

УДК 616.853-098-07-039.11-055.25

ЛИТОВЧЕНКО Т.А., ТРОЦЕНКО О.Б., ГАСЮК Г.І.
Харківська медична академія післядипломної освіти

ОСОБЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ, У МОЛОДОМУ ВІЦІ

Резюме. У статті подані результати обстеження 30 молодих жінок, хворих на епілепсію, що виявило ефективність визначення концентрацій глікозаміногліканів у сироватці крові для діагностики ранніх порушень кісткової та хрящової тканини як результату епілепсії й лікування антиконвульсантами. Дослідження кальцій-фосфорного метаболізму при епілепсії не можна вважати показовим.

Ключові слова: епілепсія, жінки, метаболізм, кальцій, фосфор, глікозаміноглікани.

В останні роки велика увага приділяється гендерним аспектам діагностики та терапії епілепсії [1]. За деякими винятками (підліткова група та особи літнього віку) [2, 3] епілепсія та неспровоковані напади в цілому мають більшу поширеність серед чоловіків як у розвинених країнах, так і в тих, що розвиваються, проте ці дані не були статистично вірогідними в більшості досліджень [4–7]. Причини гендерної відмінності виникнення епілепсії й досі залишаються невідомими. У літературі з'являється все більше нових даних про ймовірний вплив статевих гормонів на певні структури головного мозку (чорна субстанція), що беруть участь у здійсненні контролю за епілептичними нападами [8].

Епілепсія в жінок має цілу низку специфічних аспектів: біологічний (репродуктивна функція та пов'язані з нею менструальний цикл, вагітність, пологи, материнство), психологічний (усвідомлення себе як жінки, особливості сприйняття захворювання), соціальний (усвідомлення своєї відповідальності як матері, формування відносин у сім'ї, участь у житті суспільства) та «жіночі» аспекти, що виникають уже в ранньому дитинстві й супроводжують жінку протягом усього життя [9–11]. Лікарський аспект проблеми є не менш різноманітним і повинен враховувати взаємодію декількох препаратів, що призначаються, між собою та з гормональними контрацептивами, вплив препаратів на менструальний цикл, на показники фертильності та гормональні й метаболічні константи. Актуальність питань терапії епілепсії в жінок обумовлена також складністю взаємодії та взаємовпливу епілептичного вогнища, епілептичного нападу та протиепілептичних препаратів (ПЕП) на гіпо-

таламо-гіпофізарно-статеву систему, що призводить до зростання частоти ендокринних захворювань у хворих на епілепсію жінок, особливо з боку репродуктивної сфери. У свою чергу, ендокринопатії не лише знижують показники фертильності, але й характеризуються певними косметичними дефектами, призводять до ускладнень, небезпечних для здоров'я й життя хворих жінок, і посилюють їх стигматизацію.

В останній час вплив епілепсії та протиепілептичної терапії на зміни метаболічного та гормонального профілю привертає все більшу увагу лікарів та дослідників. Деякі дослідження припускають високу вірогідність розвитку ендокринних розладів у молодих жінок, які страждають від епілепсії, незалежно від застосування антиконвульсантів [12, 13]. Вони розцінюють епілепсію як патологію, що спричиняє порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції на всіх її рівнях. З одного боку, інтеріктальна та іктальна епілептична активність порушує викид гіпоталамо-гіпофізарних гормонів [14, 15], з іншого — стероїдні гормони здійснюють вплив на судомний поріг, епілептогенез та епілепсію.

Одним із наслідків таких змін, ймовірно, є порушення кісткової системи. Нещодавно в літературі з'явилися свідчення про те, що пацієнти, хворі на епілепсію, особливо жінки, мають у 2–6 разів вищий ризик виникнення переломів порівняно із загальною популяцією [16]; при цьому як ідіопатична, так і симптоматична епілепсія вірогідно асоціюються зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Ризик виникнення переломів збільшується в разі тривалого лікування ПЕП із наявністю вірогідного взаємозв'язку при вживанні

