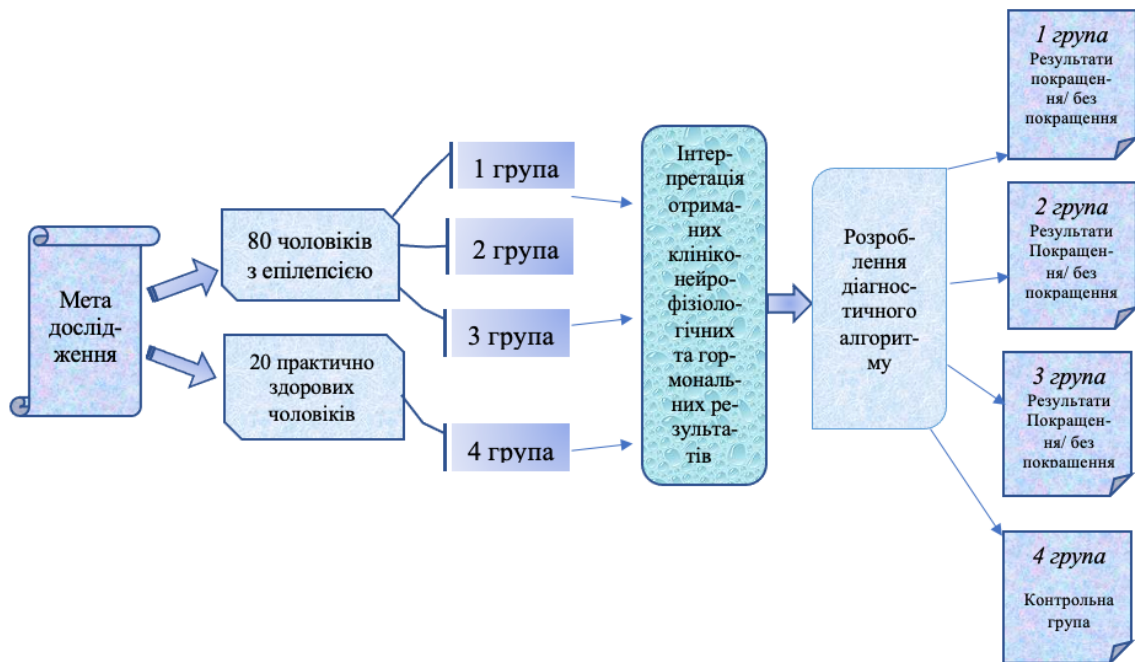


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

2.2. Клінічна характеристика контингенту

Згідно з сучасним уявленням про етіологію епілепсії було виділено ряд екзогенних та ендогенних факторів, що відіграють роль у формуванні передумов для розвитку епілепсії. Виокремлюють три види схильності до розвитку епілепсії: набуту, вроджену і спадкову.

Для визначення типу епілептичних нападів було використано Міжнародну класифікацію типів епілептичних нападів (ILAE, 2017), згідно з якою були визначені фокальні (зі збереженням або порушенням усвідомлення), генералізовані, епілептичні напади з невідомим початком, а також некласифіковані напади.

У 52 (65%) пацієнтів спостерігалася комбінація двох та більше типів епілептичних нападів. Друге місце посіли епілептичні напади з генералізованим початком.

Для визначення форми епілепсії було використано Міжнародну класифікацію епілепсії і епілептичних синдромів (ILAE, 2017). Відповідно до

класифікації у 36 (45%) хворих було виявлено вогнищеву та у 28 чоловіків молодого віку - генералізовану епілепсію. Набута схильність є наслідком попередніх захворювань та уражень головного мозку (інфекції та травми головного мозку, судинні порушення та ін.), після яких утворюється епілептичне вогнище, що є переважаючим етіологічним фактором епілепсії у дорослих. Вроджена схильність обумовлена патологічним впливом на плод під час вагітності та при пологах. Спадкова схильність є результатом дії генетичних факторів. Було виділено ряд етіологічних факторів епілепсії у обстежених хворих. До розділу «невстановлена етіологія» були віднесені хворі без верифікованого етіологічного чинника (Табл. 1).

Таблиця 2.1

Основні етіологічні чинники епілепсії у обстежених хворих

Етіологічні чинники	Кількість хворих (абс.)	%
Травми головного мозку (ЧМТ)	26	32,5%
Наслідки нейроінфекцій	14	17,5%
Судинні ураження головного мозку	13	16,25%
Анте-перинатальна патологія	5	6,25%
Поєднання декількох чинників	6	7,50%
Невстановлені чинники	16	20%

За статистикою у чоловіків частіше діагностуються наслідки ЧМТ (32,5%) внаслідок умов праці та способу життя.

Згідно з «Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» (МКХ-10) встановлені діагнози відносилися до розділу G40.

У обстежених суттєво переважали часті епілептичні напади. Частими вважалися епілептичні напади, що виникали 4 рази на місяць та більше, середньої частоти – такі напади, що спостерігалися 1-3 рази на місяць, рідкими – ті, що виникали рідше, ніж 1 раз на місяць [3].

При загальноклінічному обстеженні пацієнтів ретельно вивчалися скарги, анамнез захворювання, анамнез життя, оцінювалася частота та характер епілептичних нападів, перебіг післянападного періоду, попереднє лікування і його ефективність. Неврологічний огляд проводили за загальноприйнятною методикою для визначення ураження нервової системи і виключення іншої актуальної неврологічної патології.

2.3. Нейрофізіологічні і нейровізуалізаційні методи дослідження

Для оцінки біоелектричної активності головного мозку застосовувалася електроенцефалографія (ЕЕГ). Вона відіграє провідну роль в діагностиці епілепсії. Це визначається тим, що нейрофізіологічні критерії входять складовою частиною до визначення епілепсії як захворювання. ЕЕГ проводили за загальноприйнятною методикою з використанням 16-канальних електроенцефалографічних діагностичних комплексів DX-4000, DX-6000 і "ExpertTM" ("TREDEX", Україна). Використовували міжнародну схему розміщення електродів «10–20», застосовувався монополярний монтаж електродів. Запис електроенцефалографії здійснювався протягом 20-30 хвилин. Обстеження проводилося у темному тихому приміщенні і складалося із запису «фонові ЕЕГ» з функціональними пробами: запису з відкритими очима, гіпервентиляцією та фотостимуляцією 2 Гц і 10 Гц. При необхідності (з діагностичною метою і/або для оцінки ефективності лікування) частині хворих

проводилося ЕЕГ-дослідження з депривацією сну (23 особи) і ЕЕГ-моніторинг (відео-ЕЕГ-моніторинг) з тривалістю запису від 3 до 24 годин (17 особам).

Оцінка ЕЕГ даних проводилась за загальноприйнятими критеріями: характеристика основної активності, наявність та локалізація повільнохвильової активності, наявність асиметрії, наявність, характер та локалізація епілептиформної активності, зміни реакції на функціональні проби, узагальнена характеристика ЕЕГ: зміни дифузні, вогнищеві, пароксизмальна активність, дисфункція серединних структур. Для інтерпретації електроенцефалограми використовували Міжнародну класифікацію порушень ЕЕГ по Х. Людерсу з урахуванням представлених у ній характеристик патологічної та нормальної активності головного мозку.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) – один із найбільш інформативних методів діагностики, який дозволяє отримати пошарове зображення структур мозку у різних площинах, побудувати тривимірну реконструкцію досліджуваної області, і при цьому не несе променевого навантаження. В основі цього методу діагностики лежить принцип магнітного резонансу ядер атомів водню (протонів).

У 85% хворих проводилася МРТ за протоколом «Епілепсія». Дослідження проводилося за допомогою магнітно-резонансного томографа Siemens, магнітна індукція якого дорівнює 1,5 Т. Даний протокол містить всі необхідні послідовності для виявлення більшості епілептогенних уражень головного мозку і має оптимальний час обстеження.

1. T2 FLAIR послідовність у похилій аксіальній площині використовується для скринінгового або оглядового сканування та виявлення достатньо «великих» патологічних змін або визначення локалізації дрібних пошкоджень. Параметри послідовності: аксіальна гіпокаммальна орієнтація сканів, поле огляду (FOV) – 24 см, матриця зображення – 256x192 (достатньо для оглядового сканування), товщина скану – 3 мм, без проміжок між сканами.

2. SE/FSE T1-33 або SE/FSE T2-33 послідовності для візуалізації стовбурових структур і краніовертебрального переходу. Параметри послідовності: площина сканування – сагітальна (SAG), FOV – 24 см, матриця зображення – 256x192 або 256x256, товщина скану 4 мм, проміжок між сканами – 0,4 мм.

3. T2 FLAIR послідовність у похилій коронарній площині (COR). Параметри послідовності: гіпокаммальна орієнтація сканів, FOV – 20-25 см, матриця – 256x256, товщина скану 3 мм, без проміжок між сканами. FOV обирається в залежності від розміру ймовірних патологічних змін.

4. 3D некогерентна GRE T1 послідовність із застосуванням підготовчого імпульсу (SPGR IR prep, або MP-RAGE) високої розподільної здатності в похилій коронарній площині. Параметри послідовності: гіпокаммальна орієнтація сканів, FOV – 20-25,6 см, матриця зображення – 256x256, товщина скану 1-1,5 мм, без проміжок між сканами.

5. IR-FSE T2 або STIR послідовності високої розподільної здатності в похилій коронарній площині. Параметри послідовності: гіпокаммальна орієнтація сканів, FOV – 16 см, матриця зображення – 256x480, товщина скану 3 мм, без проміжок між сканами. Висока розподільна здатність досягається розміром вокселів 0,3-0,4 мм².

6. GRE T2* (когерентне градієнтне ехо) послідовність або SWI (зображення, зважені за магнітною сприйнятливістю) в аксіальній або коронарній площині. Параметри послідовності: площина сканування – аксіальна або коронарна (бажано використовувати гіпокаммальну орієнтацію сканів), FOV – 25 см, матриця зображення – 256x256, товщина скану 3-5 мм, без проміжок між сканами.

7. Дифузійно-зважені зображення (ДЗЗ) та зображення вимірювального коефіцієнта дифузії в аксіальній площині. Параметри послідовності: на розсуд лікаря МРТ.

МРТ головного мозку за протоколом «Епілепсія» дозволяє додатково діагностувати 14,1% патологічних змін головного мозку, що викликають епілептичні напади.

2.4. Методи біохімічних досліджень у хворих на епілепсію

Гормональний статус обстежуваних вивчали шляхом визначення в сироватці крові рівня статевих гормонів – тестостерону, прогестерону, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Для проведення біохімічних досліджень у хворих на епілепсію вранці (7⁰⁰-8⁰⁰) проводили забор крові з кубітальної вени. Отриманий матеріал розділяли на порції в окремі пробірки і проводили їх обробку у відповідності з конкретною методикою визначення біохімічних показників. Для отримання сироватки пробірки з кров'ю залишали при кімнатній температурі на 1-1,5 години, а потім центрифугували 15 хвилин при 3000 об/хв при кімнатній температурі. Зразки крові для отримання плазми наливали в гепаринізовані пробірки (або оброблені ЕДТА) і центрифугували відразу після забору крові та її охолодження на «льодяній бані» при 3000 об/хв. При необхідності зразки крові зберігали в низькотемпературній морозильній камері при -35° – 37°C не більше 5-7 діб. Гормональні показники хворих на епілепсію чоловіків молодого віку зіставляли з даними, що були отримані у групі контролю.

2.4.1. Визначення концентрації естрадіолу в сироватці крові

Визначення естрадіолу ґрунтується на використанні конкурентного імуноферментного аналізу. Концентрацію естрадіолу в досліджуваних зразках визначають за калібрувальним графіком залежності оптичної щільності (ОЩ) від вмісту естрадіолу в калібрувальних пробах.

Референтний інтервал у чоловіків склав 0,029-0,3 нмоль/л (Додаток А) [Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації естрадіолу у сироватці крові. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ, 2019].

2.4.2. Визначення концентрації пролактину в сироватці крові

Метод визначення концентрації пролактину на одностадійному «сендвіч»-варіанті твердофазного імуноферментного аналізу із використанням моноклональних антитіл до пролактину.

Референтний інтервал склав 57-600 мМО/л (Додаток Б) [Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації пролактину у сироватці крові. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ, 2014].

2.4.3. Визначення концентрації тестостерону в сироватці крові

Метод визначення заснований на одностадійному твердофазному конкурентному імуноферментному аналізі із використанням моноклональних антитіл до тестостерону.

Референтний інтервал для чоловіків склав 4,5 – 35,4 нмоль/л (Додаток В) [Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації тестостерону у сироватці крові. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ, 2014].

2.4.4. Визначення концентрації прогестерону в сироватці крові

Рівень прогестерону в сироватці крові у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку визначається методом одностадійного твердофазного конкурентного конкурентного імуноферментного аналізу із застосуванням поліклональних антитіл.

Референтний інтервал для чоловіків: 0,5 – 6,0 нмоль/л (Додаток Г) [Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації прогестерону у сироватці крові. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ, 2016].

2.5. Методи нейропсихологічного дослідження у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку

Перебіг епілепсії супроводжується розвитком когнітивних і афективних порушень, що негативно відбивається на соціальній адаптації хворих, а це з часом призводить до зниження якості життя. Її можна визначити за допомогою опитувальника SF-36 Health Status Survey.

SF-36 Health Status Survey – це неспецифічний опитувальник для оцінки якості життя пацієнта, широко використовуваний при проведенні досліджень якості життя в країнах Європи і в США. Опитувальник відображає загальне благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливають стан здоров'я. Опитувальник складається з 11 розділів, результати представляються у вигляді оцінок в балах по 8 шкалах, складених таким чином, що більш висока оцінка (від 0 до 100) вказує на кращу якість життя.

Формула обчислення значень = (реальне значення показника - мінімально можливе значення показника): (можливий діапазон значень)*100.

I. Фізичний компонент здоров'я (Physical health - PH).

1) Physical Functioning (PF) - фізичне функціонування, що відбиває ступінь, в якій здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги і т.п.).

2) Role-Physical (RP) - вплив фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання буденної діяльності).

3) Bodily Pain (BP) - інтенсивність болю та його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом.

4) General Health (GH) - загальний стан здоров'я - оцінка хворим свого стану здоров'я в даний момент і перспектив лікування.

II. Психічний компонент здоров'я (Mental Health - MH).

5) Vitality (VT) – життєздатність (має на увазі відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим).

6) Social Functioning (SF) – соціальне функціонування, визначається ступенем, в якій фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування).

7) Role-Emotional (RE) - вплив емоційного стану на рольове функціонування, передбачає оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання і т.д.).

8) Mental Health (MH) - самооцінка психічного здоров'я, характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій).

Інтерпретація результатів тестування заснована на показниках, виражених у відсотках:

- 0% - 20% низький показник якості життя;
- 21% - 40% знижений показник якості життя;
- 41% - 60% середній показник якості життя;
- 61% - 80% підвищений показник якості життя;
- 81% - 100% високий показник якості життя.

Крім того для визначення стану здоров'я та якості життя використовувався опитувальник EQ-5D-5L. Даний опитувальник призначений для вивчення якості життя пацієнтів і здорових людей. Опросник оцінює статус здоров'я на підставі 5 компонентів, пов'язаних з наступними аспектами життя: рухливість, самообслуговування, активність у повсякденному житті, біль або дискомфорт, неспокій або депресія.

EQ-5D-5L – описова система, пов'язана зі здоров'ям і складається з п'яти розмірностей (мобільність, догляд за собою, звичайна діяльність, біль/дискомфорт, тривога/депресія), кожен з яких може приймати одне з п'яти

відповідей (п'ять ступенів тяжкості - ніяких проблем, невеликі проблеми, помірні проблеми, серйозні проблеми, екстремальні проблеми) в тому чи іншому EQ-5D вимірювання. EQ-VAS (EQ Visual Analogue Scale) як і раніше є невід'ємною частиною EQ-5D-5L, але адаптований для того, щоб зробити його більш зручним для користувача. EQ-VAS - візуальна аналогова шкала (аналог термометра) для реєстрації індивідуального рейтингу свого поточного стану, пов'язаного зі здоров'ям.

Також одним з методів даного дослідження було анкетування пацієнтів за шкалою серйозності суїцидальних намірів Колумбійського Університету (C-SSRS). **Колумбійська шкала тяжкості суїцидальних намірів** (англ. Columbia Suicide Severity Rating Scale, скор. C-SSRS) - клінічна шкала, що застосовується для оцінки тяжкості суїциду і суїцидального ризику.

Шкала складається з чотирьох модулів:

- суїцидальні ідеї,
- інтенсивність суїцидальних ідей,
- суїцидальна поведінка,
- реальна / потенційна небезпека суїцидальних спроб.

Модуль «суїцидальні думки» складається з 5 пунктів з градацією від більш легкого (1-й пункт - бажання померти) до найважчого (5-й - актуальні суїцидальні ідеї з конкретним планом і намірами). Кожен пункт вимагає позитивної або негативної відповіді, причому відповідь дається двічі - на період оцінки і також на наявність даного симптому коли-небудь в минулому.

Модуль «інтенсивність суїцидальних ідей» заповнюється при наявності позитивних відповідей в розділі суїцидальні ідеї. На кожну відповідь «так» в першому модулі заповнюється окремий бланк другого модуля. Інтенсивність суїцидальних ідей оцінюється по сумації бали показників частоти, тривалості, контрольованості суїцидальних ідей, а також наявності стримуючих факторів і підстав для суїцидальних ідей. Кожен пункт оцінюється за 5-бальною шкалою, де 5 вважається максимальної виразністю ознаки. Для кожного бала наведені

чіткі критерії оцінки. Оцінка проводиться також за двома тимчасових інтервалах, причому оцінюються ті періоди, коли показники інтенсивності були найбільш високі.

Третій модуль присвячений кваліфікації суїцидальної поведінки. Він складається з 6 пунктів: справжня спроба самогубства, перервана спроба самогубства, зупинена спроба самогубства, підготовчі дії або поведінку, суїцидальну поведінку під час періоду спостереження і здійснена спроба самогубства. На кожен пункт також дається окреме деталізоване визначення з клінічними прикладами і поясненнями. Як і в першому модулі, кожен пункт ми оцінюємо двічі - на період оцінки і на наявність даного прояви будь-коли в минулому.

I, нарешті, останній модуль заповнюється тільки при наявності справжніх суїцидальних спроб. Він складається всього з двох пунктів: «реальна небезпека / збиток здоров'ю» і «потенційна небезпека». Оцінка проводиться трикратно: для самої недавньої спроби, для найважчої спроби і найпершою суїцидальною спроби. Пункт «потенційна небезпека» заповнюється лише в разі, якщо пункт «реальна небезпека» оцінено в 0 балів (фізичних ушкоджень немає або вони дуже незначні /наприклад: неглибокі подряпини/). Пункт «реальна небезпека» оцінюється в залежності від тяжкості від 0 до 5, а «потенційна небезпека» від 0 до 2. Також для кожного бала наведено критерії оцінки. Безсумнівно, зручним є те, що структуроване інтерв'ю для даної шкали інкорпороване в саму шкалу (рекомендовані питання, які повинні бути задані пацієнту, вставлені в кожен пункт).

Інтерпретація результатів. Оцінка в тяжкості суїцидальних ідей в «3» бали і вище свідчить про серйозний ризик суїциду. Оцінка в «5» балів, а також будь-які виявлені суїцидальні дії означають наявність вкрай високого ризику і абсолютної необхідності ургентних терапевтичних заходів і госпіталізації. Розділ «інтенсивність суїцидальних ідей» дозволяє більш точно оцінити тяжкість стану, а також спрогнозувати його динаміку. Дуже важливі пункти, що

відображають здатність контролю, наявність стримуючих факторів і підстав для здійснення суїциду.

У дослідженні використовувалась **шкала Гамільтона** для оцінки депресії **HADRS**. Дана HADRS-шкала являє собою одну з найбільш поширених і загальноприйнятих методик клінічної діагностики депресії і оцінки динаміки стану хворого. Вона дозволяє здійснювати кількісну оцінку динаміки депресивних проявів. Стандартні пункти, що становлять депресивний симптомокомплекс в HADRS: настрій, провина, суїцидальні наміри, раннє, середнє та пізнє безсоння, працездатність, загальмованість, ажитація, психічна тривога, соматична тривога, шлунково-кишкові симптоми, загальносоматичні симптоми, генітальні симптоми, іпохондрія, втрата ваги, критика до хвороби.

Шкала має 21 пункт. Наявність і тяжкість депресії визначається за першими 17 пунктам. За кожен відповідь дається від 0 до 5 балів, за сумою набраних даних проводиться інтерпретація результатів. Сумарний бал перших 17-ти пунктів:

- 0-7 – норма
- 8-13 - легкий депресивний розлад
- 14-18 - депресивний розлад середнього ступеня тяжкості
- 19-22 - депресивний розлад важкого ступеня
- більше 23 - депресивний розлад вкрай важкого ступеня тяжкості.

Розвиток сексопатології в Україні, який заснован на уявленні про сексуальну функцію як систему, що має певні зв'язки між функціями різних систем — нервової, судинної, м'язової, ендокринної, взаємодія яких забезпечується психічною функцією. Для отримання об'єктивних даних, при обстеженні чоловіка на сексологічному прийомі використовують два інструменти, що дозволяють оцінити як нинішній стан пацієнта, так і дані анамнезу, що стосуються загального, статевого, психосексуального розвитку і окремих сторін його статевого життя.

Сексуальна формула чоловіча (СФЧ) – спеціальний запитальник, який застосовується в сексологічній практиці для попередньої оцінки стану

статевої сфери чоловіки. Запитальник складається з 10 розділів (позначені римськими цифрами), в кожному з розділів відповіді пацієнта позначаються цифрами від 0 до 4. Пацієнту до початку обстеження пропонується заповнити опитувальник, підкресливши в кожному розділі те твердження, яке найбільшою мірою відповідає його стану на момент звернення до лікаря. Використання анкети СФЧ дозволяє сексологу отримати важливу попередню інформацію про статеву функцію чоловіка.

Міжнародний індекс еректильної функції (МІЕФ, ІЕФ) – шкала, яка дозволяє оцінити сексуальну функцію чоловіка, пов'язану зі здатністю досягати та підтримувати ерекцію, достатню для здійснення задовільного статевого акту. Ця шкала є одним з діагностичних інструментів, які дозволяють дізнатися: чи не страждає даний чоловік на еректильну дисфункцію і якщо страждає, то якою мірою. Результати заповнення анкети шкали МІЕФ можуть бути повноцінно інтерпретовані тільки на прийомі лікаря, який перш ніж давати якісь оцінки докладно вивчить скарги та історію захворювання пацієнта, огляне його, проведе інші аналізи та дослідження, спрямовані на виявлення причин ЕД.

МІЕФ визнаний «золотим стандартом» при оцінці еректильної функції у випробуваннях ліків та клінічних дослідженнях. Це затверджений ВООЗ документ, він поділяється на 5 основних складових:

1. Еректильна функція (питання 1, 2, 3, 4, 5, 15).
2. Функція оргазму (питання 9, 10).
3. Сексуальне бажання (питання 11,12).
4. Задоволення статевим актом (питання 6, 7, 8).
5. Загальна сексуальна задоволеність (питання 13, 14).

Опитувальник МІЕФ містить такі питання, наприклад, як порушення ерекції позначалися на сексуальному житті протягом останніх чотирьох тижнів.

2.6. Статистична обробка даних

Статистична обробка показників здійснювалася за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA 10.0 та Microsoft Excel XP.

Для порівняння кількісних показників між групами використовувався непараметричний критерій Манна-Уїтні. Відмінності вважалися достовірними, якщо ймовірність (p) була менше 0,05.

U-критерій Манна-Уїтні – це непараметричний статистичний критерій, що використовується для порівняння вираженості показників у двох незв'язних вибірках.

Непараметричні критерії дають змогу розв'язати деякі важливі завдання, пов'язані з виявленням відмінностей досліджуваної ознаки, з оцінкою зсуву значень досліджуваної ознаки, виявленням відмінностей у розподілах.

U-критерій Манна-Уїтні обчислюється за формулою:

$$U = n_x * n_y + \frac{n*(n+1)}{2} - T,$$

де n_x і n_y - обсяги вибірок; n - обсяг вибірки, що має більшу рангову суму; T - більша сума рангів із вибірок X і Y .

Цей метод визначає, чи достатньо малою є зона значень, що перехрещуються, між двома рядами (ранжованим рядом значень параметра в першій вибірці і таким самим у другій вибірці). Чим менше значення критерію, тим ймовірніше, що відмінності між значеннями параметра у вибірках достовірні.

Також при статистичній обробці даних використовувалися критерій Краскела-Уолліса та медіанний тест.

Критерій Краскела-Уолліса (H-критерій) – це непараметричний критерій, який призначений для перевірки рівності медіан кількох вибірок. Даний критерій є багатовимірним узагальненням критерію Манна-Уїтні.

Критерій Краскела-Уолліса є гідним і надійним аналогом однофакторної моделі дисперсійного аналізу (ANOVA, Analysis of Variance). Даний критерій призначений для оцінювання відмінностей за ступенем вираженості аналізованої ознаки одночасно між двома, трьома і більше вибірками. Критерій дає змогу встановити, що рівень ознаки змінюється при переході від вибірки до вибірки, але не вказує на напрямок цих змін.

Критерій Краскела-Уолліса обчислюється за формулою:

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^c \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1),$$

де $N = \sum n_i$ – загальна кількість спостережень, R_i – рангова сума i -тої групи, n_i – обсяг i -тої групи.

В основі методики Краскела-Уолліса лежить ранжування.

Критерій Краскела-Уолліса ґрунтується на рангах (а не на вихідних спостереженнях) і припускає, що змінна, яку ми розглядаємо, є безперервною і вимірною щонайменше в порядковій шкалі. Критерій перевіряє гіпотезу: чи мають порівнювані вибірки один і той самий розподіл або ж розподіли з однією і тією ж медіаною.

Сенс Н-критерію полягає в наступному: дослідник може перейти від зібраних емпіричних даних до їхніх значень після ранжування.

Медіанний тест – найефективніший у випадках, якщо шкала вимірювань ознаки має штучні межі, тобто велика кількість об'єктів припадає на крайні значення шкали. Цей тест є «грубою» версією критерію Краскела-Уолліса. За нульової гіпотези (всі вибірки витягнуто з популяцій із рівними медіанами) очікується, що приблизно 50% усіх спостережень у кожній вибірці потрапляють вище (або нижче) загальної медіани. Медіанний тест особливо корисний, коли шкала містить штучні межі, і багато спостережень потрапляють у ту чи іншу крайню точку (опиняються «поза шкалою»).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ЕПІЛЕПСІЇ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ

3.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

На основі проведених клінічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних досліджень всі обстежені хворі були розділені на три групи в залежності від віку дебюту захворювання (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика обстежених осіб

№ групи Ознака	I група	II група	III група	Контрольна група
Загальна кількість осіб	11	13	56	20
Вік чоловіків на момент обстеження	32 [22;36]	27 [20;31]	34,5 [27,5; 40]	29 [25;32]
Вік дебюту епілепсії	6 [4;9]	15 [14;16]	27 [22;37]	-
Тривалість захворювання	23 [16;29]	12 [5;15]	3 [2;6]	-

До складу контрольної групи увійшли особи, які відповідали за статтю та віком досліджуваним групам, не мали актуальної неврологічної та соматичної патології. Вибірка пацієнтів була випадковою. Основними критеріями

виключення хворих із дослідження стали пацієнти віком від 45 років, гостра або хронічна соматична патологія, наявність супутньої неврологічної патології.

За типом епілептичних нападів між групами хворих суттєвих відмінностей не спостерігалось. Для пацієнтів 1-ї групи, як для 2-ї та 3-ї груп було характерне переважання поліморфних нападів. Але зустрічалися й інші типи нападів (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Типи епілептичних нападів у обстежених хворих по групах

Тип епілептичних нападів	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I. Епілептичні напади з фокальним початком						
<i>Зі збереженим усвідомленням</i>						
Моторний початок						
Автоматизми	-	-	-	-	2	2,5
Немоторний початок						
Вегетативні	-	-	1	1,25	-	-
Вегето-сенсорні	1	1,25	-	-	1	1,25
<i>Усвідомлення порушене</i>						
Моторний початок						
Автоматизми	-	-	-	-	1	1,25
Клонічні	-	-	-	-	1	1,25
Тонічні	-	-	-	-	1	1,25

Продовження Табл. 3.2

Немоторний початок						
Вегетативні	-	-	1	1,25	-	-
II. Епілептичні напади з генералізованим початком						
Моторні						
Тоніко-клонічні	2	2,5	4	5	8	10
Клонічні	-	-	-	-	3	3,75
Тонічні	-	-	-	-	1	1,25
Міоклонічні	-	-	-	-	1	1,25
Міоклоніко-атонічні	-	-	-	-	2	2,5
Епілептичні спазми	1	1,25	-	-	-	-
Немоторні (абсанс)						
Атипові	-	-	-	-	1	1,25
Міоклонічні	-	-	-	-	2	2,5
Міоклонія повік	1	1,25	-	-	1	1,25
III. Поліморфні епілептичні напади						
Поліморфні напади	6	7,5	7	8,75	31	38,75

До групи поліморфних нападів були віднесені хворі, які мали напади з порушенням усвідомлення та фокальним початком і переходом у двобічний тоніко-клонічний напад. Наявність поліморфних нападів у пацієнтів є ознакою потяжчання захворювання та несприятливого перебігу.

Одним з критеріїв тяжкості епілепсії та ефективності лікування вважається частота епілептичних нападів (Табл. 3.3). Виокремлюють наступні види епілептичних нападів в залежності від частоти:

- 1) Поодинокі (вкрай рідкі) напади - менше 1 разу на 6 місяців;
- 2) Рідкі напади – менше 1 на місяць;
- 3) Напади середньої частоти – 1-4 рази на місяць, але не частіше ніж один раз на тиждень;
- 4) Часті напади – 5-6 і більше разів на місяць (частіше одного разу на тиждень).

Таблиця 3.3

Частота епілептичних нападів

Частота епілептичних нападів	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Поодинокі	-	-	-	-	2	2,5
Рідкі	-	-	-	-	4	5
Середня частота	3	3,75	5	6,25	13	16,25
Часті	8	10	8	10	37	46,25

При аналізі етіологічних факторів спостерігались деякі відмінності. У першій групі переважала епілепсія невизначеної етіології та інфекційна епілепсія (Рис. 3.1).

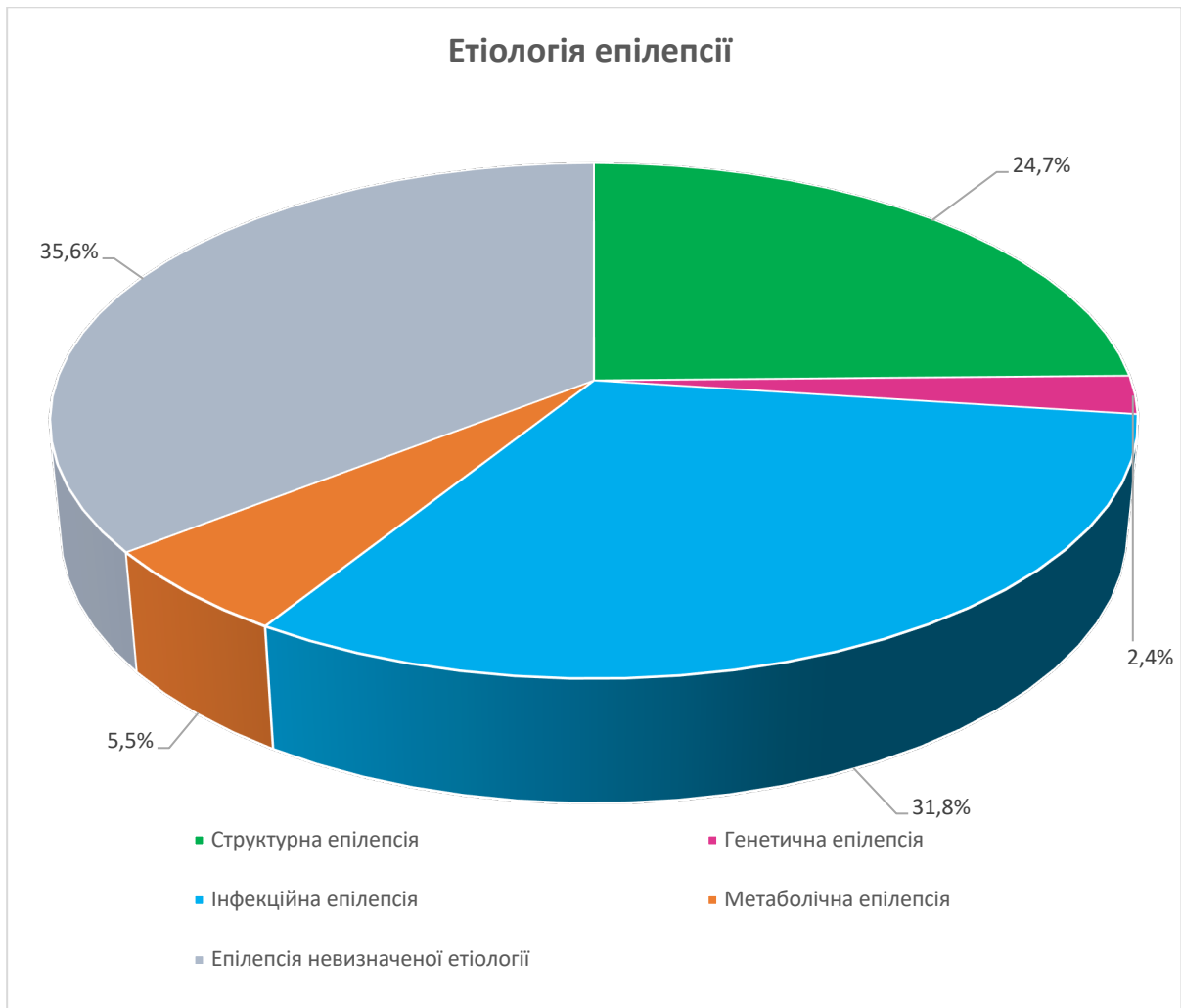


Рис. 3.1. Етіологічні фактори 1 групи

При дослідженні етіологічних чинників у другій групі також переважала епілепсія невизначеної етіології. На відміну від першої групи, серед етіологічних чинників друге місце замість інфекційної зайняла структурна епілепсія (Рис. 3.2).

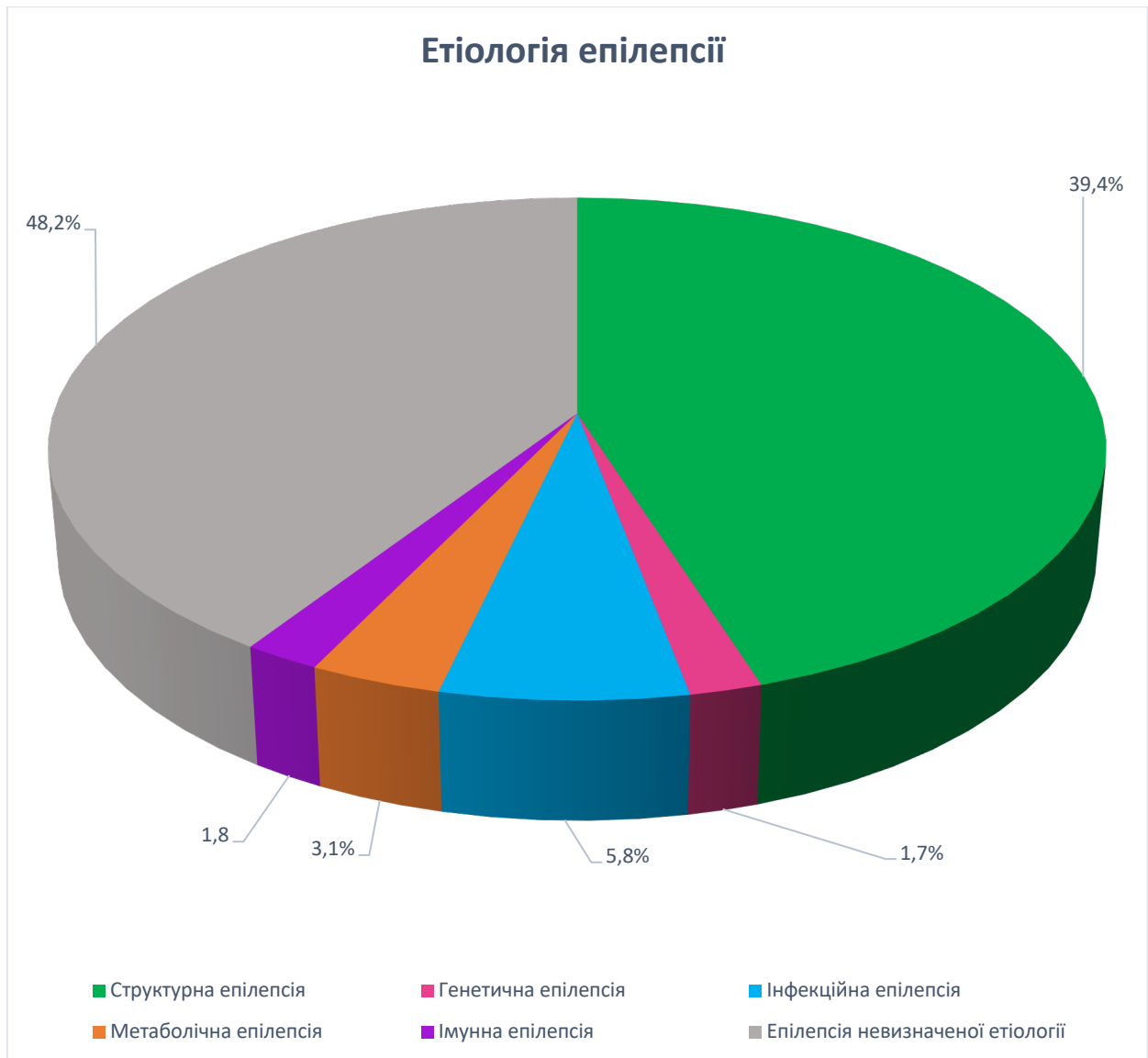


Рис. 3.2. Види епілепсії 2 групи в залежності від етіології

На відміну від попередніх двох груп, у третій групі переважала епілепсія, викликана черепно-мозковою травмою (ЧМТ). Друге місце посіла епілепсія невизначеної етіології (Рис. 3.3).

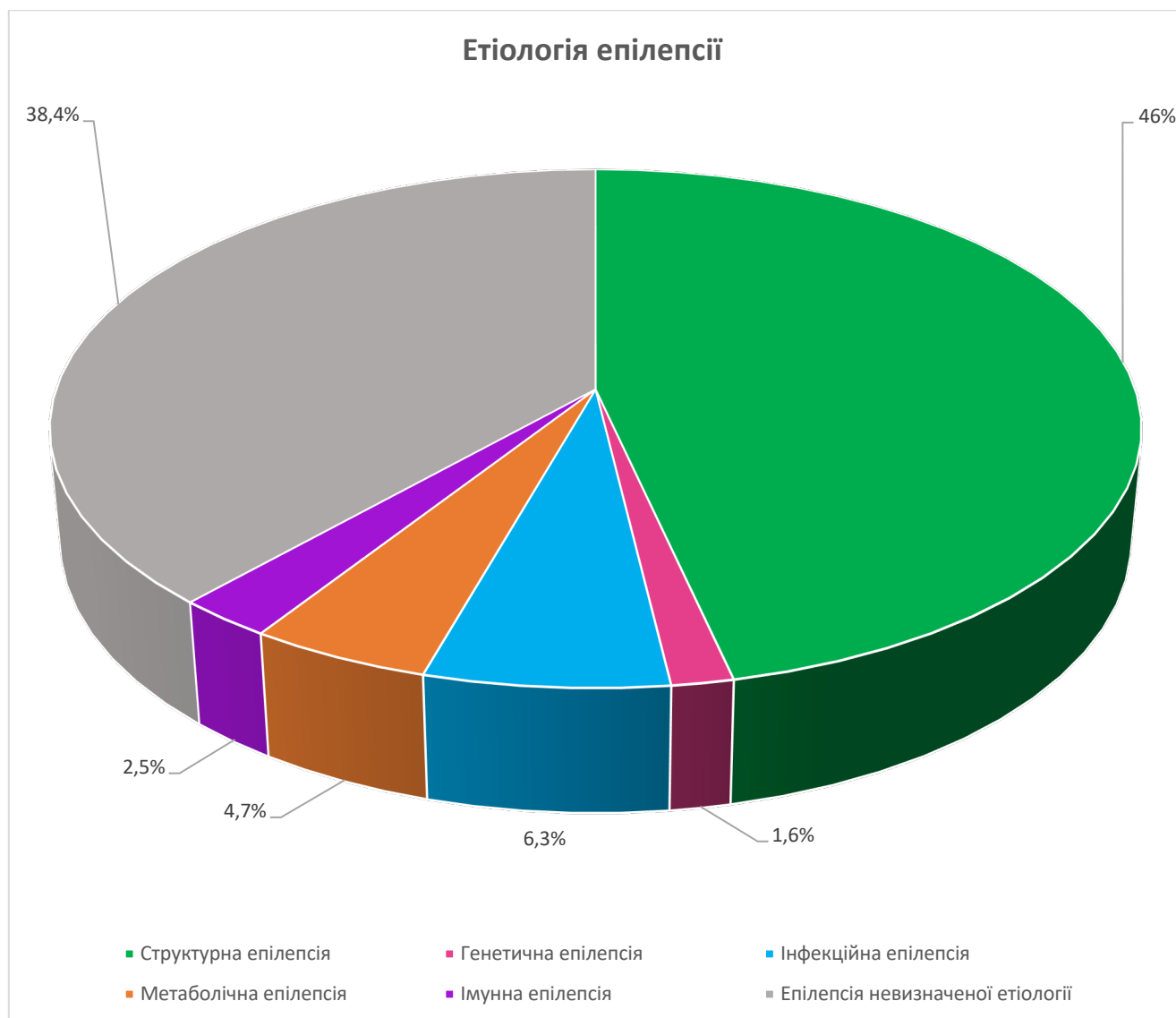


Рис. 3.3. Види епілепсії у представників 3 групи в залежності від етіології

Згідно класифікації епілепсій 2017 року ІЛАЕ другий етап – встановлення форми епілепсії: фокальна, генералізована, комбінована (фокальна та генералізована) і невідома.

За формою епілепсії між групами хворих спостерігались суттєві відмінності. Для пацієнтів першої групи серед усіх перелічених форм було характерне переважання фокальної форми епілепсії, у хворих другої та третьої групи – комбінована (фокальна і генералізована) форма (Табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Форма епілепсії у обстежених осіб чоловічої статі

Форма епілепсії	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Фокальна	8	10	-	-	5	6,25
Генералізована	1	1,25	-	-	10	12,5
Комбінована фокальна і генералізована	2	2,5	8	10	24	30
Невизначена	-	-	5	6,25	15	18,75

В інтеріктальний період пацієнти найбільше скаржилися на: головний біль, головокружіння, запаморочення, дзвін, шум у вухах, шум в голові, диплопія, порушення координації рухів, зниження пам'яті, зниження концентрації уваги, порушення сну, дратівливість, коливання настрою, загальна слабкість (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Скарги чоловіків молодого віку з епілепсією

Скарги	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Головний біль	9	11,25	7	8,75	32	40
Головокружіння	2	2,5	3	3,75	4	5
Колівання рівня АТ	3	3,75	1	1,25	2	2,5
Погіршення апетита	5	6,25	1	1,25	3	3,75

Продовження Табл. 3.5

Скарги	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	Абс.	%	Абс.
Погіршення пам'яті	7	8,75	3	3,75	12	15
Зниження концентрації уваги	3	3,75	1	1,25	9	11,25
Швидка стомлюваність	11	13,75	9	11,25	23	28,75
Вегетативні скарги	3	3,75	1	1,25	5	6,25
Погіршення гостроти зору	3	3,75	2	2,5	7	8,75
«Мерехтіння мушок» перед очима	5	6,25	3	3,75	9	11,25
Коливання настрою	9	11,25	7	8,75	21	26,25
Дратівливість	4	5	8	10	8	10
Напади немотивованої тривожності	3	3,75	1	1,25	5	6,25
Відчуття нестачі повітря	2	2,5	3	3,75	2	2,5
Порушення сну	4	5	8	10	12	15
Загальна слабкість	5	6,25	4	5	9	11,25

На підставі скарг було встановлено, що пацієнтів непокоїли різні типи головного болю. Дифузний головний біль розпираючого характеру, особливо з акцентом у потиличній ділянці, спостерігався у 25 пацієнтів (31,25%). Даний вид головного болю найчастіше супроводжувався хиткістю під час ходьби, дзвоном у вухах, коливанням рівня артеріального тиску.

Наступний вид головного болю, на який скаржилися чоловіки молодого віку (20; 25%) з епілепсією, - епізодичний головний біль давлячого характеру, переважно в лобовій та скроневій областях за рахунок емоційного напруження.

Подальший аналіз скарг 18 (22,5%) пацієнтів дозволив виділити напади мігрені, які супроводжуються аурую (migraine aura-triggered seizures).

На слабкість в кінцівках скаржилися 9 пацієнтів: 5 хворих (55,6%) скаржилися на слабкість в лівих кінцівках, слабкість в правих кінцівках непокоїла 4 пацієнтів (44,4%).

Також чоловіки молодого віку з епілепсією скаржилися на порушення сну. На розлади сну інсомнічного характеру подавали скарги 45% (36) пацієнтів.

На момент дослідження у неврологічному статусі хворих спостерігалися наступні зміни.

Таблиця 3.6

Неврологічна симптоматика хворих на епілепсію чоловіків молодого віку

Неврологічна симптоматика	Група 1		Група 2		Група 3		Загалом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Наявність пірамідної симптоматики	11	13,75	9	11,25	7	8,75	27	33,75
Ознаки помірно вираженого або легкого парезу	-	-	1	1,25	2	2,5	3	3,75
Моторна афазія	-	-	-	-	1	1,25	1	1,25
Обмеження рухів очних яблук	8	10	11	13,75	5	6,25	24	30
Горизонтальний ністагм у крайніх відведеннях	3	3,75	5	6,25	6	7,5	14	17,5
Ослаблення акту конвергенції	16	20	7	8,75	13	16,25	36	45

Продовження Табл. 3.6

Неврологічна симптоматика	Група 1		Група 2		Група 3		Загалом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Девіація язика різного ступеня вираженості	4	5	3	3,75	5	6,25	12	15
Дизартрія	-	-	1	1,25	-	-	1	1,25
Синдром Манна	2	2,5	4	5	8	10	14	17,5
Аксіальні рефлекси	6	7,5	5	6,25	9	11,25	20	25
Дифузне поживлення сухожильних та періостальних рефлексів з кінцівок	7	8,75	6	7,5	7	8,75	20	25
Порушення чутливості	6	7,5	7	8,75	13	16,25	26	32,5
Координаторні порушення в позі Ромберга	9	11,25	11	13,75	14	17,5	34	42,5
Пальце-носова та колінно-п'яткова проби з інтенцією та мимопопаданням	14	17,5	12	15	22	27,5	48	60

Серед вегетативних порушень відзначався: дистальний гіпергідроз – у 22 (27,5%) чоловіків, вазомоторна лабільність – у 5 (6,25%) хворих.

3.2. Нейрофізіологічні характеристики у чоловіків молодого віку з епілепсією

Одним із найбільш інформативних методів вивчення мозку людини з позицій його цілісної системної діяльності є метод електроенцефалографії. Цей метод заснований на реєстрації сумарної електричної активності нейронів головного мозку, що відводиться з поверхні шкіри голови.

Результати ЕЕГ-обстеження молодих чоловіків, хворих на епілепсію – повільнохвильова та епілептиформна активність, наявність специфічних та патологічних феноменів по групах представлені в таблиці 3.7. При міжгруповому порівнянні використовувалися ККУ, КМУ, а також медіанний тест.

Таблиця 3.7

Міжнародна класифікація порушень ЕЕГ (Н. Lüders, S. Noachtar, 2000)

ЕЕГ-патерни	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1.0 Повільна активність						
1.1 Уповільнення фонові активності	4	5	5	6,25	12	15
1.2 Періодичне уповільнення	3	3,75	-	-	4	5
1.3 Пролонговане уповільнення	-	-	2	2,5	5	6,25

Продовження Табл. 3.7

ЕЕГ-патерни	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2.0 Епілептиформні патерни						
2.1 Спайки	3	3,75	7	8,75	14	17,5
2.2 Гострі хвилі	7	8,75	9	11,25	23	28,75
2.3 Комплекси «гостра-повільна хвиля»	4	5	7	8,75	17	21,25
2.4 Спайк-хвильові комплекси	3	3,75	6	7,5	12	15
2.5 Спайк-хвильові комплекси 3-Гц	1	1,25	-	-	4	4
2.6 Поліспайки	1	1,25	2	2,5	5	6,25
2.7 Фотопароксизмальна відповідь	4	5	6	7,5	26	32,5
2.8 ЕЕГ патерн нападу	-	-	1	1,25	2	2,5
3.0 Спеціальні патерни						
3.1 Надлишкова швидка активність (excessive fast activity)	-	-	-	-	4	5
3.2 Асиметрія	-	-	-	-	1	1,25
3.3. Періодичні латералізовані епілептиформні розряди (PLEDs)	2	2,5	5	6,25	8	10
3.4 Патерн «розряд-пригнічення»	-	-	1	1,25	2	2,5
4.0 Патерни коми	-	-	-	-	-	-
5.0 Нормальні варіанти та неспецифічні патерни ЕЕГ						
5.1 Повільна активність під час гіпервентиляції FIRDA	4	5	7	8,75	24	30

Продовження Табл. 3.7

ЕЕГ-патерни	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
5.2 Варіант повільного фонового альфа-ритму	1	1,25	2	2,5	8	10
5.3 Субклінічні епілептиформні ритмічні розряди у дорослих SREDA	3	3,75	5	6,25	20	25
5.4 Засвоєння ритму фотостимуляції	1	1,25	3	3,75	7	8,75
5.5 Гіпервентиляційна гіперсинхронія	-	-	4	5	10	12,5
5.6. Зорові рухи	-	-	1	1,25	1	1,25
5.7. Рухові артефакти	3	3,75	2	2,5	4	5

Аналіз даних Таблиці 3.7 продемонстрував, що епілептиформні патерни, спеціальні та неспецифічні патерни ЕЕГ переважають у хворих 3 групи (КМУ, $p=0,01$).

У пацієнтів на ЕЕГ відмічалось домінування α -ритму частотою 8-12 Гц ($Me=10,5$ Гц), де у 9 (11,25%) обстежених 1 групи домінуючим був зареєстрований α -ритм, серед пацієнтів 2 групи – у 11 осіб (13,75%) та 3 групи – у 30 обстежених (37,5%). Субдомінування β -ритму було зафіксовано у 8 обстежених (10%) 1 групи та у 18 пацієнтів (22,5%) 3 групи (ККУ, КМУ, $p<0,05$). Субдомінування δ -ритму та θ -ритму спостерігалось у 9 хворих (13,75%) 2 групи та 12 обстежених (15%) 3 групи (ККУ, КМУ, $p<0,05$). У двох пацієнтів 1 групи в якості домінуючого ритму було зафіксовано δ -ритм з частотою 3,5 [1,5;4] Гц, де у першого обстеженого субдомінував α -ритм, а у іншого - θ -ритм. Серед обстежених другої групи у 2 осіб домінувала змішана ритміка. У 22 (27,5%) пацієнтів 3 групи в якості домінуючого ритму були зафіксовані β -, δ - та θ -ритм. Домінування β -ритму з частотою 17,30 [13;40] Гц та переважною локалізацією в

лобних та центральних ділянках розцінювалося як вплив ПЕП бензодеазепінового ряду або барбітуратів (4 хворих, 5%). У одного пацієнта 3 групи θ -ритм визначався домінуючим, якому субдомінував α -ритм (Рис. 3.4).

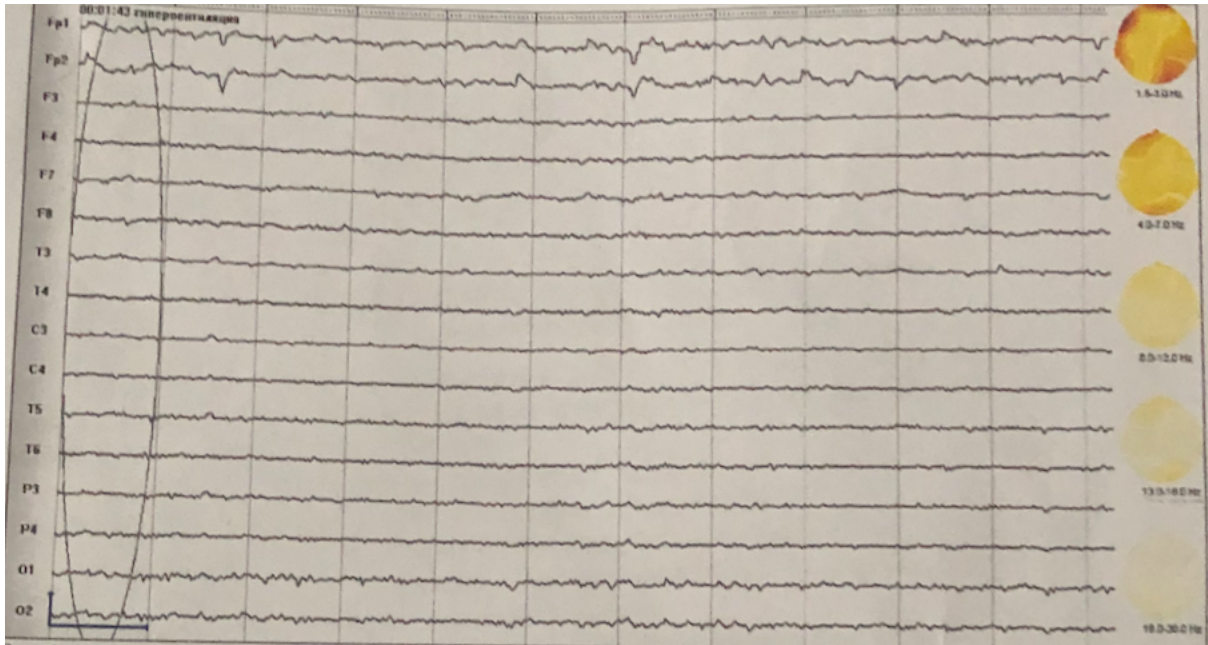


Рис. 3.4. ЕЕГ пацієнта С., 23 р. Пацієнт у стані бадьорості. Очі заплющені. Гіпервентиляція (2 хвилини). Помірні дифузні зміни ЕЕГ з фокусом патологічної активності у вигляді низькоамплітудних (до 3,9 мкВ) тета-хвиль у правому лобовому полюсному відведенні, у цих же відведеннях реєструється епілептиформна активність. Калібрувальний сигнал – 100 мкВ.

Також серед чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, відмічено уповільнення домінуючого α -ритму (менше 8,50 Гц). Причиною уповільнення основного ритму у чоловіків з епілепсією була наявність серцево-судинних захворювань (11,25%), що більш притамане для пацієнтів 2 групи. Уповільнення домінуючого ритму у молодих чоловіків з епілепсією виникало внаслідок прийому ПЕП, особливо препаратів вальпроєвої кислоти, що характерно для пацієнтів усіх трьох груп (14 пацієнтів; 17,5%).

Для 22,5% пацієнтів була характерна відсутність регулярної домінуючої активності і наявність поліморфної активності, порушення нормальної

організації ЕЕГ, наявність дифузних патологічних коливань, що може свідчити про дифузне пошкодження головного мозку та співпадає з даними В. J. Fisch [82].

Серед усіх обстежених лише у 14 осіб (17,5%) на ЕЕГ була зареєстрована гіпервентиляційна гіперсинхронія – ритмічні спалахи високоамплітудних повільних коливань у δ - та θ -діапазоні (Рис. 3.5). Описаний вище патерн належить до патернів норми.

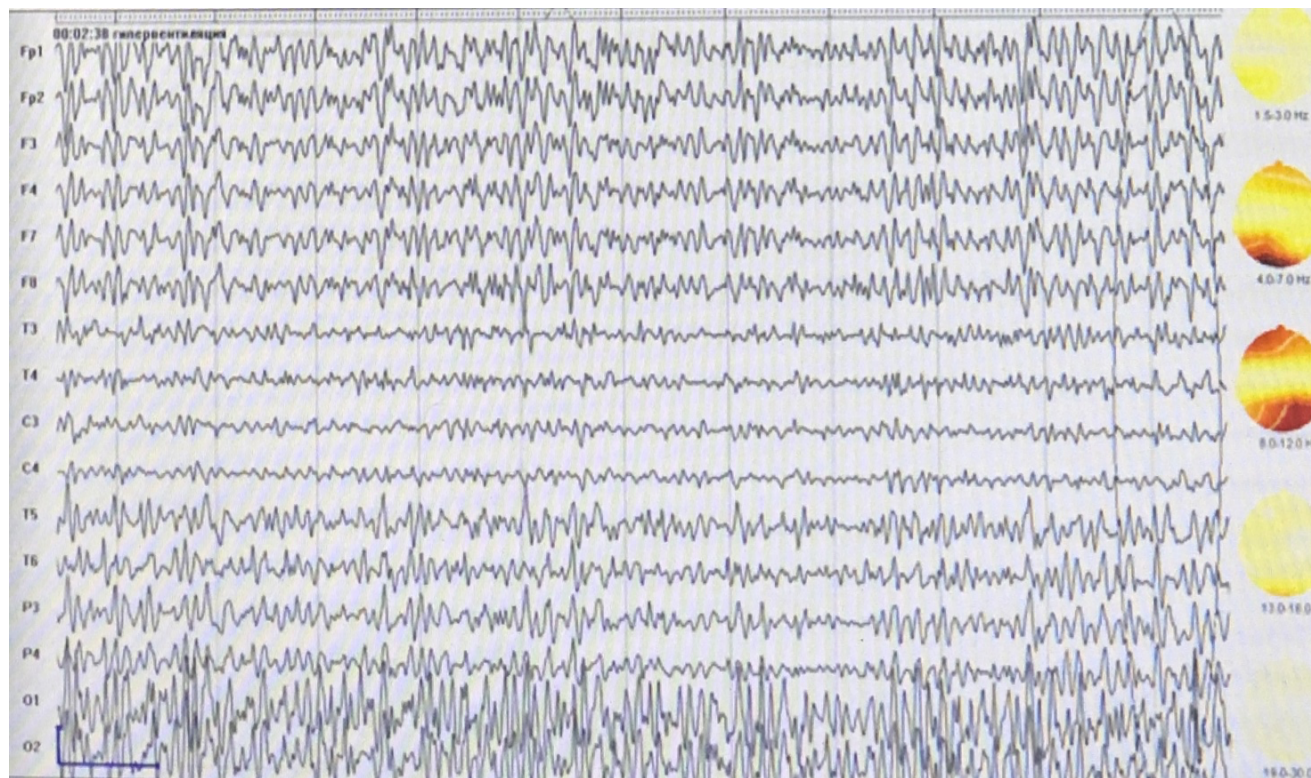


Рис. 3.5. ЕЕГ обстеженого П., 21 рік. Пацієнт у стані бадьорості. Очі заплющені. Реєструються ритмічні спалахи високоамплітудних повільних коливань у δ - та θ -діапазоні – гіпервентиляційна гіперсинхронія у лобно-полюсних та лобних відведеннях. Калібрувальний сигнал – 100 мкВ.

Неспецифічний патерн ЕЕГ SREDA був зафіксований у обстежених, які в анамнезі мали ЧМТ або порушення мозкового кровообігу (1 група – 3 пацієнта (3,75%); 2 група – 5 (6,25%); 3 група – 20 (25%)). Субклінічні ритмічні електроенцефалографічні розряди у дорослих (англ. Subclinical Rhythmic Electroencephalographic Discharges of Adults, SREDA) – ЕЕГ-патерн, який виникає раптово або широко поширюється і може розвиватися від повільнішого

дельта-ритму до швидкого тета-ритму. Він відзначається зазвичай під час неспання і може активізуватися гіпервентиляцією. Даний патерн може мати широке розповсюдження і майже завжди є двосторонньо синхронним та симетричним (Рис. 3.6).



Рис. 3.6. EEG обстеженого Д., 37 р. Пацієнт у стані бадьорості. Очі заплющені. Зареєстровано патерн SREDA у лобно-скронєвих, центральних та потиличних відведеннях. Калібрувальний сигнал – 100 мкВ.

На відміну від багатьох патернів, що не мають певного клінічного значення і нагадують інтериктальні епілептиформні розряди, SREDA – EEG-патерн, що нагадує за своїми характеристиками субклінічний епілептичний напад. Однак клінічні прояви, як суб'єктивні, так і об'єктивні, відсутні.

Згідно міжнародній класифікації порушень EEG (H. Lüders, S. Noachtar, 2000) епілептиформна активність у обстежених хворих була представлена на запису наступними феноменами: гострі хвилі, спайки, комплекси «гостра – повільна

хвиля» (Рис. 3.7) або «спайк-повільна хвиля», поліспайки, спайк-хвильові комплекси 3 Гц, ЕЕГ нападу.

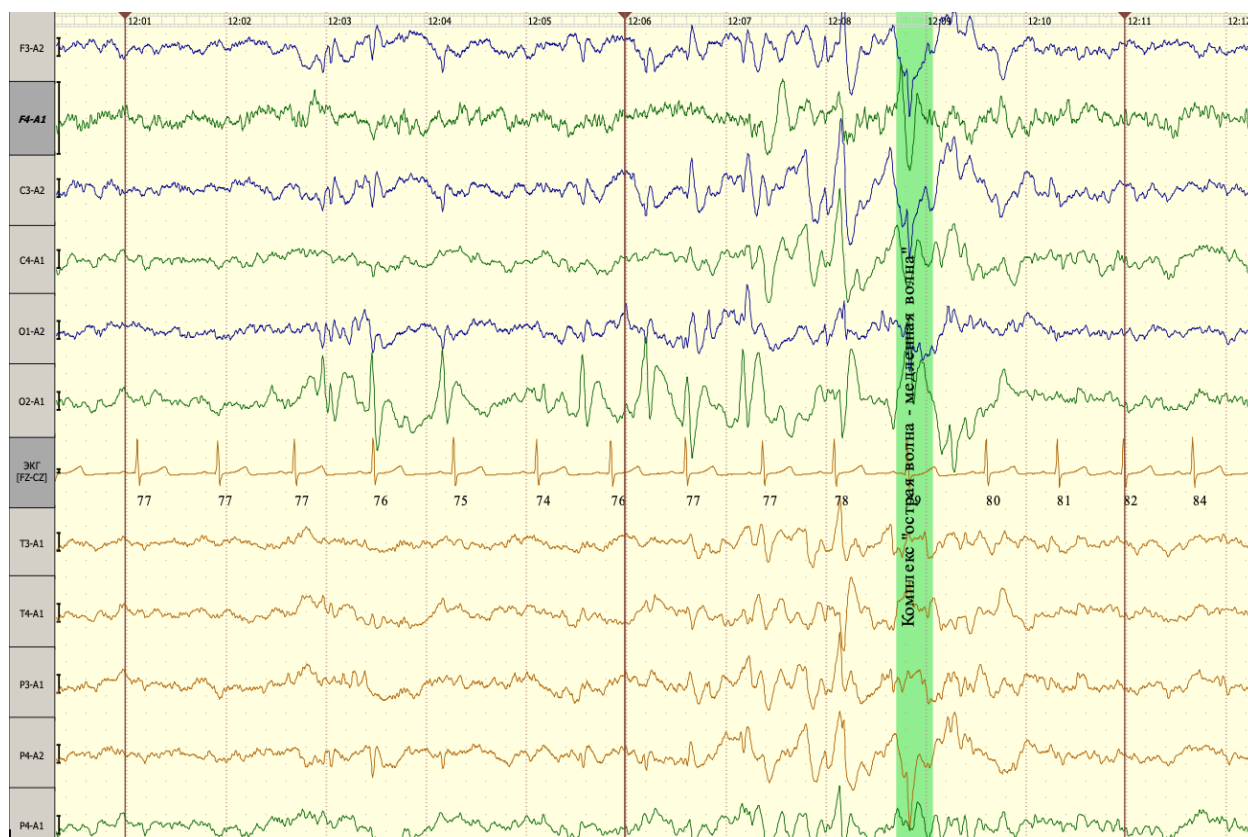


Рис. 3.7. ЕЕГ пацієнта Т., 18 років. Пацієнт у стані бадьорості. Очі заплющені. Реєструється епілептиформна активність у вигляді комплексів «гостра хвиля - повільна хвиля» у правій потиличній ділянці з тенденцією до генералізації, менш виражена в лівій потиличній ділянці

Серед специфічних патернів на ЕЕГ були зареєстровані періодичні латералізовані епілептиформні розряди (PLEDs) (1 група – 2 особи (2,5%); 2 група – 5 хворих (6,25%) та 3 група – 8 пацієнтів (10%)). PLEDs можуть реєструватися як при гострих або підгострих процесах, пов'язаних з ураженням однієї гемісфери, так і бути фізіологічним станом, спровокованим загостренням хронічного захворювання, наприклад передуючи розвитку епілептичного нападу або, рідше, мігрені. Такі періодичні патерни зазвичай транзиторні, у типових випадках зникають протягом кількох тижнів. PLEDs – інтериктальний патерн,

який може перейти в іктальний за високої частоти розрядів та/або за поєднання з ритмічними іктальними розрядами.

Проте у 4 обстежених (5%) на ЕЕГ не було зафіксовано жодних патернів епілептиформної активності. З метою підтвердження або спростування діагнозу G40 було проведено ЕЕГ-відеомоніторинг.

Клінічний приклад 1. (ЕЕГ та ЕЕГ-відеомоніторинг). Пацієнт Д., 31 рік, звернувся до невролога після першого в житті епілептичного нападу. Хворий напад амнезує, скарг на момент огляду не пред'являє.

Із анамнезу життя відомо, що у віці 12 років під час щеплення спостерігався зафіксований напад втрати свідомості (зі слів матері).

У неврологічному статусі на момент обстеження: свідомість ясна. Менінгеальних знаків немає. Очні щілини D=S, обсяг рухів очних яблук повний. Зіниці D=S. Конвергенція ослаблена. Ністагму і диплопії немає. Черепні нерви без патології. Тонус м'язів кінцівок не змінений. Парезів м'язів кінцівок немає. Сухожилльні глибокі та періостальні рефлекси з рук D=S, середньої жвавості; колінні D=S, середньої жвавості; ахіллові D=S, середньої жвавості. Черевні рефлекси D=S, середньої жвавості. Больова чутливість інтактна. При проведенні тесту Ромберга стійкий. Виконання пальценосової, колінно-п'яtkової проб задовільно. Орієнтація в просторі та часі збережена. Критика до свого стану збережена.

Даний пацієнт був направлений на ЕЕГ та МРТ.

ЕЕГ: легкі дифузні зміни ЕЕГ із ознаками дезорганізації ритміки в правих скроневих відведеннях. Ознак пароксизмальної активності не виявлено (Рис. 3.8).

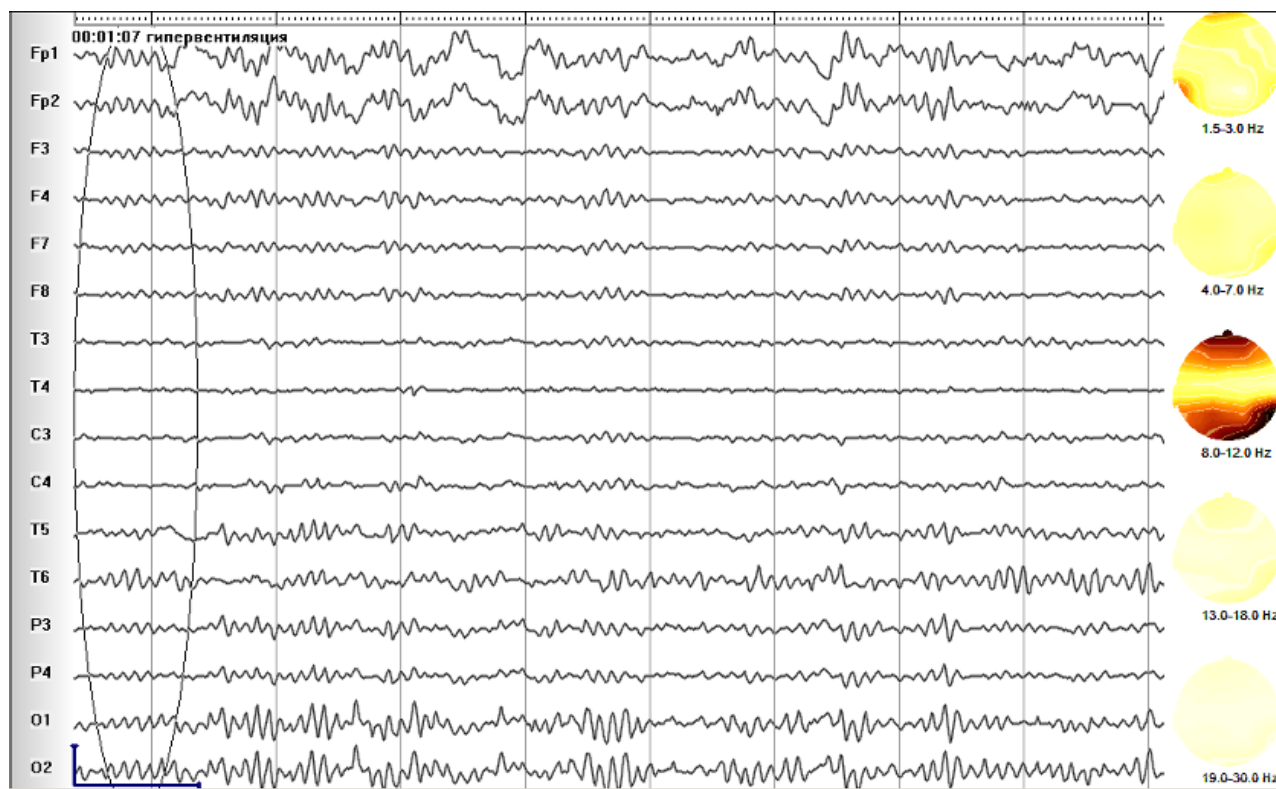


Рис. 3.8. ЕЕГ пацієнта Д., 31 р. Легкі дифузні зміни ЕЕГ із ознаками дезорганізації ритміки в правих скроневих відведеннях. Ознак пароксизмальної активності не виявлено.

МРТ головного мозку (1,5 Тл, за епіпротоколом): Об'ємної патології, вогнищевих змін речовини мозку не виявлено. Гіпокампальні звивини із незміненим об'ємом, нормальними сигнальними характеристиками в FLAIR. Арахноїдальна кіста правої лобної частки (18x13x15 мм). Базальні ганглії, внутрішня капсула, мозолисте тіло та таламус нормальної форми і структури. Стволові структури мозку та мозочок задовільно диференціюються. Міжпівкульна щілина проходить по середній лінії. Шлуночки мозку не розширені, третій та четвертий шлуночки без особливостей. Турецьке сідло та гіпофіз нормальних розмірів та форми. Параселярні структури без особливостей. Облітерація поодиноких осередків соскоподібного відростка зліва. (Рис. 3.9).



Рис. 3.9. МРТ пацієнта Д., 31 р. (Т2-зважене зображення).

МРТ внутрішніх сонних артерій: гемодинамічно значущих патологічних змін кровотоку інтракраніальних артерій не візуалізується.

У пацієнта діагностовано стан після одиничного (можливо спровокованого) генералізованого нападу. Через 1 місяць стався другий напад. Пацієнту Д. було рекомендовано виконати ЕЕГ-відеомоніторинг.

Виконано ЕЕГ-відеомоніторинг. Під час проведення довготривалого ЕЕГ-відеомоніторингу зареєстровані спайки, гострі хвилі та комплекси «спайк-повільна хвиля» у лівих лобних відведеннях (Рис. 3.10). Пароксизмальна активність частіше реєструвалася у вечірній час і під час нічного сну без клінічних проявів.

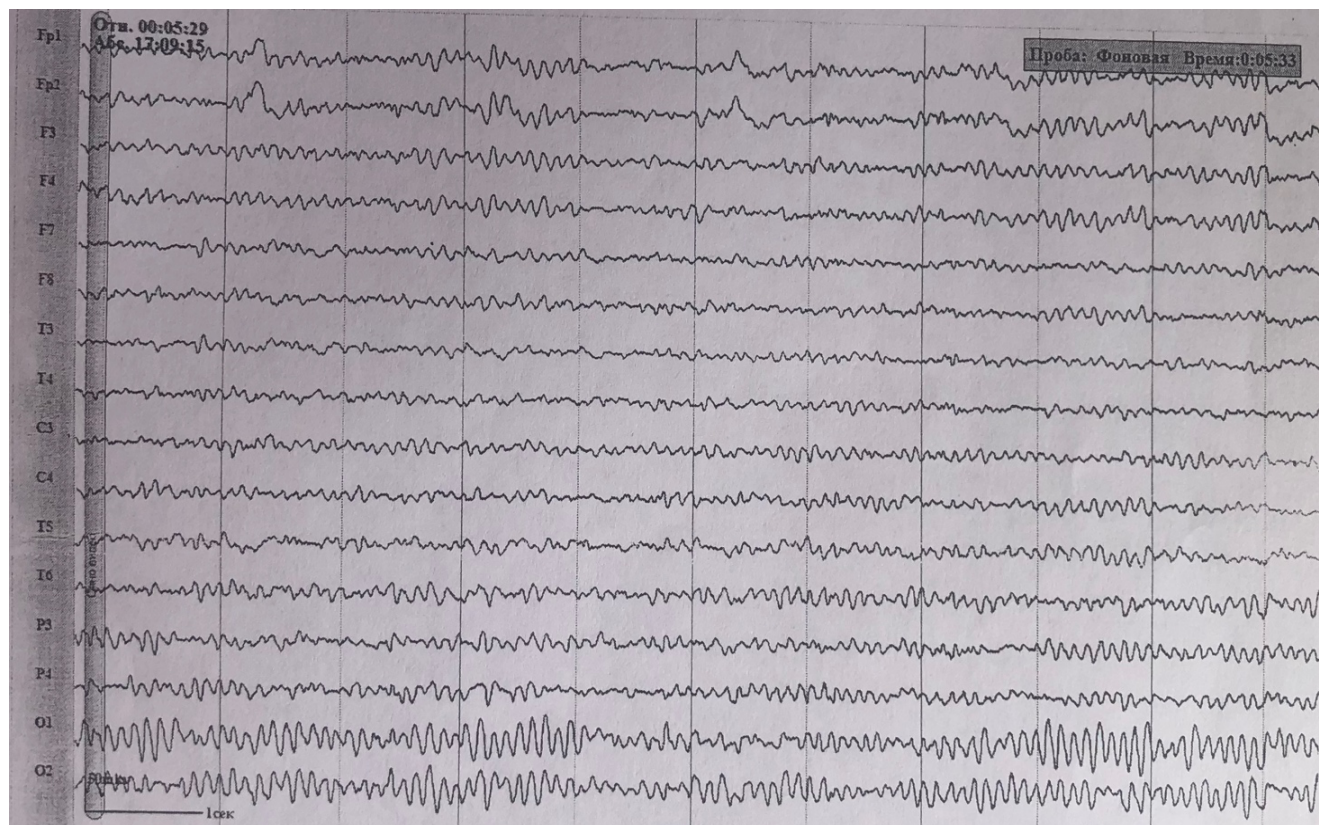


Рис. 3.10. Фрагмент ЕЕГ-відеомоніторингу пацієнта Д., 31 р. Патерн середньовольтної ЕЕГ. Домінує α -ритм із частотою 9,25 Гц. Субдомінує θ -ритм із частотою 6,88 Гц. Зональні відмінності α -ритму виражені достатньо. Дифузні порушення біоелектричної активності головного мозку та локальні зміни не зареєстровані. Зареєстровано епілептиформне вогнище в лівій лобовій ділянці з генералізацією активності.

Даному пацієнту під час перебування в стаціонарі було встановлено діагноз: «Криптогенна епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами» та призначено відповідне лікування ПЕП.

3.3. Нейровізуалізаційні характеристики у чоловіків молодого віку з епілепсією

У ході даного дослідження усім обстеженим хворим, окрім нейрофізіологічних методів, проводились також і нейровізуалізаційні обстеження.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є методом «золотого» стандарту нейровізуалізації при епілепсії. Комп'ютерну томографію (КТ) використовують лише у тих випадках, коли МРТ недоступна або є протипоказання до її проведення (серцевий водій ритму, необхідність анестезіологічних або реанімаційних маніпуляцій з використанням феромагнітних матеріалів тощо).

Усім чоловікам молодого віку з епілепсією було проведено МРТ наявності, характеру та локалізації структурного пошкодження головного мозку, для виключення наявності актуальних органічних захворювань головного мозку.

Аналіз отриманих даних хворих з епілепсією продемонстрував, що структурні пошкодження головного мозку були виявлені у 71,25% (57) випадках. На МРТ в основному виявлялися ознаки неспецифічного ураження головного мозку: гідроцефалія, атрофічні процеси кори головного мозку, кісти в речовині головного мозку та інше (Таблиця 3.8).

У 23 (28,75%) осіб на МРТ даних за вогнищеве ураження, об'ємне утворення головного мозку не виявлено.

При співставленні результатів нейровізуалізаційних досліджень з клінічними та анамнестичними даними можна зробити висновок, що у обстежених пацієнтів наявні структурні зміни речовини головного мозку характерні для перенесених захворювань, що були етіологічними факторами епілепсії.

Таблиця 3.8

Результати МРТ головного мозку у чоловіків молодого віку з епілепсією

Ознаки	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Внутрішня гідроцефалія	7	12,28	5	8,77	15	26,32
1.1. третього шлуночка	3	5,26	3	5,26	8	14,04
1.2. четвертого шлуночка	1	1,75	-	-	2	3,51
1.3. бокових шлуночків	2	3,51	2	3,51	5	8,77

Продовження Табл. 3.8

Ознаки	1-а група		2-а група		3-я група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2. Розширення субарахноїдальних просторів	9	15,79	5	8,77	11	19,3
3. Локальні зміни речовини головного мозку	17	29,82	15	26,32	28	49,12
4. Гіпотрофія кори головного мозку	11	19,3	10	17,54	12	21,05
5. Аномалії розвитку	2	3,51	2	3,51	5	8,77
5.1. ФКД	2	3,51	1	1,75	4	7,02
5.2. Арнольда-Кіарі	-	-	1	1,75	1	1,75
6. Зміни гіпокампів	4	7,02	1	1,75	11	19,3
5.1. склероз	3	5,26	-	-	5	8,77
5.2. асиметрія	1	1,75	-	-	3	5,26
5.3. кіста	-	-	1	1,75	2	3,51
5.4. неповна інверсія гіпокампу	-	-	-	-	1	1,75
6. Варіант будови	3	5,26	1	1,75	6	10,52
6.1. Анізотрикулія	-	-	-	-	1	1,75
6.2. «Порожнє» турецьке сідло	3	5,26	1	1,75	5	8,77

До локальних змін речовини головного мозку відносили наявність кальцифікатів, кіст, судинні ураження, демієлінізацію тощо.

Таким чином, при аналізі таблиці 3.8 гіпотрофічні зміни кори головного мозку спостерігалися у представників усіх трьох груп, проте ураження оболонок найбільше зафіксовано було у молодих чоловіків 1 групи (14,04%). Аномалії розвитку, зокрема фокальна кортикальна дисплазія (ФКД), що є суто

епілептогеною ознакою, були зареєстровані у 4 осіб 3 групи (7,02%), 1 чоловіка 2 групи (1,75%) та 2 хворих 1 першої групи (3,51%). Аномалія Арнольда-Кіарі була зафіксована у одного чоловіка 2 групи та 1 чоловіка 3 групи (1,75%). У 16 обстежених спостерігались різноманітні зміни гіпокампів, що є одним із факторів розвитку епілептичних нападів. До зазначених змін відносили: склероз був зафіксован у 3 осіб 1 групи (5,26%) та 5 чоловіків (8,77%) 3 групи. Асиметрія спостерігалася у 4 (7,02%) чоловіків та кіста – у 3 осіб (5,26%). Особливою знахідкою була неповна інверсія гіпокампу у 1 чоловіка (1,75%) третьої групи.

Клінічний приклад 2. Пацієнт Л., 24 роки, поступає до стаціонару у зв'язку з відновленням епілептичних нападів після ремісії. Хворий напад амнезує, скарг на момент огляду не пред'являє. З анамнезу захворювання відомо, що епілептичні напади почались з 2009 року, внаслідок чого приймав карбамазепін. Спочатку кількість нападів зменшилась, у подальшому нападів не було. У 2019 році знову з'являються епілептичні напади. Також відзначається почастищення генералізованих епілептичних нападів. У зв'язку з чим був госпіталізований в стаціонар.

У неврологічному статусі на момент обстеження очні щілини, зіниці D=S. Рух очних яблук в повному обсязі. Тремор повік. Конвергенція дещо послаблена. Язик по середній лінії, набряклий. Сухожилкові рефлекси з кінцівок D=S, середньої жвавості. Візначається хиткість у позі Ромберга. Пальце-носову та коліно-п'яткову проби виконує з інтенцією. Орієнтація в просторі та часі збережена. Критика до свого стану збережена.

Під час перебування в стаціонарі хворому були призначені наступні обстеження:

Консультація окуліста – гіперметропія лівого ока середнього ступеня. Часткова амбліопія лівого ока.

ЕЕГ – дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку із залученням діенцефальних структур. На фоні та після проведення функціональних проб реєструється епілептиформна активність в скронево-тім'яних відведеннях більше зправа (Рис. 3.11).



Рис. 3.11. ЕЕГ пацієнта Л., 24 р. Хворий у стані бадьорості. Очі заплющені. Гіпервентиляція (2 хвилини). Зареєстрована епілептиформна активність у скронево-тім'яних відведеннях переважно зправа. Калібрувальний сигнал – 100 мкВ.

МРТ (1,5 Т, протокол «Епілесія») – Об'ємної патології, вогнищевих змін речовини мозку не виявлено. Визначається легка асиметрія скроневи́х рогів бокових шлуночків (D>S), з витонченням субкортикальних структур та неоднорідним зниженням МР-сигналу в Т2-ІR від правої гіпокампальної звивини. Базальні ганглії, внутрішня капсула, мозолисте тіло та таламус нормальної форми і структури. Стволові структури мозку та мозочок задовільно диференціюються. Міжполушарна щілина проходить по середній лінії. Шлуночки мозку не розширені, третій та четвертий шлуночки без особливостей. Турецьке сідло та гіпофіз нормальних розмірів та форми. Параселярні структури без особливостей (Рис. 3.12).

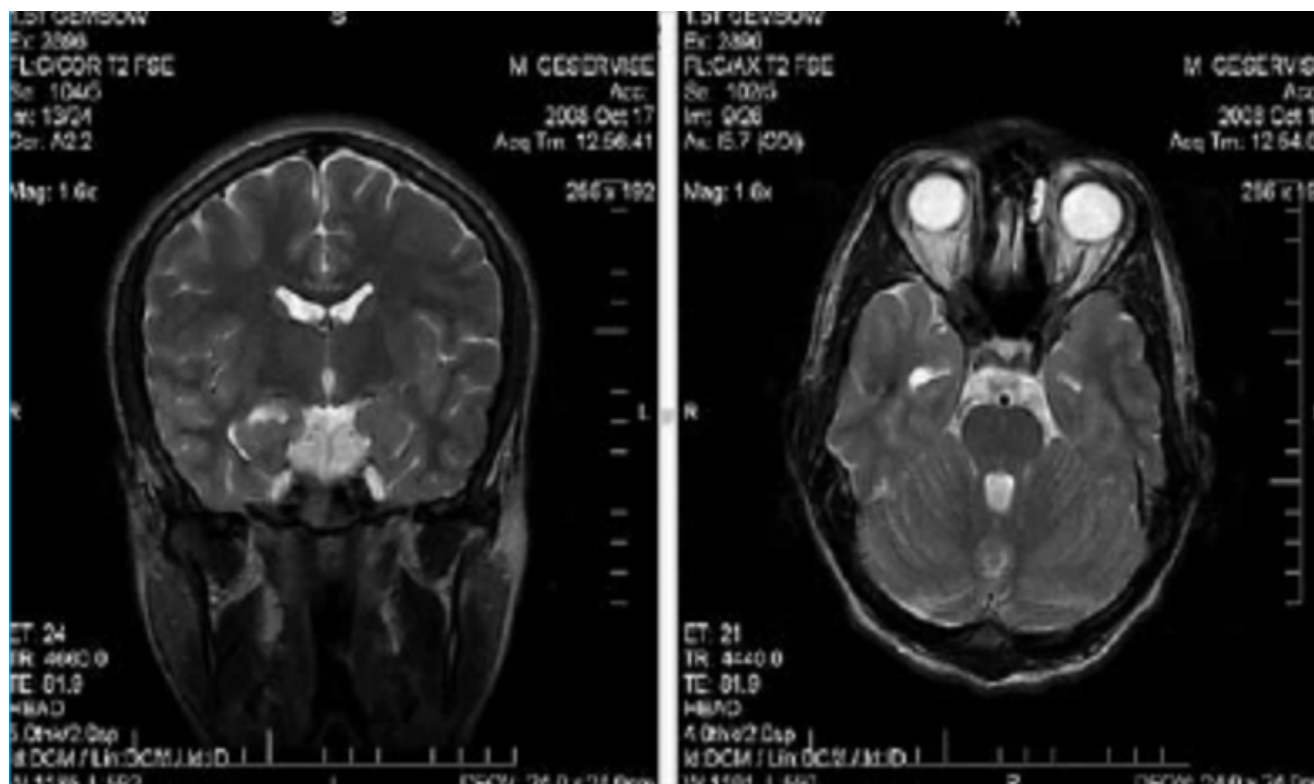


Рис. 3.12. МРТ пацієнта Л., 24 р. МР-ознаки склеротичних змін правого гіпокампу.

Під час перебування у стаціонарі хворому було встановлено наступний діагноз: «Симптоматична епілепсія, яка обумовлена правосторонім мезіальним склерозом із частими вторинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами, лікворно-венозною дістензією, помірним когнітивним зниженням».

Даному пацієнту було назначено лікування: енкорат-хроно, ламотрин, кортексін, манніт, глюконат кальція, глюкоза, аспаркам, магнія сульфат, вітаміни С, В1 та В6, лізіна есцинат, фіз. розтвор, Т-тріомакс.

3.4. Коморбідні непсихотичні порушення у чоловіків молодого віку з епілепсією

Коморбідні порушення при епілепсії являють собою велику гетерогенну групу різних станів, більшу частину з яких становлять психічні розлади (розлад

особистості, деменція, депресія, тривожні розлади, психози). Існує декілька варіантів психічних розладів у хворих на епілепсію:

- психічні розлади та епілепсія не мають причинно-наслідкового взаємозв'язку, єдиного етіопатогенезу, що дає змогу говорити про коморбідність або подвійну діагностику;
- коморбідні психічні розлади є наслідком психогенії, психічної травматизації, пов'язаної зі збільшенням психосоціальних проблем (наприклад стигматизацією, знеціненням, зміною способу життя), пов'язаних із діагностикою епілепсії, появою епілептичних нападів;
- повторювані епілептичні напади безпосередньо підвищують ризик розвитку психічних розладів;
- психічний розлад підвищує вразливість головного мозку до розвитку епілепсії;
- як епілепсії, так і психічні розлади, спричинені спільними проявами аномалій розвитку нейротрансмітерних систем головного мозку, кіркових дисгенезій.

Частіше за все у хворих на епілепсію розвиваються непсихотичні психічні розлади. У даному дослідженні всім пацієнтам було проведено нейропсихіатричне дослідження для виявлення наявності або відсутності непсихотичних психічних розладів. Дані розлади були зафіксовані у 44 хворих з епілепсією усіх трьох груп (55%), що відповідало F 06.3 (органічний афективний розлад у зв'язку з епілепсією); F 06.42 (органічний тривожний розлад у зв'язку з епілепсією); F 06.63 (органічний емоційно-лабільний (астенічний) розлад у зв'язку з епілепсією); F 06.72 (легкий когнітивний розлад у зв'язку з епілепсією); F 07.83 (органічний розлад особистості і поведінки у зв'язку з епілепсією); F 07.85 (органічний розлад особистості і поведінки змішаного генезу).

Аналіз непсихотичних розладів у всіх вивчених у даній роботі хворих на епілепсію (80 осіб) дав змогу виявити наступне.

1. Частіше неспсихотичні психічні розлади відзначалися у пацієнтів із дебютом епілепсії до (1 група – 13 хворих; 16,25%) або під час пубертатного періоду (2 група – 11 пацієнтів; 13,74%) – 24 пацієнти (30%), рідше – у післяпубертатний період (3 група - 20 хворих; 25%) (Таблиця 3.9).