їх понад 12 років [17–19]. Ряд досліджень продемонстрував суттєве зниження МЩКТ і підвищений ризик виникнення переломів у пацієнтів, хворих на епілепсію, різного віку незалежно від певної групи ПЕП, тобто довгострокова терапія антиконвульсантами є незалежним фактором ризику зниження МЩКТ та загального рівня кальцію в сироватці крові [20]. Патологічні механізми, що лежать в основі порушень кісткової системи, є, скоріше за все, мультифакторіальними. Факторами, що передують появі порушень кісткової тканини, є фізичне пошкодження, генетичні фактори, лікування ензим-індукуючими ПЕП, політерапія, вплив нападів на гіпоталамо-гіпофізарну систему та дефіцит вітаміну D. У дійсності дані щодо негативного ефекту антиконвульсантів здебільшого стосуються ензим-індукуючих препаратів [21, 22]. Багато років домінувала теорія, що ензим-індукуючі антиконвульсанти прискорюють гідроксилювання вітаміну D до його неактивних форм, що спричиняє розвиток гіпокальціємії, вторинного гіперпаратиреозу, прискорення ремоделювання кісткової тканини та більшу втрату кісткової маси. Ще одним механізмом дії ензим-індукуючих препаратів є прискорення метаболізму статевих стероїдів, що призводить до зниження рівнів естрадіолу та тестостерону, що, у свою чергу, також спричиняє втрату кісткової маси. Саме через ензим-індукуючу властивість лікування карбамазепіном, барбітуратами та фенітоїном, за даними різних досліджень, асоціюється з вірогідним зниженням МЩКТ. Крім того, статевий розвиток у підлітків регулюється складною нейроендокринною системою, у якій центральне місце посідає гіпоталамо-гіпофізарна система, а тому потенційні, пов'язані з застосуванням антиконвульсантів порушення можуть відбиватися на кістковому метаболізмі [23].

Але, ймовірно, існують механізми формування кісткових порушень, альтернативні індукції системи цитохрому P450 печінки, тобто, можливо, втрата кісткової маси може прискорюватися за відсутності дефіциту вітаміну D [24, 25]. При цьому припускається залучення таких механізмів, як резистентність до паратгормону, дефіцит кальцитоніну, взаємодія з обміном вітаміну K, зниження кишкової абсорбції кальцію та безпосередня дія антиконвульсантів на функцію остеобластів. При цьому залишається невідомим вплив власне епілепсії на розвиток кісткових порушень. Актуальним є пошук маркерів метаболізму кісткової тканини, що дозволили б діагностувати ранні порушення кісткового метаболізму вже в молодому віці. Залишається дискусійним питання про те, наскільки ефективним є визначення кальцію та фосфору, що є діагностичним тестом вибору в щоденній клінічній практиці.

Саме тому метою нашої роботи було дослідження кальцій-фосфорного метаболізму і визначення глікозаміногліканів (ГАГ) (хондроїтин-6-сульфат, хондроїтин-4-сульфат, сульфатовані ГАГ) як маркерів стану кісткової та хрящової тканини в жінок молодого віку, хворих на епілепсію.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 30 хворих на епілепсію жінок та 20 здорових жінок, які не мали актуальної гострої або хронічної неврологічної та соматичної патології. Обстежені пацієнтки за класифікацією ВООЗ належали до осіб молодого віку (до 40 років). Основними критеріями виключення хворих з обстеження стали похилий вік, гостра або хронічна соматична патологія, зокрема супутня патологія шлунково-кишкового тракту та нирок, наявність значущої неврологічної патології, що потребувала термінового лікування та могла вплинути на перебіг епілепсії. Для визначення типів епілептичних нападів було використано Міжнародну класифікацію типів епілептичних нападів (ILAE, 1981) [26], згідно з якою нами були визначені парціальні та генералізовані епілептичні напади. Для визначення форми епілепсії було використано Міжнародну класифікацію епілепсії й епілептичних синдромів (ILAE, 1989) [27]. Частими вважалися напади, що виникали 4 рази на місяць та частіше, середньої частоти — ті, що спостерігалися 1–3 рази на місяць, рідкісними — ті, що виникали рідше ніж 1 раз на місяць.

Усім пацієнткам, окрім обов'язкових методів дослідження, проводили визначення кальцію, фосфору, глікозаміногліканів у сироватці крові для оцінки стану кісткового метаболізму: 1-ша фракція вміщувала переважно хондроїтин-6-сульфат, 2-га — хондроїтин-4-сульфат, 3-тя — високосульфатовані глікозаміноглікани (переважно кератин) [28]. Уміст окремих фракцій виражали у відсотках від загального вмісту ГАГ, який приймали за 100 %. Референтний інтервал становив: для 1-ї фракції ГАГ — 47–49 %, для 2-ї фракції ГАГ — 30–32 %, для 3-ї фракції ГАГ — 19–23 %. Референтний інтервал для кальцію становив 2,02–2,6 ммоль/л, для фосфору — 1,3–2,26 ммоль/л.