Таблиця 3.9

Характеристики молодих чоловіків з епілепсією з афективними НПР та без НПР на момент обстеження

	1 група	2 група	3 група	Усього
НПР «+»	11 (13,75%)	13 (16,25%)	20 (25%)	44 (55%)
Тривалість персистенції НПР	16[11;18]	18 [16;24]	25 [14;30]	23 [15;28]
НПР «-»	-	-	36 (45%)	36 (45%)

Примітка: НПР «+» - неспсихотичні психічні розлади наявні, НПР «-» - неспсихотичні психічні розлади відсутні.

Вік дебюту афективного порушення у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку склав 13 [9;16] років. Тривалість порушення коливалася у межах 15-28 років із медіанним значенням 23 роки.

2. У 36 пацієнтів (45% від усіх хворих) не було виявлено психічних розладів. Це були пацієнти 3 групи, тобто чоловіки, де дебют епілепсії припав на післяпубертатний період.

Таким чином, можна констатувати, що в групі хворих із дебютом епілепсії до та під час пубертатного періоду на момент обстеження неспсихотичні психічні розлади зустрічалися частіше, ніж у групі з дебютом епілепсії у

післяпубертатному періоді ($\phi = 5,16$; $p < 0,01$). Також виявлено кореляційний зв'язок виникнення розладів афективного спектра з віком початку ($r = -0,16$; $p = 0,04$) і тривалістю захворювання ($r = 0,24$; $p = 0,002$) у загальній групі хворих на епілепсію, а саме: за рахунок раннього початку захворювання та тривалішого його перебігу афективні симптоми зустрічалися частіше.

Аналіз отриманих даних показав, що у пацієнтів усіх трьох груп частіше зустрічалися поліморфні напади, які за частотою були часті або середньої частоти, незалежно від віку дебюту епілепсії. В залежності від етіології у чоловіків з дебютом епілепсії у допубертатний період зустрічалася як епілепсія невизначеної етіології, так і інфекційна. У хворих 2 групи, тобто у чоловіків, яких вік дебюту епілепсії припав на пубертатний період, переважала епілепсія невизначеної етіології та структурна епілепсія. У пацієнтів 3 групи з віком дебюту епілепсії у післяпубертатний період переважала епілепсія, викликана ЧМТ, та епілепсія невизначеної етіології. За формою епілепсії спостерігалися деякі відмінності за групами. У 1 групі переважала фокальна епілепсія, на відміну від 2 та 3 груп, де частіше зустрічалася комбінована форма епілепсії.

Згідно даних, отриманих після проведення ЕЕГ, епілептиформні патерни, спеціальні та неспецифічні патерни ЕЕГ переважали у хворих 3 групи (КМУ, $p = 0,01$).

Аналіз результатів, отриманих після проведення МРТ, продемонстрував, що у обстежених пацієнтів наявні структурні зміни речовини головного мозку характерні для перенесених захворювань, що були етіологічними факторами епілепсії.

Однією із розповсюджених коморбідних патологій, яка зустрічається у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку, є непсихотичні психічні розлади. Вони відзначалися у пацієнтів із дебютом епілепсії до або під час пубертатного періоду, рідше – у післяпубертатний період. Також встановлено кореляційний зв'язок виникнення розладів афективного спектра з віком початку і тривалістю захворювання у загальній групі хворих на епілепсію, а саме: за рахунок раннього початку захворювання та тривалішого його перебігу афективні симптоми

зустрічалися частіше. Тобто, можна прийти до висновку, що розвиток захворювання у період статевого дозрівання є несприятливим фактором не тільки для подальших сексуальних і гормональних порушень, а і значимих психологічних і психічних змін, що в подальшому обтяжують перебіг захворювання і потребують окремої уваги при лікуванні.

РОЗДІЛ 4

ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Нейроендокринні дослідження епілепсії зосереджені на стику неврології, ендокринології, гінекології/андрології та психіатрії в тому, що стосується епілепсії. Існують клінічно важливі взаємодії між гормонами і мозком, так що нейроактивні гормони можуть модулювати збудливість нейронів і виникнення нападів, в той час як епілептиформні розряди можуть порушувати гормональну секрецію і сприяти розвитку репродуктивних розладів. Розуміння цих взаємодій та їх механізмів є важливим для комплексного лікування людей з епілепсією.

Епілептичні порушення можуть стимулювати або пригнічувати гіпоталамус. Це призводить до збільшення або зниження гонадотропін-рилізінг гормону (ГТРГ), який контролює секрецію передньою часткою гіпофіза фолікулоцитстимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Ці гормони контролюють також секрецію гонадами естрогенів, прогестерону і тестостерону [74;156].

Рівень тестостерону визначався у всіх хворих на епілепсію чоловіків молодого віку та у представників контрольної групи. У хворих 1 групи рівень тестостерону склав 15,53 [10,37; 20,27] нмоль/л. У пацієнтів 2 групи рівень даного гормону склав 12,64 [9,35; 21,79] нмоль/л. Показник тестостерону у третій групі коливався у межах 7,49-17,23 нмоль/л із медіанним значенням 13,31 нмоль/л. У представників 4 (контрольної) групи рівень тестостерону знаходився у межах 4,5-35,4 нмоль/л із медіанним значенням 16,33 нмоль/л (Рис. 4.1).

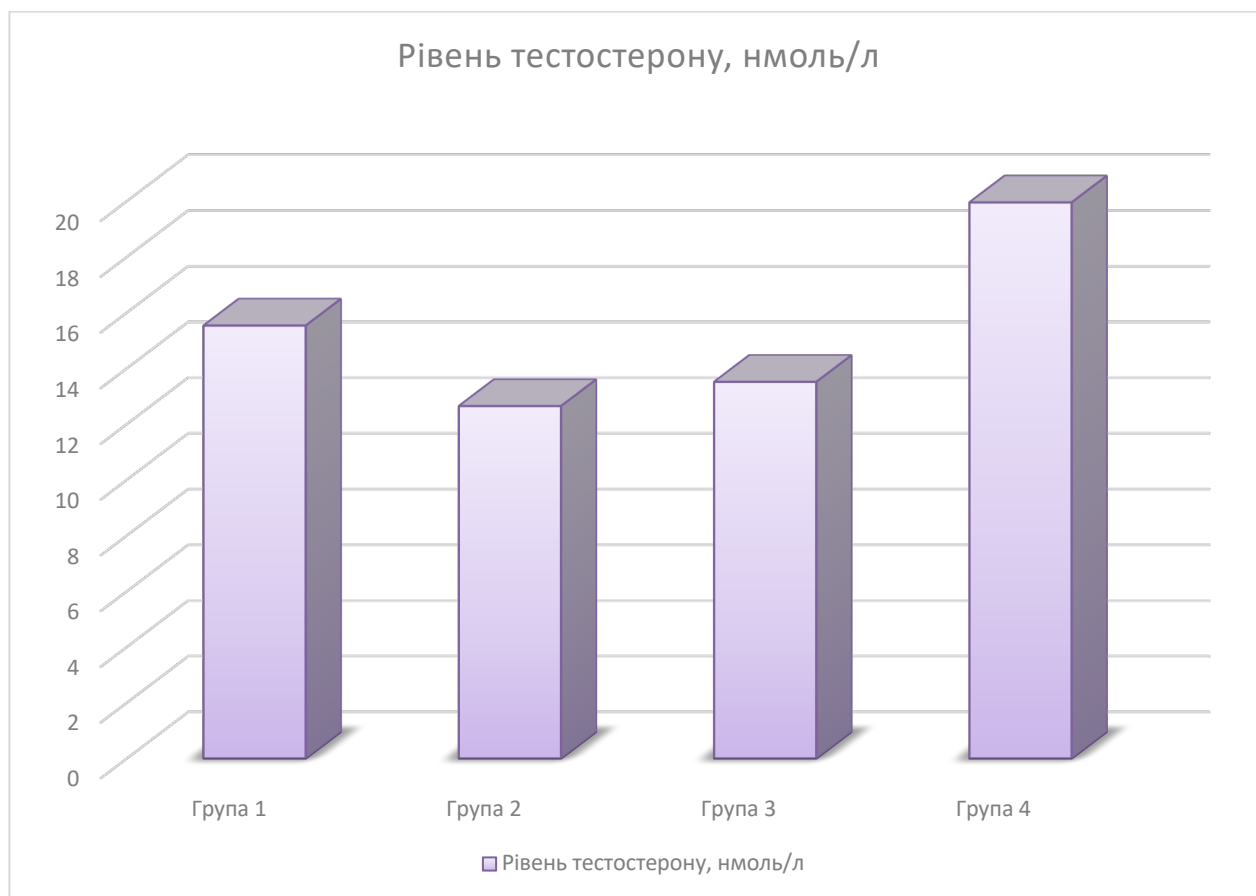


Рис. 4.1. Показник рівня тестостерону у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку

З наведеного вище графіку можна бачити, що рівень тестостерону на статистично значущому рівні залежав від групи дослідження ($p = 0,027$, ККУ) та був суттєво вищим у контрольній групі ($p < 0,01$, КМУ). Але серед усіх чоловіків молодого віку з епілепсією найвищий показник тестостерону спостерігався в першій групі, тобто у хворих, які мали вік дебюту епілепсії до 13 років ($p < 0,05$, ККУ, КМУ).

Естрадіол – статевий стероїдний гормон, головний представник естрогенів, найбіологічно активніший із них. У чоловіків даний гормон утворюється в результаті конверсії тестостерону в яєчках. Ще його невеликі кількості формуються таким самим способом у головному мозку та жировій тканині. У чоловіків, насамперед, він впливає на фертильність, регулює рухливість сперматозоїдів. Цей гормон покращує обмін речовин і захищає серцево-судинну систему - зміцнює серце і нормалізує артеріальний тиск. Також

встановлено благотворний вплив естрадіолу на ліпідний і кальцієвий обмін [200].

У ході даного дослідження визначався показник естрадіолу в усіх чотирьох групах. В першій групі рівень естрадіолу склав 0,31 [0,24;0,34] нмоль/л. У пацієнтів другої групи рівень даного гормону коливався в межах 0,26-0,39 нмоль/л із медіанним значенням 0,36 нмоль/л. У хворих третьої групи рівень естрадіолу склав 0,33 [0,28;0,39] нмоль/л. У представників четвертої групи рівень гормону коливався в межах 0,029-0,3 нмоль/л із медіанним значенням 0,16 нмоль/л (Рис. 4.2).

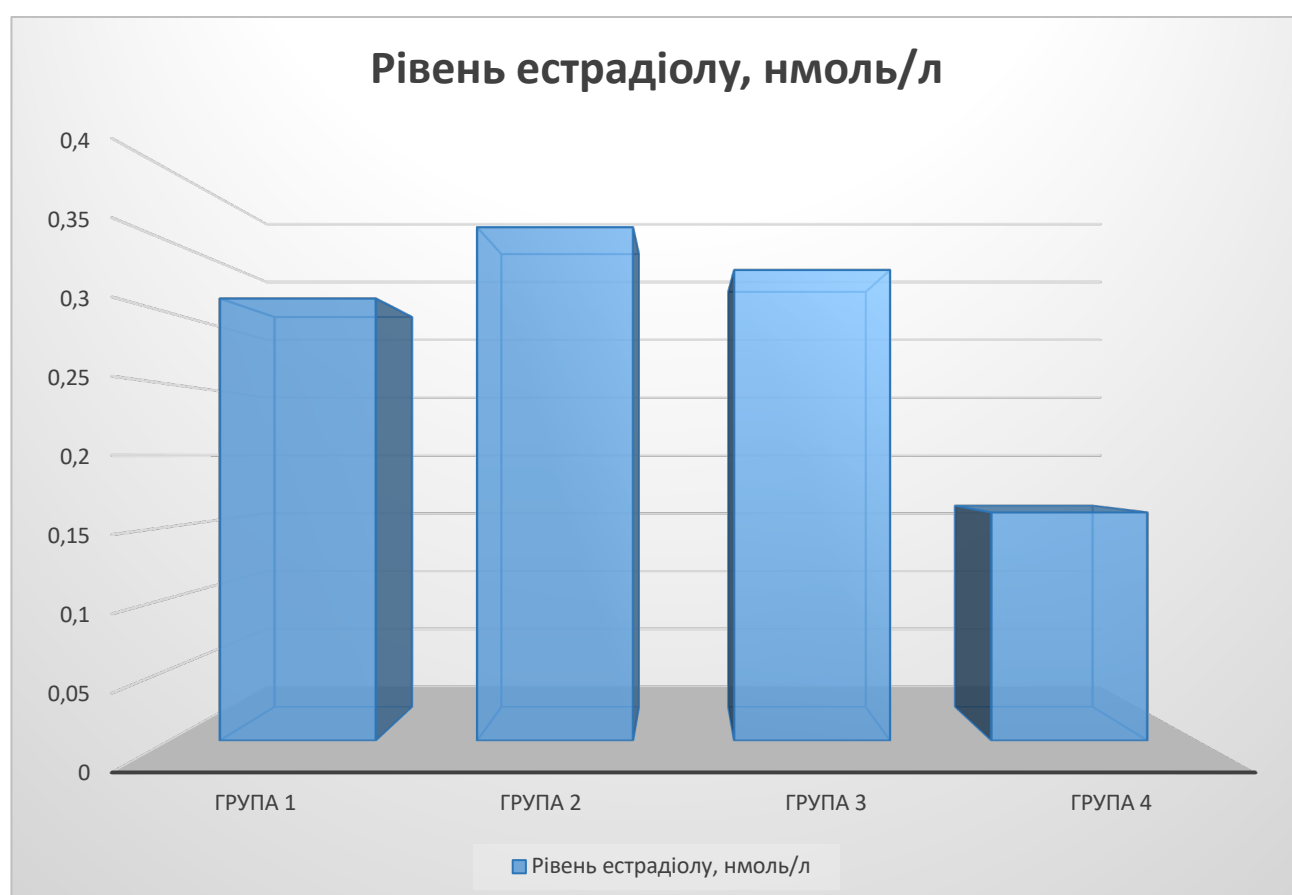


Рис. 4.2. Показник рівня естрадіолу у чоловіків молодого віку

З наведеного вище графіку можна побачити, що показники естрадіолу в першій, другій та третій групах перевищували показники групи контролю на статистично значущому рівні ($p < 0,05$, ККУ, КМУ). Серед чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, найвищий рівень естрадіолу спостерігався у пацієнтів

другої групи, тобто у хворих, у яких вік дебюту епілепсії виник під час пубертатного періоду ($p < 0,05$, ККУ, КМУ).

Порушення рівня прогестерону у чоловіків може проявлятися порушенням обмінних процесів, створювати передумови для ожиріння за жіночим типом, безпричинної депресії, сонливості, різких перепадів настрою, можуть з'явитися головний біль, стомлюваність, дратівливість, атрофія яєчок, зниження кров'яного тиску. Зміна рівня прогестерону в крові також негативно позначається на сексуальному потязі.

Рівень прогестерону визначався у всіх чоловіків молодого віку у ході даного дослідження. У хворих 1 групи рівень даного гормону коливався у межах 1,72-3,82 нмоль/л із медіанним значенням 3,53 нмоль/л. У пацієнтів 2 групи рівень прогестерону склав 2,76 [2,16; 4,39] нмоль/л. У чоловіків 3 групи рівень гормону коливався в межах 2,43-6,49 нмоль/л із медіанним значенням 3,75 нмоль/л. У контрольній групі рівень прогестерону знаходився в межах норми і склав 3,4 [0,8;6] нмоль/л (Рис. 4.3).



Рис. 4.3. Показник рівня прогестерону у чоловіків молодого віку

З наведеного вище графіку можна зазначити, що показники прогестерону у всіх трьох групах дослідження на статистично значущому рівні відрізнялися від контрольних значень (ККУ, $p=0,011$). На відміну від 1 та 3 групи, де рівень прогестерону був статистично вищим (КМУ, $p=0,011$) за значення аналогічного показника у групі контролю, у 2 групі рівень гормону був нижче за контрольну (КМУ, $p=0,011$).

Пролактин – один із гормонів ацидофільних клітин передньої частки гіпофіза. За хімічною будовою є пептидним гормоном. У чоловіків пролактин бере участь у процесі вироблення тестостерону. Даний гормон відіграє роль у роботі імунітету, впливає на масу тіла, бере участь у розвитку вторинних статевих ознак і у формуванні статевого потягу [83].

У ході даного дослідження у всіх чоловіків молодого віку визначався рівень пролактину в крові. У чоловіків 1 групи рівень пролактину склав 298 мМО/л [226; 468,36]. У хворих 2 групи показник даного гормону коливався в межах 260-394,65 мМО/л із медіанним значенням 323,25 мМО/л. У пацієнтів 3 групи рівень пролактину склав 301 мМО/л [250; 430,24]. У представників контрольної групи показник пролактину коливався в межах 57-600 мМО/л із медіанним значенням 328,5 мМО/л (Рис. 4.4).

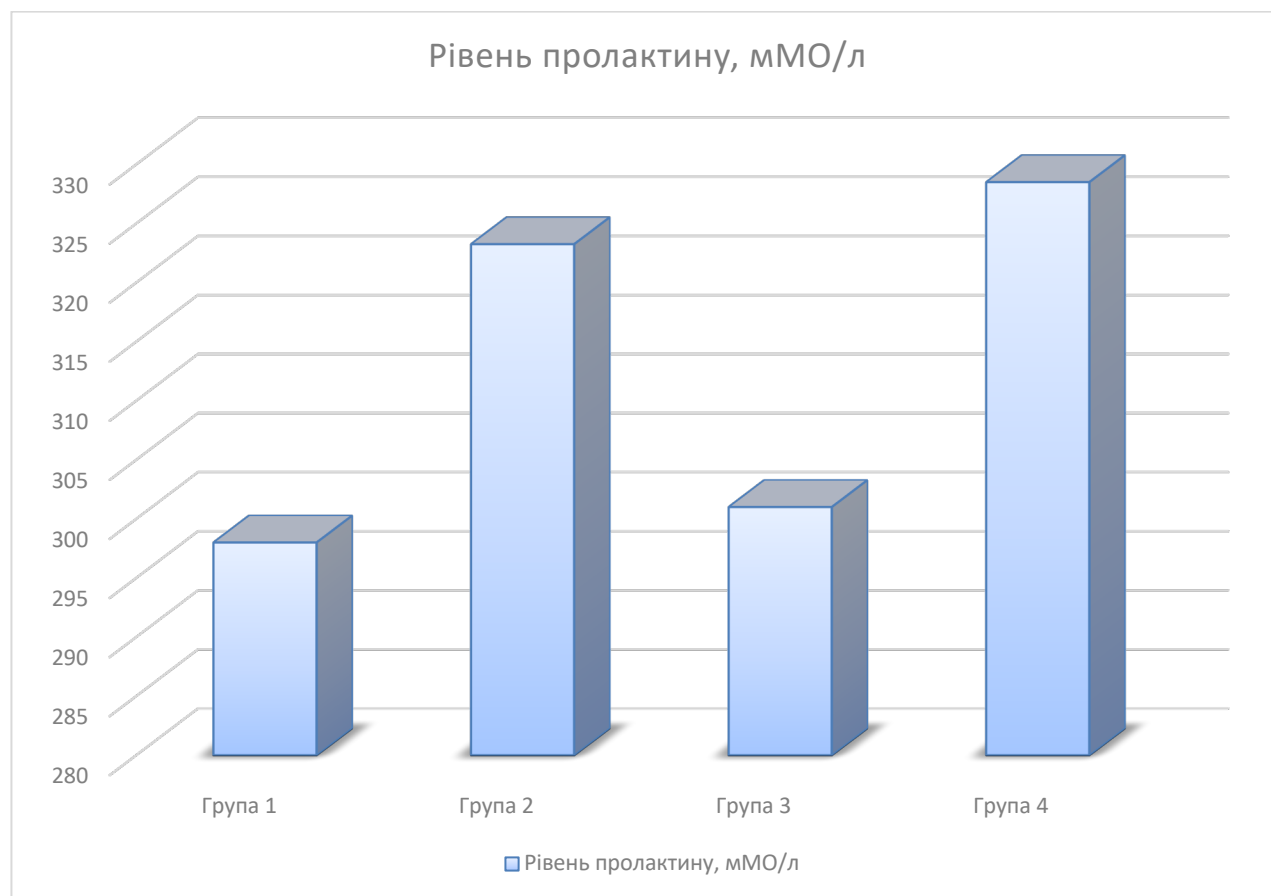


Рис. 4.4. Показник рівня пролактину у чоловіків молодого віку

Аналізуючи дані, можна побачити, що показник рівня пролактину лише у 2 групі був майже однаковим з рівнем пролактину контрольної групи, тобто знаходився в межах норми. Рівень пролактину у 1 та 3 групі був меншим (КМУ, $p < 0,01$) за значення аналогічного показника в групі контролю. Серед усіх трьох груп чоловіків молодого віку з епілепсією найнижчий показник рівня пролактину спостерігався у представників 1 групи, тобто у хворих чоловічої статі, які мали вік дебюту епілепсії до 13 років ($p < 0,05$, ККУ, КМУ).

Також доцільно представити показники стероїдних гормонів хворих на епілепсію чоловіків молодого віку та порівняти дані між групами (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники рівнів стероїдних гормонів у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку

Група / Назва гормону	1 група	2 група	3 група	Контрольна група
Тестостерон, нмоль/л	15,53 [10,37;20,27] [#]	12,64 [9,35;21,79]* [#]	13,31 [7,49;17,23]*** [#]	19,95 [4,5;35,4]
Естрадіол, нмоль/л	0,31 [0,24;0,34] [#]	0,36 [0,26;0,39] [#]	0,33 [0,28;0,39] [#]	0,16 [0,129;0,3]
Прогестерон, нмоль/л	3,53 [1,72;3,82]	2,76 [2,16;4,39]* [#]	3,75[2,43;6,49]**	3,4 [0,8;6]
Пролактин, мМО/л	298 [226;468,36] [#]	323,25 [260;394,65]* **	301 [250;430,24] [#]	328,5 [57;600]

*-вірогідна відмінність між групами 1 та 2 ($p < 0,05$);

** - вірогідна відмінність між групами 2 та 3 ($p < 0,01$);

*** - вірогідна відмінність між групами 1 та 3 ($p < 0,05$);

[#] - вірогідна відмінність порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$).

У ході даного дослідження визначали залежність форми епілепсії від рівня статевих гормонів у чоловіків у кожній групі. Оскільки вибірка була випадковою, то у даному дослідженні можна було виокремити лише дві форми епілепсії: симптоматична і криптогенна. Після статистичного опрацювання даних було встановлено залежність між формою епілепсії та естрадіолом у чоловіків 3 групи. У пацієнтів із симптоматичною епілепсією рівень естрадіола коливався у межах від 0,22 нмоль/л до 0,45 нмоль/л із медіанним значенням 0,34 нмоль/л. У чоловіків молодого віку із криптогенною епілепсією рівень естрадіолу склав 0,319 [0,21;0,42] нмоль/л (Рис. 4.5).

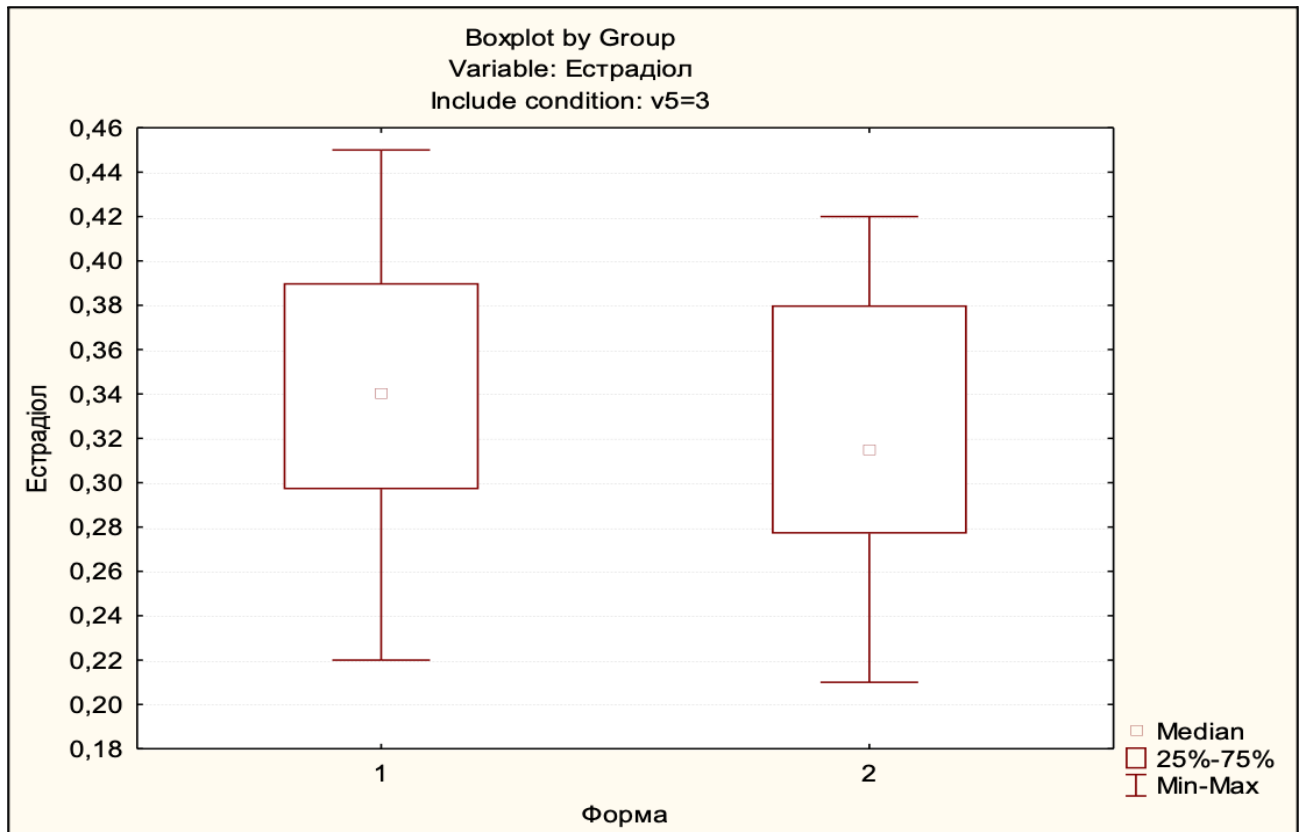


Рис. 4.5. Зміна показників естрадіолу залежно від форми епілепсії у пацієнтів 3 групи (1 – симптоматична епілепсія; 2 – криптогенна епілепсія).

Таким чином, у групі 3 показник рівня естрадіолу залежить на статистично значущому рівні (КМУ; $p=0,011$) від форми епілепсії на відміну від 1 та 2 груп.

У пацієнтів 1 групи спостерігалася статистично значуща залежність (Медіанний тест (MT), $p=0,018$) типу нападів від рівня естрадіолу. При фокальних нападах медіанне значення естрадіолу було 0,21 нмоль/л, при генералізованих нападах – 0,28 нмоль/л, при поєднанні фокальних та генералізованих нападів – 0,31 нмоль/л, при поліморфних нападах медіанне значення естрадіолу було 0,35 нмоль/л. Також статистично значуща залежність типу нападів у пацієнтів 1 групи спостерігалася від рівня тестостерону (MT, $p=0,18$). При фокальних нападах показник рівня тестостерону складав 4,9 нмоль/л, при генералізованих нападах – 14,9 нмоль/л, при поєднанні фокальних і генералізованих нападів – 15 нмоль/л, при поліморфних нападах показник рівня тестостерону складав 23 нмоль/л (Рис. 4.6).

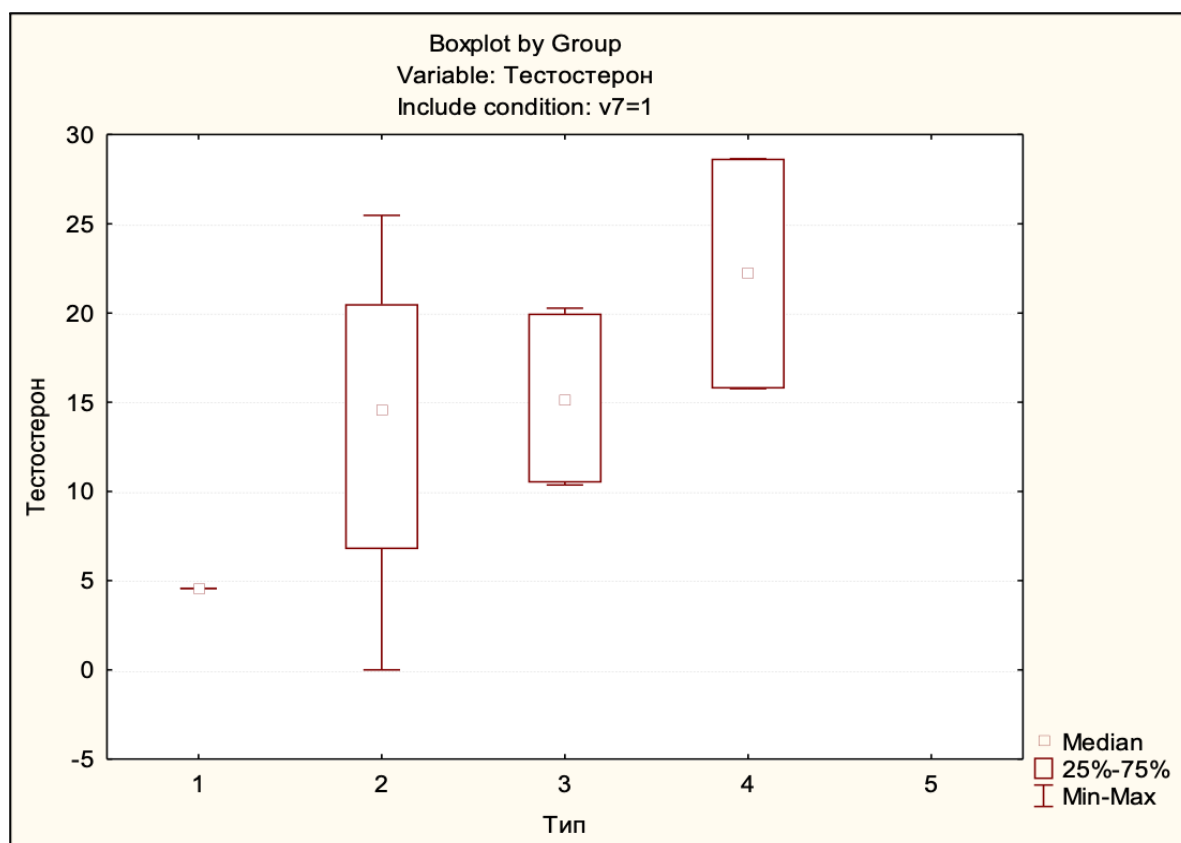


Рис. 4.6. Зміна показників тестостерону залежно від типу епілептичного нападу у пацієнтів 1 групи (1- фокальні напади; 2- генералізовані напади; 3-поєднання нападів; 4- поліморфні напади)

Крім залежності типу нападу від рівня стероїдних гормонів, визначали також залежність частоти нападів від показників рівня гормонів. У хворих 1 групи спостерігалася статистично значуща залежність (ККУ, $p=0,001$) частоти нападу від рівня прогестерону. При нападах середньої частоти рівень прогестерону був 0,5 нмоль/л, при частих нападах – 3,8 нмоль/л (Рис 4.6).

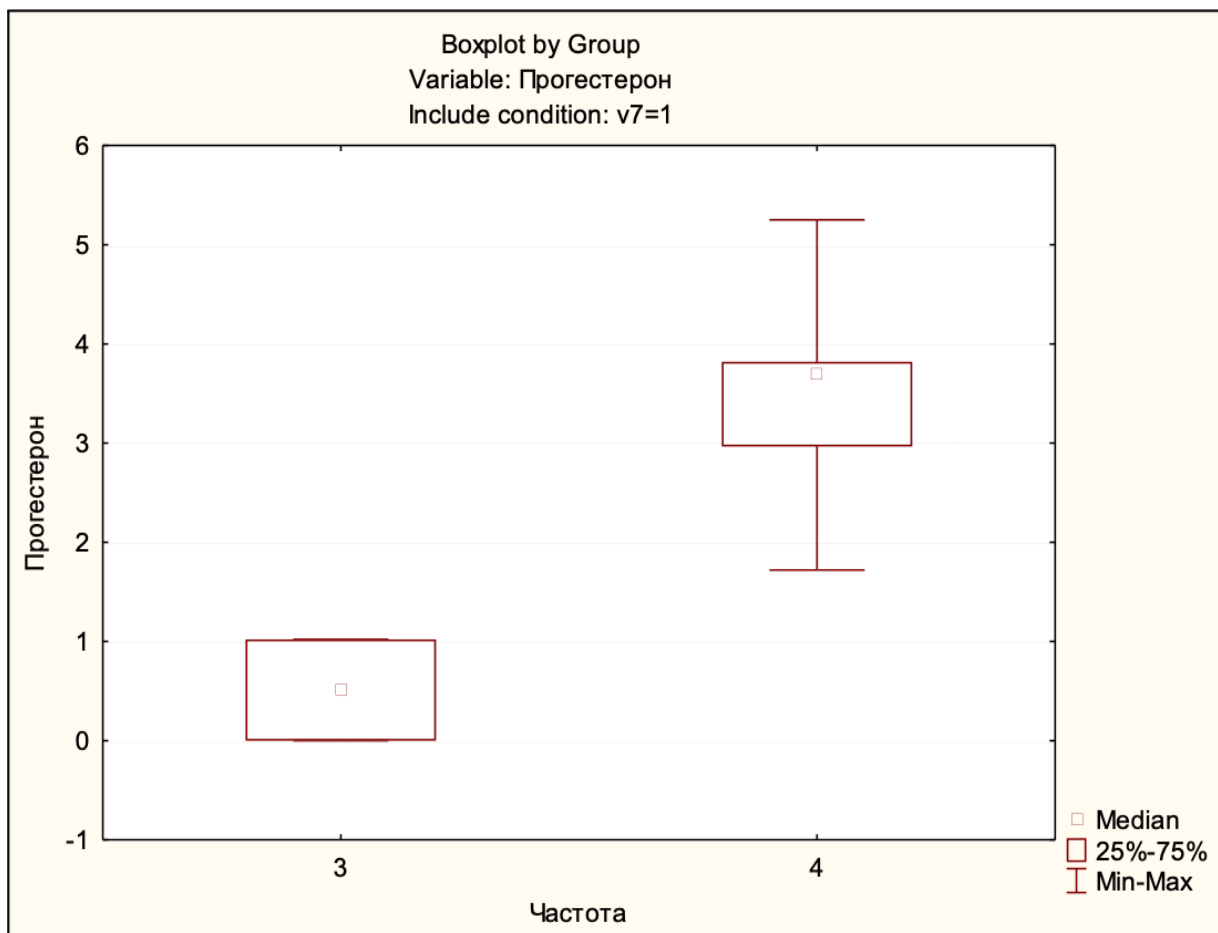


Рис. 4.6. Зміна показників прогестерону залежно від частоти нападів у пацієнтів 1 групи (3- напади середньої частоти, 4 – часті напади)

Також у пацієнтів 1 групи спостерігалась статистично значуща залежність (ККУ, $p=0,001$) частоти нападу від рівня естрадіолу та тестостерону. Рівень естрадіолу при нападах середньої частоти склав 0,1 нмоль/л, а рівень тестостерону – 3 нмоль/л, при частих нападах – 0,3 нмоль/л та 16 нмоль/л відповідно.

У другій групі у хворих простежувалась статистично значуща залежність типу нападу від рівня естрадіолу (МТ, $p=0,44$), рівня прогестерону (ККУ, $p=0,05$) та тестостерону (ККУ, $p=0,003$).

При генералізованих нападах медіанне значення естрадіолу було 0,32 нмоль/л, у хворих з фокальними та генералізованими нападами рівень даного гормону був 0,38 нмоль/л, при поліморфних нападах – 0,35 нмоль/л. При генералізованих нападах медіанне значення тестостерону дорівнювало 7 нмоль/л, у пацієнтів з фокальними та генералізованими нападами рівень даного гормону складав 15 нмоль/л, при поліморфних нападах – 18 нмоль/л (Рис. 4.7).

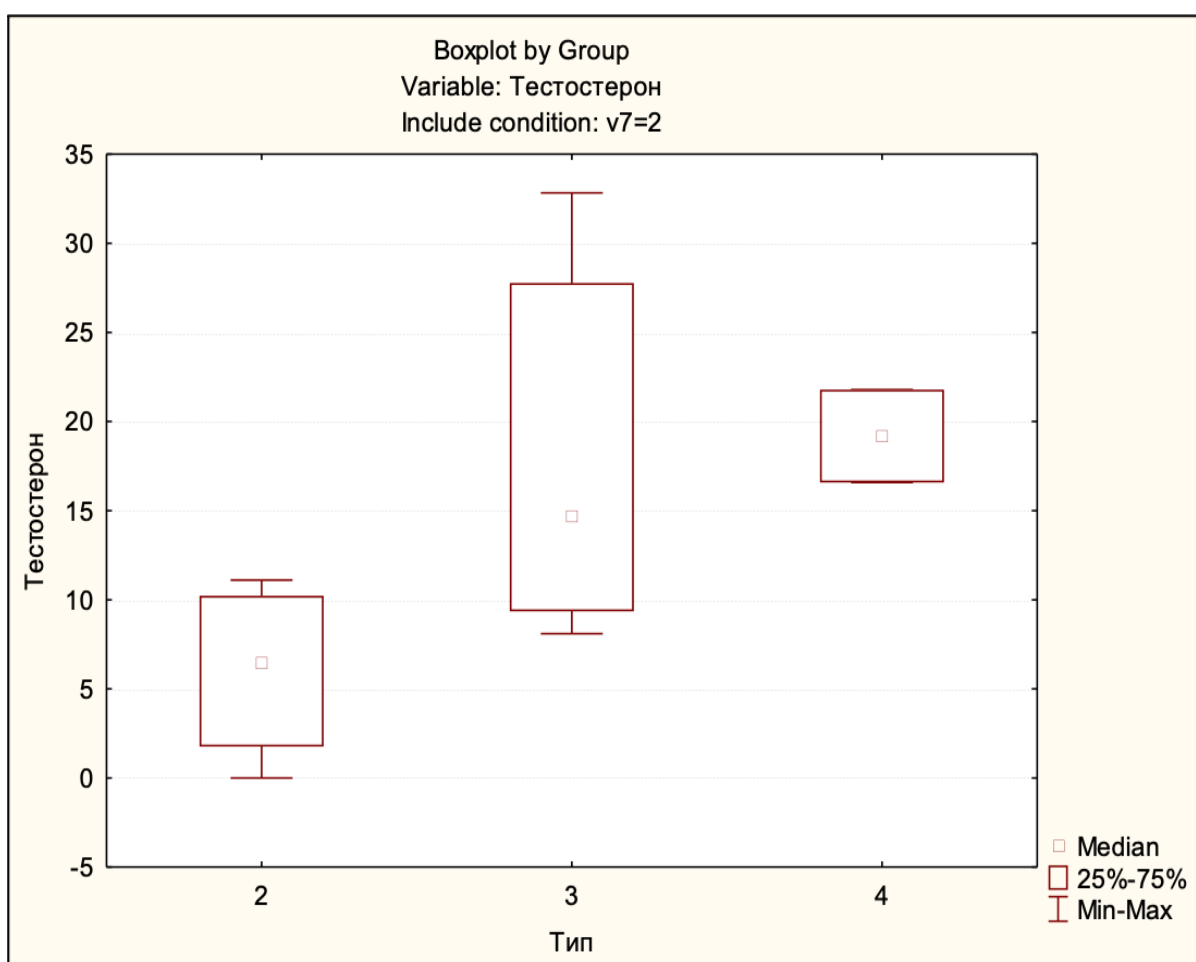


Рис. 4.7. Зміна показників тестостерону залежно від типу нападів у пацієнтів 2 групи (2- генералізовані напади, 3 – поєднання фокальних і генералізованих нападів, 4 – поліморфні напади)

При генералізованих нападах медіанне значення прогестерону було 1,5 нмоль/л. У пацієнтів із фокальними та генералізованими нападами рівень даного гормону склав 2,8 нмоль/л. При поліморфних нападах показник прогестерону дорівнював 4,5 нмоль/л.

На відміну від 1 групи, у хворих 2 групи спостерігалась статистично значуща залежність (ККУ, $p=0,001$) частоти нападу лише від рівня тестостерону. Рівень тестостерону при нападах середньої частоти склав 8 нмоль/л, при частих нападах – 18 нмоль/л.

У третій групі хворих з епілепсією простежувалась статистично значуща залежність типу нападу від рівня естрадіолу (ККУ, $p=0,07$), пролактину (ККУ, $p=0,017$) та прогестерону (ККУ, $p=0,003$). При фокальних нападах медіанне значення естрадіолу складало 0,34 нмоль/л, прогестерону – 3,8 нмоль/л та пролактину – 275 мМО/л. При генералізованих нападах рівень естрадіолу був 0,31 нмоль/л, прогестерону – 2,9 нмоль/л, пролактину – 300 мМО/л. У пацієнтів з фокальними та генералізованими нападами показник естрадіолу складав 0,33 нмоль/л, прогестерону – 4,3 нмоль/л і пролактину – 340 мМО/л. При поліморфних нападах медіанне значення естрадіолу було 0,35 нмоль/л, прогестерону – 4,1 нмоль/л, пролактину – 260 мМО/л. При психомоторних нападах показник естрадіолу склав 0,43 нмоль/л, прогестерону – 7,8 нмоль/л та пролактину – 320 мМО/л (Рис. 4.8).

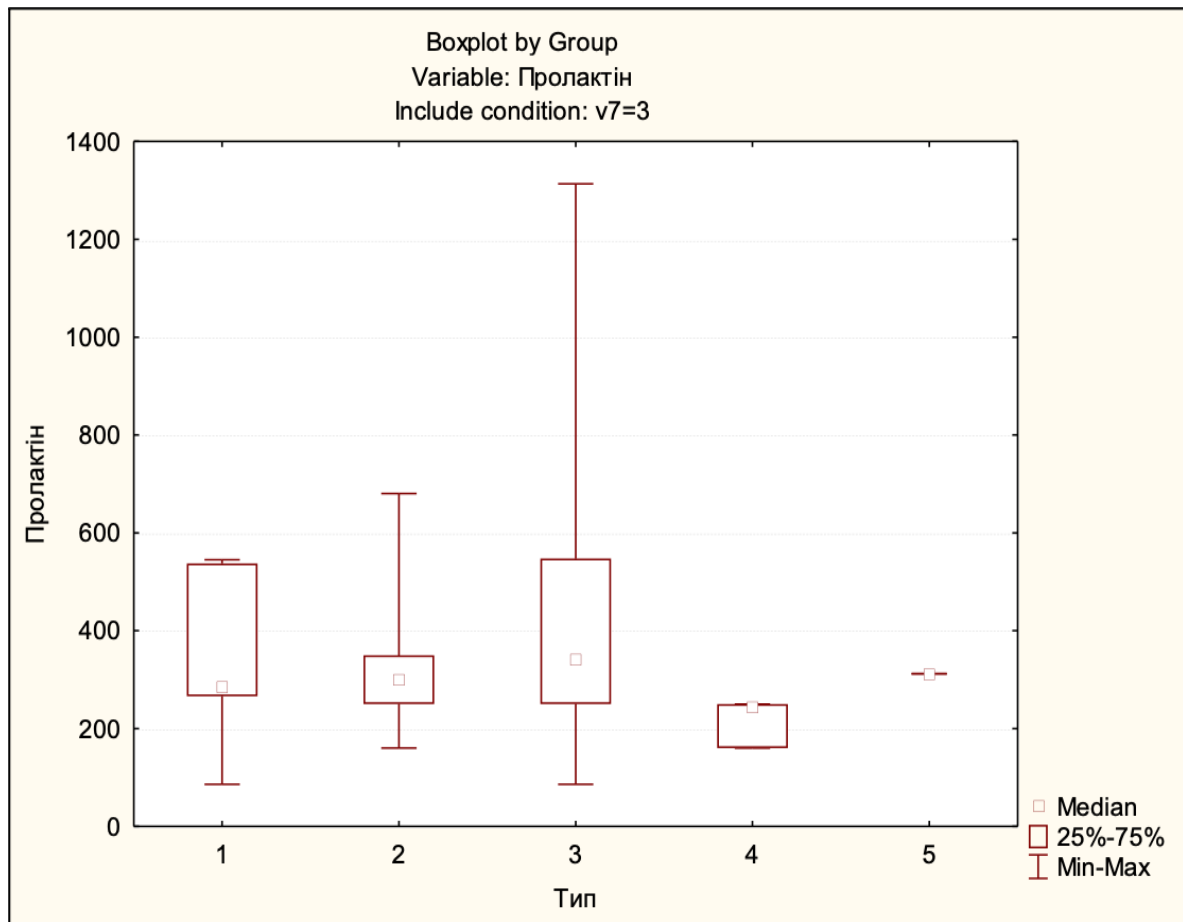
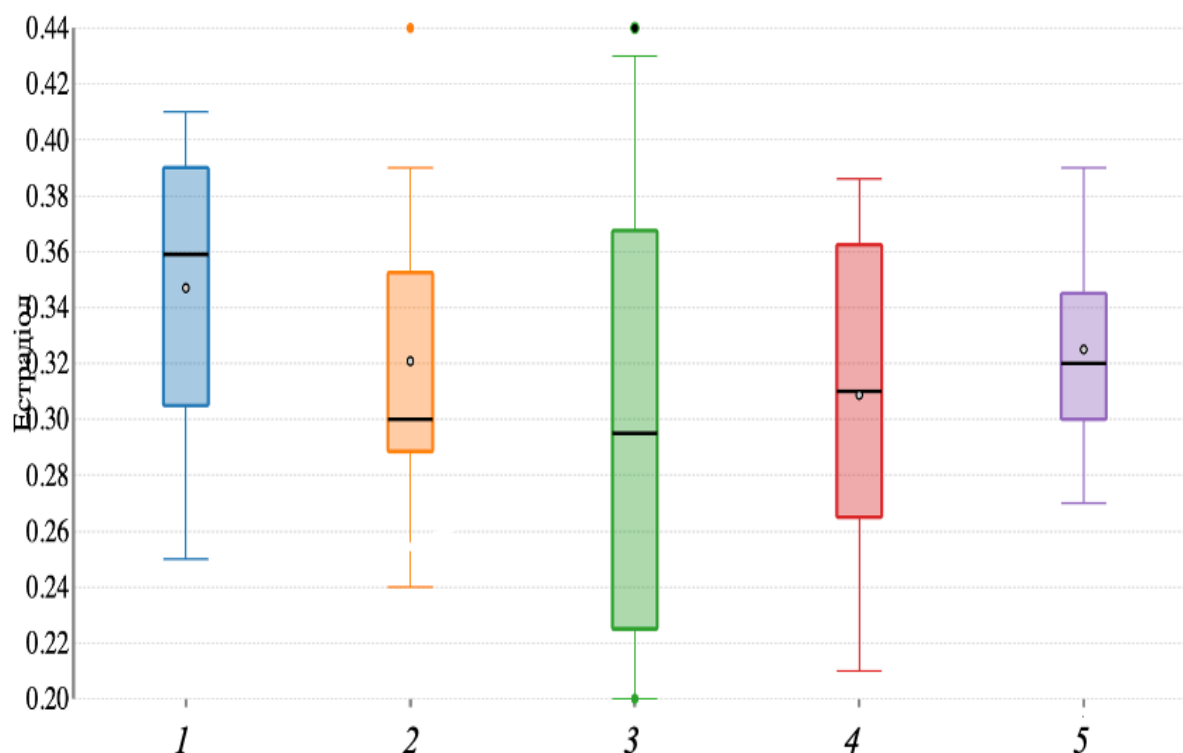


Рис. 4.8. Зміна показників пролактину залежно від типу нападів у пацієнтів 3 групи (1- фокальні напади, 2- генералізовані напади, 3 – поєднання фокальних та генералізованих нападів, 4 – поліморфні напади, 5 – психомоторні напади)

Але у 3 групі, на відміну від 1 та 2 груп, статистично значущої залежності частоти нападів від рівня стероїдних гормонів виявлено не було.

У даному дослідженні 80 хворим чоловічої статі з епілепсією була призначена як монотерапія, так і політерапія. Монотерапію отримували 50 пацієнтів (62,5%), серед яких препарати вальпроєвої кислоти (VPA) отримували 14 чоловік (17,5%), окскарбазепін (ОХС) – 2 людини (2,5%), леветирацетам (LEV) було призначено 15 хворим (18,75%), 15 пацієнтів (18,75%) отримували карбамазепін (CBZ) та 4 чоловіків (5%) приймали ламотриджин (LTG). Політерапію отримували 30 пацієнтів (37,5%).

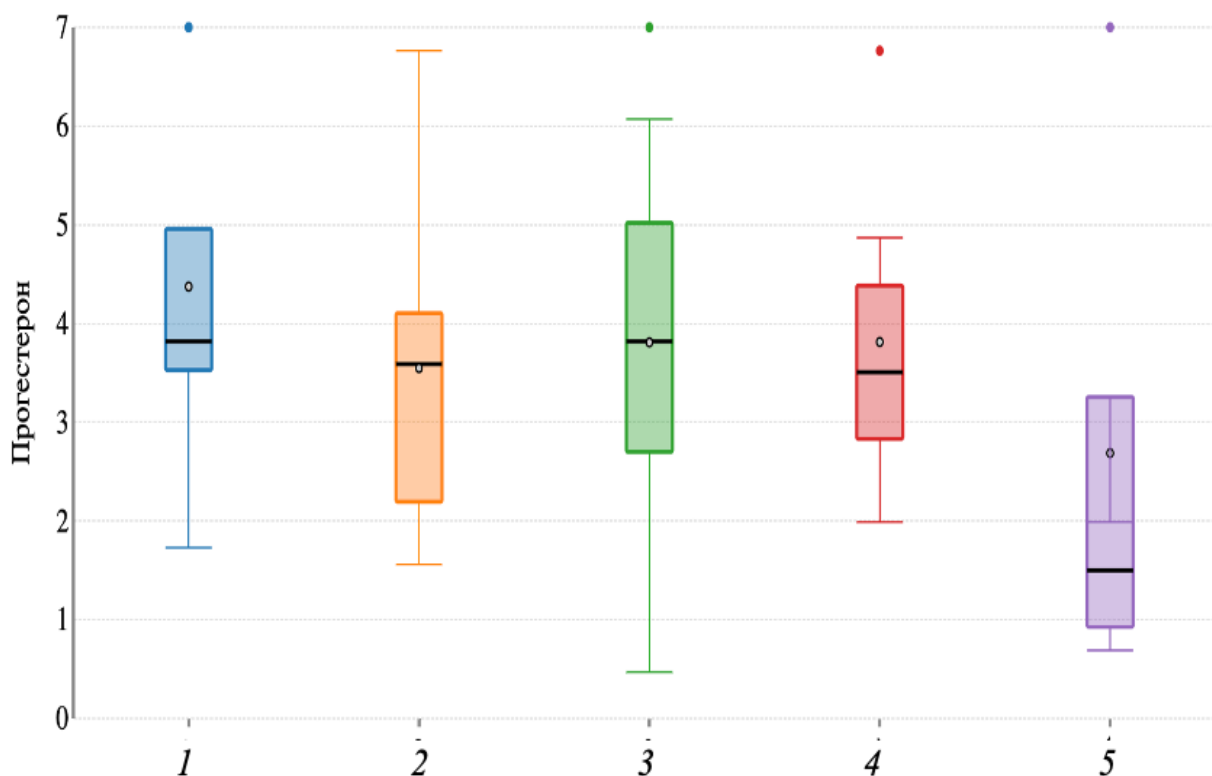
У пацієнтів, які приймали препарати вальпроєвої кислоти (1), рівень естрадіолу склав 0,359 [0,302; 0,395] нмоль/л. У хворих, які в якості монотерапії отримували карбамазепін (2), рівень естрадіолу коливався в межах 0,280-0,385 нмоль/л із медіанним значенням 0,3 нмоль/л. Чоловіки молодого віку, яким було призначено леветірацетам (3), мали рівень естрадіолу 0,295 [0,217;0,382] нмоль/л. У пацієнтів, які отримували ламотриджин (4), рівень естрадіолу коливався у межах 0,220-0,385 нмоль/л із медіанним значенням 0,31 нмоль/л. Хворі, які приймали окскарбазепін (5), мали рівень естрадіолу 0,32 [0,28;0,375] нмоль/л (Рис. 4.9).



Примітка: 1 – пацієнти, які приймали препарати вальпроєвої кислоти; 2 – хворі, які в якості монотерапії отримують карбамазепін; 3 – пацієнти, які в якості монотерапії отримують леветірацетам; 4 – хворі, які в якості монотерапії приймають ламотриджин; 5 – пацієнти, які в якості монотерапії отримують окскарбазепін.

Рис. 4.9. Показники рівня естрадіолу в залежності від терапії

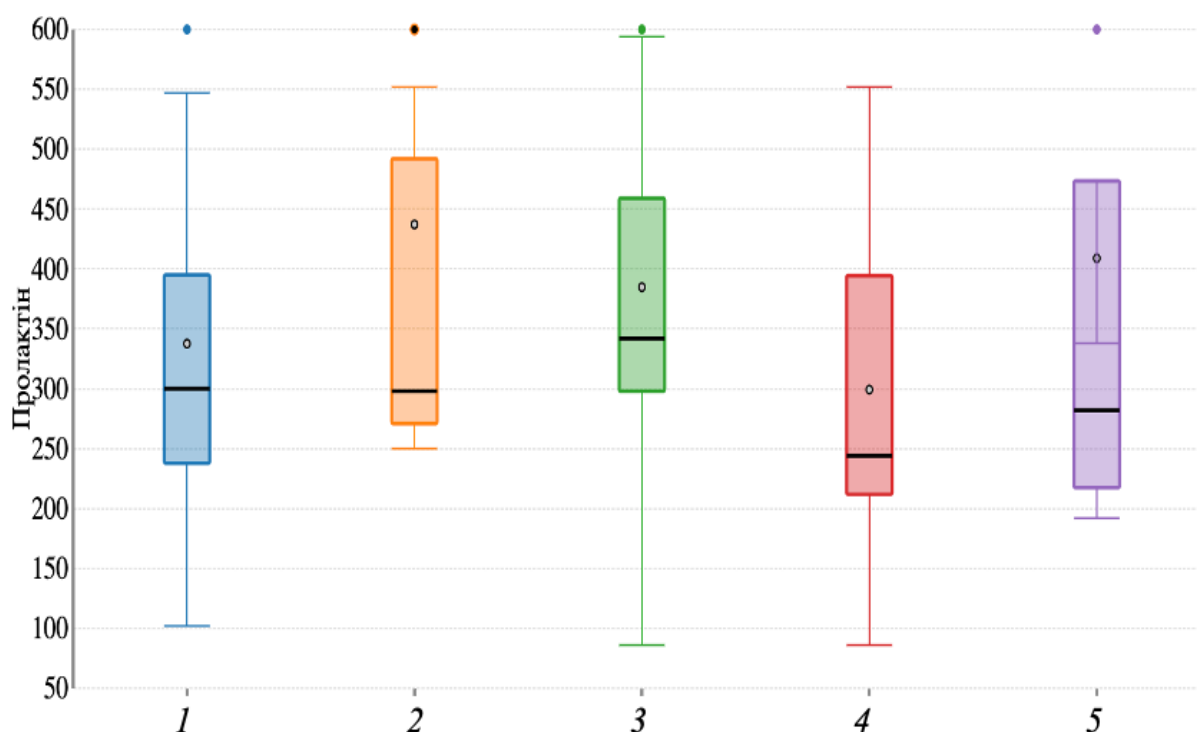
У чоловіків молодого віку, які приймали в якості монотерапії препарати вальпроєвої кислоти (1), рівень прогестерону коливався в межах 3,02-6,124 нмоль/л із медіанним значенням 3,82 нмоль/л. У хворих, які отримували карбамазепін (2), рівень прогестерону був 3,59 [1,96;4,39] нмоль/л. Пацієнти, яким було призначено леветірацетам (3), мали рівень прогестерону 3,82 [1,86;5,135] нмоль/л. У чоловіків молодого віку, які отримували ламотриджин (4), рівень прогестерону був 3,506 [2,7;4,87] нмоль/л. Пацієнти, які приймали окскарбазепін (5), рівень прогестерону коливався в межах 0,77-5,79 нмоль/л із медіанним значенням 1,49 нмоль/л (Рис. 4.10).



Примітка: 1 – пацієнти, які приймали препарати вальпроєвої кислоти; 2 – хворі, які в якості монотерапії отримують карбамазепін; 3 – пацієнти, які в якості монотерапії отримують леветірацетам; 4 – хворі, які в якості монотерапії приймають ламотриджин; 5 – пацієнти, які в якості монотерапії отримують окскарбазепін.

Рис. 4.10. Порівняння рівня прогестерону у групах пацієнтів в залежності від терапії

У пацієнтів, яким було призначено препарати вальпроєвої кислоти (1), рівень пролактину коливався в межах 199-471 мМО/л із медіанним значенням 300 мМО/л. Чоловіки молодого віку з епілепсією, які приймали карбамазепін (2), мали рівень пролактину 298 [254;545] мМО/л. У хворих, які в якості монотерапії отримували леветірацетам (3), спостерігався рівень пролактину 342 [274;497] мМО/л. Рівень пролактину у пацієнтів, які приймали ламотриджин (4), коливався у межах 198-537 мМО/л із медіанним значенням 244 мМО/л. У хворих, які отримували окскарбазепін (5), рівень пролактину складав 282 [200,5;744,5] мМО/л (Рис. 4.11).

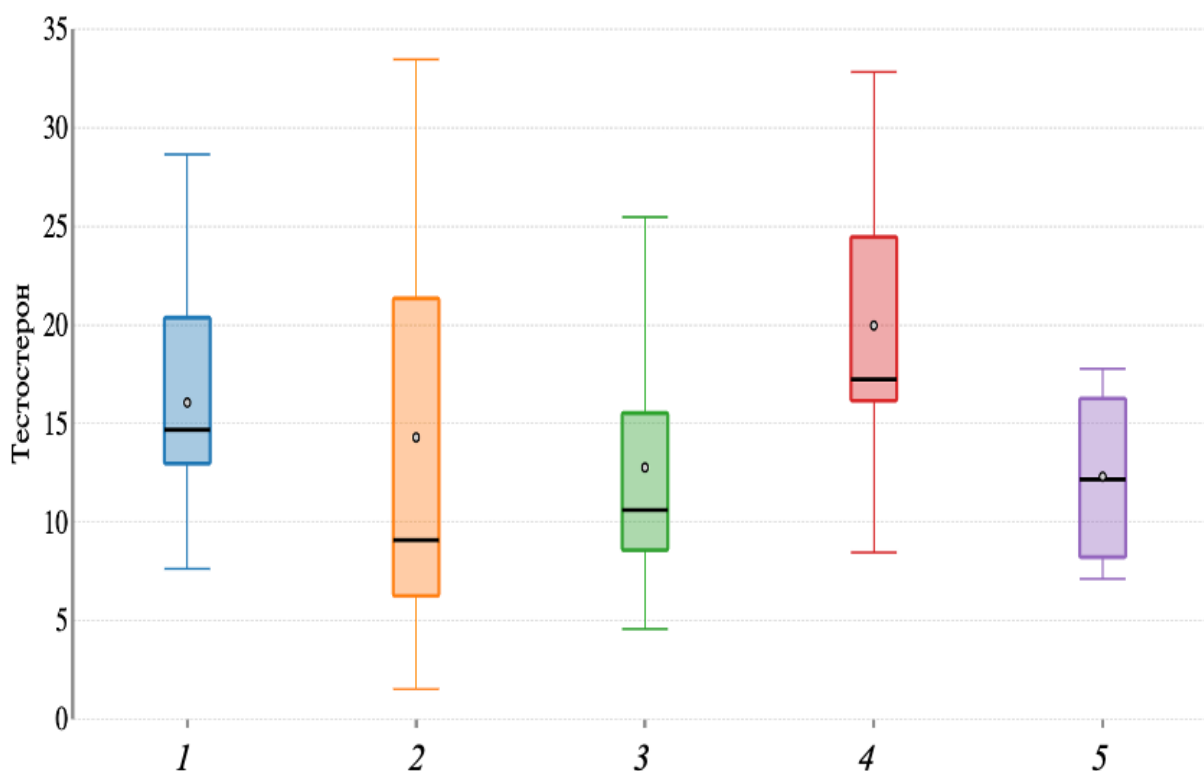


Примітка: 1 – пацієнти, які приймали препарати вальпроєвої кислоти; 2 – хворі, які в якості монотерапії отримують карбамазепін; 3 – пацієнти, які в якості монотерапії отримують леветірацетам; 4 – хворі, які в якості монотерапії приймають ламотриджин; 5 – пацієнти, які в якості монотерапії отримують окскарбазепін.

Рис. 4.11. Показник рівня пролактину у різних групах в залежності від терапії

У чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, які приймали в якості монотерапії препарати вальпроєвої кислоти (1), рівень тестостерону коливався у межах 11,669-21,079 нмоль/л із медіанним значенням 14,68 нмоль/л. Пацієнти,

яким був призначений карбамазепін (2), мали рівень тестостерону 9,083 [5,97;25,47] нмоль/л. У хворих, які отримували леветірацетам (3), рівень тестостерону коливався у межах 8,52-16,65 нмоль/л із медіанним значенням 10,61 нмоль/л. Чоловіки молодого віку, які вживали ламотриджин (4), мали рівень тестостерону 17,23 [15,76;28,65] нмоль/л. У хворих, яким був призначений окскарбазепін (5), спостерігався рівень тестостерону 12,17 [7,485;17,268] нмоль/л (Рис. 4.12).



Примітка: 1 – пацієнти, які приймали препарати вальпроєвої кислоти; 2 – хворі, які в якості монотерапії отримують карбамазепін; 3 – пацієнти, які в якості монотерапії отримують леветірацетам; 4 – хворі, які в якості монотерапії приймають ламотриджин; 5 – пацієнти, які в якості монотерапії отримують окскарбазепін.

Рис. 4.12. Показник рівня тестостерону у чоловіків молодого віку з епілепсією в залежності від призначеної терапії

У порівнянні з контрольною групою, до складу якої входили практично здорові молоді люди, рівень естрадіолу був вище у всіх пацієнтів, яким було призначено ПЕП, незалежно від діючої речовини. Враховуючи те, що естрогени

є проепілептогенними, таке підвищення естрадіолу у хворих на епілепсію чоловіків незалежно від тривалості захворювання, форми епілепсії, типу епілептичних нападів, віку дебюту епілепсії, свідчить про участь нейроендокринних порушень в патогенезі захворювання. Підвищення естрадіолу, що в головному мозку метаболізується до ряду нейростероїдів, через опосередкований вплив на активність NMDA та ГАМК-ергічні механізми призводить до підвищення збудливості головного мозку. Різностямовані зміни рівню пролактину підтверджують наявність дисфункції статевих гормонів при епілепсії у чоловіків.

Достовірне зниження рівню тестостерону, що навпаки є переважно протиепілептогенним гормоном, також підтверджує участь нейрогормональних порушень в епілептогенезі. Звертає на себе увагу, що саме розвиток епілепсії в пубертатному періоді (хворі 2-ї групи) супроводжується більш значними гормональними порушеннями, хоча зниження тестостерону відносно контрольної групи виявлялося у всіх хворих.

Також низькі рівні прогестерону, особливо у хворих з дебютом в пубертатному віці, свідчать про ослаблення антиепілептогенних механізмів і розвиток гормональних порушень, що підтримують епілептогенез. Враховуючи широкі нейропротекторні та антиепілептогенні властивості прогестерону, можна дійти до висновку, що саме його зниження на фоні загального гормонального дисбалансу зі зниженням рівню антиепілептогенних гормонів і підвищенням проепілептогенних, може бути однією з ланок, що підтримує розвиток епілептогенезу у цієї групи хворих.

Крім того, аналіз співвідношення гормонів у хворих з різними типами епілептичних нападів і частотою нападів свідчить про те, що гормональний дисбаланс статевих гормонів пов'язаний саме з розвитком і персистенцією епілептичних нападів. Тобто спостерігається формування самопідтримуючої епілептичної системи, що з одного боку, обумовлене епілептичною активністю, а з іншого – поглиблює патологічний стан.

Також, слід зазначити, що протиепілептичні препарати також впливають на гормональну дисфункцію. У порівнянні з контрольною групою рівень прогестерону був вище у пацієнтів, яким були призначені препарати вальпроєвої кислоти. У хворих, які приймали окскарбазепін, відмічалось підвищення рівня пролактину по відношенню до рівня пролактину у представників контрольної групи. Серед усіх груп пацієнтів найвищий рівень естрадіолу спостерігався у чоловіків молодого віку з епілепсією, які приймали карбамазепін. Хворі, які вживали препарати вальпроєвої кислоти, мали найвищий рівень прогестерону. Рівень пролактину був найвищий у пацієнтів, яким було призначено леветірацетам, проте показник у всіх групах знаходився в межах норми.

Таким чином, у ході даного дослідження було визначено рівень стероїдних гормонів для кожної групи хворих на епілепсію чоловіків молодого віку, а також встановлено залежність рівня стероїдних гормонів від форми епілепсії, типу нападу, його частоти, а також від призначеної терапії.

РОЗДІЛ 5

ПОРУШЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ, ПСИХОЕМОЦІЙНІ І СЕКСУАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ

5.1. Якість життя у чоловіків молодого віку з епілепсією

В останні десятиліття в сучасному суспільстві стали актуальними питання якості життя (ЯЖ) людей. На сьогоднішній день існує багато визначень поняття «якість життя».

Поняття «якість життя» багатовимірне в своїй основі. Його складовими є психологічне благополуччя, соціальне благополуччя, фізичне благополуччя, духовне благополуччя.

Одним з найбільш поширених загальних опитувальників визначення ЯЖ є опитувальник MOS SF-36 - Medical Outcomes Study-Short Form - Коротка форма оцінки здоров'я, яка використовувалась у даному дослідженні.

У ході даного дослідження у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку оцінювалися наступні показники: фізичне функціонування, рольове функціонування, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, емоційне функціонування, психічне здоров'я, фізичний компонент здоров'я, психологічний компонент здоров'я (Табл. 5.1.).

Таблиця 5.1

**Показники якості життя за опитувальником MOS SF-36
у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, та практично здорових
молодих людей**

Шкала	Група 1	Група 2	Група 3	Контрольна група
Фізичне функціонування	90 [80;95] ^{1#}	95 [90;100]	95 [85;100] ^{3#}	96 [92;100]
Рольове функціонування	75 [50;100] ^{1#}	77 [50;100] ^{2#}	81 [50;100] ^{3#}	90 [85;100]
Інтенсивність болю	62 [51;100] ^{1#}	80 [74;100] ^{2#}	74 [51;100] ^{3#}	15[0;100]
Загальний стан здоров'я	77 [45;82] ^{1#}	62 [45;72] ^{2#}	67 [51;77] ^{3#}	95 [90;100]
Життєва активність	80 [60;80] [#]	80 [65;80] [#]	80 [55;85] [#]	95 [85;100]
Соціальне функціонування	62,5 ^{1#} [37,5;87,5]	87,5 [62,5;87,5]	87,5 ^{3#} [75;100]	95 [90;100]
Емоційне функціонування	66,67 ^{1#} [33,33;100]	66,67 [#] [33,33;100]	97,8 ³ [66,67;100]	100 [90;100]
Психічне здоров'я	68 [52;84] [#]	72 [56;84] [#]	76 [62;88] ^{3#}	90 [85;100]
Фізичний компонент здоров'я	49,72 ^{1#} [42,56;55,97]	50,88 ^{2#} [47,91;57,3]	48,17 [#] [42,61;53,135]	95 [85;100]

Продовження Табл. 5.1

Шкала	Група 1	Група 2	Група 3	Контрольна група
Психологічний компонент здоров'я	49,75 [#] [39,91;50,86]	49,42 [#] [39,91;54,5]	51,63 [#] [42,645;55,66]	90 [85;100]

Примітка. ¹-вірогідна відмінність між групами 1 та 2 ($p < 0,05$);

²- вірогідна відмінність між групами 2 та 3 ($p < 0,05$);

³- вірогідна відмінність між групами 1 та 3 ($p < 0,05$);

[#] - вірогідна відмінність порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

У наведеній вище таблиці 5.1 можна побачити, що у чоловіків молодого віку з епілепсією відрізнялися на статистично значущому рівні ($p < 0,05$) від показників ЯЖ представників контрольної групи. Згідно з оцінкою за шкалою рольового функціонування, пацієнти 1, 2 та 3 груп мали більш низькі результати (75 [50;100]), ніж представники контрольної групи 95 [85;100] (ККУ, $p < 0,05$). Показник за шкалою «Інтенсивність болю» був вище у всіх трьох групах порівняно з контролем (ККУ, $p < 0,05$). Найнижчий показник за даною шкалою спостерігався в першій групі – у хворих, які мали вік дебюту епілепсії до 13 років. Таким чином, біль значно обмежує активність пацієнтів з епілепсією.

За шкалою «Загальний стан здоров'я» пацієнти оцінювали свій стан здоров'я та перспективи лікування на даний момент. Найнижчий показник спостерігався у пацієнтів другої групи 62 [45;72] у порівнянні з представниками контрольної групи 95 [90;100], на відміну від хворих 1 групи – 77 [45;82] та третьої групи – 67 [51;77]. Проте у всіх трьох групах показник за даною шкалою був достовірно нижче, ніж у контрольній групі (ККУ, КМУ $p < 0,05$).

У всіх досліджуваних групах показник за шкалою «Життєва активність» був нижче, ніж у контрольній групі. У 1 групі показник за даною шкалою коливався у межах від 60 до 80 із медіанним значенням 80, у 2 групі – від 65 до 80 із медіанним значенням 80 та у 3 групі показник даної шкали коливався у межах

55-85 із медіанним значенням 80. Але між групами хворих з епілепсією достовірної різниці не спостерігалось, що свідчить про те, що пацієнти з епілепсією майже увесь час відчували себе втомленими та знесиленими основним захворюванням.

Шкала «Соціальне функціонування» визначається ступенем, у якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування). У всіх досліджуваних групах показник за даною шкалою був нижче на статистично значущому рівні порівняно з даними контрольної групи – 95 [90;100]. У 1 групі даний показник мав наступне значення – 62,5 [37,5;87,5], у 2 групі – 87,5 [62,5;87,5] та у 3 групі – 87,5 [75;100]. З наведених вище даних можна побачити, що найнижчий показник спостерігався у пацієнтів 1 групи – у чоловіків молодого віку, які мали дебют епілепсії до пубертатного віку.

Згідно з оцінкою ЯЖ за шкалою «Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» пацієнти 1 та 2 груп мали більш низькі результати 66,67 [33,33;100], ніж хворі 3 групи 90 [66,67;100] (ККУ, $p < 0,05$) та представники контрольної групи 100 [90;100] (ККУ, $p < 0,05$).

Показник за шкалою «Психічне здоров'я» у досліджуваних групах був нижче у порівнянні з контрольною групою – 90 [85;100]. У першій групі показник ЯЖ коливався у межах 52-84 із медіанним значенням 68, у 2 групі – 72 [56;84], у третій – 76 [62;88].

Відмічено статистично значуще зниження ЯЖ по інтегральному показнику «Фізичний компонент здоров'я» у пацієнтів 1 групи – 49,72 [42,56;55,97], 2 групи – 50,88 [47,91;57,3] та 3 групи – 48,17 [42,61;53,135] у порівнянні з показником ЯЖ у представників контрольної групи 95 [85;100] (Рис. 5.1).

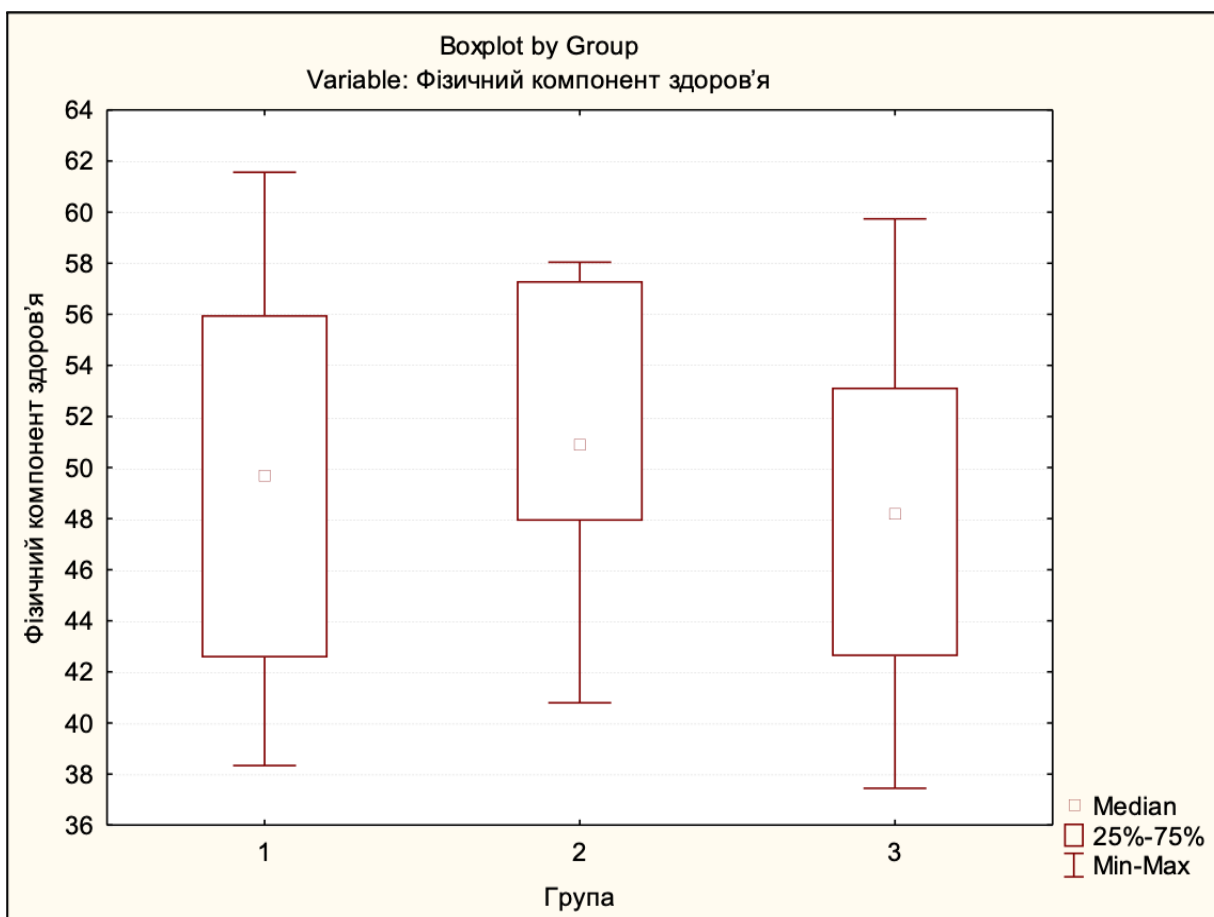


Рис. 5.1. Показник за шкалою «Фізичний компонент здоров'я» у молодих чоловіків, хворих на епілепсію. (1 – 1 група хворих на епілепсію чоловіків молодого віку з дебютом епілепсії до пубертатного періоду; 2 – 2 група хворих на епілепсію чоловіків молодого віку з дебютом епілепсії у пубертатному періоді; 3 – 3 група хворих на епілепсію чоловіків молодого віку з дебютом епілепсії у постпубертатному періоді)

Зниження ЯЖ по інтегральному показнику «Психологічний компонент здоров'я» у пацієнтів 1 групи – 49,75 [39,91;50,86], 2 групи – 49,42 [39,91;54,5] та 3 групи – 51,63 [42,645;55,66] у порівнянні з показником ЯЖ у представників контрольної групи 90 [85;100] мало статистично значущий характер (ККУ, $p < 0,05$). (Рис. 5.2.).

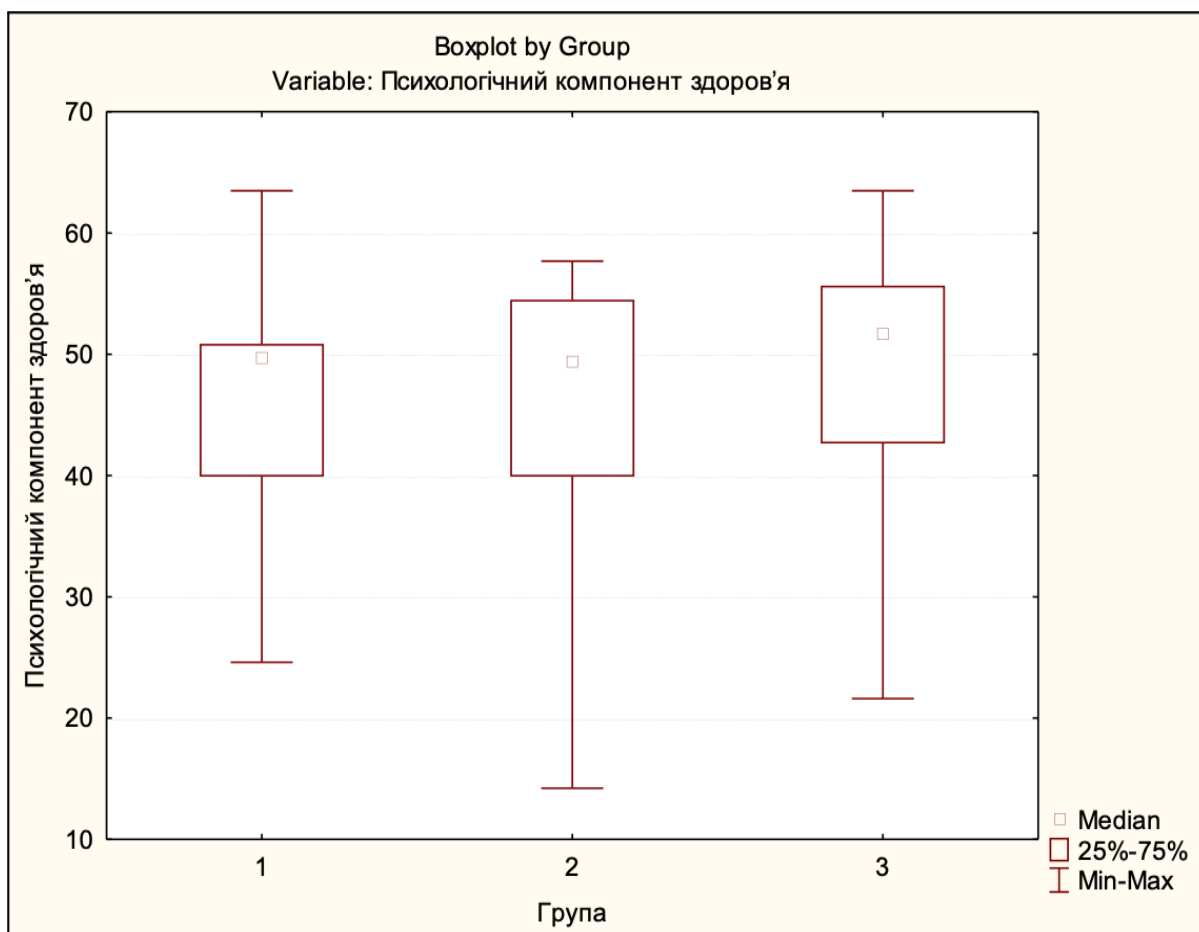


Рис. 5.2. Показник за шкалою «Психологічний компонент здоров'я» у молодих чоловіків, хворих на епілепсію. (1 – 1 група хворих на епілепсію чоловіків молодого віку з дебютом епілепсії до пубертатного періоду; 2 – 2 група хворих на епілепсію чоловіків молодого віку з дебютом епілепсії у пубертатному періоді; 3 – 3 група хворих на епілепсію чоловіків молодого віку з дебютом епілепсії у постпубертатному періоді)

Таким чином, з наведених вище даних можна зробити висновок, що усі показники якості життя у чоловіків молодого віку з епілепсією були достовірно нижче, ніж у представників контрольної групи. Статистично значуще зниження якості життя у хворих з епілепсією пов'язані з негативним впливом основного захворювання на емоційний статус та зниженням соціальної активності пацієнтів. На основі аналізу отриманих даних, низькі показники за шкалами даного опитувальника в більшості випадків відзначалися у хворих 1 групи, де

дебют епілепсії припадає на допубертатний період, порівняно з іншими групами і контрольною групою (ККУ, КМУ, $p < 0,05$).

Одним з найбільш доступних методів дослідження ЯЖ є опитувальник EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L), частиною якого є EQ-VAS для оцінки загального самопочуття на момент обстеження.

При аналізі отриманих даних у пацієнтів з епілепсією показники за кожним із п'яти розділів були нижче, ніж у представників контрольної групи (ККУ, КМУ, $p < 0,01$). При оцінці результатів за EQ-VAS було встановлено, що у порівнянні з даними контрольної групи – 95 [85;100] найнижчий показник спостерігався у пацієнтів 1 групи – чоловіки молодого віку, які мали дебют епілепсії до 13 років. Тобто у хворих 1 групи спостерігався найгірший показник здоров'я – 70 [50;90]. У пацієнтів 2 та 3 груп показники були 90 [80;90] та 85 [70;93,75] відповідно. При порівнянні даних було встановлено, що вірогідна відмінність відзначалась між 1 та 2 групою (ККУ, КМУ, $p < 0,01$), 1 та 3 групою (ККУ, КМУ, $p < 0,01$), між 1 групою та контрольною (ККУ, КМУ, $p < 0,01$), на відміну від 2 та 3 груп, де вірогідна відмінність не зафіксована. Також вірогідна відмінність спостерігалась між даними хворих на епілепсію чоловіків молодого віку, де дебют захворювання припав на післяпубертатний період (3 група) та контрольною групою (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

Таким чином, при аналізі отриманих результатів було встановлено, що чоловіки молодого віку з епілепсією мали достовірно значимі більш низькі показники якості життя, ніж представники контрольної групи, що пов'язано, в першу чергу, із впливом самого захворювання на організм людини. Отже, вірогідна відмінність відмічалась у пацієнтів 1 групи у порівнянні з іншими групами, тобто у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку, яких вік дебюту захворювання відзначається у допубертатному періоді.

5.2. Психоемоційні порушення у чоловіків молодого віку з епілепсією

У даному дослідженні для виявлення наявності депресивних розладів використовувалася шкала депресії Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HARDSD). Дана шкала є найбільш широко використовуваною системою оцінки симптомів депресивних розладів.

Після заповнення шкали депресії Гамільтона було отримано наступні результати: загалом нормальний стан мали 42 особи (52,5%), де серед чоловіків 1 групи нараховувалось 4 особи (5%), 2 групи – 7 (8,75%) та 3 групи – 31 людина (38,75%). Легкий депресивний розлад мали 16 чоловіків, серед яких пацієнтів 1 групи нараховувалось 3 особи, хворих 2 групи – 2 чоловіки (2,5%) і 3 групи – 11 (13,75%). Депресивний розлад середнього ступеня спостерігався у 15 осіб (18,75%), де серед хворих 1 групи було 4 чоловіки (5%), 2 групи – 3 пацієнта (3,75%) та 3 групи – 8 (10%). 4 особи (5%) мали депресивний розлад важкого ступеня, де серед пацієнтів 1 групи даний депресивний розлад спостерігався у 1 людини (1,25%), хворих 2 групи – 1 особа (1,25%) та серед пацієнтів 3 групи – 2 (2,5%) людини. Депресивний розлад вкрай важкого ступеня спостерігався лише у 3 пацієнтів (3,75%) 3 групи (Рис. 5.3).



Рис. 5.3. Показник депресивних розладів у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку за шкалою HADRS

Дуже часто саме тягар основного захворювання викликає у чоловіків молодого віку суїцидальні думки та наміри. Для діагностики таких станів використовується «Колумбійська шкала тяжкості суїцидальних намірів» (C-SSRS). Це клінічна шкала, яка складається з чотирьох модулів: «суїцидальні ідеї», «інтенсивність суїцидальних ідей», «суїцидальна поведінка» та «реальна/потенційна небезпека суїцидальних спроб».

Аналіз отриманих даних показав, що найбільше осіб, яких хоча би раз у житті відвідували ідеї про самогубство, спостерігається в 3 групі, тобто хворі, які мали вік дебюту епілепсії у 18 років і більше. У 1 та 2 групі їх було 1(1,25%) та 2 (2,5%) пацієнта відповідно, а саме хворі, які мали серйозний ризик суїциду. У 3 групі 8

хворих (10%) мали серйозний ризик суїциду та 1 чоловік мав вкрай високий ризик та абсолютну необхідність у подальшій госпіталізації із медикаментозним лікуванням. Серед хворих 3 групи 3 пацієнта (3,75%) мали суїцидальну поведінку та спроби суїциду.

Таким чином, на основі структурованого інтерв'ю C-SSRS можна виявити наступну залежність: чим вище вік дебюту епілепсії, тим більше спостерігається хворих, яких відвідують суїцидальні думки та наблюдається суїцидальна поведінка.

5.3. Порушення сексуальної функції у чоловіків молодого віку з епілепсією

Сексуальна поведінка важлива, але дуже особиста частина життя для більшості людей. Сексуальна поведінка вимагає функціонування нейроанатомічних субстратів, які включають лобову частку та лімбічні структури, а також адекватні рівні гіпоталамічних, гіпофізарних і гонадних гормонів. Нормальна статеві поведінка передбачає наявність психологічної та фізіологічної гармонії і порушується за наявності багатьох хронічних хвороб, включно при епілепсії.

Одним із широко поширених, багатовимірних інструментів обстеження для оцінки чоловічої сексуальної функції є міжнародний індекс еректильної функції (МІЕФ, ІЕФ).

Аналіз даних, отриманих у ході дослідження, показав, що у першій групі за модулем «Функція оргазму» медіанне значення склало 90% і коливалося у межах 60%-100%. За даним модулем показники у 2 та 3 групах склали відповідно 90% [80;100] та 80% [50;90]. Але отримані результати не відрізнялися від результатів контрольної групи (95% [85;100]). За модулем «Сексуальне бажання» у 1 групі показник коливався у межах 70%-80% із медіанним значенням 70%. У 2 групі даний показник мав медіанне значення 80% [70;80] та у 3 групі – 70% [55;80]. У всіх трьох групах відмічено статистично значущу різницю із контрольною групою 97% [93;100] ($p < 0,01$). У 1 групі показник за модулем «Задоволення статевим актом» коливався у межах 47%-80% із медіанним значенням 67%.

Отриманий результат розцінюється як низький ступінь задоволеності статевим актом. У 2 групі медіанне значення за даним модулем склало 80% [60;93], що каже про помірний ступінь задоволеності статевим актом. У 3 групі показник за цим модулем коливався у межах 47%-80% із медіанним значенням 63,5%. Отриманий результат свідчить про вкрай низький ступінь задоволеності статевим актом. У порівнянні з даними контрольної групи (85% [80;90]) в усіх трьох групах пацієнтів з епілепсією відмічено статистично значущу різницю (ККУ, КМУ, $p < 0,05$). Аналіз за модулем «Загальна сексуальна задоволеність» показав, що у 1 групі показник коливався у межах 70%-80% із медіанним значенням 80%, тобто пацієнти чоловічої статі із віком дебюту епілепсії до 13 років мали високий рівень задоволеності статевим життям. У 2 групі показник за даним модулем коливався в межах 60%-90% із медіанним значенням 80%, що свідчить про те, що пацієнти, у яких епілепсія виникла під час пубертатного періоду, мали високий рівень задоволеності статевим життям. У хворих 3 групи показник коливався в межах 60%-90% із медіанним значенням 75%, тобто пацієнти з дебютом епілепсії після 18 років мали помірний рівень задоволеності статевим життям. Лише в 3 групі була відзначена статистично значуща різниця з контрольною групою ($p < 0,01$). В інших групах статично значущою різниці не було відзначено.

Аналіз результатів за модулем «Ерекціальна функція» свідчить, що у пацієнтів 1 групи показник коливався в межах 47%-83% із медіанним значенням 67%. У другій групі показник склав 77% [73;83] та у 3 групі – 71,5% [51,5;83]. Найнижчий показник у міжгруповому порівнянні спостерігався у хворих 1 групи, тобто у чоловіків молодого віку, де дебют епілепсії виник до 13 років.

Також за даним модулем визначався і ступінь ерекціальної дисфункції. У пацієнтів 1 групи ерекціальна функція була в нормі у 5 чоловіків (6,25%). Ерекціальна дисфункція легкого ступеню була зафіксована у 2 чоловіків (2,5%) та помірного ступеня – у 3 чоловіків (3,75%). Значна ерекціальна дисфункція спостерігається у 1 хворого (1,25%). Нормальна ерекціальна функція була зареєстрована у 5 пацієнтів (6,25%). В 2 групі нормальна ерекціальна функція

відмічалась у 9 чоловік (11,25%). Еректильна дисфункція легкого ступеня спостерігалася у 2 осіб (2,5%), а значна еректильна дисфункція у чоловіків 2 групи відзначалася у 2 пацієнтів (2,5%). У представників 3 групи нормальна еректильна функція зафіксована у 30 осіб чоловічої статі (37,5%). Еректильна дисфункція легкого ступеня спостерігалася у 11 пацієнтів (13,75%), помірний ступінь еректильної дисфункції був у 5 осіб (6,25%). Значна еректильна дисфункція відмічалася у 10 хворих (12,5%) (Рис. 5.4).