Результати

В обстежених жінок середня тривалість епілепсії становила $10,1 \pm 1,2$ року, середня тривалість лікування становила $8,0 \pm 1,3$ року. З них у 15 жінок (50 %) спостерігалися вторинно-генералізовані епілептичні напади, у 10 жінок (33,3 %) — комбінація двох та більше типів епілептичних нападів (найчастіше комплексних парціальних та вторинно-генералізованих), у 4 жінок (13,4 %) — генералізовані тоніко-клонічні напади й лише в 1 пацієнтки (3,3 %) — прості парціальні напади. У переважній більшості пацієнток було виявлено симптоматичні епілепсії: у 10 жінок (33,3 %) — наслідки нейроінфекцій, у 8 пацієнток (26,7 %) — черепно-мозкові травми, у 8 пацієнток (26,7 %) — криптогенні епілепсії, у 3 (10 %) — судинна патологія (судинні мальформації), в 1 жінки (3,3 %) — генетично обумовлена епілепсія. Фокальні епілепсії були визначені у 86,7 % випадків. 13 пацієнток мали часті епілептичні напади (43,3 %), 6 жінок (20 %) — середньої частоти та 11 хворих (36,7 %) — рідкісні.

У хворих жінок скарги на біль у кістках і/або випадіння зубів було виявлено в 26,7 % випадків. Аналіз біохімічних показників встановив, що середній показник фосфору у хворих на епілепсію жінок становив $1,58 \pm 0,09$ ммоль/л, у жінок контрольної групи — $1,57 \pm 0,08$ ммоль/л, вірогідних відмінностей між показниками виявлено не було ($p > 0,05$). Середній показник кальцію в групі хворих жінок становив $2,23 \pm 0,06$ ммоль/л і також вірогідно не відрізнявся від такого в групі контролю — $2,29 \pm 0,04$ ммоль/л ($p > 0,05$). Середні показники 1, 2 та 3-ї фракцій ГАГ для хворих становили відповідно $39,0 \pm 1,2$ %, $27,2 \pm 0,7$ %, $33,4 \pm 1,1$ % й мали суттєві відхилення від відповідних референтних інтервалів: середні показники 1-ї та 2-ї фракцій були знижені, середній показник для 3-ї фракції був значно підвищений. Середні показники концентрації 1-ї та 2-ї фракції ГАГ у здорових жінок становили $49,45 \pm 0,98$ % та $30,64 \pm 0,84$ % і були вірогідно вищими за такі показники у хворих жінок ($p < 0,001$ та $p < 0,01$). Середній показник 3-ї фракції ГАГ в контрольній групі становив $19,75 \pm 0,54$ % та був значно нижчим, ніж у жінок основної групи ($p < 0,001$). Однофакторний дисперсійний аналіз виявив залежність 1-ї фракції ГАГ від частоти епілептичних нападів (рис. 1), що виявлялася в зниженні її вмісту ($F = 3,100$, $p < 0,05$) у сироватці крові при частих епілептичних нападах порівняно з нападами середньої частоти та рідкісними.

Крім того, було виявлено залежність 3-ї фракції ГАГ від типу епілептичних нападів (рис. 2) у вигляді підвищення її концентрації у хворих, які мали вторинно-генералізовані, генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади та комбінацію декількох їх типів ($F = 2,585$, $p < 0,05$), порівняно з простими парціальними.

При значній тривалості епілепсії у хворих виявлялися знижені концентрації 1-ї фракції та підвищені — 3-ї фракції ГАГ, що підтверджувалося встановленим прямим кореляційним взаємозв'язком між 3-ю фракцією ГАГ та тривалістю епілепсії ($r = 0,296$; $p < 0,05$), а також зворотним кореляційним взаємозв'язком між 1-ю фракцією ГАГ та тривалістю захворювання ($r = -0,275$; $p < 0,05$).

Таким чином, незважаючи на відсутність суттєвих порушень кальцій-фосфорного метаболізму у хворих на епілепсію жінок, виявлено порушення вмісту глікозаміногліканів за рахунок зниження синтезу хондроїтинсульфатів — 1-ї фракції ГАГ (хондроїтин-6-сульфату) та 2-ї фракції ГАГ (хондроїтин-4-сульфату). Окрім віку дебюту епілепсії на вміст 1-ї фракції ГАГ у обстежених пацієнток впливали частота епілептичних нападів та тривалість перебігу захворювання. У дослідженні було виявлено також значне підвищення рівнів 3-ї фракції ГАГ (високосульфатовані — кератансульфат, дермансульфат, гепарансульфат), значно більш виражене в пацієнток, у яких епілепсія виникла у віці до 25 років, що свідчило про порушення метаболізму сполучної тканини, характерне для системної запальної відповіді на тлі тривалого перебігу захворювання та лікування.