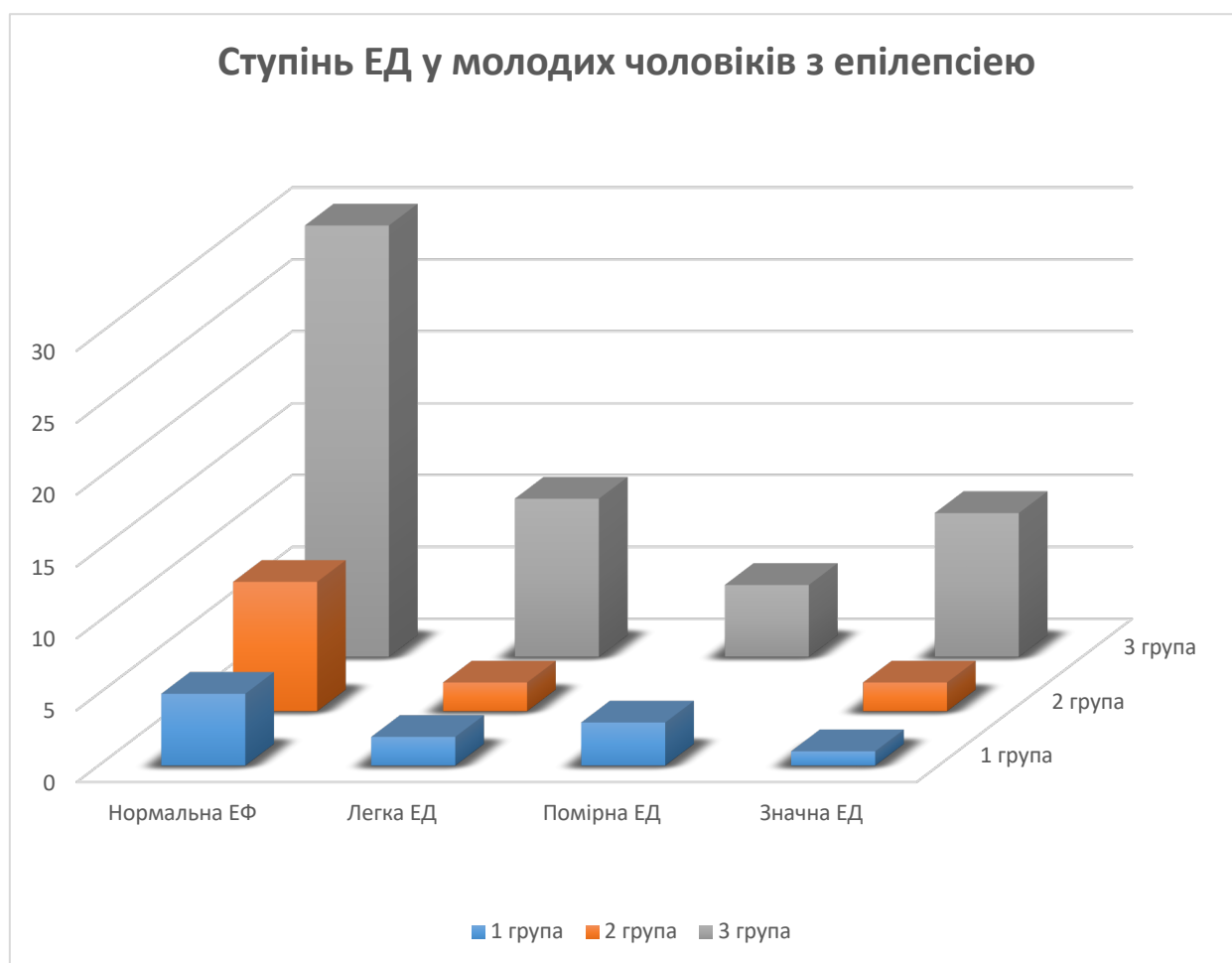


Рис. 5.4. Ступінь еректильної дисфункції у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку

З наведеного вище рисунку можна побачити, що найбільше порушень еректильної функції спостерігається у пацієнтів 3 групи, тобто у чоловіків молодого віку, де дебют епілепсії припадає на 18 років і старше. Але в усіх трьох групах показники за шкалою «Міжнародний індекс еректильної дисфункції»

були достовірно нижчі за показники, які отримані у представників чоловічої статі контрольної групи ($p < 0,05$).

Поряд із МІЕФ, у цьому дослідженні також застосовували і квантифікаційну шкалу «Сексуальна формула чоловіча» (СФЧ) для оцінки стану сексуальної сфери чоловіків.

Під час даного дослідження були отримані наступні результати. У 1 групі показник за СФЧ коливався у межах 22,5-33 із медіанним значенням 28,5. Отриманий результат був нижче, ніж у практично здорових чоловіків, які склали контрольну групу – 30 [29;31], що свідчить про незадоволеність пацієнтів своїм статевим життям ($p < 0,01$). Серед представників 1 групи у 6 хворих (7,5%) показник був нижче результату контрольної групи. У 5 пацієнтів 1 групи показник СФЧ був статистично вище показника контрольної групи. У хворих 2 групи показник СФЧ склав 31 [30;35], який був дещо вище показника контрольної групи. У 2 групі 3 особи (3,75%) мали показник нижче за представників контрольної групи, 8 хворих (10%) – вище за контрольну групу та у 2 осіб спостерігався такий самий показник, як і в контрольній групі. Також аналіз кваліфікаційної шкали СФЧ продемонстрував, що у пацієнтів 2 групи настрої перед зносінами нижчий за настрої після зносин, що розцінюється як синдром тривожного очікування сексуальної невдачі, тобто невротичного процесу. У 3 групі показник СФЧ коливався у межах 26,25-33 із медіанним значенням 29, що нижче за показник СФЧ контрольної групи. Серед хворих 3 групи 30 осіб (37,5%) мали показник нижче, ніж в контрольній групі. 23 пацієнта (28,75%) мали показник вище за контрольну групу та 3 чоловіка (3,75%) мали такий самий показник. У пацієнтів 3 групи настрої після зносин нижчий від настрою перед зносінами, що розцінюється як природна реакція на якусь невдачу (реальну чи уявну - залежно від власної оцінки). Також у хворих даної групи оцінка успішності статевого життя нижча, ніж в контрольній групі, що свідчить про вразливість чоловічої психіки, спричинену будь-якою сексуальною проблемою.

Таким чином, з наведених вище даних можна зробити висновок, що більшість чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, мають низький рівень задоволеності сексуальним життям згідно результатам квантифікаційної шкали «Сексуальна формула чоловіча». Крім того, пацієнти, у яких дебют епілепсії припадає на пубертатний або післяпубертатний період, відзначають тривожність перед або під час статевого акту. Особливо вразливість чоловічої психіки відмічається у хворих, які мали дебют епілепсії у післяпубертатному періоді. Вірогідна відмінність відзначалась у хворих на епілепсію чоловіків 1 та 2 груп (ККУ, КМУ, $p < 0,01$), 2 та 3 груп (ККУ, КМУ, $p < 0,05$). Також вірогідна відмінність спостерігалась між контрольною та 1 групою (ККУ, КМУ, $p < 0,01$) та контрольною і 3 групою (ККУ, КМУ, $p < 0,05$).

У ході даного дослідження було встановлено, що показник якості життя у чоловіків молодого віку з епілепсією значно нижче, ніж у практично здорових чоловіків. Найнижчі показники відмічалися у хворих, які мали вік дебюту епілепсії до пубертатного періоду. Також було визначено, що саме у 3 групі, тобто у хворих, які мали вік дебюту епілепсії у післяпубертатному періоді, спостерігалось найбільше осіб, яких хоча би раз у житті відвідували ідеї про самогубство, та осіб, які мали суїцидальну поведінку та спроби суїциду. Крім того, у ході дослідження встановлено, що більшість чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, мають низький рівень задоволеності сексуальним життям. Хворі, які мали дебют епілепсії у пубертатний або післяпубертатний період, відзначають тривожність перед або під час статевого акту. Такі результати співвідносяться з гормональними змінами у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, що, на нашу думку, є однією з основних причин розвитку сексуальної дисфункції.

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ

Діагностика супутніх порушень у чоловіків, хворих на епілепсію, як і при інших патологічних станах, ґрунтується як на аналізі суб'єктивних скарг пацієнтів, відповідних скаргах членів родини та найближчого оточення, так і на даних об'єктивних методів дослідження: клінічне та нейропсихологічне дослідження, дані інструментальних методів дослідження та лабораторних досліджень. Хоча ендокринні зміни у хворих на епілепсію не викликають сумнівів, до тепер немає загальноприйнятого алгоритму їх виявлення та відповідної корекції лікування у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію.

Враховуючи розповсюдженість і клінічну значимість гормональних порушень, пов'язаних з ними порушень сексуальної сфери і психологічних змін, їх вплив на якість життя пацієнтів, нами був розроблений алгоритм ранньої діагностики, що включає в себе аналіз скарг і анамнезу захворювання, проведення нейропсихологічних досліджень, дослідження гормонального статусу, з урахуванням даних нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних досліджень (Рис 6.1).

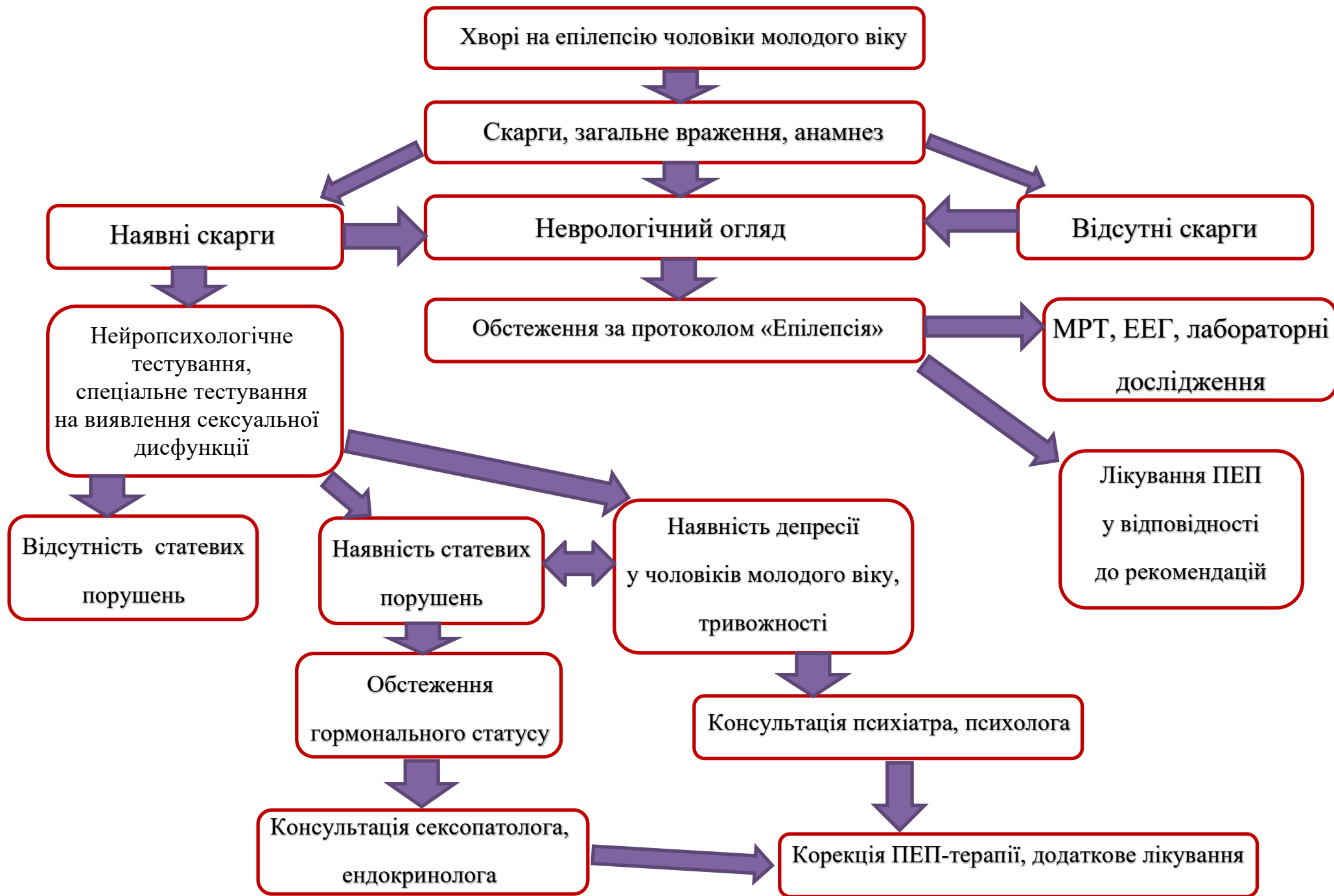


Рис. 6.1. Алгоритм діагностики хворих на епілепсію чоловіків молодого віку

При наявності відповідних скарг хворого і/або його найближчого оточення на запаморочення, головний біль та/або головокружіння, порушення координації рухів, зниження пам'яті та концентрації уваги, порушення сну, дратівливість, загальну слабкість, а також на основі аналізу загального клінічного враження і анамнезу захворювання, зокрема вік дебюту епілепсії, тривалість захворювання, необхідно, по-перше, провести тестування за шкалами, а саме опитувальник ЯЖ SF-36 Health Status Survey, EQ-5D-5L, Колумбійська шкала тяжкості суїцидальних намірів C-SSRS, шкала депресії та тривожності Гамільтона HADRS, СФЧ, МІЕФ і нейропсихологічне дослідження. Необхідно приймати до уваги цілу низку суб'єктивних даних та вплив цих факторів на якість життя.

Треба зазначити, що у частини пацієнтів, що мають активні скарги на наявність статевої дисфункції, навіть проведення відповідного нейропсихологічного тестування такі порушення не підтверджує. Причиною наявності таких скарг можуть бути психоемоційні розлади у вигляді підвищеної тривожності, зниження самооцінки та загального фону настрою. Такі хворі після оцінки емоційної сфери потребують консультації психолога, та додаткового немедикаментозного або медикаментозного лікування. Також треба звертати увагу на загальне враження при огляді пацієнта і інформацію від членів родини, партнерів та найближчого оточення.

При оцінці анамнестичних даних особливу увагу необхідно приділяти інформації про початок захворювання (вік від 4 до 37 років у чоловіків молодого віку) та його тривалість на час обстеження (від 2 до 29 років), зважаючи на те, що пацієнти з початком захворювання в пубертатному періоді та препубертаті і тривалістю (23 [16;29] років) є найбільш вразливими щодо розвитку статевих гормональних порушень. Також при оцінці анамнезу велике значення має ефективність терапії, ПЕП, які вживав хворий, тривалість лікування і дози препаратів.

Для об'єктивізації гормональних порушень нами підібраний і апробований адекватний і достатньо простий набір нейропсихологічних тестів, що дозволить практикуючому лікарю забезпечити адекватну діагностику порушень статевої

сфери у чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, а також пов'язаних з ними і основним захворюванням депресивних і емоційних порушень. Такий набір тестів включає в себе: шкала депресії та тривожності Гамільтона HADRS, сексуальна формула чоловіча (СФЧ), міжнародний індекс еректильної функції (МІЕФ).

Проведення нейрофізіологічних досліджень дозволяє визначити характерні порушення біоелектричної активності головного мозку у чоловіків хворих на епілепсію. Для хворих на епілепсію чоловіків молодого віку уповільнення фонові активності, відсутність регулярної домінуючої активності та наявність поліморфної активності, наявність дифузних патологічних коливань, що може свідчити про дифузне пошкодження головного мозку та наявність епілептиформних патернів у вигляді гострих хвиль, спайків, поліспайків, комплексів «гостра-повільна хвиля» або «спайк-повільна хвиля», а також специфічних патернів PLEDs.

Можна зазначити, що персистуюча епілептиформна активність може бути однією з причин дезінтеграції головного мозку і формування, як психоемоційних, так і статевих порушень.

Наявність відповідних скарг, анамнестичних даних та результатів нейропсихологічного тестування є приводом до обстеження гормонального статусу (тестостерон, прогестерон, пролактин, естрадіол) у чоловіків хворих на епілепсію молодого віку.

Пацієнти з виявленими ознаками порушення функції статевих гормонів мають бути скеровані на консультацію до сексопатолога-ендокринолога. Крім того у таких хворих необхідно ретельно переглянути лікувальну тактику. Якщо пацієнти отримують ПЕП, що впливають на гормональний фон (препарати вальпроєвої кислоти, барбітурати та ін.), необхідно оцінити ризики і переваги поступової заміни препарату/препаратів.

При виявленні депресії та емоційних порушень необхідно узгодити з хворим можливість консультації психіатра і/або психолога для призначення відповідного лікування.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Останні десятиліття ознаменувалися новими відкриттями в галузі епілептології. Сучасні напрямки у вивченні патогенетичних механізмів розвитку епілепсії дали змогу відкрити нові напрямки діагностики, лікування.

Для детальнішого вивчення невирішених проблем епілепсію вивчають у різних вікових групах і з урахуванням статі: епілепсія в дітей, епілепсія у жінок і т. д. Епілепсія в пубертатному періоді недостатньо вивчена, незважаючи на вказівки на те, що низка епілептичних синдромів частіше виникає саме в цьому віці. Епідеміологічні дослідження вказують на переважання епілепсії у чоловіків, однак більшість даних присвячено вивченню особливостей захворювання у жінок. У чоловіків молодого віку переважають симптоматичні фокальні епілепсії, в більш пізньому періоді – структурні епілепсії, зокрема посттравматичні. Також у чоловіків частіше зустрічається синдром раптової смерті при епілепсії (SUDEP) [180].

У сучасній епілептології пріоритетним напрямком є поліпшення якості життя пацієнтів. Вивчення особливостей функціонування та взаємозв'язку з епілептогенезом ендокринної системи, зокрема аналіз метаболізму гормонів, що належать до ендогенних конвульсантів і антиконвульсантів, відіграють важливу роль у вивченні патогенезу епілепсії [113].

Мозок регулює гормональну секрецію і чутливий до зворотнього гормонального зв'язку; нейроендокринна система зворотнього зв'язку включає гіпоталамус, гіпофіз, статеві залози та мигдалини, які пов'язані з гіпоталамо-гіпофізарною віссю [3] (рис. 7.1), що бере участь у регуляції, виробленні і секреції статевих гормонів.

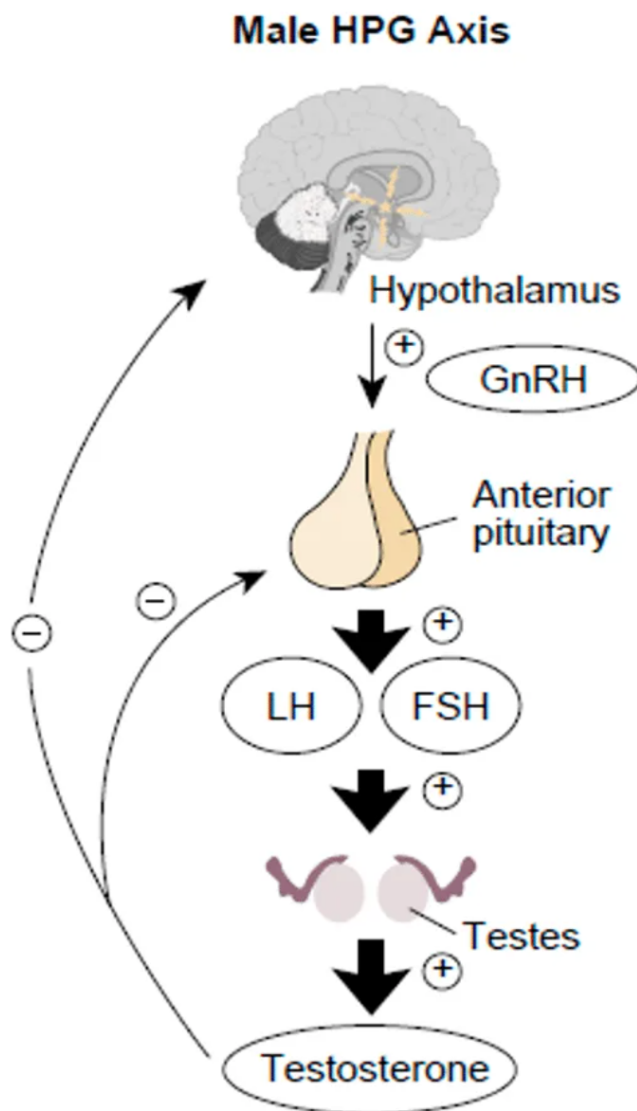


Рис. 7.1. Чоловіча гіпоталамо-гіпофізарна вісь

Взаємодія між гормонами, епілепсією та антиепілептичними препаратами (ПЕП) є складною. Вплив гормонів на епілепсію також очевидний: епілептиформна активність впливає на гормони. Крім того, ПЕП можуть порушувати ендокринну функцію. Епілепсія та ПЕП можуть впливати на різні субстрати, впливаючи на рівень гормонів. Клінічне значення цих взаємодій пов'язано перш за все з впливом на репродуктивні гормони.

Враховуючи актуальність проблеми, виходячи з мети та поставлених завдань, проведені клінічні дослідження.

У дослідженні приймали участь 80 хворих на епілепсію, середній вік яких був $29,62 \pm 6,71$ р. Усі чоловіки належали до осіб молодого віку. Представники чоловічої статі мали історію епілептичних нападів не менше одного року.

На основі мультифакторного аналізу клінічних даних було виділено три групи хворих, що різнились за тяжкістю симптоматики і перебігом епілепсії:

- перша група – хворі чоловічої статі, вік дебюту епілепсії яких був до 13 років;
- друга група – пацієнти, у яких вік дебюту епілепсії виник під час пубертатного періоду;
- третя група – чоловіки молодого віку, які мали вік дебюту епілепсії у 18 років і більше.

Наявність та подальший перебіг хвороби підтверджувався присутністю на ЕЕГ епілептиформних феноменів – гостра хвиля, спайки, комплекси «гостра хвиля – помірна хвиля» та ін. Крім зазначених вище патернів прогресування епілепсії проявлялося ознаками дифузного пошкодження головного мозку – наявність поліморфної активності, порушення нормальної організації ЕЕГ, наявність дифузних патологічних коливань. Подібні зміни спостерігались у 22,5% пацієнтів. При аналізі записів ЕЕГ були зафіксовані як патерни норми, так і умовно епілептиформні патерни. Також на ЕЕГ були зареєстровані зміни, викликані впливом різноманітних ПЕП.

З метою диференційної діагностики пароксизмальних та непароксизмальних станів під час дослідження більшості чоловікам молодого віку був проведений ЕЕГ-відеомоніторинг, який є «золотим стандартом» діагностики епілепсії.

Аналіз МРТ даних чоловіків молодого віку з епілепсією показав, що структурні пошкодження головного мозку були виявлені у 71,25% (57) випадках. На сканах в основному були виявлені ознаки неспецифічного ураження головного мозку, наприклад, атрофічні процеси кори головного мозку, гідроцефалія, кісти в речовині головного мозку та інше. Локальні зміни найчастіше спостерігалися у чоловіків 3 групи, тобто тих осіб, у яких дебют

епілепсії припадає на післяпубертатний період. У решти чоловіків даних за вогнищеве ураження або об'ємне утворення головного мозку не виявлено.

На якість життя чоловіків молодого віку крім основного захворювання впливають ще коморбідні патології, зокрема неспсихотичні психічні розлади. У ході дослідження було встановлено, що неспсихотичні розлади присутні у чоловіків молодого віку з епілепсією в усіх трьох групах. Але частіше вони зустрічаються у представників 1 та 2 груп, тобто у пацієнтів з дебютом епілепсії до або під час пубертатного періоду. Також встановлено кореляційний зв'язок виникнення розладів афективного спектра з віком початку і тривалістю захворювання.

Під час аналізу даних гормонального фону чоловіків молодого віку з епілепсією було встановлено, що рівень тестостерону на статистично значущому рівні від групи дослідження та був суттєво вищим у чоловіків 1 групи, які мали вік дебюту епілепсії у допубертатний період ($p < 0,05$, ККУ, КМУ). У порівнянні з контрольною групою показник естрадіолу був вище у всіх трьох групах, але найбільший рівень естрадіолу спостерігався у хворих 2 групи, тобто у чоловіків, яких епілепсія виникла під час пубертатного періоду. Показник прогестерону у всіх трьох групах відрізнявся на статистично значущому рівні від контрольних значень (ККУ, $p=0,011$). У 1 та 3 групі рівень прогестерону був статистично вищим (КМУ, $p=0,011$), а у 2 групі рівень гормону був нижче за показник контрольної групи. Показник пролактину був у межах норми лише у чоловіків 2 групи, яких дебют епілепсії припадає на пубертатний період, у представників 1 та 3 груп – рівень гормону був нижче (КМУ, $p < 0,01$).

Також у ході даного дослідження визначалась залежність форми епілепсії від рівня статевих гормонів у чоловіків молодого віку з епілепсією. Було встановлено залежність між формою епілепсії та естрадіолом у чоловіків молодого віку, де дебют епілепсії припадає на післяпубертатний період. У хворих із симптоматичною епілепсією рівень естрадіола був 0,34 [0,22;0,45]

нмоль/л. У пацієнтів із криптогенною епілепсією рівень естрадіола склав 0,319 [0,21;0,42] нмоль/л.

Під час дослідження також спостерігалась статистично значуща залежність частоти та типу епілептичного нападу від рівня стероїдних гормонів. Лише у чоловіків 3 групи, коли дебют епілепсії припав на післяпубертатний період, статистично значущої залежності частоти нападів від рівня стероїдних гормонів виявлено не було.

Доцільно згадати і про вплив ПЕП на гормональний фон чоловіків молодого віку. Одним із важливих етіологічних чинників може бути спричинений ПЕП дефіцит андрогенів. Ензим-індукуючі ПЕП (карбамазепін, фенітоїн) зменшують рівень біологічно активного тестостерону двома шляхами: 1) пригнічення синтезу тестостерону в гонадах; 2) підвищення продукції в печінці глобуліну, що зв'язує статевий гормон [113;115].

У даних хворих спостерігався високий рівень гормону в залежності від ПЕП. Пацієнти, які приймали карбамазепін, мали високий рівень естрадіолу, леветірацетам – пролактін, препарати вальпроєвої кислоти – прогестерон, ламотриджин – тестостерон. Але всі показники гормонів знаходилися в межах норми.

Аналіз даних щодо якості життя чоловіків молодого віку з епілепсією продемонстрував, що вони мали більш низькі показники, ніж представники контрольної групи, що пов'язано із впливом самого захворювання.

Пацієнти, які страждають на епілепсію, постійно зазнають низку психоемоційних і стресогенних впливів, таких як сором і неприйняття цього діагнозу, непередбачуваність контролю над нападами, недостатність соціальної підтримки і внаслідок цього стигматизацію їх у суспільстві. Відповідно вони, як правило, потребують не лише медичної, а й психологічної допомоги, а також підтримки соціальних працівників. Порівняно з іншими хронічними захворюваннями, у хворих на епілепсію частіше відзначають низькі оцінки в показниках емоційної та соціальної сфери.

Дуже часто саме тягар основного захворювання викликає у чоловіків молодого віку суїцидальні думки та наміри. Аналіз даних показав, що серед чоловіків 3 групи було найбільше осіб, яких хоча би раз у житті відвідували ідеї про самогубство, та осіб, які мали суїцидальну поведінку та спроби суїциду.

Також більшість чоловіків молодого віку, хворих на епілепсію, мають низький рівень задоволеності сексуальним життям. Крім того, хворі, які мали дебют епілепсії у пубертатний або післяпубертатний період, відзначають тривожність перед або дід час статевого акту. Особливо вразливість чоловічої психики відмічається у пацієнтів, які мали дебют епілепсії у післяпубертатному періоді.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та запропоноване нове вирішення наукового завдання по удосконаленню діагностики клініко-нейрофізіологічних і гормональних порушень у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку і оптимізації лікувальної тактики на основі комплексних нейрофізіологічних, біохімічних та нейропсихологічних досліджень.

1. У всіх хворих на епілепсію чоловіків молодого віку після проведення ЕЕГ було зафіксовано дифузні порушення біоелектричної активності головного мозку різного ступеня вираженості, що свідчить про нестійкість функціонального стану кори головного мозку незалежно від віку дебюту захворювання, а також специфічні епілептиформні патерни. Епілептиформні патерни переважали у пацієнтів 3 групи, де дебют епілепсії припадає на післяпубертатний період (КМУ, $p=0,01$). Для 22,5% хворих була характерна відсутність регулярної домінуючої активності і наявність поліморфної активності, порушення нормальної організації ЕЕГ, наявність дифузних патологічних коливань, що може свідчити про дифузне пошкодження головного мозку. Серед специфічних патернів у хворих на ЕЕГ було зафіксовано періодичні латералізовані епілептиформні розряди (1 група – 2 особи (2,5%); 2 група – 5 хворих (6,25%) та 3 група – 8 пацієнтів (10%)). Персистуюча епілептиформна активність може бути однією з причин дезінтеграції головного мозку і формування як психоемоційних, так і статевих порушень.

2. Встановлено, що найбільш частою коморбідною патологією у хворих на епілепсію є непсихотичні психічні розлади. Дані порушення частіше спостерігалися у хворих з дебютом епілепсії до або під час пубертатного періоду. У пацієнтів 3 групи ($n=36$) не було виявлено психічних розладів. Було встановлено кореляційний зв'язок виникнення розладів афективного спектра з віком початку епілепсії ($r=-0,16$; $p=0,04$) і тривалістю захворювання ($r=0,24$; $p=0,002$) у загальній групі хворих на епілепсію, а саме: за рахунок раннього

початку захворювання та тривалішого його перебігу афективні симптоми зустрічалися частіше. Тобто, можна прийти до висновку, що розвиток захворювання у період статевого дозрівання є несприятливим фактором не тільки для подальших сексуальних і гормональних порушень, а і значимих психологічних і психічних змін, що в подальшому обтяжують перебіг захворювання і потребують окремої уваги при лікуванні.

3. Виявлено залежність рівня статевих стероїдних гормонів у чоловіків молодого віку від форми епілепсії, частоти та типу епілептичних нападів. Рівень тестостерону залежав від віку дебюту епілепсії, тобто найвищий показник спостерігався у представників чоловічої статі, які мали дебют епілепсії у пубертатному періоді ($p < 0,05$, ККУ, КМУ). Достовірне зниження рівня тестостерону, що навпаки є переважно проепілептогенним гормоном, також підтверджує участь нейрогормональних порушень в епілептогенезі. Розвиток епілепсії в пубертатному періоді (хворі 2 групи) супроводжується більш значними гормональними порушеннями. Найвищий рівень пролактину спостерігався у чоловіків молодого віку, яких дебют епілепсії виник під час пубертатного періоду - 323,25 [260; 394,65] мМО/л. Різностямовані зміни рівню пролактину підтверджують наявність дисфункції статевих гормонів при епілепсії у чоловіків молодого віку. Найвищий рівень естрадіолу спостерігався у чоловіків, яких дебют епілепсії припадає на пубертатний період ($p < 0,05$, ККУ, КМУ). Рівень прогестерону на статистично значущому рівні відрізнявся від показників контрольної групи (ККУ, $p = 0,01$). Найвищий рівень прогестерону відзначався у чоловіків молодого віку, яких дебют епілепсії виник у допубертатному періоді, і складав 3,53 [1,72; 3,82] нмоль/л. Також низький рівень прогестерону свідчить про ослаблення антиепілептогенних механізмів і розвиток гормональних порушень, що підтримують епілептогенез. Враховуючи широкі нейропротекторні та антиепілептогенні властивості прогестерону, можна дійти до висновку, що саме його зниження на фоні загального гормонального дисбалансу зі зниженням антиепілептогенних гормонів і підвищенням

проепілептогенних, може бути однією з ланок, що підтримує розвиток епілептогенезу у цієї групи хворих.

4. Встановлено, що рівень стероїдних статевих гормонів значною мірою залежав від ПЕП. Пацієнти, які приймали карбамазепін, мали підвищений рівень естрадіолу, леветірацетам – підвищений рівень пролактину, препарати вальпроєвої кислоти– прогестерон, ламотриджин – тестостерон. Але ці зміни мали характер тенденції і не досягали статистично-значущих рівнів.

5. Доведено, що усі хворі на епілепсію чоловіки мали достовірно низькі показники ЯЖ у порівнянні з контрольною групою. Найнижчі показники ЯЖ спостерігалися у хворих 1 групи, а саме у осіб, де дебют епілепсії припадає на допубертатний період (ККУ, КМУ, $p < 0,05$), що може бути пов'язане зі значною тривалістю захворювання.

6. Аналіз даних шкали депресії Гамільтона продемонстрував наступні результати: депресивний розлад різного ступеня тяжкості частіше спостерігався у пацієнтів 3 групи, де дебют епілепсії припадає на післяпубертатний період. Друге місце займають чоловіки, які мали дебют епілепсії у препубертатному періоді. Серед чоловіків 3 групи було найбільше осіб, яких хоча би раз у житті відвідували ідеї про самогубство, та осіб, які мали суїцидальну поведінку та спроби суїциду. Також виявлено пряму залежність між віком дебюту епілепсії та підвищеним рівнем суїцидальності.

7. Найбільше порушень еректильної функції спостерігалось у чоловіків молодого віку, яких дебют епілепсії припадає на післяпубертатний період (3-я група). Переважна більшість обстежених хворих мають низький рівень задоволеності сексуальним життям. Хворі, які мали дебют епілепсії у пубертатний або післяпубертатний період, відзначають тривожність перед або під час статевого акту. Такі результати співвідносяться з гормональними змінами у чоловіків молодого віку хворих на епілепсію, що, на нашу думку, є однією з основних причин розвитку сексуальної дисфункції.

8. З урахуванням клінічної значимості та розповсюдженості гормональних порушень, пов'язаних з ними порушень сексуальної сфери і психологічних змін, був розроблений алгоритм ранньої діагностики гормональних і психологічних порушень у чоловіків молодого віку хворих на епілепсію і обґрунтовані лікувальні рекомендації. Було встановлено, що для чоловіків з дебютом епілепсії в пубертатному і препубертатному віці препаратом першого вибору є леветірацетам, що має менше побічних ефектів, зокрема практично не впливає на рівень статевих гормонів та нормальну біоелектричну активність головного мозку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на епілепсію чоловікам молодого віку показано проведення високоінформативних нейровізуалізаційних (МРТ головного мозку за протоколом «Епілепсія») та нейрофізіологічних (ЕЕГ-відеомоніторинг, спектральний аналіз ЕЕГ) методів, а також дослідження рівня статевих гормонів, що необхідно не тільки для уточнення виразності патологічного процесу, але й адекватної терапевтичної тактики.

2. Враховуючи високу частоту неспсихотичних психічних розладів у хворих на епілепсію чоловіків молодого віку, особливо з дебютом епілепсії у післяпубертатному періоді, лікарям необхідно цілеспрямовано виявляти наявні у пацієнтів симптоми депресії та тривоги, а також суїцидальної поведінки та спроб суїциду з використанням спеціальних психометричних шкал, нейропсихологічного тестування та призначення обстеження лікарем-психіатром.

3. Рекомендовано спільну консультацію хворих на епілепсію чоловіків молодого віку неврологом та сексопатологом-ендокринологом з метою виявлення гормональних порушень та ретельного перегляду лікування. У випадку, коли ПЕП впливає на рівень статевих гормонів, доцільно оцінити ризики та переваги поступової заміни препарату або препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авакян ГН, Бадалян ОЛ, Крикова ЕВ, Чуканова АС, Бурд СГ. Репродуктивные нарушения у мужчин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 1(2): 30-36.
2. Авакян ГН. Современная эпилептология. Проблемы и решения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6(4): 46-49.
3. Власов ПН. Эпилепсия у мужчин и женщин: грани проблемы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 4(5): 23-25.
4. Волкова АВ, Корж ЮВ, Олейнікова НВ, Терещенко ЛВ, Зайцева ЮЛ. Дослідження показників захворюваності населення на епілепсію в Україні на державному та регіональному рівнях. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2019; 5(4): 14-22.
5. Воронкова КВ, Ермоленко НА, Лебедева ДИ, Петрухин АС. Лечение эпилепсии «уязвимых» возрастов – у подростков и пожилых пациентов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9(3): 32-38.
6. Гребенюк ОВ, Казенных ТВ, Алифирова ВМ, Светлик МВ, Бохан НА. Гендерные аспекты медико-социальной адаптации у взрослых при раннем дебюте эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(6): 53-58.
7. Гусев ЕИ, Гехт АБ, ред. Современная эпилептология: проблемы и решения. Москва: Буки-Веди; 2015. 520 с.
8. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮВ, Муравьева АВ. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7(3): 15-20.

9. Зорин РА, Жаднов ВА, Лапкин ММ. Гетерогенность больных эпилепсией по психологическим характеристикам, качеству жизни и реакции на противосудорожную терапию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 1 спецвыпуск: 58-63.
10. Кичук ИВ, Петрова ЕА, Георгиевская НА. Изменение биоэлектрической активности мозга у больных постинсультной депрессией и апатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7(2): 10-15.
11. Котов АС, Рудакова ИГ, Морозова ОС. Факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни у больных эпилепсией. Неврологический журнал. 2011; 16(1): 10-14.
12. Крикова КВ, Бурд СГ. Возможные патогенетические механизмы неэффективности терапии эпилепсии карбамазепином. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3(1): 20-26.
13. Кудрина ПИ, Арьев АЛ, Савенко МА. Биоэлектрическая активность головного мозга у больных пожилого и старческого возраста с цереброваскулярной патологией. Успехи геронтологии. 2012; 4: 638-643.
14. Лесик О.О., Жаднов В.А. Системный подход и гендерные аспекты эпилепсии. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2017; 25(1): 118-132.
15. Лесик ОО. Гендерные особенности клинико-функциональных характеристик эпилепсии [автореферат]. Саратов; 2018. 27 с.
16. Лесик ОО. Качество жизни при эпилепсии у мужчин и женщин. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2015; 4(11): 65-70.
17. Литовченко ТА. Особенности лечения эпилепсии у женщин детородного возраста. Міжнародний неврологічний журнал. 2017; 8(94): 15-21.

18. Лобанов ЮФ, Скударнов ЕВ, Строзенко ЛА, Прокудина МП, Каракасекова МК, Печкина КГ. Качество жизни как проблема в здравоохранении: современные тенденции. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 5-1: 235-239.
19. Михайлов ВА. Актуальные вопросы эпилептологии — стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2(3): 39-41.
20. Оржешковский ВВ, Невмержицкая НН, Ткаченко ЕВ, Дзевульская ИВ. Сексуальная и репродуктивная дисфункция женщин с эпилепсией в аспекте современной противоэпилептической фармакотерапия. Репродуктивная эндокринология. 2019; 6(50): 70-75.
21. Ридер ФК, Даниленко ОА, Гришкина МН, Кустов ГВ, Акжигитов РГ, Лебедева АВ, и др. Депрессия и эпилепсия: коморбидность, патогенетическое сходство, принципы терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016; 9-2: 19-24.
22. Сорокина НД, Перцов СС, Селицкий ГВ. Высокочастотная биоэлектрическая активность головного мозга в диагностике эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(3): 6-13.
23. Фирсов КВ, Амирханян МГ, Котов АС. Пациенты с резистентной фокальной эпилепсией: что влияет на качество жизни? Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11(3): 233-243.
24. Хачатрян СГ, Варданян ЛВ, Степанян ТА, Тунян ЮС. Влияние нарушений сна на качество жизни при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(5): 24-28.
25. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Що треба знати про епілепсію [Інтернет]. 2018. Доступно: <https://phc.org.ua/news/scho-treba-znati-pro-epilepsiyu>

26. Шалькевич ЛВ, Кудлач АИ, Назарова ОП. Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на процессы эпилептогенеза. Русский журнал детской неврологии. 2017; 12(1): 47-55.
27. Эпилепсия у мужчин: грани проблемы. Медицинский Совет. 2015; 10: 50-53.
28. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017; 139(5): e20163908.
29. Akman O, Moshé SL, Galanopoulou AS. Sex-specific consequences of early life seizures. *Neurobiol Dis*. 2014; 72 Pt B(Pt B): 153-166.
30. Alkhamees HA, Selai CE, Shorvon SD. The beliefs among patients with epilepsy in Saudi Arabia about the causes and treatment of epilepsy and other aspects. *Epilepsy Behav*. 2015; 53: 135-139.
31. Amudhan S, Gururaj G, Satishchandra P. Epilepsy in India I: Epidemiology and public health. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015; 18(3): 263-277.
32. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979; 20(6): 729-37.
33. Asadi-Pooya A, Farazdaghi M, Ashjazadeh N. Effects of carbamazepine on semen parameters in men with newly diagnosed epilepsy. *Iran J Neurol*. 2015; 14: 168-70.
34. Asadi-Pooya AA, Dabbaghmanesh MH, Ashjazadeh N. Effects of carbamazepine on male reproductive hormones. *Med. J. Islam Repub. Iran*. 2014; 28: 139.
35. Atif M, Sarwar MR, Scahil S. The relationship between epilepsy and sexual dysfunction: a review of the literature. *SpringerPlus*. 2016; 5(1): 2070.

36. Baca CB, Barry F, Vickrey BG, Caplan R, Berg AT. Social outcomes of young adults with childhood-onset epilepsy: A case-sibling-control study. *Epilepsia*. 2017; 58(5): 781-791.
37. Baird AD, Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM, Reutens DC. Sexual outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2003; 4(3): 268-278.
38. Bangar S, Shastri A, El-Sayeh H, Cavanna AE. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Funct Neurol*. 2016; 31(3): 127-134.
39. Banke TG, McBain CJ. GABAergic input onto CA3 hippocampal interneurons remains shunting throughout development. *J Neurosci*. 2006; 26(45): 11720-11725.
40. Baranowski CJ. The quality of life of older adults with epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2018; 60: 190-197.
41. Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8: 45-56.
42. Basson R. Human sexual response. Sexual dysfunctions. Chapter 2. In: Vodusek D, Boller F, editors. *Neurology of Sexual and Bladder Disorders*. Vol. 130. Elsevier; 2015, p. 17-19.
43. Bauer J, Klingmuller D. Which antiepileptic drug for men with epilepsy? a critical epileptological and andrological review. *Nervenarzt*. 2008; 79: 1407-12, 1414-5.
44. Baysal M, Ilgin S, Kilic G, Kilic V, Ucarcan S, Atli O. Reproductive toxicity after levetiracetam administration in male rats: evidence for role of hormonal status and oxidative stress. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0175990.
45. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015; 17(3): 243-53.

46. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2018; 51(3-4): 216-223.
47. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020; 54: 185-191.
48. Béjot Y, Yaffe K. Ageing Population: A Neurological Challenge. *Neuroepidemiology*. 2019; 52(1-2): 76-77.
49. Berg AT, Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: a prospective, longitudinal study. *Epilepsia*. 2015; 56(1): 40-8.
50. Berkovic SF. Genetics of Epilepsy in Clinical Practice. *Epilepsy Curr*. 2015; 15(4): 192-196.
51. Biraben A, De Clerck L, Nica A. Epilepsy treatment in the elderly. *Traitement des épilepsies des personnes âgées. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2019; 17(S1): 31-38.
52. Birnbaum AK, Leppik IE, Svensden K, Eberly LE. Prevalence of epilepsy/seizures as a comorbidity of neurologic disorders in nursing homes. *Neurology*. 2017; 88(8): 750-757.
53. Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep*. 2016; 68(5): 1084-1092.
54. Boling W, Means M, Fletcher A. Quality of Life and Stigma in Epilepsy, Perspectives from Selected Regions of Asia and Sub-Saharan Africa. *Brain Sci*. 2018; 8(4): 59.
55. Borekci B, Ingec M, Yilmaz M, Kukula O, Karaca M, Hacimuftuoglu A, et al. Effects of female sex hormones on caffeine-induced epileptiform activity in rats. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26(5): 366-371.

56. Briellmann RS, Berkovic SF, Jackson GD. Men may be more vulnerable to seizure-associated brain damage. *Neurology*. 2000; 55(10): 1479-1485.
57. Brotfain E, Gruenbaum SE, Boyko M, Kutz R, Zlotnik A, Klein M. Neuroprotection by Estrogen and Progesterone in Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury. *Curr Neuropharmacol*. 2016; 14(6): 641-653.
58. Bruscky IS, Leite RAA, Correia CC, Ferreira MLB. Characterization of epilepsy with onset after 60 years of age. *Rev. bras. geriatr. gerontol*. 2016; 19(2): 343-347.
59. Calabrò RS, Grisolaghi J, Quattrini F, Bramanti P, Magaudda A. Prevalence and clinical features of sexual dysfunction in male with epilepsy: the first southern Italy hospital-based study. *Int J Neurosci*. 2013; 123(10): 732-737.
60. Calabro RS, Italiano D, Militi D, Bramanti P. Levetiracetam-associated loss of libido and anhedonia. *Epilepsy Behav*. 2012; 24: 283-4.
61. Calabrò RS, Italiano D, Pollicino P, Bramanti P. Oxcarbazepine-related retrograde ejaculation. *Epilepsy Behav*. 2012; 25(2): 174-175.
62. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015; 17(2): 117-23.
63. Cano-López I, González-Bono E. Cortisol levels and seizures in adults with epilepsy: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 103: 216-229.
64. Caraballo R, Fejerman N. Management of epilepsy in resource-limited settings. *Epileptic Disord*. 2015; 17(1): 13-18.
65. Castelhana AS, Scorza FA, Teixeira MC, Arida RM, Cavalheiro EA, Cysneiros RM. Social play impairment following status epilepticus during early development. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010; 117(10): 1155-1160.

66. Ceylan M, Yalcin A, Bayraktutan OF, Karabulut I, Sonkaya AR. Effects of levetiracetam monotherapy on sperm parameters and sex hormones: data from newly diagnosed epilepsy patients. *Seizure*. 2016; 41: 70-4.
67. Chen L, Feng P, Wang J, Liu L, Zhou D. Intravenous sodium valproate in mainland China for the treatment of diazepam refractory convulsive status epilepticus. *J Clin Neurosci*. 2009; 16(4): 524-6.
68. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(6): 956-960.
69. Chudomel O, Herman H, Nair K, Moshé SL, Galanopoulou AS. Age- and gender-related differences in GABAA receptor-mediated postsynaptic currents in GABAergic neurons of the substantia nigra reticulata in the rat. *Neuroscience*. 2009; 163(1): 155-167.
70. Covanis A, Guekht A, Li S, Secco M, Shakir R, Perucca E. From global campaign to global commitment: The World Health Assembly's Resolution on epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(11): 1651-1657.
71. Dawson E, Stutzman SE, Olson DM, Hays RS. Performance of the International Index of Erectile Function tool in men with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019; 94: 78-81.
72. DeGiorgio CM, Curtis A, Hertling D, Moseley BD. Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurol Scand*. 2019; 139(3): 220-230.
73. Del Río JP, Alliende MI, Molina N, Serrano FG, Molina S, Vigil P. Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Front Public Health*. 2018; 6: 141.

74. Delchev S, Georgieva K. Cellular and Molecular Mechanisms of the Effects of Sex Hormones on the Nervous System [Internet]. 2018. Available from: 10.5772/intechopen.71140.
75. Desgent S, Duss S, Sanon NT, Lema P, Lévesque M, Hébert D, et al. Early-life stress is associated with gender-based vulnerability to epileptogenesis in rat pups. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42622.
76. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 18024.
77. Doherty MJ, Rostad SW, Kraemer DL, Vossler DG, Haltiner AM. Neocortical gliosis in temporal lobe epilepsy: gender-based differences. *Epilepsia*. 2007; 48(8): 1455-1459.
78. Du Y, Du Z, Zheng H, Wang D, Li S, Yan Y, et al. GABA exists as a negative regulator of cell proliferation in spermatogonial stem cells. *Cell Mol Biol Lett*. 2003; 18(2): 149-62.
79. Dworetzky BA, Townsend MK, Pennell PB, Kang JH. Female reproductive factors and risk of seizure or epilepsy: data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia*. 2012; 53(1): e1-e4.
80. Engel Jr. *Seizures and Epilepsy*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2013. 706 p.
81. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure*. 2018; 56: 67-72.
82. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017; 88(3): 296-303.

83. Fisher RS. Serum prolactin in seizure diagnosis: Glass half-full or half-empty?. *Neurol Clin Pract*. 2016; 6(2): 100-101.
84. Frye CA, Rhodes ME, Walf AA, Harney JP. Testosterone reduces pentylenetetrazole-induced ictal activity of wildtype mice but not those deficient in type I 5alpha-reductase. *Brain Res*. 2001; 918(1-2): 182-186.
85. Fulton V, Lee L. The Association of Uncontrolled Seizures with Health-Related Quality of Life by Age Group among Patients with Epilepsy (P4.101). *Neurology*. 2017; 88 (Suppl. 16): P4.101.
86. Galanopoulou AS, Moshe SL. Neuronal Networks Mechanisms-Sex and Development. In: Faingold C, Blumenfeld H, eds. *Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics*. New York: Elsevier publ.; 2014. Chapt. 11, p. 145-153.
87. Galanopoulou AS. Sexually dimorphic expression of KCC2 and GABA function. *Epilepsy Res*. 2008; 80(2-3): 99-113.
88. Galtrey CM, Mula M, Cock HR. Stress and epilepsy: fact or fiction, and what can we do about it?. *Pract Neurol*. 2016; 16(4): 270-278.
89. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol*. 2019; 18(4): 357-375.
90. Ge Y, Yu P, Ding D, Shi Y, Zhao T, Tang X, et al. Etiologic features and utilization of antiepileptic drugs in people with chronic epilepsy in China: Report from the Epilepsy Cohort of Huashan Hospital (ECoH). *Epilepsy Res*. 2015; 116: 99-104.
91. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol*. 1985; 42(5): 428-459.

92. Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, Patten SB, Wiebe S, Jetté N. Depression screening tools in persons with epilepsy: A systematic review of validated tools. *Epilepsia*. 2017; 58(5): 695-705.
93. Gil-Nagel A, Lopez-Munoz F, Serratosa JM, Moncada I, García-García P, Alamo C. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006; 15: 142-9.
94. Giorgi FS, Galanopoulou AS, Moshé SL. Sex dimorphism in seizure-controlling networks. *Pt B Neurobiol. Dis.* 2014; 72: 144-152.
95. Giussani G, Canelli V, Bianchi E, Erba G, Franchi C, Nobili A, et al.; EPIRES Group. Long-term prognosis of epilepsy, prognostic patterns and drug resistance: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2016; 23(7): 1218-27.
96. Grover S. Depressive Symptoms in Persons with Epilepsy: Methodological Issues. *J Neurosci Rural Pract*. 2017; 8(Suppl 1): S3-S4.
97. Hamed SA, Ahmad HK, Youssef AH, Metwaly NA, Hassan MM, Mohamad HO. Erectile function in men with epilepsy: relationship to demographic, clinical endocrinal, psychosocial-related variables. *J Neurol Neurosci*. 2013; 4(2): 1-2.
98. Hampel KG, Rocamora Zuñiga R, Quesada CM. Unravelling the mysteries of sudden unexpected death in epilepsy. *Desentrañando los misterios de la muerte súbita en epilepsia*. *Neurologia*. 2019; 34(8): 527-535.
99. Harden CL, Nikolov BG, Kandula P, Labar DR, Pannullo S. Effect of levetiracetam on testosterone levels in male patients. *Epilepsia*. 2010; 51(11): 2348-51.
100. Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol* 2013; 12: 72-83.

101. Harden CL. Sexuality in men and women with epilepsy. *CNS Spectr.* 2006; 11(8 Suppl 9): 13-18.
102. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993; 34(3): 453-68.
103. Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997, p. 47-57.
104. Hayashi T, Yoshida S, Yoshinaga A, Ohno R, Ishii N, Yamada T. Improvement of oligoasthenozoospermia in epileptic patients on switching anti-epilepsy medication from sodium valproate to phenytoin. *Scand J Urol Nephrol.* 2005; 39: 431-432.
105. Hellmis E. Sexual problems in males with epilepsy – an interdisciplinary challenge. *Seizure.* 2008; 17: 136-140.
106. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship?. *Seizure.* 2017; 49: 83-89.
107. Hendrickx L, Gijs L, Enzlin P. Sexual Difficulties and Associated Sexual Distress in Flanders (Belgium): A Representative Population-Based Survey Study. *J Sex Med.* 2016; 13(4): 650-668.
108. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, et al. Relationship of sexual dysfunction to epilepsy laterality and reproductive hormone levels in women. *Epilepsy Behav.* 2003; 4(4): 407-413.
109. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, et al. Interictal EEG discharges, reproductive hormones and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol.* 2003; 54(5): 625-37.
110. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Kelly KM, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive

hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004; 45: 764-8.

111. Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD, Kalayjian LA, Heck CN, Sperling MR, et al. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology*. 2012; 78(24): 1959-1966.

112. Herzog AG, Frye CA. Seizure exacerbation associated with inhibition of progesterone metabolism. *Ann Neurol*. 2003; 53(3): 390-391.

113. Herzog AG. Altered reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: implications for reproductive function and seizures. *Ann Neurol*. 2002; 51(5): 539-542.

114. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure*. 2015; 28: 18-25.

115. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure*. 2008; 17(2): 101-110.

116. Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ, Mynepalli L, Galwey NW, Hauser WA. Occurrence and Recurrence of Attempted Suicide Among People With Epilepsy. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(1) :80-86.

117. Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, Micoulaud-Franchi JA. The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019; 21(6): 40.

118. Hirano S, Nakhnikian A, Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, et al. Phase-Amplitude Coupling of the Electroencephalogram in the Auditory Cortex in Schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018; 3(1): 69-76.

119. Holder MK, Mong JA. The Role of Ovarian Hormones and the Medial Amygdala in Sexual Motivation. *Curr Sex Health Rep*. 2017; 9(4): 262-270.

120. Huang C, Feng L, Li YH, Wang Y, Chi XS, Wang W, et al. Clinical features and prognosis of epilepsy in the elderly in western China. *Seizure*. 2016; 38: 26-31.
121. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Takahashi Y, Inoue Y, Higurashi N, Hirose S. Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in PCDH19-related epilepsy. *Epileptic Disord*. 2016; 18: 26-33.
122. Iliescu C, Craiu D. Diagnostic approach of epilepsy in childhood and adolescence. *Maedica (Buchar)*. 2013; 8(2): 195-199.
123. Isojarvi JI, Lofgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Rautakorpi I, Tuomivaara L. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004; 62: 247-253.
124. Jayalakshmi S, Vooturi S, Gupta S, Panigrahi M. Epilepsy surgery in children. *Neurol India*. 2017; 65(3): 485-492.
125. Joëls M. Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(4): 586-597.
126. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev*. 2003; 9(2): 199-216.
127. Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*. 2007; 49: 74-78.
128. Joshi S, Kapur J. Neurosteroid regulation of GABAA receptors: A role in catamenial epilepsy. *Brain Res*. 2019; 1703: 31-40.
129. Kaminski RM, Livingood MR, Rogawski MA. Allopregnanolone analogs that positively modulate GABA receptors protect against partial seizures induced by 6-Hz electrical stimulation in mice. *Epilepsia*. 2004; 45(7): 864-867.
130. Karan V, Harsha S, Keshava BS, Pradeep R, Sathyanarayana Rao TS, Andrade C. Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Indian J Psychiatry*. 2015; 57(3): 301-304.

131. Karimi M, Brazier J. Health, health-related quality of life, and quality of life: what is the difference? *Pharmacoeconomics*. 2016; 34: 645-9.
132. Katsarou AM, Galanopoulou AS, Moshé SL. Epileptogenesis in neonatal brain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018; 23(3): 159-167.
133. Kaufman KR, Wong S, Sivaraaman K, Anim C, Delatte D. Epilepsy and AED-induced decreased libido – The unmasked psychosocial comorbidity. *Epilepsy Behav*. 2015; 52(Pt A): 236-238.
134. Khera M. Male hormones and men's quality of life. *Curr Opin Urol*. 2016; 26(2): 152-157.
135. Killer N, Hock M, Gehlhaus M, Capetian P, Knoth R, Pantazis G, et al. Modulation of androgen and estrogen receptor expression by antiepileptic drugs and steroids in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50: 1875-90.
136. Kipnis PA, Sullivan BJ, Kadam SD. Sex-Dependent Signaling Pathways Underlying Seizure Susceptibility and the Role of Chloride Cotransporters. *Cells*. 2019; 8(5): 448.
137. Kirillovskiyh ON, Myakotnykh VS, Sorokova EV, Myakotnykh KV, Borovkova TA. Features of bioelectric activity of the brain in epilepsy patients of elderly and senile age. *Adv Gerontol*. 2012; 2: 134-139.
138. Köhling R, Staley K. Network mechanisms for fast ripple activity in epileptic tissue. *Epilepsy Res*. 2011; 97(3): 318-323.
139. Kose-Ozlece H, Ilik F, Cecen K, Huseyinoglu N, Serim A. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate. *Iran J Neurol* 2015; 14: 164-167.

140. Lee SK. Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid Diseases. *J Epilepsy Res.* 2019; 9(1): 27-35.
141. Li S, Chen J, Abdulaziz ATA, Liu Y, Wang X, Lin M, et al. Epilepsy in China: Factors influencing marriage status and fertility. *Seizure.* 2019; 71: 179-184.
142. Liao C, Han Q, Ma Y, Su B. Age-related gene expression change of GABAergic system in visual cortex of rhesus macaque. *Gene.* 2016; 590(2): 227-233.
143. Liepert J. Update on pharmacotherapy for stroke and traumatic brain injury recovery during rehabilitation. *Curr Opin Neurol.* 2016; 29(6): 700-705.
144. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016; 4: 2050312116671725.
145. Liu S, Yu W, Lü Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12: 1425-1434.
146. Lu XY, Sun H, Li QY, Lu PS. Progesterone for Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis Review of Randomized Controlled Trials. *World Neurosurg.* 2016; 90: 199-210.
147. Luef G, Krämer G, Stefan H. Oxcarbazepine treatment in male epilepsy patients improves pre-existing sexual dysfunction. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119(2): 94-99.
148. Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2017; 136: 12-17.
149. Ma J, Huang S, Qin S, You C, Zeng Y. Progesterone for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12(12): CD008409.
150. Maguire J. Epileptogenesis: More Than Just the Latent Period. *Epilepsy Curr.* 2016; 16(1): 31-33.

151. Mahler B, Carlsson S, Andersson T, Tomson T. Risk for injuries and accidents in epilepsy: A prospective population-based cohort study. *Neurology*. 2018; 90(9): e779-e789.
152. Malatkova P, Havlikova L, Wsol V. The role of carbonyl reducing enzymes in oxcarbazepine in vitro metabolism in man. *Chem Biol Interact*. 2014; 220: 241-7.
153. Malek N, Heath C, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017; 135(5): 507-15.
154. Maruish ME, editor. User's manual for the SF-36v2 health survey. 3rd. Lincoln: QualityMetric Incorporated; 2011. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2698
155. Mazdeh M, Heidari M, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Anticonvulsant drugs effects on sex hormone levels and sexual function in men with epilepsy. *Future neurology* vol. 2020; 15(2). doi.org/10.2217/fnl-2019-0028.
156. McEwen BS, Milner TA. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. *J Neurosci Res*. 2017; 95(1-2): 24-39.
157. McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol*. 2008; 83: 11-26.
158. McKee HR, Privitera MD. Stress as a seizure precipitant: Identification, associated factors, and treatment options. *Seizure*. 2017; 44: 21-26.
159. Mendonça GS, Sander JW. Post traumatic epilepsy: there is still much to learn. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019; 77(6): 373-374.
160. Mengoni SE, Gates B, Parkes G, Wellsted D, Barton G, Ring H, et al. Wordless intervention for people with epilepsy and learning disabilities (WIELD): a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*. 2016; 6(11): e012993.

161. Mesraoua B, Deleu D, Hassan AH, Gayane M, Lubna A, Ali MA, et al. Dramatic outcomes in epilepsy: depression, suicide, injuries, and mortality. *Curr Med Res Opin.* 2020; 1-8.
162. Meyer RP, Hagemeyer CE, Knoth R, Kaufmann MR, Volk B. Anti-epileptic drug phenytoin enhances androgen metabolism and androgen receptor expression in murine hippocampus. *J Neurochem.* 2006; 96(2): 460-472.
163. Mikkonen K, Tapanainen P, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Isojärvi JI, Vainionpää LK, et al. Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *Epilepsia.* 2004; 45(7): 769-76.
164. Mirza MA, Ritzel R, Xu Y, McCullough LD, Liu F. Sexually dimorphic outcomes and inflammatory responses in hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Neuroinflammation.* 2015; 12: 32.
165. Mohamed WS, Nageeb RS, Hashim NA, Omran AA. Effect of valproate versus levetiracetam monotherapy on reproductive functions in newly diagnosed epileptic males. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2019; 55(1): 43.
166. Mostacci B, Esposto R, Lello S, Bisulli F, Licchetta L, Tinuper P. Estrogen-related seizure exacerbation following hormone therapy for assisted reproduction in women with epilepsy. *Seizure.* 2018; 61: 200-202.
167. Motika PV, Spencer DC. Treatment of Epilepsy in the Elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16(11): 96.
168. Mukherjee J, Cardarelli RA, Cantaut-Belarif Y, Deeb TZ, Srivastava DP, Tyagarajan SK, et al. Estradiol modulates the efficacy of synaptic inhibition by decreasing the dwell time of GABAA receptors at inhibitory synapses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114(44): 11763-11768.

169. Mulhern B, Pink J, Rowen D, Borghs S, Butt T, Hughes D, et al. Comparing Generic and Condition-Specific Preference-Based Measures in Epilepsy: EQ-5D-3L and NEWQOL-6D. *Value Health*. 2017; 20(4): 687-693.
170. Najafi MR, Ansari B, Zare M, Fatehi F, Sonbolestan A. Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients. *Iran J Neurol*. 2012; 11(2): 37-41.
171. Narayanan J, Simon KC, Choi J, Dobrin S, Rubin S, Taber J, et al. Factors Affecting Cognition and Depression in Adult Patients with Epilepsy. *J Epilepsy Res*. 2019; 9(2): 103-110.
172. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012; 107: 113-133.
173. Newell T. Depression and Suicide Among Patients With Epilepsy. *The American Journal of Psychiatry Residents' Journal*. 2019; 15(1): 18.
174. Nirmeen K, Husam M, Sahar I, Reham S, Aiman A-A, Nevin S. Sex differences among epileptic patients: a comparison of epilepsy and its impacts on demographic features, clinical characteristics, and management patterns in a tertiary care hospital in Egypt. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry & Neurosurgery*. 2019; 55(40): 1-8.
175. O'Connor R. *Measuring quality of life in health*. London: Elsevier/Churchill Livingstone; 2004. 264 p.
176. O'Dell CM, Das A, Wallace G 4th, Ray SK, Banik NL. Understanding the basic mechanisms underlying seizures in mesial temporal lobe epilepsy and possible therapeutic targets: a review. *J Neurosci Res*. 2012; 90(5): 913-924.
177. O'Gorman RL, Michels L, Edden RA, Murdoch JB, Martin E. In vivo detection of GABA and glutamate with MEGA-PRESS: reproducibility and gender effects. *J Magn Reson Imaging*. 2011; 33(5): 1262-1267.

178. Panayiotopoulos CP, Benbadis SR, Beran RG, Berg AT, Engel JJr, Galanopoulou AS, et al., editors. Atlas of Epilepsies. Vol. 3. 1911 p.
179. Pandya M, Palpagama TH, Turner C, Waldvogel HJ, Faull RL, Kwakowsky A. Sex- and age-related changes in GABA signaling components in the human cortex. *Biol Sex Differ.* 2019; 10(1): 5.
180. Papacostas SS. Sudden unexpected death in epilepsy: experience from a tertiary epilepsy centre in Cyprus with review of the literature. *Hippokratia.* 2015; 19(4): 338-343.
181. Park JT, Shahid AM, Jammoul A. Common pediatric epilepsy syndromes. *Pediatr Ann.* 2015; 44(2): e30-e35.
182. Perucca P, Camfield P, Camfield C. Does gender influence susceptibility and consequences of acquired epilepsies?. *Neurobiol Dis.* 2014; 72 Pt B: 125-130.
183. Petersen M, Kristensen E, Giraldi L, Giraldi A. Sexual dysfunction and mental health in patients with multiple sclerosis and epilepsy. *BMC Neurol.* 2020; 20(1): 41.
184. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(10): a022822.
185. Pottoo FH, Javed MN, Barkat MA, Alam MS, Newshehri JA, Alshayban DM, et al. Estrogen and Serotonin: Complexity of Interactions and Implications for Epileptic Seizures and Epileptogenesis. *Curr Neuropharmacol.* 2019; 17(3): 214-231.
186. Quigg M, Kiely JM, Shneker B, Veldhuis JD, Bertram 3rd EH. Interictal and postictal alterations of pulsatile secretions of luteinizing hormone in temporal lobe epilepsy in men. *Ann Neurol.* 20002; 51: 595-666.
187. Rabie MO, El-din ESA, Rashed KH, Bahnasy WS, El-Serogy HA. A study on serum levels of testosterone and prolactin hormones in male epileptic adolescents. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2016; 53: 79-83.

188. Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*. 2001; 56(1): 31-36.
189. Rattya J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*. 2001; 56: 31-6.
190. Rauchenzauner M, Roscia S, Prieschl M, Wildt L, Haberlandt E, Baumann M, et al. Reproductive endocrine health in pubertal females with epilepsy on antiepileptic drugs: time to screen?. *Neuropediatrics*. 2014; 45(4): 226-233.
191. Reddy DS, Castaneda DC, O'Malley BW, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of progesterone and neurosteroids in progesterone receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 310(1): 230-239.
192. Reddy DS, Gangisetty O, Briyal S. Disease-modifying activity of progesterone in the hippocampus kindling model of epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2010; 59(7-8): 573-581.
193. Reddy DS, Mohan A. Development and persistence of limbic epileptogenesis are impaired in mice lacking progesterone receptors. *J Neurosci*. 2011; 31(2): 650-658.
194. Reddy DS. Anticonvulsant activity of the testosterone-derived neurosteroid 3alpha-androstanediol. *Neuroreport*. 2004; 15(3): 515-518.
195. Reddy DS. Catamenial Epilepsy: Discovery of an Extrasynaptic Molecular Mechanism for Targeted Therapy. *Front Cell Neurosci*. 2016; 10: 101.
196. Reddy DS. Mass spectrometric assay and physiological-pharmacological activity of androgenic neurosteroids. *Neurochem Int*. 2008; 52(4-5): 541-553.
197. Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy. *Horm Behav*. 2013; 63(2): 254-266.

198. Reddy DS. Role of anticonvulsant and antiepileptogenic neurosteroids in the pathophysiology and treatment of epilepsy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011; 2: 38.
199. Reddy DS. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 115.
200. Reddy DS. Testosterone modulation of seizure susceptibility is mediated by neurosteroids 3alpha-androstanediol and 17beta-estradiol. *Neuroscience*. 2004; 129(1): 195-207.
201. Reddy DS. The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017; 152: 97-104.
202. Reddy DS. The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009; 85(1): 1-30.
203. Ring H, Gilbert N, Hook R, Platt A, Smith C, Irvine F, et al. Improving outcomes in adults with epilepsy and intellectual disability (EpAID) using a nurse-led intervention: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*. 2016; 17(1): 297.
204. Robertson CL, Fidan E, Stanley RM, Noje C, Bayir H. Progesterone for neuroprotection in pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(3): 236-244.
205. Roohi-Azizi M, Azimi L, Heysieattalab S, Aamidfar M. Changes of the brain's bioelectrical activity in cognition, consciousness, and some mental disorders. *Med J Islam Repub Iran*. 2017; 31: 53.
206. Roser K, Mader L, Baenziger J, Sommer G, Kuehni CE, Michel G. Health-related quality of life in Switzerland: normative data for the SF-36v2 questionnaire. *Qual Life Res*. 2019; 28(7): 1963-1977.

207. Roste LS, Tauboll E, Morkrid L, Bjørnenak T, Saetre ER, Mørland T, et al. Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur J Neurol*. 2005; 12(2): 118-24.
208. Rudà R, Houillier C, Maschio M, Reijneveld JC, Hellot S, De Backer M, et al. Effectiveness and tolerability of lacosamide as add-on therapy in patients with brain tumor-related epilepsy: Results from a prospective, noninterventional study in European clinical practice (VIBES). *Epilepsia*. 2020; 61(4): 647-656.
209. Saada F, Wang ZS, Bautista RE. In focus: The everyday lives of families of adult individuals with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015; 50: 10-13.
210. Salpekar J. Mood Disorders in Epilepsy. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016; 14(4): 465-472.
211. Salvi J. Calculated Decisions: Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). *Emerg Med Pract*. 2019; 21(5): CD3-CD4.
212. Samba Reddy D, Ramanathan G. Finasteride inhibits the disease-modifying activity of progesterone in the hippocampus kindling model of epileptogenesis. *Epilepsy Behav*. 2012; 25(1): 92-97.
213. Samba Reddy D. Sex differences in the anticonvulsant activity of neurosteroids. *J Neurosci Res*. 2017; 95(1-2): 661-670.
214. Santana MTCG, Jackowski AP, dos Santos FB, Sandim GB, Ota'violetto Sales Ferreira Caboclo L, Centeno RS, et al. Gender and hemispheric differences in temporal lobe epilepsy: A VBM study. *Seizure*. 2014; 23: 274-279.
215. Sare G, Rawnslay M, Stoneman A, Duncana S. Men with epilepsy — The lost tribe? Results of a nationwide survey of men with epilepsy living in the UK. *Seizure*. 2007; 16(5): 384-396.

216. Savic I, Engel J Jr. Structural and functional correlates of epileptogenesis - does gender matter?. *Neurobiol Dis.* 2014; 70: 69-73.
217. Savic I. Sex differences in human epilepsy. *Exp Neurol.* 2014; 259: 38-43.
218. Sawant N, Ravat S, Muzumdar D, Shah U. Is psychiatric assessment essential for better epilepsy surgery outcomes?. *Int J Surg.* 2016; 36(Pt B): 460-465.
219. Saxena S, Li S. Defeating epilepsy: A global public health commitment. *Epilepsia Open.* 2017; 2(2): 153-155.
220. Scharfman HE, MacLusky NJ. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia.* 2006; 47(9): 1423-1440.
221. Scharfman HE, Malthankar-Phatak GH, Friedman D, Pearce P, McCloskey DP, Harden CL, et al. A rat model of epilepsy in women: a tool to study physiological interactions between endocrine systems and seizures. *Endocrinology.* 2009; 150(9): 4437-4442.
222. Shackleton DP, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, de Craen AJM, Vandenbroucke JP, Westendorp RGJ. Living with epilepsy Long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology.* 2003; 61(1): 64-70.
223. Shiono S, Williamson J, Kapur J, Joshi S. Progesterone receptor activation regulates seizure susceptibility. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6(7): 1302-1310.
224. Shorvon SD, Goodridge DM. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain.* 2013; 136(Pt 11): 3497-510.
225. Siarava E, Hyphantis T, Katsanos AH, Pelidou SH, Kyritsis AP, Markoula S. Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northwest Greece. *Seizure.* 2019; 66: 93-98.

226. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABAA receptors. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 40224-40231.
227. Sillanpää M, Schmidt D. Long-term outcome of medically treated epilepsy. *Seizure.* 2017; 44: 211-216.
228. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain.* 2006; 129(Pt 3): 617-24.
229. Simonato M, Löscher W, Cole AJ, Dudek FE, Engel J Jr, Kaminski RM, et al. Finding a better drug for epilepsy: preclinical screening strategies and experimental trial design. *Epilepsia.* 2012; 53(11): 1860-1867.
230. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016; 34(4): 837-847.
231. Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. *Am Fam Physician.* 2019; 99(7): 445-450.
232. Spencer D. Levetiracetam in Men With Epilepsy: Testosterone Is Left Alone But Sperm Count Is Paramount. *Epilepsy Curr.* 2017; 17(2): 99-100.
233. Spicciarich MC, von Gaudecker JR, Jurasek L, Clarke DF, Burneo J, Vidaurre J. Global Health and Epilepsy: Update and Future Directions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019; 19(6): 30.
234. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124(4): 223-237.
235. Stein DG. A clinical/translational perspective: can a developmental hormone play a role in the treatment of traumatic brain injury?. *Horm Behav.* 2013; 63(2): 291-300.
236. Steinlein OK. Genetics and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10(1): 29-38.

237. Surges R, Volynski KE, Walker MC. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs/levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008; 1(1): 13-24.
238. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015; 28: 12-7.
239. Svalheim S, Tauboll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav*. 2009; 16(2): 281-7.
240. Szende A, Williams A. *Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. EuorQol Group; 2004. 115 p.
241. Tan C, Shard C, Ranieri E, Hynes K, Pham DH, Leach D, Buchanan G, et al. Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Hum Mol Genet*. 2015; 24: 5250-5259.
242. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure*. 2015; 28: 3-11.
243. Taylor DC. Differential rates of cerebral maturation between sexes and between hemispheres. Evidence from epilepsy. *Lancet*. 1969; 2(7612): 140-142.
244. Tedrus GMAS, Pereira RB, Zoppi M. Epilepsy, stigma, and family. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 265-268.
245. Tedrus GMAS, Sterca GS, Pereira RB. Physical activity, stigma, and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017; 77: 96-98.
246. Teh KX, Henien NPB, Wong LS, Wong ZKH, Raja Ismail RZ, Achok HN, et al. A cross-sectional study on the rate of non-adherence to anti-seizure medications and factors associated with non-adherence among patients with epilepsy. *PLoS One*. 2020; 15(7): e0235674.

247. Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, Helmers S, Hesdorffer DC, Mu J, et al. The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2018; 59(5): 905-914.
248. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017; 58(1): 17-26.
249. Tolchin B, Baslet G. Readiness to start treatment and obstacles to adherence. In: *Psychogenic Nonepileptic Seizures: Toward the Integration of Care*. Dworetzky B, Baslet G, eds. New York, NY: Oxford University Press; 2017, p. 218-34.
250. Trinkka E, Kwan P, Lee B, Dash A. Epilepsy in Asia: Disease burden, management barriers, and challenges. *Epilepsia*. 2019; 60 Suppl 1: 7-21.
251. Tyzio R, Holmes GL, Ben-Ari Y, Khazipov R. Timing of the developmental switch in GABA(A) mediated signaling from excitation to inhibition in CA3 rat hippocampus using gramicidin perforated patch and extracellular recordings. *Epilepsia*. 2007; 48 Suppl 5: 96-105.
252. Van Cott AC. Epilepsy and EEG in the elderly. *Epilepsia*. 2002; 43 Suppl 3: 94-102.
253. Vaurio L, Karantzoulis S, Barr WB. The Impact of Epilepsy on Quality of Life. In: Chiaravalloti N, Goverover Y, eds. *Changes in the Brain*. New York; Springer; 2017, p. 167-187.
254. Velíšková J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Horm Behav*. 2013; 63(2): 267-277.
255. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Verrotti C, Pavone P. Diagnosis and management of catamenial seizures: a review. *Int J Womens Health*. 2012; 4: 535-541.

256. Verrotti A, Greco R, Giannuzzi R, Chiarelli F, Latini G. Old and new antiepileptic drugs for the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Curr Clin Pharmacol*. 2007; 2(3): 249-259.
257. Verrotti A, Latini G, Manco R, De Simone M, Chiarelli F. Influence of sex hormones on brain excitability and epilepsy. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30(9): 797-803.
258. Verrotti A, Loiacono G, Laus M, Coppola G, Chiarelli F, Tiboni GM. Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: emerging issues. *Reprod Toxicol*. 2011; 31: 519-27.
259. Vu LC, Piccenna L, Kwan P, O'Brien TJ. New-onset epilepsy in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(10): 2208-2217.
260. Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB, TurnerBowker DM, Gandek B, Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. 2nd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2007. 309 p.
261. WHO. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: WHO; 2019. 171 p.
262. Wickens S, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017; 58: 1673-1685.
263. Wiglusz MS, Landowski J, Michalak L, Cubała WJ. Symptom Frequency Characteristics of the Hamilton Depression Rating Scale of Major Depressive Disorder in Epilepsy. *Psychiatr Danub*. 2015; 27 Suppl 1: S227-S230.
264. Wijnen BFM, Mosweu I, Majoie MHJM, Ridsdale L, de Kinderen RJA, Evers SMAA, et al. A comparison of the responsiveness of EQ-5D-5L and the QOLIE-31P and mapping of QOLIE-31P to EQ-5D-5L in epilepsy. *Eur J Health Econ*. 2018; 19(6): 861-870.

265. Wong EL, Cheung AW, Wong AY, Xu RH, Ramos-Goñi JM, Rivero-Arias O. Normative Profile of Health-Related Quality of Life for Hong Kong General Population Using Preference-Based Instrument EQ-5D-5L. *Value Health*. 2019; 22(8): 916-924.
266. Wood MD, Gillard M. Evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein. *Epilepsia*. 2017; 58(2): 255-62.
267. Wu D, Chen L, Ji F, Si Y, Sun H. The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on semen quality, sexual function, and sex hormones in male adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2018; 59(7): 1344-1350.
268. Xiaotian X, Hengzhong Z, Yao X, Zhipan Z, Daoliang X, Yume W. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2013; 20(11): 1492-7.
269. Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Huang H, et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2017; 67: 1-6.
270. Yang Y, Wang X. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Exp. Opin. Drug Safety*. 2016; 15(1): 31-42.
271. Yang Z, Busschbach J, Liu G, Luo N. EQ-5D-5L norms for the urban Chinese population in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2018; 16: 210.
272. Yogaraiah M. Epilepsy and sexual dysfunction. In: Marco Mula, editor. *The Comorbidities of Epilepsy*. Academic Press; 2019, p. 51-77.

ДОДАТКИ

Додаток А

Інструкція із застосування набору реагентів для імуноферментного визначення естрадіолу в сироватці (плазмі) крові

1. ПРИЗНАЧЕННЯ

Набір реагентів «Естрадіол-ІФА» призначений для кількісного визначення концентрації естрадіолу в сироватці (плазмі) крові методом твердофазного імуноферментного аналізу.

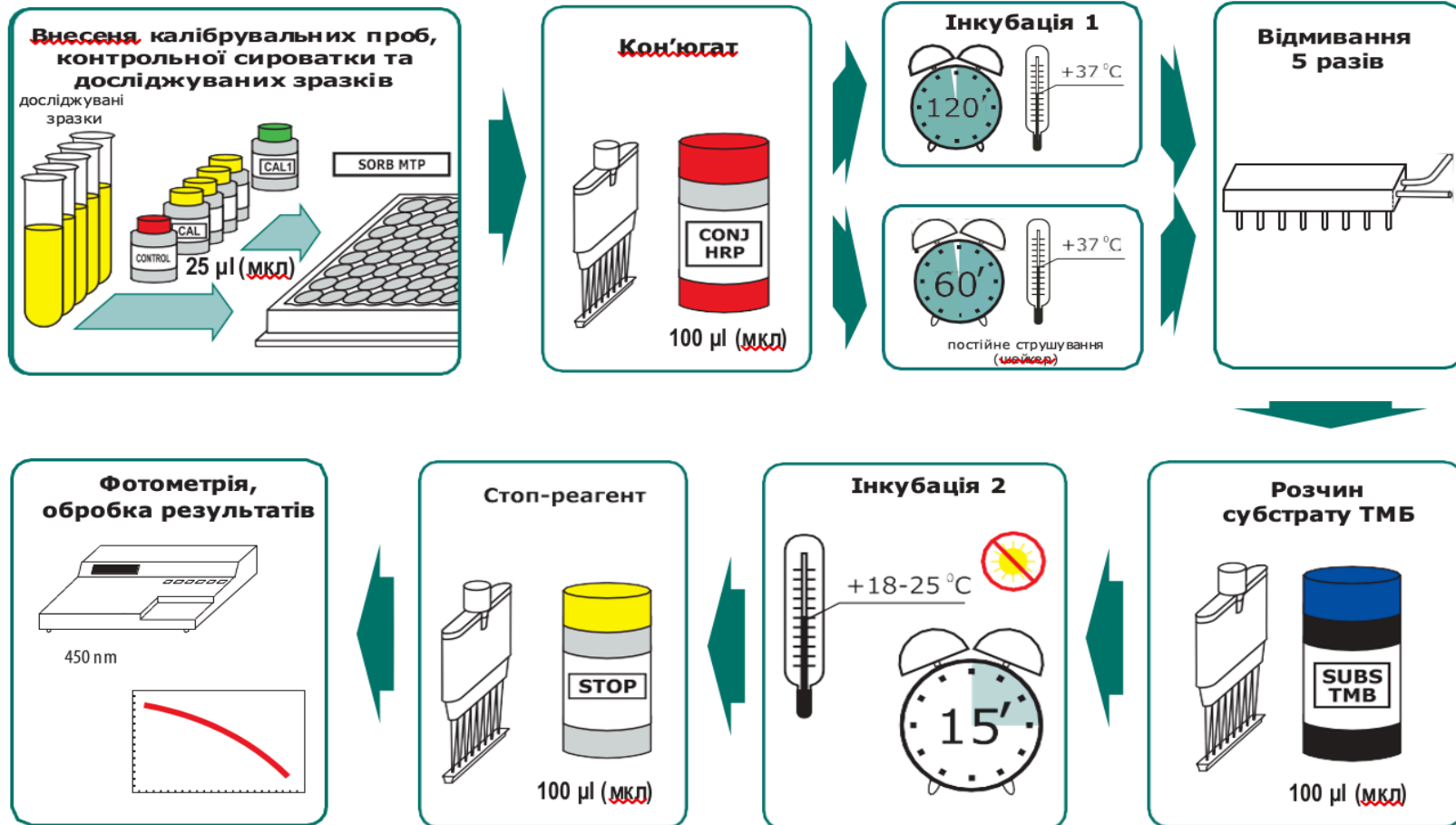
Область застосування – клінічна лабораторна діагностика.

2. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ

Естрадіол (Е2) – стероїдний гормон з молекулярною масою 272,4 Да. Це найбільш активний із естрогенів в організмі людини. Вважається, що у чоловіків незначна кількість естрадіолу виробляється в корі наднирників та в сім'яниках. В жіночому організмі він виробляється в яєчниках, оболонці та гранульозних клітинах фолікулів. Фізіологічна роль Е2 полягає у формуванні специфічних функцій жіночого організму. Секреція Е2 регулюється взаємодією гормонів гіпоталамуса, гіпофіза та яєчників при участі ліберинів, гонадотропінів, пролактину та статевих стероїдів. Рівень естрадіолу залишається низьким на початку та середині фолікулярної фази нормального менструального циклу. За 3–5 днів до піку лютеїнізуючого гормону (ЛГ) рівень Е2 починає зростати та досягає максимального значення приблизно за 12 годин до піку ЛГ. Після різкого падіння до мінімальних значень (через 48 годин після піку ЛГ), рівень Е2 починає знову зростати. Максимальна концентрація гормону в лютеїновій фазі спостерігається на 9-й день після

овуляції, а до кінця циклу знову знижується в міру атрезії жовтого тіла. Під час вагітності визначення рівня естрадіолу в крові дозволяє контролювати стан фетоплацентарної системи. Вміст E2 в крові матері на початку вагітності відповідає його вмісту у не вагітних жінок під час овуляції. Різке зростання його рівня спостерігається на 9 – 10 тижні (в 12 разів), потім поступово збільшується до кінця вагітності. Зниження концентрації естрадіолу при динамічному дослідженні є показником порушення розвитку плоду. Підвищені рівні естрадіолу в сироватці крові спостерігаються при маточних кровотечах в період менопаузи, гіперплазії надниркових залоз, естрогенпродукуючих пухлинах, цирозі печінки, фемінізації у дітей, прийомі гонадотропінів, кломіфену, естрогенів. Зниження рівня естрадіолу спостерігається при синдромі Тернера, первинному та вторинному гіпогонадізмі, гермафродитизмі, клімактеричному та постклімактеричному синдромах, порушеннях стану плоду під час вагітності, прийомі оральних контрацептивів.

Схема проведення аналізу



3. ПРИНЦИП РОБОТИ НАБОРУ

Визначення естрадіолу ґрунтується на використанні конкурентного імуноферментного аналізу. На внутрішній поверхні лунок планшета іммобілізовані кролячі поліклональні антитіла до естрадіолу. В якості кон'югату використовуються зшитий з пероксидазою хрону естрадіол.

Процедура проведення аналізу включає два етапи інкубації:

- під час першого етапу естрадіол у досліджуваному зразку конкурує з кон'югованим естрадіолом за зв'язування з антитілами на поверхні лунки. У результаті утворюється зв'язаний із твердою фазою комплекс, що містить пероксидазу;
- під час другого етапу відбувається візуалізація утворених комплексів в результаті реакції з хромогеном 3,3',5,5'-тетраметилбензидином.

Після зупинки реакції стоп-розчином здійснюється вимірювання інтенсивності забарвлення лунок планшета. Отриманні значення обернено пропорційні концентрації естрадіолу в досліджуваному зразку. Концентрацію естрадіолу в досліджуваних зразках визначають за калібрувальним графіком залежності оптичної густини від вмісту естрадіолу в калібрувальних пробах.

4. СКЛАД НАБОРУ

Код компонента	Символ	Найменування	Об'єм	К-тьшт.	Опис
P208Z	SORB MTP	Планшет	-	1	96-лунковий полістироловий стрипований планшет, в лунках якого засорбовано кролячіполіклональні антитіла до естрадіолу; готовий до використання
C208Z	CAL 1	Калібрувальна проба	0,8 ml(мл)	1	Розчин на основі сироватки крові людин, що немістить естрадіол, готовий до використання (прозора безбарвна рідина)
C208Z	CAL 2-6	Калібрувальні проби	0,8 ml(мл)	5	Розчини на основі сироватки, що містять 0,1; 0,3; 1,0; 3,0 та 20,0 нмоль/л (нмоль/л) естрадіолу, готові до використання (рідина червоного кольору) Примітка. Концентрації естрадіолу в калібрувальних пробах можуть дещо відрізнятись від зазначених величин, точні величини вказані на етикетках компонентів
Q208Z	CONTROL	Контрольна сироватка	0,8 ml(мл)	1	Розчин на основі сироватки крові людини з відомим вмістом естрадіолу з консервантом, готовий до використання (прозора безбарвна рідина)
T208Z	CONJ HRP	Кон'югат	14 ml(мл)	1	Кон'югат естрадіолу з пероксидазою хрому; готовий до використання (рідина червоного кольору)
R055Z	SUBS TMB	Субстрат	14 ml(мл)	1	Розчин субстрату тетраметилбензидину (ТМБ); готовий до використання (прозора безбарвна рідина)
S008Z	BUF WASH 26X	26x концентрат розчину для відмивання	22 ml(мл)	1	Буферний розчин з детергентом, 26x концентрат (прозора безбарвна рідина)
R050Z	STOP	Стоп-реагент	14 ml(мл)	1	5.0% розчин сірчаної кислоти; готовий до використання (прозора безбарвна рідина)
До складу набору також входять інструкція із застосування, паспорт контролю якості та плівка для заклеювання планшета (2шт)					

5. ОБЛАДНАННЯ ТА МАТЕРІАЛИ, ЯКІ НЕОБХІДНІ ДЛЯ РОБОТИ З НАБОРОМ

- Фотометр вертикального сканування, що дозволяє вимірювати оптичну густину вмісту лунок планшета при довжині хвилі 450 nm (нм);
- орбітальний шейкер (струшувач) для мікропланшетів, що підтримує швидкість 600 об/хв і температуру $+37^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ або термостат, що підтримує температуру
- $+37^{\circ}\text{C}$;
- автоматичний промивач планшетів (рекомендовано);
- дозатори зі змінними наконечниками, що дозволяють відбирати об'єми в діапазоні 5–1000 μl (мкл);
- циліндр мірний об'ємом 1000 ml (мл);
- вода дистильована або деіонізована;
- таймер;
- засоби індивідуального захисту;
- папір фільтрувальний.

6. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

З метою запобігання некоректним результатам суворо дотримуйтесь рекомендованої послідовності та тривалості процедури проведення аналізу.

6.1. Набір реагентів призначений для професійного використання в *in vitro* діагностиці і може використовуватись виключно кваліфікованим персоналом.

6.2. При використанні набору необхідно дотримуватися наступних правил:

- не використовуйте набір після закінчення терміну придатності;

- не використовуйте набір у пошкодженій упаковці;
- з метою запобігання контамінації кожного разу використовуйте новий наконечник дозатора для внесення досліджуваних зразків та реагентів;
- використовуйте тільки верифіковане обладнання;
- після використання реагенту закривайте кожен флакон своєю кришкою;
- не використовуйте компоненти інших наборів або реагенти інших виробників;
- не дозволяйте лункам планшета висохнути після етапу промивання, негайно переходьте до наступного етапу;
- уникайте утворення бульбашок при додаванні реагентів.

УВАГА! Розчин субстрату ТМБ є світлочутливим. Уникайте тривалої експозиції компоненту на світлі.

6.3. Деякі компоненти набору, такі як стоп-реагент, субстрат ТМБ та розчин для відмивання, можуть спричинити токсичну або подразнюючу дію. При потраплянні їх на шкіру або слизові оболонки слід промити уражену ділянку великою кількістю проточної води.

6.4. При роботі з набором необхідно користуватися засобами індивідуального захисту, оскільки зразки крові людини слід розглядати як потенційно інфекційний матеріал, здатний тривалий час зберігати і передавати віруси ВІЛ, гепатиту або будь-який інший збудник вірусної та бактеріальної інфекції.

6.5. Контрольна сироватка та калібрувальні проби, що входять до складу набору, негативні на антитіла до ВІЛ 1,2, вірусу гепатиту С та HBsAg, однак реагенти слід розглядати як потенційно інфекційний матеріал і поводитись з ними обережно.

6.6. Не дозволяється їсти, пити, палити або використовувати косметику в лабораторії проведення аналізу.

7. УМОВИ ЗАБОРУ, ТРАНСПОРТУВАННЯ ТА ЗБЕРІГАННЯ ЗРАЗКІВ

7.1. Забір крові слід проводити з ліктьової вени одноразовою голкою за допомогою вакуумної системи забору крові. Зразки сироваток чи плазми крові повинні бути чітко промарковані та ідентифіковані. Сироватку крові необхідно відокремити від згустку якомога раніше, щоб уникнути гемолізу еритроцитів. При наявності будь-яких видимих частинок у зразку їх слід видалити центрифугуванням при 3000-5000 об/хв протягом 20 хвилин за кімнатної температури або фільтрацією.

Не слід використовувати зразки з високою ліпідемією, гемолізом, оскільки вони можуть дати хибні результати аналізу.

7.2. Зразки можна зберігати за температури $+2...+8^{\circ}\text{C}$ не довше 3 діб. Для більш тривалого зберігання помістити сироватку (плазму) крові до морозильної камери за температури -15°C або нижче, не допускається повторне розморожування- заморожування.

7.3. Для транспортування зразків необхідно використовувати потрібне пакування. Первинна упаковка – це промаркована пробірка, що містить зразок. Вторинна упаковка – поліетиленовий пакет, який герметично закривається на замок zip-lock. Зовнішня упаковка – термоізолючий контейнер, при цьому вторинну упаковку поміщають у зовнішню упаковку для транспортування в центрі термоконтейнера. Заморожені холодоагенти розміщують на дно, вздовж бокових стінок термоконтейнера та покривають ними зразки.

8. УМОВИ ТРАНСПОРТУВАННЯ, ЗБЕРІГАННЯ НАБОРУ ТА УТИЛІЗАЦІЯ ВІДХОДІВ

Інформація про особливості транспортування повинна враховуватись усіма особами, які беруть участь у зберіганні, транспортуванні та утилізації цього виробу.

8.1. Транспортування. Набір реагентів «Естрадіол – ІФА» слід транспортувати в упаковці виробника за температури $+2...+8^{\circ}\text{C}$. Допускається одноразове транспортування набору за температури до $+25^{\circ}\text{C}$ не довше 5 діб. Набори, транспортовані з порушенням температурного режиму, застосуванню не підлягають.

8.2. Зберігання. Набір реагентів «Естрадіол – ІФА» повинен зберігатися в упаковці виробника за температури $+2...+8^{\circ}\text{C}$. За таких умов зберігання набір буде стабільним протягом усього терміну придатності. Не допускається заморожування набору.

Набір розрахований на проведення 96 визначень з урахуванням контрольних сироваток та калібрувальних проб.

У випадку часткового використання набору компоненти слід зберігати в такий спосіб:

- ◇ стрипи, що залишилися невикористаними, необхідно ретельно заклеїти плівкою для заклеювання планшета та зберігати за температури $+2...+8^{\circ}\text{C}$ не довше 2 місяців;
- ◇ розчин субстрату ТМБ, стоп-реагент та концентрат розчину для відмивання після відкриття флаконів зберігати щільно закритими за температури $+2...+8^{\circ}\text{C}$ протягом усього терміну придатності набору;
- ◇ готовий розчин для відмивання можна зберігати за кімнатної температури ($+18...+25^{\circ}\text{C}$) не довше 5 діб або за температури $+2...+8^{\circ}\text{C}$ не довше 14 діб;

- ◇ кон'югат, контрольна сироватка та калібрувальні проби після відкриття флаконів зберігати за температури $+2...+8^{\circ}\text{C}$ не довше 2 місяців.

Примітка: Допускається однократне заморожування калібрувальних проб та контрольної сироватки в аліквотах.

Набори, що зберігалися з порушенням регламентованого режиму, застосуванню не підлягають.

8.3. Утилізація

Компоненти набору, термін придатності яких закінчився, використані реагенти та матеріали, а також залишки зразків сироваток необхідно інактивувати та утилізувати відповідно до законодавчих вимог.

9. ПІДГОТОВКА РЕАГЕНТІВ ДЛЯ АНАЛІЗУ

9.1. Перед проведенням аналізу компоненти набору і досліджувані зразки сироватки (плазми) крові слід витримати за кімнатної температури ($+18...+25^{\circ}\text{C}$) не менше 30 хвилин.

9.2. Підготовка планшета

Відкрити пакет із планшетом і встановити у рамку необхідну кількість стрипів. Невикористані стрипи необхідно заклеїти плівкою з метою запобігання впливу вологи на лунки планшета, та помістити назад до пакету.

9.3. Приготування розчину для відмивання

Вміст флакона з концентратом розчину для відмивання 22 ml (мл) додати до 550 ml (мл) дистильованої або деіонізованої води та ретельно перемішати. У разі часткового використання набору слід відібрати необхідну кількість концентрату розчину для відмивання і розвести в 26 разів дистильованою або деіонізованою водою.

- 10.4. Обережно перемішайте вміст планшета круговими рухами по горизонтальній поверхні, заклейте планшет плівкою для заклеювання планшета. Інкубуйте протягом **120 хвилин за температури +37°C**. Допускається інкубація протягом 60 хвилин за температури +37°C та постійному струшуванні 600 об/хв.
- 10.5. Після закінчення інкубації видаліть вміст лунок і відмийте лунки 5 разів за допомогою автоматичного промивача або 8-ми каналного дозатора. При кожному відмиванні додайте у всі лунки по 300 μl (мкл) розчину для відмивання (див. п.9.3), а потім видаліть рідину за допомогою аспірації або декантування. Залишковий об'єм розчину для відмивання після кожної аспірації або декантування повинен складати не більше 5 μl (мкл). По закінченні відмивання ретельно видаліть залишки рідини з лунок на фільтрувальний папір. Для автоматичного промивача/аналізатора об'єм розчину для відмивання може бути збільшений до 350 μl (мкл).
- 10.6. Внесіть у всі лунки по **100 μl (мкл) розчину субстрату ТМБ**. Внесення розчину субстрату у лунки необхідно здійснити протягом 2-3 хвилин. Інкубуйте планшет у темряві за **кімнатної температури (+18...+25°C) протягом 15 хвилин**.
- 10.7. Внесіть у всі лунки у тій же послідовності, що і розчин субстрату ТМБ, по **100 μl (мкл) стоп-реагенту**. Після внесення стоп-реагенту вміст лунок забарвлюється у жовтий колір.
- 10.8. Визначте величину оптичної щільності (ОЩ) у лунках планшета за допомогою планшетного фотометра при довжині хвилі 450 nm (нм). Вимірювання ОЩ вмісту лунок планшета необхідно провести протягом 5 хвилин після внесення стоп-реагенту.
- 10.9. Побудуйте у напівлогарифмічних координатах калібрувальний графік: вісь абсцис (x) - логарифм концентрації естрадіолу у калібрувальних пробах nmol/l (нмоль/л), вісь ординат (y) - оптична щільність калібрувальних проб (ОЩ 450 nm (нм)). Для алгоритму

обчислення (апроксимації) калібрувального графіка використовуйте інтервальний (відрізково-лінійний, «від точки до точки») метод.

10.10. Визначте за калібрувальним графіком вміст естрадіолу у досліджуваних зразках.

11. КОНТРОЛЬ ДОСТОВІРНОСТІ

Результати аналізу вважаються достовірними, якщо ОЩ калібрувальної проби CAL1 не нижче 1,2, а значення контрольної сироватки потрапляють у необхідний діапазон (див. Паспорт контролю якості).

12. ОЧІКУВАНІ ЗНАЧЕННЯ ТА НОРМИ

12.1. Грунтуючись на результатах досліджень, що проведені фахівцями ТОВ «ХЕМА», рекомендуємо скористатися нормами, наведеними нижче. Разом із тим, у відповідності до принципів GLP (Належної лабораторної практики), кожна лабораторія повинна самостійно визначити параметри норми, які є характерними для обстежуваної популяції.

Примітка: значення концентрацій естрадіолу у досліджуваних зразках, які знаходяться нижче межі чутливості Набору (0,025 птоl/l (нмоль/л)), а також перевищують значення верхньої калібрувальної проби (20 птоl/l (нмоль/л)) належить надавати в наступній формі: «в досліджуваному зразку X концентрація естрадіолу «нижча за 0,025 птоl/l (нмоль/л)» або «вища за 20 птоl/l (нмоль/л)».

12.2. У наборі «Естрадіол - ІФА» значення концентрацій калібрувальних проб виражені в нмоль/л. Для перерахунку концентрацій в пг/мл, отримане значення концентрації в нмоль/л необхідно домножити на 272.

$$1 \text{ нмоль/л} = 272 \text{ пг/мл}$$

Досліджувана група	Одиниці, нмоль/л		Одиниці дод, пг/мл	
	Нижня межа	Верхня межа	Нижня межа	Верхня межа
Чоловіки	0,029	0,3	7,9	81,6
Діти до 11 років	-	0,2	-	54,4
Жінки				
Вагітні				
1-й триместр	0,1	10,5	27	2856
2-й триместр	3,0	21	816	5712
3-й триместр	6,0	80	1632	21760
Фази циклу				
Фолікулярна	0,05	0,7	13,6	190,4
Лютеїнова	0,1	1,1	27,2	299,2
Овуляція	0,34	1,8	92,5	489,6
Менопауза	-	0,23	-	62,6

13. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБОРУ

13.1. Аналітичні характеристики

13.1.1. Прецизійність вимірювання

Повторюваність визначалася шляхом оцінки коефіцієнта варіації для двох сироваток на одній серії набору реагентів у межах однієї постановки аналізу в 24 повторях для кожної з сироваток.

№ сироватки	Концентрація, пмол/л (нмоль/л)	CV, %
1	6,91	3,8
2	1,96	5,3

Відтворюваність визначалася шляхом оцінки коефіцієнта варіації двох сироваток на одній серії набору протягом п'яти днів по 8 повторів для кожної з сироваток.

№ сироватки	Концентрація, pmol/l (нмоль/л)	CV, %
1	6,87	4,0
2	2,02	6,2

Відтворюваність між серіями визначалася шляхом оцінки коефіцієнта варіації двох сироваток на трьох серіях набору протягом п'яти днів по 8 повторів для кожної з сироваток.

№ сироватки	Концентрація 1, pmol/l	Концентрація 2, pmol/l	Концентрація 3, pmol/l	CV, %
1	3,45	3,09	3,24	6,5
2	9,01	9,64	8,97	8,1

13.1.2. Точність

Даний аналітичний параметр перевіряється тестом на «відкриття» - відповідність вимірної концентрації естрадіолу, підготовленої проби, отриманої шляхом змішування рівних об'ємів контрольної сироватки та калібрувальної проби 0,3 pmol/l (нмоль/л). Відсоток «відкриття» складає 90-110%.

13.1.3. Лінійність

Залежність концентрації естрадіолу у зразках сироватки (плазми) крові при розведенні їх сироваткою (плазмою) крові, що не містить естрадіол, має лінійний характер в діапазоні концентрацій 0,05-10 pmol/l (нмоль/л) і складає $\pm 10\%$.

13.1.4. Аналітична чутливість

«Межа виявлення» (LoD) – мінімальна достовірно визначувана концентрація естрадіолу в сироватці (плазмі) крові набором реагентів «Естрадіол-ІФА» не нижче 0,025 pmol/l (нмоль/л).

13.1.5. Аналітична специфічність

На результати аналізу не впливають наявність у досліджуваних зразках гемоглобіну в концентрації до 10 mg/ml (мг/мл) і білірубину до концентрації 0,21 mg/ml (мг/мл).

Перехресна реакція естрадіолу з іншими аналітами наведена в таблиці:

Аналіт	Перехресна реакція, %
Естрон	0,2
Естріол	0,6
Кортизол	0,06
Преднізол	0,09
Кортикостерон	<0.01
Прогестерон	<0.01
17-ОН Прогестерон	<0.05
Прегненолон	<0.05
Тестостерон	<0.01

14. ЛІТЕРАТУРА

- Hall, P. F., Testicular Steroid Synthesis: Organization and Regulation. In: The Physiology of Reproduction, Ed.: Knobil, E., and Neill, J. et al., pp 975-98. Raven Press, New York (1988).
- Tsang, B. K., Armstrong, D. T. and Whitfield, J. F., Steroid biosyntheses by isolated human ovarian follicular cells in vitro, J. Clin. Endocrinol. Metab. 51:1407 - 11 (1980).
- Gore-Langton, R.E . and Armstrong, D. T., Follicular steroidogenesis and its control. In: The physiology of Reproduction, Ed.: Knobil, E., and Neill, J. et al., pp. 331-85. Raven Press, New York (1988).
- Siiteri, P. K. Murai, J. T., Hammond, G. L., Nisker, J.A., Raymoure, W.J . and Kuhn, R.W ., The serum transport of steroid hormones, Rec. Prog. Horm. Res.












- 38:457- 510 (1982).
5. Martin, B., Rotten, D., Jolivet, A. and Gautray, J-P-. Binding of steroids by proteins in follicular fluid of the human ovary, *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 35: 443-47 (1981).
 6. Baird, D.T., Ovarian steroid secretion and metabolism in women. In: *The Endocrine Function of the Human Ovary*. Eds.: James, V.H:T., Serio, M. and Giusti, G. pp. 125-33, Academic Press, New York (1976).
 7. McNastty, K.P., Baird, D.T., Bolton, a., Chambers, P., Corker, C.S. and McLean, H., concentration of oestrogens and androgens in human ovarian venous plasma and follicular fluid throughout the menstrual cycle, *J. Endocrinol.* 71:77-85 (1976).
 8. Наказ МОЗ України №325 від 08.06.2015 «Про затвердження Державних санітарно-протиепідемічних правил і норм щодо поводження з медичними відходами».
 9. Постанова КМУ від 02 жовтня 2013р. №754 «Про затвердження технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*».
 10. НПАОП 85.14-1.09-81. Правила облаштування, техніки безпеки, виробничої санітарії, протиепідемічного режиму і особистої гігієни при роботі в лабораторіях (відділеннях, відділах) санітарноепідеміологічних установ системи Міністерства охорони здоров`я СРСР (НАОП 9.1.50-1.09-81)

**БЛАНК ВНЕСЕННЯ
ЗРАЗКІВ**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

ПАРТІЯ _____

ДАТА _____

	Виробник
	Медичний виріб для діагностики in vitro
	Номер за каталогом
YYYY- MM	Використати до
	Код партії
	Температурне обмеження
	Містить достатньо для (n-) випробувань
	Засторога, ознайомитися із супровідними документами
	Ознайомлення з інструкцією із застосування
	Уповноважений представник в Європейському Союзі
	Знак відповідності СЄ
	Знак відповідності технічним регламентам

Додаток Б

Інструкція із застосування набору реагентів для імуноферментного визначення пролактину в сироватці крові

1. ПРИЗНАЧЕННЯ

Набір реагентів «Пролактин – ІФА-БЕСТ» призначений для імуноферментного кількісного визначення концентрації пролактину в сироватці крові людини.

Набір розрахований на проведення аналізу в дублях 41 невідомого зразка, 6 калібрувальних проб і одного контрольного зразка при одночасному використанні всіх стрипів планшета.

2. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ

Пролактин (лактогенний гормон) – поліпептид з молекулярною масою близько 23 000 Да, що секретується лактотрофними клітинами передньої долі гіпофіза. Він має структурну схожість із соматотропним гормоном та плацентарним лактогеном. У крові пролактин знаходиться в декількох ізоформах, що мають різну молекулярну масу. Основна мономерна форма володіє високим афінітетом до рецепторів і визначає біологічну активність гормону. Димерна і полімерна форми мають невелику активність, що пояснює відсутність клінічних ознак гіперпролактинемії у хворих, в сироватці яких визначаються такі форми пролактину.

Секреція пролактину знаходиться під контролем складної системи, що включає стимулюючі та інгібуючі механізми. З них найбільш важливе значення

має інгібуючу дію дофаміну. Стимулюють секрецію пролактину тиреоліберин, естрогени, ендорфіни, серотонін.

Рівень пролактину чітко корелює зі станом гіпоталамуса і аденогіпофіза. Передбачається, що будь-які зрушення в нейромедіаторній системі гіпоталамуса, що призводять до зниження секреції дофаміну, супроводжуються підвищенням рівня цього гормону в крові. Ці ж зрушення призводять і до порушень тропних функцій гіпоталамо-гіпофізарного комплексу і, в першу чергу, гонадотропної функції, обумовлюючи порушення менструальної функції, безпліддя у жінок і зниження потенції, тестикулярну недостатність у чоловіків.

Гіперплазія лактотрофів може трансформуватися в пухлини – мікроаденоми і макроаденоми. Близько 27% гіперпролактинемії пов'язано з наявністю аденом гіпофіза. При цьому є чітка відповідність між розміром пухлини і рівнем пролактину (при макроаденомах – найчастіше більше 200 нг/мл), що дозволяє поставити попередній діагноз до обстеження стану турецького сідла.

Також існує добовий ритм секреції гормону з підвищенням на тлі їжі і сну. Підвищення вмісту пролактину може бути викликано фізичним навантаженням, стресом, тривало існуючим больовим подразником в області грудної клітини (травми, опіки, міжреберна невралгія і т.д.), прийомом психотропних препаратів (антидепресантів, нейролептиків, транквілізаторів), алкалоїдів раувольфії, допегіта, клофеліну, естрогенсодержащих оральних контрацептивів.

Гіпопролактинемія виявляється у хворих зі зниженою функцією гіпофіза, а також при застосуванні деяких лікарських препаратів (алкалоїдів ріжків, L - Допа).

3. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБОРУ

3.1. Принцип методу

Метод визначення заснований на одностадійному «сендвіч»-варіанті твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл до пролактину.

У лунках планшета при додаванні досліджуваного зразка і кон'югату моноклональних антитіл під час інкубації одночасно відбувається зв'язування пролактину з моноклональними антитілами, іммобілізованими на лунках планшета, і кон'югатом моноклональних антитіл з пероксидазою.

Під час інкубації з розчином тетраметилбензидину відбувається фарбування розчину в лунках. Ступінь фарбування пропорційна концентрації пролактину в аналізованих пробах. Концентрацію пролактину в аналізованих зразках визначають за калібрувальним графіком залежності оптичної щільності від вмісту пролактину в калібрувальних пробах.

3.2. Склад набору

- планшет розбірний (12 восьмилуночних стрипів, «ламаються» по 1 лунці) з іммобілізованими на внутрішній поверхні моноклональними антитілами до пролактину, готовий для використання - 1 шт;
- калібрувальні проби, атестовані за третім міжнародним стандартом NIBSC 84/500, що містять відомі кількості пролактину – 0; 150; 300; 750; 1500; 3000 ММО / л, готові для використання - 6 фл. по 0,5 мл;
- контрольний зразок з відомим вмістом пролактину, готовий для використання - 1 фл., 0,5 мл;
- кон'югат моноклональних антитіл до пролактину з пероксидазою хрому, готовий для використання - 1 фл., 25 мл;
- розчин для розведення сироваток (PPC) – 1 фл., 12 мл;
- концентрат фосфатно-сольового буферного розчину С твіном (ФСБ-Т×25)

- 1 фл., 28 мл;
- розчин тетраметилбензидину (розчин ТМБ плюс), готовий для використання - 1 фл., 13 мл;
- стоп-реагент, готовий для використання - 1 фл., 12 мл;
- плівка для заклеювання планшета – 1 шт.;
- трафарет для побудови калібрувального графика - 1 шт.;
- пластикова ванночка для реагентів - 2 шт.;
- наконечники для піпетки - 16 шт.;
- інструкція по застосуванню - 1 шт.

3.3. Аналітичні та діагностичні характеристики

Специфічність. Не виявлено перехресної реакції моноклональних антитіл до пролактину із соматотропним, тиреотропним, лютеїнізуючим та фолікулоstimулюючим гормонами людини.

Відтворюваність. Коефіцієнт варіації результатів визначення пролактину в одному і тому ж зразку сироватки крові з використанням набору «ПРОЛАКТИН – ІФА – БЕСТ» не перевищує 8%.

Чутливість. Мінімальна концентрація пролактину, що достовірно визначається набором, не перевищує 15 мМО/л.

Клінічна перевірка. Концентрація пролактину у 120 здорових донорів у віці 20-50 років перебувала в інтервалі: для чоловіків 57-600 мМО/л, для жінок 69-750 мМО/л.

Рекомендується в кожній лабораторії при використанні набору уточнити значення концентрації пролактину, відповідні нормальним, у обстежуваного контингенту людей.

4. ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

4.1. Забезпечення безпеки персоналу

Поводження з компонентами набору

Усі компоненти набору є нетоксичними.

Стоп-реагент має подразнювальну дію. Уникати розбризкування і потрапляння на шкіру та слизові. У разі потрапляння стоп-реагенту на шкіру і слизові необхідно уражену ділянку промити великою кількістю проточної води.

Поводження з досліджуваними зразками

Під час роботи з досліджуваними зразками слід дотримуватися запобіжних заходів, прийнятих під час роботи з потенційно інфекційним матеріалом. Основні правила роботи викладено в «ІНСТРУКЦІЇ ЗА ЗАХОДАМИ ПРОФІЛАКТИКИ ПОШИРЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПІД ЧАС РОБОТИ В КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЯХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ УСТАНОВ», затвердженої МОЗ СРСР 17 січня 1991 р.

Поводження з матеріалами, що контактують із досліджуваними зразками

Матеріали, що контактують із досліджуваними зразками, слід дезінфікувати відповідно до п. 3.2. цієї інструкції та згідно з МУ-287-113 «МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ З ДЕЗІНФЕКЦІЇ, ПЕРЕД-СТЕРИЛІЗАЦІЙНОГО ОЧИЩЕННЯ ТА СТЕРИЛІЗАЦІЇ ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ" (затв. департаментом держсанепіднагляду МОЗ РФ ВІД 30.12.1998).

4.2. Забезпечення отримання правильних результатів аналізу

Достовірність і відтворюваність результатів аналізу залежать від виконання наступних основних правил:

- для дезінфекції досліджуваних зразків, посуду і матеріалів, що контактують із досліджуваними і контрольними зразками, слід

використовувати дезінфікуючі засоби, які не чинять негативного впливу на якість ІФА, наприклад, комбіновані засоби на основі ЧАС (четвертинних амонієвих сполук), спиртів, третинних амінів. Використання дезінфекційних засобів, що містять активний кисень і хлор (перекис водню, деохлор, хлорамін), у приміщеннях, де проводять ІФА, призводить до серйозного спотворення результатів;

- не проводьте ІФА в присутності парів кислот, лугів, альдегідів або пилу, які можуть змінювати ферментативну активність кон'югатів;
- ферментативна реакція чутлива до присутності іонів металів, тому не допускайте контактів будь-яких металевих предметів з кон'югатом і розчином ТМБ;
- уникайте забруднення компонентів набору мікроорганізмами і хімічними домішками, для цього використовуйте в роботі чистий посуд і чисті одноразові наконечники для кожного реагенту, контролю, зразка;
- робочі поверхні столів, обладнання слід обробляти 70% етиловим спиртом (не допускається використання перекису водню, хлорвмісних розчинів);
- ніколи не використовуйте одну і ту ж ємність для кон'югату і розчину ТМБ;
- перед відбором розчину ТМБ з флакона необхідно протерти конус піпетки (внутрішню і зовнішню поверхні) спочатку дистильованою водою, а потім 70% етиловим спиртом, так як найменше забруднення піпеток кон'югатом може привести до контамінації всього вмісту флакона;
- якщо допущена помилка при внесенні аналізованих зразків, не можна, спорожнивши цю лунку, вносити в неї новий зразок; така лунка бракується.

Якість промивання лунок планшета відіграє важливу роль для отримання правильних результатів аналізу:

- Для аспірації аналізованих зразків і подальшого промивання рекомендується використовувати автоматичний або ручний промивний пристрій.
- Не допускайте висихання лунок планшета в перерві між завершенням промивання і внесенням реагентів.
- Домагайтеся повного заповнення і зволоження всіх лунок планшета в процесі промивання. Недостатня аспірація рідини в процесі промивання може призвести до зниження чутливості та специфічності аналізу.
- Слідкуйте за станом промивного пристрою - регулярно (1 раз на тиждень) обробляйте шланги і ємності 70% етиловим спиртом.
- Для запобігання засміченню голок промивного пристрою наприкінці робочого дня обов'язково виконайте процедуру ополіскування системи подачі рідини дистильованою водою.

5. ОБЛАДНАННЯ ТА МАТЕРІАЛИ

Для роботи з набором необхідне таке додаткове обладнання та матеріали:

- спектрофотометр, що дає змогу проводити вимірювання оптичної густини розчинів у лунках планшета в двоохвильовому режимі: за основної довжини хвилі 450 нм і довжини хвилі порівняння в діапазоні 620-655 нм; або за довжини хвилі 450 нм;
- термостатований шейкер орбітального типу на 650 об/хв, що підтримує температуру $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$;
- дозатори напівавтоматичні одноканальні та багатоканальні зі змінним або фіксованим об'ємом зі змінними наконечниками, що дають змогу

відбирати об'єми рідини від 5 до 5000 мкл;

- промивач ручний або автоматичний;
- флакони скляні місткістю 15 мл;
- фільтрувальний папір;
- циліндр мірний 2-го класу точності місткістю 500 мл;
- колба місткістю 1000 мл;
- вода дистильована.

6. АНАЛІЗОВАНІ ЗРАЗКИ

На один аналіз потрібно 20 мкл сироватки крові людини.

6.1. Вимоги до зразків

Для проведення аналізу не слід використовувати гемолізовану, каламутну сироватку крові, а також сироватку крові, що містить азид натрію.

Зразки сироватки крові можна зберігати за температури від 2 до 8°C не більше 5 діб або за температури мінус 20°C (і нижче) не більше 3 міс.

Повторне розморожування та заморожування зразків сироватки крові не допускається.

Зразки сироваток крові, що містять зважені частинки, необхідно очистити центрифугуванням за 1000-1500 об/хв протягом 10 хв за температури від 18 до 25°C.

7. ПІДГОТОВКА РЕАГЕНТІВ

Перед проведенням аналізу розкрити упаковку набору, витягти всі компоненти, зокрема й запечатаний пакет із планшетом. Витримати всі компоненти набору та аналізовані зразки при температурі від 18 до 25°C не менше 30 хв.

У разі дробового використання набору після відбору частини вмісту флакони одразу щільно закрити кришками, що загвинчуються, помістити в холодильник і зберігати за температури 2-8°C у межах терміну придатності набору.

Калібрувальні проби, контрольний зразок, кон'югат, розчин тетраметилбензидину і стоп-реагент готові до використання і не потребують додаткового розведення.

7.1. Підготовка планшета

Розкрити пакет вище за замок і встановити на рамку необхідну для проведення аналізу кількість стрипів. Невикористані стрипи, що залишилися, негайно помістити знову в пакет із вологопоглиначем, видалити з нього повітря, щільно закрити замок і помістити в холодильник.

Зберігання: за температури від 2 до 8°C протягом усього терміну придатності набору.

7.2. Приготування промивного розчину

Промивний розчин приготувати розведенням вихідного концентрату ФСБ-Т у 25 разів. Для цього відповідно до кількості використовуваних стрипів (див. таблицю витрати компонентів) внести в мірний циліндр необхідну кількість концентрату ФСБ-Т і довести до відповідного об'єму дистильованою водою.

У разі випадання осаду солей у концентраті необхідно прогріти його за температури від 30 до 40°C до повного розчинення осаду.

Зберігання: не більше 5 діб за 2-8°C.

7.3. Підготовка кон'югату

Кон'югат готовий до використання. Відповідно до кількості використовуваних стрипів (див. таблицю витрат компонентів) відібрати в чистий флакон або в пластикову ваночку для реагенту необхідну кількість кон'югату.

Таблиця витрат компонентів набору реагентів

Кількість використуваних стрипів	Кон'югат, мл	Розчин ТМБ, Мл	Промивний розчин	
			ФСБ-Т, концентрат, мл	Вода дистил., мл
2	4,0	2,0	4,0	до 100
3	6,0	3,0	6,0	до 150
4	8,0	4,0	8,0	до 200
5	10,0	5,0	10,0	до 250
6	12,0	6,0	12,0	до 300
7	14,0	7,0	14,0	до 350
8	16,0	8,0	16,0	до 400
9	18,0	9,0	18,0	до 450
10	20,0	10,0	20,0	до 500
11	22,0	11,0	22,0	до 550
12	24,0	12,0	24,0	до 600

Залишки кон'югату з флакона або ванночки утилізувати (*не зливати у флакон з вихідним кон'югатом*).

7.4. Підготовка розчину тетраметилбензидину

Розчин ТМБ готовий до використання. Виключити вплив прямого світла на розчин тетраметилбензидину. Безпосередньо перед використанням відібрати в чистий флакон або в пластикову ванночку для реагенту необхідну кількість розчину ТМБ відповідно до кількості стрипів, що використовуються (див. таблицю витрати компонентів).

Утилізувати розчин тетраметилбензиду, що залишився у ванночці або флаконі після проведення ІФА (не зливати у флакон з вихідним розчином).

Увага! *Для роботи з розчином ТМБ необхідно використовувати тільки одноразові наконечники. Посуд, призначений для розчину ТМБ, не можна відмивати із застосуванням синтетичних мийних засобів, оскільки навіть їхні сліди ведуть до неконтрольованого окиснення ТМБ під час реакції. Після роботи посуд обполоснути водою, промити 70% етиловим спиртом і ретельно відмити дистильованою водою.*

8. ПРОВЕДЕННЯ ІФА

8.1 Внесення зразків

Внести в дублях, починаючи з верхніх лунок перших двох стрипів, по 20 мкл калібрувальних проб 0; 150; 300; 750; 1500; 3000 мМО/л. У наступну пару лунок внести по 20 мкл контрольного зразка.

В інші лунки внести в дублях по 20 мкл аналізованих зразків сироватки крові.

Час внесення зразків не повинен перевищувати 10 хв при використанні всіх лунок планшета.

8.2. Внесення кон'югату

У лунки планшета внести по 200 мкл кон'югату (п. 6.3.).

Для внесення кон'югату використовувати пластикову ванночку та одноразові наконечники, що входять до складу набору.

8.3. Інкубація

Стрипи заклеїти плівкою та інкубувати за температури 37°C протягом 60 хвилин у термостатованому шейкері з частотою 650 об/хв.

8.4. Промивання

Після закінчення інкубації зняти липку плівку і помістити її в посудину з дезінфекційним розчином. За допомогою промивного пристрою промити лунки планшета 5 разів промивним розчином (п. 6.2.), чергуючи аспірацію і негайне заповнення лунок кожного стрипа. У кожен лунку вносити не менше 350 мкл рідини в процесі кожного циклу промивання. *Необхідно домагатися повного спорожнення лунок після кожного їх заповнення.* Після закінчення промивання залишки вологи з лунок ретельно видалити, постукуючи перевернутим планшетом по фільтрувальному паперу.

8.5. Внесення ТМБ

Внести в усі лунки по 100 мкл розчину тетраметилбензидину (п. 6.4.). Для внесення розчину ТМБ використовувати пластикову ванночку та одноразові наконечники, що входять до складу набору.

8.6. Інкубація

Стрипи інкубувати в темряві за температури 37°C протягом 15 хв у термостатованому шейкері з частотою 650 об/хв.

8.7. Внесення стоп-реагенту

Внести в усі лунки по 100 мкл стоп-реагенту з тією ж швидкістю і в тій самій послідовності, як і розчин тетраметилбензидину. Струсити планшет на шейкері протягом 10-15 сек; при цьому вміст лунок забарвлюється в жовтий колір.

8.8. Проведення вимірювань

Виміряти оптичну густину за допомогою спектрофотометра у двоххвильовому режимі: основний фільтр - 450 нм, референс-фільтр - у діапазоні 620-655 нм. Допускається вимірювання тільки з фільтром 450 нм.

Вимірювання проводити через 2-3 хв після зупинки реакції. Час між зупинкою реакції та вимірюванням оптичної густини не повинен перевищувати 10 хв.

9. УМОВИ ПРАВИЛЬНОСТІ РОБОТИ НАБОРУ

Результати аналізу досліджуваних зразків враховувати, якщо будуть виконані такі умови:

- співвідношення оптичних густин калібрувальних проб: $ОП_0 < ОП_{150} < ОП_{300} < ОП_{750} < ОП_{1500} < ОП_{3000}$;

- $ОП_{3000} \geq 1,0$ од. опт. густини (о.о.);

- $ОП_0 \leq 0,1$ о.о.;

- обчислене за калібрувальним графіком значення концентрації пролактину в контрольному зразку потрапляє в межі, зазначені на етикетці флакона.

$ОП_0$, $ОП_{150}$, $ОП_{300}$, $ОП_{750}$, $ОП_{1500}$ і $ОП_{3000}$ – середнє значення оптичної густини калібрувальних проб 0, 150, 300, 750, 1500 і 3000 мМО/л відповідно.

10. РОЗРАХУНОК РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ

За результатами вимірювання обчислити середнє арифметичне значення оптичної густини (ОГ) у лунках з аналізованими зразками.

Побудувати калібрувальний графік залежності оптичної густини (вісь ординат) від концентрації пролактину (вісь абсцис) у калібрувальних пробах. Для цього на приладовому трафареті для побудови графіка проти концентрації

кожної калібрувальної проби відкласти відповідне їй середнє значення оптичної густини. Послідовно з'єднати отримані точки відрізками прямих ліній.

Приклад калібрувального графіка подано на малюнку.

Визначити концентрацію пролактину в контрольному зразку й аналізованих зразках за калібрувальним графіком. Для цього на осі ординат відмітити середнє значення ОГ аналізованого зразка. Провести пряму лінію, паралельно осі абсцис, до перетину з калібрувальним графіком. Від точки перетину опустити перпендикуляр на вісь абсцис. За отриманою точкою перетину визначити значення концентрації пролактину в зразку (див. приклад 1).

Приклад 1

Калібрувальна проба, що містить пролактин	Значення ОГ, о.о.	Конц-ція пролактину (визначена за графіком)
3000 мМЕ/л	2,760	—
1500 мМЕ/л	1,702	—
750 мМЕ/л	0,894	—
300 мМЕ/л	0,345	—
150 мМЕ/л	0,150	—
0 мМЕ/л	0,009	—
Контрольний зразок	0,690	583,6 мМО/л
Аналізований зразок	0,543	462,0 мМО/л

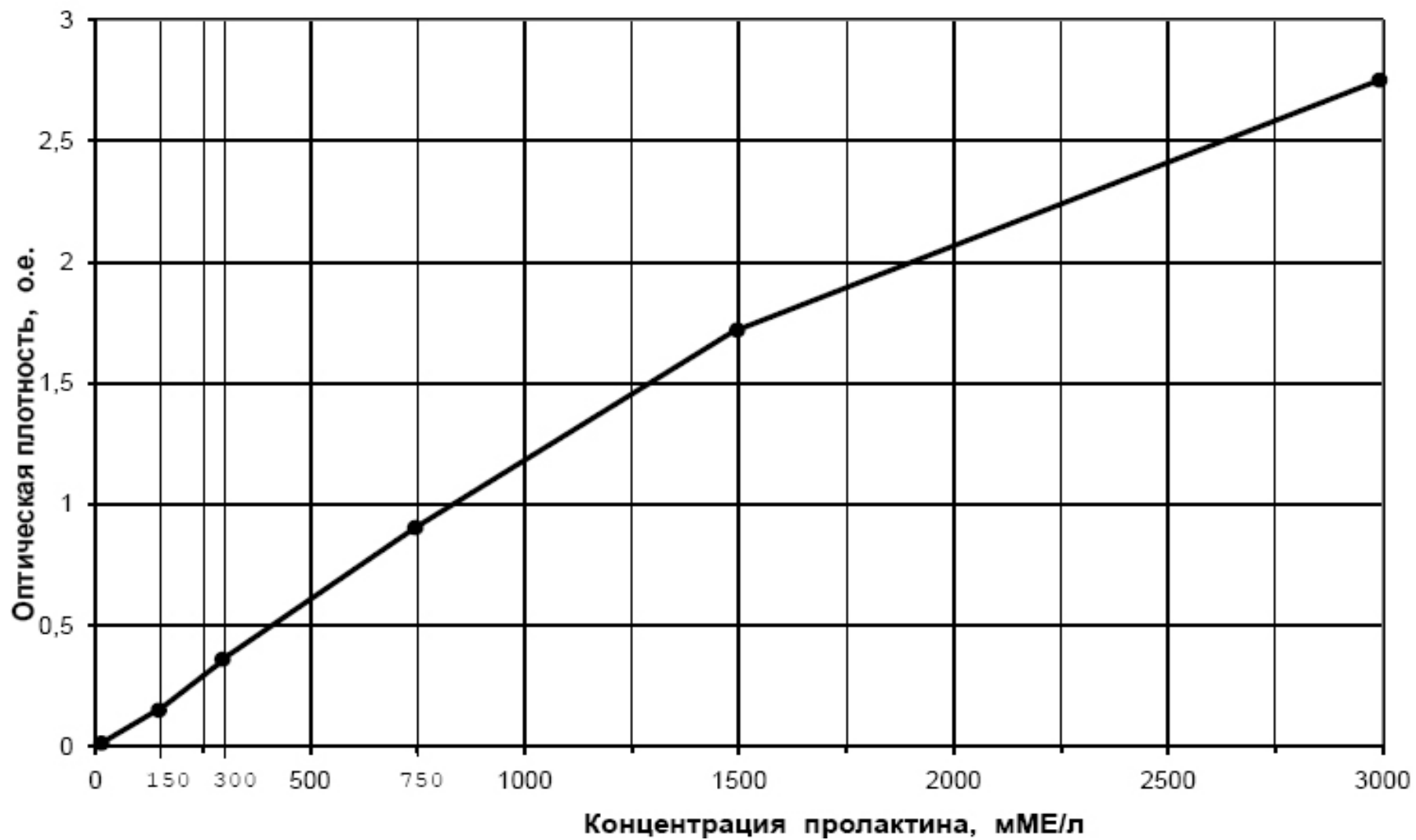


Рис. Приклад залежності оптичної густини від концентрації пролактину в калібрувальних пробах.

Для представлення результатів вимірювань концентрації пролактину в нг/мл застосовувати коефіцієнт перерахунку 0,033 (1 мМО/л = 0,033 нг/мл пролактину).

Якщо концентрація пролактину в аналізованих зразках сироватки крові перевищує 3000 мМО/л, зразок слід попередньо розвести розчином для розведення сироваток у 20 разів (20 мкл досліджуваного зразка + 380 мкл розчину для розведення сироваток), повторити аналіз і отриманий результат помножити на 20. У разі використання для розрахунків концентрацій комп'ютерного або вбудованого в спектрофотометр програмного забезпечення в налаштуваннях вибрати метод, що відповідає кусоковито-лінійної апроксимації.

При динамічному спостереженні пацієнта для отримання результатів, що адекватно відображають зміну концентрації пролактину в крові, необхідно використовувати набори реагентів одного найменування (одного підприємства-виробника).

11. УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ

Набір реагентів слід зберігати та транспортувати в упакованні підприємства-виготовлювача за температури 2-8°C протягом усього терміну придатності (12 міс.). Допускається транспортування набору за температури до 25°C не більше 10 діб.

Після закінчення терміну придатності набір не використовувати.

Заморожування набору не допускається.

Дробове використання набору може бути реалізовано в межах терміну придатності. У разі **дробового використання набору** побудову калібрувального графіка необхідно проводити для кожного незалежного

експерименту, а також рекомендується визначення концентрації пролактину в контрольному зразку.

Під час постановки ІФА не можна використовувати компоненти з наборів різних серій або змішувати їх при приготуванні розчинів, крім неспецифічних компонентів (ФСБ-Т, стоп-реагент), які є взаємозамінними у всіх наборах ЗАТ «Вектор-Бест».

Не можна використовувати реагенти з наборів інших фірм-виробників.

Для отримання надійних результатів необхідне суворе дотримання цієї інструкції із застосування набору.

Додаток В

Інструкція із застосування набору реагентів для імуноферментного визначення тестостерону в сироватці крові

1. ПРИЗНАЧЕННЯ

Набір реагентів «Тестостерон - ІФА – БЕСТ» призначений для імуноферментного кількісного визначення концентрації тестостерону в сироватці крові людини.

Набір розрахований на проведення аналізу 41 невідомого зразка, 6 калібрувальних зразків і одного контрольного зразка в дублях за одночасного використання всіх стрижнів планшета.

2. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ

Тестостерон – стероїдний гормон із молекулярною вагою 288,4 Да, синтезується головним чином у сім'яниках, у значно меншій кількості синтезується яєчниками та корою надниркових залоз.

Кількісне визначення рівня тестостерону в крові має діагностичне значення під час оцінки функціонування ендокринної системи, зокрема, за синдрому Клайнфельтера, гіпогітаїтаризму, гіпо- та гіпергонадізму, гірсутизму та низки пухлинних захворювань сім'яників, яєчників і надниркових залоз.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБОРУ

3.1. Принцип методу

Метод визначення заснований на одностадійному твердофазному конкурентному імуноферментному аналізі із застосуванням моноклональних антитіл до тестостерону.

У лунках планшета під час додавання досліджуваного зразка і кон'югату відбувається конкурентне зв'язування сироваткового тестостерону і тестостерону, кон'югованого з пероксидазою, з моноклональними антитілами до тестостерону, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок.

Кількість кон'югату, що зв'язався, виявляють кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази - перекису водню і хромогену - тетраметилбензидину. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна концентрації тестостерону в аналізованому зразку.

3.2. Склад набору

- планшет розбірний (12 восьмилункових стрипів, які «ламаються» по 1 лунці) з іммобілізованими на внутрішній поверхні моноклональними антитілами до тестостерону, готовий для використання - 1 шт;
- калібрувальні зразки, що містять відомі кількості тестостерону 0; 1; 3; 10; 30 і 60 нмоль/л 1, готові для використання - 6 фл. по 0,3 мл;
- контрольний зразок із відомим вмістом тестостерону, готовий для використання - 1 фл., 0,3 мл;
- кон'югат тестостерону з пероксидазою хрому, готовий для використання - 1 фл., 13 мл;
- концентрат фосфатно-сольового буферного розчину з твіном (ФСБ-Т×25) - 1 фл., 28 мл;
- розчин тетраметилбензидину (розчин ТМБ плюс), готовий для використання - 1 фл., 13 мл;

- стоп-реагент, готовий для використання - 1 фл., 12 мл;
- плівка для заклеювання планшета - 1 шт;
- трафарет для побудови калібрувального графіка - 1 шт;
- інструкція із застосування - 1 шт;
- пластикова ванночка для реагентів - 2 шт;
- наконечники для піпетки - 16 шт.

3.3. Аналітичні характеристики

Специфічність. Перехресна реакція антитіл до тестостерону з іншими стероїдами наведена в таблиці:

<i>Стероїд</i>	<i>Перехресна реакція, %</i>
Тестостерон	100
5-а-дигідротестостерон	100
Андростендіон	2,1
Дегідроепіандростерон	1,6
Епітестостерон	2,0

Відтворюваність. Коефіцієнт варіації результатів визначення вмісту тестостерону в одному й тому самому зразку сироватки крові з використанням набору «Тестостерон - ІФА – БЕСТ» не перевищує 8%.

Чутливість. Мінімальна концентрація тестостерону, що вірно визначається набором, не перевищує 0,2 нмоль/л.

4. ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

4.1. Забезпечення безпеки персоналу

Поводження з компонентами набору

Усі компоненти набору є нетоксичними.

Стоп-реагент має подразнювальну дію. Уникати розбризкування і потрапляння на шкіру та слизові. *У разі потрапляння стоп-реагенту на шкіру і слизові необхідно уражену ділянку промити великою кількістю проточної води.*

Поводження з досліджуваними зразками

Під час роботи з досліджуваними зразками слід дотримуватися запобіжних заходів, вжитих під час роботи з потенційно інфекційним матеріалом. Основні правила роботи викладено в «ІНСТРУКЦІЇ З ЗАХОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ РОЗРОСТРАНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИ РОБОТІ В КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ УСТАНОВ», затвердженої МОЗ СРСР 17 січня 1991 р.

Поводження з матеріалами, що контактують із досліджуваними зразками

Матеріали, що контактують із досліджуваними зразками, слід дезінфікувати відповідно до п. 4.2. цієї інструкції.

4.2 Забезпечення отримання правильних результатів аналізу

Потенційний ризик застосування набору - клас 2а (ГОСТР51609-2000).

Достовірність і відтворюваність результатів аналізу залежать від виконання наступних основних правил:

- ◆ для дезінфекції досліджуваних зразків, посуду і матеріалів, що

контактують із досліджуваними і контрольними зразками, слід використовувати дезінфікуючі засоби, що не чинять негативного впливу на якість ІФА, наприклад, комбіновані засоби на основі ЧАС (четвертинних амонієвих сполук), спиртів, третинних амінів. Використання дезінфекційних засобів, що містять активний кисень і хлор (перекис водню, деохлор, хлорамін), у приміщеннях, де проводять ІФА, призводить до серйозного спотворення результатів;

- ◆ не проводьте ІФА в присутності парів кислот, лугів, альдегідів або пилу, які можуть змінювати ферментативну активність кон'югатів;
- ◆ ферментативна реакція чутлива до присутності іонів металів, тому не допускайте контактів будь-яких металевих предметів із кон'югатом і розчином ТМБ;
- ◆ уникайте забруднення компонентів набору мікроорганізмами і хімічними домішками, для цього використовуйте в роботі чистий посуд і чисті одноразові наконечники для кожного реагенту, контролю, зразка;
- ◆ робочі поверхні столів, обладнання слід обробляти 70% етиловим спиртом (не допускається використання перекису водню, хлорвмісних розчинів);
- ◆ ніколи не використовуйте одну й ту саму ємність для кон'югату і розчину ТМБ;
- ◆ перед відбором ТМБ із флакона необхідно обробляти конус піпетки (внутрішню і зовнішню поверхні) 70% етиловим спиртом, оскільки найменше забруднення піпеток кон'югатом може призвести до контамінації всього вмісту флакона з ТМБ;
- ◆ якщо допущено помилку під час внесення аналізованих зразків, не можна, спорожнивши цю лунку, вносити в неї новий зразок; таку лунку бракують.

Якість промивання лунок планшета відіграє важливу роль для отримання правильних результатів аналізу:

- Для аспірації аналізованих зразків і подальшого промивання рекомендується використовувати автоматичний або ручний промивний пристрій.
- Не допускайте висихання лунок планшета в перерві між завершенням промивання і внесенням реагентів.
- Домагайтеся повного заповнення і зволоження всіх лунок планшета в процесі промивання. Недостатня аспірація рідини в процесі промивання може призвести до зниження чутливості та специфічності аналізу.
- Слідкуйте за станом промивного пристрою - регулярно (1 раз на тиждень) обробляйте шланги і ємності 70% етиловим спиртом.
- Для запобігання засміченню голок промивного пристрою наприкінці робочого дня обов'язково виконайте процедуру ополіскування системи подачі рідини дистильованою водою.

5. ОБЛАДНАННЯ ТА МАТЕРІАЛИ

Для роботи з набором необхідне таке додаткове обладнання та матеріали:

- спектрофотометр, що дає змогу проводити вимірювання оптичної густини розчинів у лунках планшета в двоохвильовому режимі: за основної довжини хвилі 450 нм і довжини хвилі порівняння в діапазоні 620-655 нм; або за довжини хвилі 450 нм;
- термостатований шейкер орбітального типу на 650 об/хв, що підтримує температуру $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$;
- дозатори напівавтоматичні одноканальні та багатоканальні зі змінним або фіксованим об'ємом зі змінними наконечниками, що дають змогу відбирати об'єми рідини від 5 до 1000 мкл;
- промивач ручний або автоматичний;
- флакони скляні місткістю 15 мл;
- фільтрувальний папір;

- циліндр мірний 2-го класу точності місткістю 1000 мл;
- пластмасові ванночки для роботи з багатоканальними піпетками або чашки Петрі;
- вода дистильована.

6. АНАЛІЗОВАНІ ЗРАЗКИ

На один аналіз потрібно 20 мкл сироватки крові людини.

6.1. Вимоги до зразків

Для проведення аналізу не слід використовувати гемолізовану, каламутну сироватку крові, а також сироватку крові, що містить азид натрію.

Термін зберігання зразків - не більше 24 год при 2-8°C. За необхідності зразки можна зберігати за мінус 20°C протягом 3 місяців. Після розморожування їх ретельно перемішують, осад відокремлюють центрифугуванням. Повторне розморожування і заморожування зразків сироватки крові не допускається.

Зразки сироваток крові, що містять осад, необхідно очистити центрифугуванням за 1000-1500 об/хв протягом 5 хв за температури 18-25°C.

7. ПІДГОТОВКА РЕАГЕНТІВ

Перед проведенням аналізу розкрити упаковку набору, витягти всі компоненти, зокрема й запечатаний пакет із планшетом. Витримати всі компоненти набору й аналізовані зразки при температурі від 18 до 25°C не менше 30 хв.

У разі дробового використання набору після відбору частини вмісту флакони одразу щільно закрити кришками, що загвинчуються, помістити в

холодильник і зберігати за температури 2-8°C впродовж усього терміну придатності набору.

Калібрувальні та контрольний зразки, кон'югат, розчин тетраметилбензидину і стоп-реагент готові до використання і не потребують додаткового розведення.

7.1. Підготовка планшета

Розкрити пакет вище за замок і встановити на рамку необхідну для проведення аналізу кількість стрипів. Невикористані стрипи, що залишилися, негайно помістити знову в пакет із вологопоглиначем, видалити з нього повітря, щільно закрити замок і помістити в холодильник.

Зберігання: за температури від 2 до 8°C протягом усього терміну придатності набору.

7.2. Приготування промивного розчину

Промивний розчин приготувати розведенням вихідного концентрату ФСБ-Т у 25 разів. Для цього відповідно до кількості використовуваних стрипів (див. таблицю витрат компонентів) внести в мірний циліндр необхідну кількість концентрату ФСБ-Т і довести до відповідного об'єму дистильованою водою.

У разі випадання осаду солей у концентраті необхідно прогріти його за температури від 30 до 40°C до повного розчинення осаду.

Зберігання: не більше 5 діб за температури 2-8°C.

7.3. Підготовка кон'югату

Кон'югат готовий до використання. Відповідно до кількості використовуваних стрипів (див. таблицю витрат компонентів) відібрати в чистий флакон або в пластикову ванночку для реагенту необхідну кількість кон'югату.

Залишки кон'югату з флакона або ванночки утилізувати (*не зливати у флакон з вихідним кон'югатом*).

7.4. Підготовка розчину тетраметилбензидину

Розчин ТМБ готовий до використання. Виключити вплив прямого світла на розчин тетраметилбензидину. Безпосередньо перед використанням відібрати в чистий флакон або в пластикову ванночку для реагенту необхідну кількість розчину ТМБ відповідно до кількості стрипів, що використовуються (див. таблицю витрати компонентів).

Таблиця витрат компонентів набору реагентів

Кількість використуваних стрипів	Кон'югат, мл	Розчин ТМБ плюс, мл	Промивний розчин	
			Концентрат ФСБ-Т, мл	Дистил. вода, мл
2	2,0	2,0	4,0	до 100
3	3,0	3,0	6,0	до 150
4	4,0	4,0	8,0	до 200
5	5,0	5,0	10,0	до 250
6	6,0	6,0	12,0	до 300
7	7,0	7,0	14,0	до 350
8	8,0	8,0	16,0	до 400
9	9,0	9,0	18,0	до 450
10	10,0	10,0	20,0	до 500

11	11,0	11,0	22,0	до 550
12	12,0	12,0	24,0	до 600

Утилізувати розчин тетраметилбензиду, що залишився у ванночці або флаконі після проведення ІФА (*не зливати у флакон із вихідним розчином*).

Увага! Для роботи з розчином ТМБ необхідно використовувати тільки одноразові наконечники. Посуд, призначений для розчину ТМБ, не можна відмивати із застосуванням синтетичних мийних засобів, оскільки навіть їхні сліди ведуть до неконтрольованого окислення ТМБ під час реакції. Після роботи посуд обполоснути водою, промити 70% етиловим спиртом і ретельно відмити дистильованою водою.

8. ПРОВЕДЕННЯ ІФА

8.1. Внесення зразків

Внести в дублях, починаючи з верхніх лунок перших двох стрипів, по 20 мкл калібрувальних зразків 0, 1, 3, 10, 30 і 60 нмоль/л. У наступну пару лунок внести по 20 мкл контрольного зразка.

В інші лунки всіх використовуваних стрипів внести по 20 мкл аналізованих зразків сироватки крові.

Для підвищення достовірності результатів досліджувані зразки рекомендується аналізувати в дублях, використовуючи для кожного зразка по дві лунки.

Час внесення зразків не повинен перевищувати 15 хв при використанні всіх лунок планшета.

8.2. Внесення кон'югату

У лунки планшета внести по 100 мкл кон'югату (п. 7.3.).

Для внесення кон'югату використовувати пластикову ванночку та одноразові наконечники, що входять до складу набору.

8.3. Інкубація

Планшет заклеїти плівкою та інкубувати за температури 37°C протягом 60 хв у термостатованому шейкері з частотою 650 об/хв.

8.4. Промивання

Після закінчення інкубації зняти липку плівку і помістити її в посудину з дезінфекційним розчином. За допомогою промивного пристрою промити лунки планшета 5 разів промивним розчином (п. 7.2.), чергуючи аспірацію і негайне заповнення лунок кожного стрипа. У кожен лунку вносити не менше 350 мкл рідини в процесі кожного циклу промивання. *Необхідно домагатися повного спорожнення лунок після кожного їх заповнення.* Після закінчення промивання залишки вологи з лунок ретельно видалити, постукуючи перевернутим планшетом по фільтрувальному паперу.

8.5. Внесення ТМБ

Внести в усі лунки по 100 мкл розчину тетраметилбензидину (п. 7.4.).

Для внесення розчину ТМБ використовувати пластикову ванночку та одноразові наконечники, що входять до складу набору.

8.6. Інкубація

Планшет заклеїти плівкою та інкубувати в темряві при температурі 37°C протягом 15 хв у термостатованому шейкері з частотою 650 об/хв.

8.7. Внесення стоп-реагенту

Внести в усі лунки по 100 мкл стоп-реагенту з тією самою швидкістю і в тій самій послідовності, як і розчин тетраметилбензидину. Струсити планшет на шейкері протягом 10-15 сек; при цьому вміст лунок забарвлюється в жовтий колір.

8.8. Проведення вимірювання

Виміряти оптичну густину за допомогою спектрофотометра у двоххвильовому режимі: основний фільтр - 450 нм, референс-фільтр - у діапазоні 620-655 нм. Допускається вимірювання тільки з фільтром 450 нм.

Вимірювання проводити через 2-3 хв після зупинки реакції або після струшування планшета щонайменше 5 секунд. Час між зупинкою реакції та вимірюванням оптичної щільності не повинен перевищувати 10 хв.

9. УМОВИ ПРАВИЛЬНОСТІ РОБОТИ НАБОРУ

Результати аналізу досліджуваних зразків враховувати, якщо будуть виконані такі умови:

- співвідношення оптичних густин калібрувальних зразків: $OP_0 > OP_1 > OP_3 > OP_{10} > OP_{30} > OP_{60}$;
- $OP_0 \geq 1,0$ од. опт. густини (о.о.);
- обчислене за калібрувальним графіком значення концентрації тестостерону в контрольному зразку потрапляє в межі, зазначені на етикетці флакона.

OP_0 , OP_1 , OP_3 , OP_{10} , OP_{30} і OP_{60} - середнє значення оптичної густини калібрувальних зразків 0, 1, 3, 10, 30 і 60 нмоль/л відповідно.

За результатами вимірювання обчислити середнє арифметичне значення оптичної густини (ОГ) у лунках з аналізованими зразками.

Побудувати калібрувальний графік залежності оптичної густини (вісь ординат) від концентрації тестостерону (вісь абсцис) у калібрувальних зразках. Для цього на прикладеному трафареті для побудови графіка проти концентрації кожного калібрувального зразка відкласти відповідне їй середнє значення оптичної густини. Після цього з'єднати отримані точки відрізками прямих ліній.

Приклад калібрувального графіка подано на малюнку.

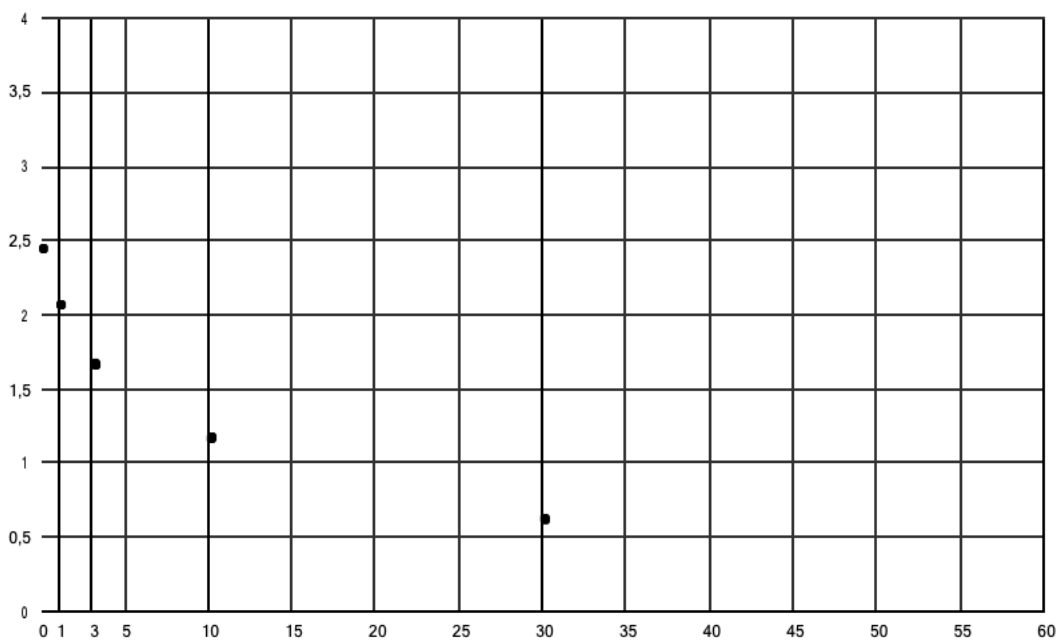


Рис. Приклад залежності оптичної густини від концентрації тестостерону в калібрувальних зразках.

Визначити концентрацію тестостерону в контрольному зразку й аналізованих зразках за калібрувальним графіком. Для цього на осі ординат відмітити середнє значення ОГ аналізованого зразка. Провести пряму лінію, паралельно осі абсцис, до перетину з калібрувальним графіком. Від точки перетину опустити перпендикуляр на вісь абсцис. За отриманою точкою

перетину визначити значення концентрації тестостерону в зразку (див. приклад 1).

Приклад 1

Калібрувальний зразок, що містить тестостерон	Значення ОГ, о.о.	Конц-ція тестостерону (визначена за графіком)
60 нмоль/л	0,418	—
30 нмоль/л	0,632	—
10 нмоль/л	1157	—
3 нмоль/л	1,681	—
1 нмоль/л	2,070	—
0 нмоль/л	2,451	—
Контрольний зразок	0,866	19,5
Аналізований зразок	1,260	7,75

ОЧІКУВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ:

нормальні концентрації тестостерону:

- чоловіки - 4,5-35,4 нмоль/л;

- жінки - 0-3,1 нмоль/л.

Рекомендується в кожній лабораторії під час використання набору уточнити значення концентрації тестостерону, які відповідають нормальним в обстежуваного контингенту людей.

У разі використання для розрахунків концентрацій комп'ютерного або вбудованого в спектрофотометр програмного забезпечення в налаштуваннях вибрати метод, що відповідає кусочно-лінійній апроксимації.

При динамічному спостереженні пацієнта для отримання результатів, що адекватно відображають зміну концентрації тестостерону в крові, необхідно використовувати набори реагентів одного найменування (одного підприємства-виробника).

11. УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ І ТРАНСПОРТУВАННЯ

Набір реагентів слід зберігати і транспортувати в упакованні підприємства-виготовлювача за температури 2-8°C протягом усього терміну придатності (12 міс.). Допускається транспортування набору за температури до 25°C не більше 10 діб.

Після закінчення терміну придатності набір не використовувати.

Заморожування набору не допускається.

Дробове використання набору може бути реалізовано в межах терміну придатності. У разі **дробового використання** набору побудову калібрувального графіка необхідно проводити для кожного незалежного експерименту, а також рекомендується визначення концентрації тестостерону в контрольному зразку.

Під час постановки ІФА не можна використовувати компоненти з наборів різних серій або змішувати їх при приготуванні розчинів, крім неспецифічних компонентів (ФСБ-Т, стоп-реагент), які є взаємозамінними в усіх наборах ЗАТ «Вектор-Бест».

Не можна використовувати реагенти з наборів інших фірм-виробників.

Для отримання надійних результатів необхідне суворе дотримання цієї інструкції із застосування набору.

Додаток Г

Інструкція із застосування набору реагентів для імуноферментного визначення прогестерону в сироватці крові

1. ПРИЗНАЧЕННЯ

Набір реагентів «Прогестерон - ІФА - БЕСТ» призначений для імуноферментного кількісного визначення концентрації прогестерону у сироватці крові людини.

Набір розрахований на проведення аналізу у дублікатах 41 невідомого, 6 калібрувальних зразків, 1 контрольного зразку, всього 96 визначень при використанні усіх стрипів планшету.

2. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ

Прогестерон – стероїдний гормон з молекулярною вагою 314,5 Да, синтезується, головним чином, жовтим тілом яєчників та плацентою, у значно меншій кількості - корою наднирників, яєчками та строною яєчників.

Кількісне визначення рівня прогестерону у крові має діагностичне значення при оцінці порушень репродуктивної функції у жінок, зокрема, при порушеннях менструального циклу та безпліддя, а також використовується для спостереження за пацієнтами з індукованою овуляцією та контролю замісної терапії прогестероном та його аналогами.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБОРУ

3.1. Принцип методу

Метод визначення заснований на одностадійному твердофазном конкурентному імуноферментному аналізі із застосуванням поліклональних антитіл.

У лунках планшету при додаванні досліджуваного зразку та кон'югату відбувається конкурентне зв'язування сироваткового прогестерону та прогестерону, кон'югованого з пероксидазою, з поліклональних антитіл до прогестерону, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок.

Кількість кон'югату, що зв'язався, виявляють кольоровою реакцією з використанням тетраметилбензидину. Ступінь фарбування розчину у лунках планшету обернено пропорційна концентрації прогестерону у аналізованому зразку. Після вимірювання оптичної щільності розчину у лунках на підставі каліброваного графіку розраховується концентрація прогестерону у аналізованих пробах.

3.2. Склад набору

До складу набору входять:

- планшет розбірний (12 восьмилункових стрипів) з іммобілізованими на внутрішній поверхні поліклональними антитілами до прогестерону, готовий для використання - 1 шт.;
- калібрувальні зразки на основі сироватки крові, атестовані відносно стандартів прогестерону фірми DRG (США), що містять відомі кількості прогестерону - 0; 1; 3; 10; 30; 100 нмоль/л, концентрації прогестерону у калібрувальних зразках можуть дещо відрізнятися від зазначених величин, точні величини вказані на етикетках флаконів, інактивовані, готові для використання - 6 флаконів (по 0,4 мл);

- контрольний зразок на основі сироватки крові людини з відомим вмістом прогестерону, атестований відносно стандартів прогестерону фірми DRG (США), інактивований, готовий для використання - 1 флакон (0,4 мл);
- кон'югат прогестерону з пероксидазою хрому, готовий для використання - 1 флакон (13 мл);
- 25-кратний концентрат фосфатно-сольового буферного розчину з твіном - 1 флакон (28 мл);
- розчин тетраметилбензидину плюс (розчин ТМБ плюс), готовий для використання - 1 флакон (13 мл);
- стоп-реагент, готовий для використання - 1 флакон (12 мл); Набір додатково комплектується:
- плівкою для заклеювання планшету - 1 шт.;
- трафаретом для побудови калібрувального графіку - 1 шт.;
- ванночкою для реагенту - 2 шт.;
- наконечниками для піпетки на 5 - 200 мкл - 16 шт.

4. АНАЛІТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Специфічність. Перехресна реакція антитіл до прогестерону з іншими стероїдами наведена у таблиці 1.

Таблиця 1.

Стероїд	Перехресна реакція, %
Прогестерон	100
Тестостерон	1,9
17-ОН-прогестерон	0,8
ін. стероїди (кортизол, естрадіол, ДНЕА-s, альдостерон)	< 0,01

Відтворюваність. Коефіцієнт варіації результатів визначення вмісту прогестерону у контрольному зразку не перевищує 8%.

Лінійність. Даний аналітичний параметр перевіряється тестом на «лінійність» відхилення від розрахункової величини концентрації прогестерону при розведенні калібрувальних зразків, що містять 100 нмоль/л прогестерону у 3,3 рази, 30 нмоль/л прогестерону у 3 рази, 10 нмоль/л прогестерону у 3,3 рази та 3 нмоль/л прогестерону у 3 рази. Відсоток «лінійності» становить 90-110%.

Точність. Даний аналітичний параметр перевіряється тестом на «відкриття» - відповідність вимірної концентрації прогестерону запропонованої у пробі, отриманої шляхом змішування рівних об'ємів контрольного зразку та каліброваного зразку з концентрацією прогестерону 3 нмоль/л. Відсоток «відкриття» становить 90-110%.

Чутливість. Мінімально обумовлена концентрація прогестерону, розрахована на підставі середнього арифметичного значення оптичної щільності каліброваного зразку B_0 мінус 2σ (середнє квадратичне відхилення від середнього арифметичного значення B_0) не перевищує 0,4 нмоль/л.

Клінічна перевірка. Концентрація прогестерону, виміряна у сироватці крові, взятої з 9 до 11 год. у 53 здорових чоловіків у віці 20-42 років не перевищувала 6 нмоль/л; у 148 здорових жінок у віці 18-36 років у фолікулярній фазі менструального циклу не перевищувала 6 нмоль/л, у лютеїновій фазі перебувала у діапазоні від 10 до 94 нмоль/л; у 22 жінок у віці 50-69 років у постменопаузі не перевищувала 6 нмоль/л.

Рекомендується у кожній лабораторії при використанні набору уточнити значення концентрації прогестерону, відповідні нормальним у обстежуваного контингенту людей.

5. ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Усі компоненти набору є нетоксичними. Стоп-реагент має подразливу дію. Уникати розбризкування та потрапляння на шкіру та слизові. У разі потрапляння стоп-реагенту на шкіру та слизові необхідно промити уражену ділянку великою кількістю проточної води.

При роботі з досліджуваними зразками слід дотримуватися запобіжних заходів, прийняті при роботі з потенційно інфекційним матеріалом. Основні правила роботи викладені у «Інструкції щодо заходів профілактики поширення інфекційних захворювань при роботі у клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних установ», затвердженою Мінздравом СРСР 17 січня 1991 р. та у методичних вказівках МУ-287-113 «Методичні вказівки з дезінфекції, передстерилізаційного очищення та стерилізації виробів медичного призначення».

При роботі з набором слід надягати одноразові гумові або пластикові рукавички, так як зразки сироватки крові людини слід розглядати як потенційно інфекційні, здатні тривалий час зберігати та передавати ВІЛ, віруси гепатиту або збудників інших інфекцій.

Хімічний посуд та обладнання, які використовуються у роботі з набором, повинні бути відповідним чином промарковані та зберігатися окремо.

Забороняється прийом їжі, використання косметичних засобів та паління у приміщеннях, призначених для роботи з наборами.

Для дезінфекції посуду та матеріалів, які контактували з досліджуваними та контрольними зразками, слід використовувати дезінфікуючі засоби, що не здійснюють негативного впливу на якість ІФА, наприклад, комбіновані засоби на основі ЧАС, спиртів, третинних амінів. Використання дезінфікуючих засобів, що містять активний кисень та хлор (H₂O₂, деохлор, хлорамін), призводить до серйозного спотворення результатів.

Утилізацію або знищення, дезінфекцію наборів реагентів слід проводити відповідно до СанПіН 2.1.7.2790-10

«Санітарно-епідеміологічні вимоги з поводження з медичними відходами» та МУ-287-113 «Методичні вказівки з дезінфекції, передстерилізаційного очищення та стерилізації виробів медичного призначення».

6. ОБЛАДНАННЯ ТА МАТЕРІАЛИ

- спектрофотометр вертикального сканування, що дозволяє проводити вимірювання оптичної щільності у двохвильовому режимі: при основній довжині хвилі 450 нм та довжині хвилі порівняння у діапазоні 620-655 нм; допускається вимірювання при довжині хвилі 450 нм;
- шейкер термостатовний орбітального типу, що дозволяє здійснювати струшування при температурі 37 ± 1 °С та 400-800 об/хв.;
- промивальний пристрій для планшетів;
- холодильник побутовий;
- піпетки напівавтоматичні одноканальні зі змінними наконечниками, що дозволяють відбирати об'єми рідини від 5 до 5000 мкл;
- піпетка напівавтоматична багатоканальна зі змінними наконечниками, що дозволяє відбирати об'єми рідини від 5 до 350 мкл;
- циліндр мірний місткістю 1000 мл;
- колба місткістю 1000 мл;
- вода дистильована;
- рукавички гумові діагностичні одноразові;
- папір фільтрувальний лабораторний;
- дезінфікуючий розчин.

7. АНАЛІЗОВАНІ ЗРАЗКИ

Для проведення аналізу не слід використовувати гемолізовану, каламутну сироватку крові, а також сироватку крові, що містить азид натрію.

Зразки сироватки крові можна зберігати при температурі від 2 до 8 °С не більше 5 діб або при температурі мінус 20°С (та нижче) не більше 3 міс.

Допускається одноразове заморожування-розморожування зразків сироватки крові. Після розморожування зразки ретельно перемішати.

Зразки сироваток крові, що містять зважені частки, необхідно очистити центрифугуванням при 1500 об/хв. протягом 10 хв. при температурі від 18 до 25 °С.

8. ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ

8.1. Підготовка реагентів

Перед проведенням аналізу компоненти набору та досліджувані зразки сироватки крові слід витримати при кімнатній температурі від 18 до 25 °С протягом часу не менше 30 хв.

8.2. Підготовка планшету

Розкрити пакет вище замку та встановити на рамку необхідну для проведення аналізу кількість стрипів. Використати протягом 1 год. після встановлення. Залишені невикористаними стрипи негайно помістити знову до пакету з вологопоглиначем, видалити з нього повітря, щільно закрити замок.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С протягом усього терміну придатності набору.

8.3. Приготування промивного розчину

Внести до мірного циліндру необхідну кількість ФСБ-Т \times 25 та додати відповідну кількість дистильованої води. При випаданні осаду солей у концентраті необхідно прогріти його при температурі від 30 до 40 °С до повного розчинення осаду. У таблиці 2 наведено витрати реагенту у залежності від кількості використовуваних стрипів.

Приготований промивний розчин можна зберігати при температурі від 2 до 8 °С не більше 5 діб.

8.4. Підготовка калібрувальних зразків та контрольного зразку

Калібрувальні зразки та контрольний зразок готові до використання та не вимагають додаткових розведень. Перед використанням струснути.

Після першого відкриття калібрувальні та контрольні зразки можна зберігати у щільно закритих флаконах при температурі від 2 до 8 °С протягом усього терміну придатності набору.

8.5. Підготовка кон'югату

Кон'югат готовий до використання.

Необхідну кількість кон'югату відібрати до чистого флакону або до пластикової ванночки для реагенту.

Залишений після проведення ІФА кон'югат утилізувати (*не зливати до флакону з вихідним кон'югатом*).

Кон'югат після першого відкриття флакону можна зберігати при температурі від 2 до 8 °С протягом усього терміну придатності.

У таблиці 2 наведено витрати реагенту у залежності від кількості використовуваних стрипів.

Таблиця 2

Кількість використуваних стрипів	Кон'югат, мл	Розчин ТМБ плюс, мл	Промивний розчин	
			ФСБ-Т, концентрат, мл	Дистил. вода, мл
2	2,0	2,0	4,0	до 100
3	3,0	3,0	6,0	до 150
4	4,0	4,0	8,0	до 200
5	5,0	5,0	10,0	до 250
6	6,0	6,0	12,0	до 300
7	7,0	7,0	14,0	до 350
8	8,0	8,0	16,0	до 400
9	9,0	9,0	18,0	до 450
10	10,0	10,0	20,0	до 500
11	11,0	11,0	22,0	до 550
12	12,0	12,0	24,0	до 600

8.6. Підготовка розчину тетраметилбензидину плюс

Розчин ТМБ плюс готовий до використання.

Необхідну кількість розчину ТМБ плюс відібрати до чистого флакону або до пластикової ванночки для реагенту.

Залишений після проведення ІФА розчин ТМБ плюс утилізувати (*не зливати до флакону з вихідним розчином ТМБ плюс*).

Необхідно виключити вплив прямого світла на розчин ТМБ плюс.

Розчин ТМБ плюс після першого відкриття флакону можна зберігати при температурі від 2 до 8 °C протягом усього терміну придатності.

У таблиці 2 наведено витрати реагенту у залежності від кількості використуваних стрипів.

Увага! Для роботи з розчином ТМБ необхідно використовувати тільки одноразові наконечники. Посуд, призначений для розчину ТМБ, не можна відмивати із застосуванням синтетичних миючих засобів, оскільки навіть їх сліди ведуть до неконтрольованого окислення ТМБ під час реакції. Після

роботи посуд обполоснути водою, промити 70% етиловим спиртом та ретельно відмити дистильованою водою.

Стоп-реагент готовий до використання.

Після відкриття можна зберігати у щільно закритому флаконі при температурі від 2 до 8 °С протягом усього терміну придатності набору.

9. ПРОВЕДЕННЯ ІФА

Внести до відповідних лунок у дублікатах по 25 мкл кожного калібрувального зразку та по 25 мкл контрольного зразку. До інших лунок внести у дублікатах по 25 мкл аналізованих зразків сироватки крові.

Внесення зразків необхідно проводити швидко, протягом часу не більше 10 хв., за умови використання усіх лунок планшету.

Внести до усіх лунок по 100 мкл кон'югату (див п. 8.5).

Для внесення кон'югату використовувати ванночку для реагенту та одноразові наконечники, що входять до складу набору.

Планшет заклеїти плівкою та інкубувати протягом 60 хв. при струшуванні на шейкері при температурі 37 ± 1 °С та 650 об/хв.

Після закінчення інкубації зняти плівку та видалити до посуду з дезінфікуючим розчином. Вміст лунок видалити відсмоктуванням до посуду з дезінфікуючим розчином та промити, додаючи до усіх лунок по 350 мкл промивного розчину (див п. 8.3). Процес промивки повторити 4 рази. Загальна кількість відмивок дорівнює 5. Час між заповненням та спорожненням лунок має бути не менше 30 сек. *Необхідно стежити за повним спорожненням лунок після кожного циклу відмивання.* Потім видалити залишки рідини з лунок,

постукуючи планшетом у перевернутому положенні по фільтрувальному паперу.

Внести до усіх лунок по 100 мкл розчину ТМБ плюс (див п. 8.6) та інкубувати у захищеному від світла місці протягом 15 хв. при струшуванні на шейкері при температурі 37 ± 1 °С та 650 об/хв.

Для внесення розчину ТМБ плюс використовувати ванночку для реагенту та одноразові наконечники, що входять до складу набору.

Внести до усіх лунок з тією ж швидкістю і у той самій послідовності, як і розчин ТМБ плюс, по 100 мкл стоп-реагенту; струснути планшет на шейкері протягом 10-15 сек.; при цьому вміст лунок забарвлюється у жовтий колір.

10. РЕЄСТРАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Виміряти величину оптичної щільності розчинів у лунках стрипів на спектрофотометрі вертикального сканування у двохвильовому режимі: при основній довжині хвилі 450 нм та довжині хвилі порівняння у діапазоні 620-655 нм; допускається вимірювання при довжині хвилі 450 нм (виведення спектрофотометру на нульовий рівень («бланк»)) здійснювати за повітрям).

Час між зупинкою реакції та вимірюванням оптичної щільності не повинен перевищувати 10 хв.

ОЧІКУВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ:

Нормальні концентрації прогестерону:

- **чоловіки** - 0,5-6,0 нмоль/л;
- **жінки:**
 - фолікулярна фаза - 0,5-6,0 нмоль/л,
 - лютеїнова фаза - 10-94 нмоль/л
 - менопауза - 0,5-6,0 нмоль/л

– вагітні - понад 100 нмоль/л

11. ОБЛІК РЕЗУЛЬТАТІВ

Побудувати у лінійних координатах калібрувальний графік залежності оптичної щільності (од. опт. щільн.) від концентрації прогестерону у калібрувальних зразках (нмоль/л).

Визначити вміст прогестерону у контрольному зразку та у аналізованих зразках за калібрувальним графіком.

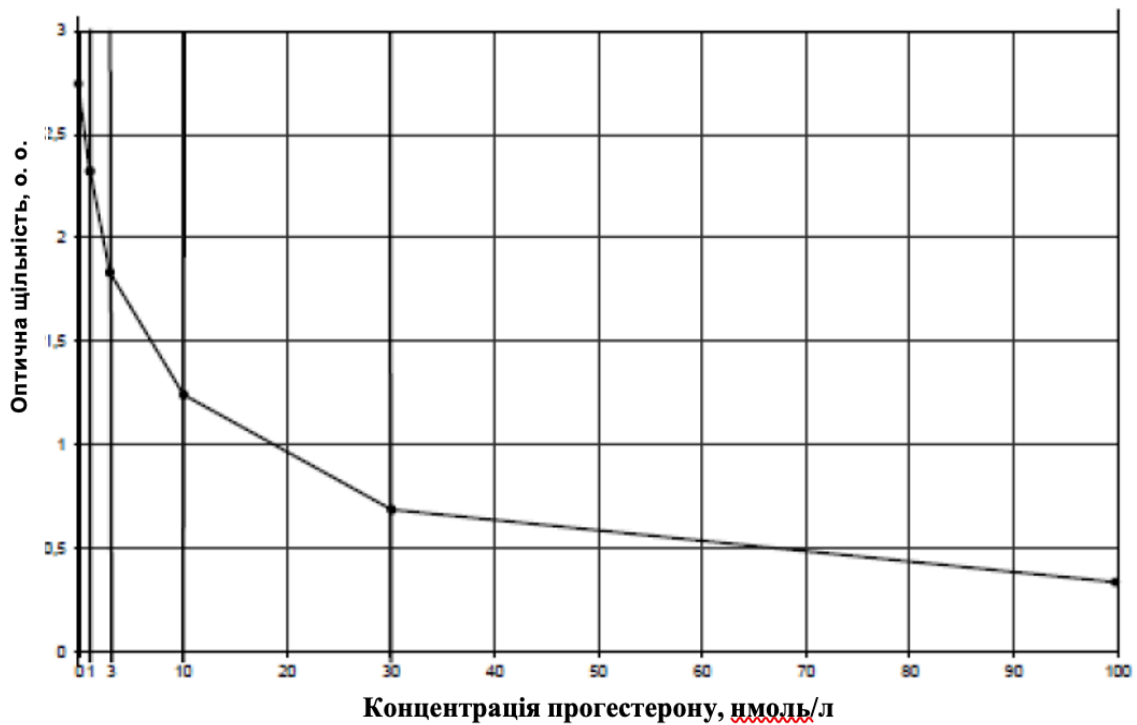


Рисунок. Приклад залежності оптичної щільності від концентрації прогестерону у калібрувальних зразках.

12. УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ НАБОРУ

Набір реагентів «Прогестерон ІФА-БЕСТ» повинен зберігатися в упаковці підприємства-виготовлювача при температурі від 2 до 8 °С протягом усього

терміну придатності (12 міс). Допускається транспортування набору при температурі не вище 25 °С не більше 10 діб.

Дробове використання набору може бути реалізовано протязі усього терміну придатності. У разі дробового використання набору:

- невикористані стрипи можна зберігати у щільно закритому пакеті при температурі від 2 до 8 °С протягом усього терміну придатності набору;
- калібрувальні зразки, контрольний зразок та кон'югат після відкриття флаконів можна зберігати у щільно закритих флаконах при температурі від 2 до 8 °С протягом усього терміну придатності набору;
- 25-кратний концентрат фосфатно-сольового буферного розчину з твіном, розчин тетраметилбензидину плюс та стоп-реагент після відкриття флаконів можна зберігати у щільно закритих флаконах при температурі від 2 до 8 °С протягом усього терміну придатності набору;
- промивний розчин можна зберігати при температурі від 2 до 8 °С не більше 5 діб.

Побудову калібрувального графіку необхідно проводити для кожного незалежного експерименту, а також рекомендується визначення концентрації прогестерону у контрольному зразку.

При постановці ІФА не можна використовувати компоненти з наборів різних серій або змішувати їх при приготуванні розчинів, крім неспецифічних компонентів (ФСБ-Т×25, стоп-реагент), які взаємозамінні в усіх наборах АТ «Вектор-Бест». *Не можна використовувати реагенти з наборів інших фірм-виробників.*

Для отримання надійних результатів необхідно суворе дотримання інструкції із застосування набору.

Додаток Д

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Voitiuk A. Comparative analysis of epidemiological indicators of the prevalence and incidence of epilepsy among young men on the example of Kharkiv and Transcarpathian regions in Ukraine / A. Voitiuk, T. Litovchenko // Archives in Neurology & Neuroscience. — 2019, 3(3). — p. 1–3.

2. Voitiuk A. Epilepsy: age and gender aspects/ A. Voitiuk // Archives in Neurology & Neuroscience. — 2019, 3(4). — P. 1–3.

3. Voitiuk A. The problem of cognitive impairments in young men with epilepsy // A. Voitiuk, T. Litovchenko // Ecronicon Neurology. — 2019, 11(9). — P. 882–889.

4. Voitiuk A. Assessment of the quality of life of young men suffering from epilepsy / A. Voitiuk // Acta Scientific Medical Sciences. — 2019, 3(4). — P. 10–12.

5. Voitiuk A. Sleep disorders in epilepsy / A. Voitiuk // Ecronicon Psychology and Psychiatry. — 2019, 8(2). — P. 101–103.

6. Mushegian M. Evaluation of clinical parameters in patients with symptomatic vascular epilepsy and chronic disorders of cerebral circulation / M. Mushegian, T. Litovchenko, A. Voitiuk // International Neurological Journal. — 2019, 14 (4). — P. 26–32.

7. Grymailo V. et al. The peculiarities of the heart rate variability and electroencephalogram changes in patients with epilepsy and cardiovascular pathology / V. Grymailo, T. Litovchenko, A. Voitiuk et al. // Wiadomości Lekarskie. — 2019, 72(2). — P. 165–168.

8. Voitiuk A. Non-psychotic mental disorders in young men with epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko // *International Neurological Journal*. — 2020. — 16 (6). — P. 44–49.
9. Vostrovin O. Difficulties of neuropsychological diagnosis of unilateral neglect in the management of patients with ischemic stroke / O. Vostrovin, T. Litovchenko, A. Voitiuk // *International Neurological Journal*. — 2021, 17 (3). — P. 25–28.
10. Voitiuk A. Reproductive dysfunction in young men with epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko // *Archives in Neurology & Neuroscience*. — 2021. — 9 (5). — P. 1–5.
11. Voitiuk A. The role of the epiphysis hormone in the development of epileptic seizures in young men / A. Voitiuk, T. Litovchenko // *International scientific journal «Grail of Science»*. — 2021. — No. 2–3 (April). — P. 539–543.
12. Voitiuk A. Comparative analysis of neurophysiological features in young women and men suffering from epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko // *International Medical Journal*. — 2021, 27 (1). — P. 63–66.
13. Voitiuk A. Non-epileptic paroxysmal states in epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko, T. Markova // *Journal of Neurology and Neuroscience*. — 2021. — 11 (5). — P. 330.
14. Voitiuk A. Differential diagnosis of paroxysmal states: literature review and analysis of a clinical case on the example of CLOCCs-syndrome in a young man / A. A. Voitiuk, T. A. Litovchenko, O. N. Borodai, N. A. Rudkivska // *Wiadomości Lekarskie*. — 2022, 75 (4 p1). — 907–913.
15. Voitiuk A. The importance of neuroimaging methods in the diagnosis of epilepsy in young men: literature review and own clinical case / A. Voitiuk // *EUREKA: Health Sciences*. — 2022. — No. 1 (70). — P. 56–62.
16. Voitiuk A. Hormonal background in young men with epilepsy: the influence of pathology and treatment / A. Voitiuk // *ScienceRise: Medical Science*. — 2022. - No. 4 (49). — P. 44–49.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

17. Voitiuk A. Melatonin: the role in the development of epileptic seizures / A. Voitiuk // The 34th European Neurology Congress: Abstract / June 24–25, 2020.

18. Voitiuk A. EEG peculiarities in young men with posttraumatic epilepsy/ A. Voitiuk // Матеріали конгресу: XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених. — Тернопіль, 2021 — С. 68–69.

20. Voitiuk A. Disorders of reproduction in young men suffering from epilepsy/ A. Voitiuk // The 34th International Epilepsy Congress (ILAE) // *Epilepsia* (62): Abstract. — 2021. — P. 44.

21. Voitiuk A. Changes of lipid metabolism in young men with epilepsy / A. Voitiuk // The 34th International Epilepsy Congress (ILAE) // *Epilepsia* (62): Abstract. — 2021. — P. 44–45.

22. Sasikumar S. International case control study of Sudden Unexpected Death in Epilepsy / Sunayana Sasikumar, Peter Bergin, Anna Voitiuk et al. // The 34th International Epilepsy Congress (ILAE) // *Epilepsia* (62): Abstract. – 2021. – p.68-68.

23. Voitiuk A. Gender peculiarities of epilepsy course / A. Voitiuk, T. Litovchenko // Збірник матеріалів VII Міжнародної науково-практичної конференції «Гендер. Екологія. Здоров'я». — 2021. — р. 45–46.

24. Voitiuk A. Hormonal changes in young men suffering from epilepsy/ A. Voitiuk, T. Litovchenko, G. Selyukov // The 16th World Congress on Controversies in Neurology (CONy): Abstract / March 24–27, 2022.

25. Voitiuk A. Bone metabolic disorders in young men suffering from epilepsy/ A. Voitiuk // The 2nd North American Epilepsy Congress (ILAE): Abstract / May 5–8, 2022.

26. Voitiuk A. The comorbidity between migraine and epilepsy in young men/ A. Voitiuk // The 17th World Congress on Controversies in Neurology (CONy): Abstract / March 23–25, 2023.

27. Voitiuk A. Gastrointestinal disorders in young men with epilepsy/ A. Voitiuk // AES Annual Meeting 2023: Abstract / December 1-5, 2023.

Наукові праці, які додатково відображають матеріали дисертації:

28. Voitiuk A. Sexual disorders in men with epilepsy – an interdisciplinary problem! / A. Voitiuk, T. Litovchenko // Збірник наукових праць ΛΟΓΟΣ: «Education and Science Of Today: Intersectoral Issues and Development of Sciences», volume 4. — 2021. — P. 27–29.

29. Voitiuk A. The problem of sleep disorders in young men with epilepsy / A. Voitiuk, T. Litovchenko // Збірник наукових праць SCIENTIA: I International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and Practical Scientific Achievements: Research and Results of Their Implementation», volume 4. — 2021. — P. 40–42.

30. Voitiuk A. The importance of neuroimaging methods in the diagnosis of epilepsy in young men: literature review and own clinical case / A. Voitiuk, T. Litovchenko// Збірник наукових праць SCIENTIA: II International Scientific and Theoretical Conference «Formation of Innovative Potential of World Science» 2021. Vol. 2. — P. 91–96.

31. Voitiuk A. The problem of SUDEP in young men suffering from epilepsy/ A. Voitiuk // Збірник наукових праць ΛΟΓΟΣ: «DÉBATS SCIENTIFIQUES ET ORIENTATIONS PROSPECTIVES DU DÉVELOPPEMENT SCIENTIFIQUE», 2023. — P. 168–171.