Рисунок 1. Залежність показників 1-ї фракції глікозаміногліканів від частоти епілептичних нападів у хворих

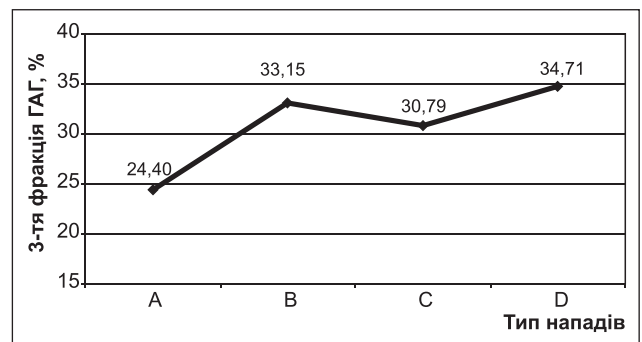


Рисунок 2. Залежність показників 3-ї фракції глікозаміногліканів від типу епілептичних нападів у пацієнток: A — прості парціальні; B — вторинно-генералізовані; C — генералізовані тоніко-клонічні; D — поєднання двох та більше типів епілептичних нападів

Концентрації 3-ї фракції ГАГ у обстежених хворих також залежали від типу епілептичних нападів та тривалості захворювання. Ймовірно, що у хворих на епілепсію жінок порушується не тільки обмін хондроїтинсульфатів, які локалізовані переважно в тканинах скелету, а й обмін ГАГ іншої локалізації, зокрема тих, що містяться в печінці, нирках (гепарансульфат) та судин (дермансульфат). Відсутність суттєвих порушень кальцитоніну як первинного регулятора секреції кальцію пояснюється відносно нормальними рівнями кальцію в сироватці крові обстежених хворих.

Висновки

1. У жінок молодого віку, хворих на епілепсію, показники кальцій-фосфорного метаболізму не є показовими для діагностики вторинних остеопатій.
2. У молодих жінок при епілепсії має місце порушення не тільки кісткового метаболізму, але й хрящового та обміну сполучної тканини в цілому, про що свідчать дисбаланс вмісту 1, 3 та 3-ї фракцій ГАГ відповідно.
3. Виразеність порушення синтезу глікозаміногліканів залежала від частоти, типу епілептичних нападів, тривалості захворювання та лікування антиконвульсантами.

Список литературы

1. Дзяк Л.А. Эпилепсия / Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. — К.: Книга-плюс, 2001. — 168 с.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Зенков Л.Р. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 416 с.
3. Forsgren L. Epidemiology of Epilepsy: a Global Problem / L. Forsgren // Sweden Journal of the Neurological Sciences. — 2001. — Vol. 187, № 1. — P. 212.
4. Larsson K. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county / K. Larsson, O. Eeg-Olofsson // European Journal of Pediatric Neurology. — 2006. — Vol. 10, № 3. — P. 107-113.
5. Walker M.C. The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK. Results of a national survey and recommendations / M.C. Walker, S.J. Smith, S.D. Shorvon // Anaesthesia. — 1995. — № 50. — P. 130-135.
6. Seizures in the developing brain / J. Veliskova, O.I. Claudio, A.S. Galanopoulou [et al.] // Epilepsia. — 2004. — Vol. 45, № 8. — P. 6-12.
7. Sex-specific control of flurothyl-induced tonicclonic seizures by the substantia nigra pars reticulata during development / L. Velisek, J. Veliskova, F.S. Giorgi [et al.] // Experimental Neurology. — 2006. — Vol. 201, № 1. — P. 203-211.
8. Hauser W.A. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984 / W.A. Hauser, J.F. Annegers, L.T. Kurland // Epilepsia. — 1993. — Vol. 34. — P. 453-468.
9. Гузева В.И. Руководство по детской неврологии / Гузева В.И. — СПб.: ООО «Изд-во «Фолиант», 2004. — 496 с.
10. Forsgren L. Epidemiology of Epilepsy: a Global Problem / L. Forsgren // Sweden Journal of the Neurological Sciences. — 2001. — Vol. 187, № 1. — P. 212.
11. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин / В.А. Карлов. — М.: Медицина, 2010. — 718 с.
12. Isojarvi J.I. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy / J.I. Isojarvi, E. Tauboll, A.G. Herzog // CNS Drugs. — 2005. — Vol. 19. — P. 207-223.
13. Morrell M.J. Reproductive disturbances in patients with epilepsy / M.J. Morrell, G.D. Montouris // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 71, № 2. — P. 19-24.
14. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin / A.G. Herzog, M.M. Seibel, D.L. Schomer [et al.] // Archives of Neurology. — 1986. — Vol. 43, № 4. — P. 341-346.
15. Dana-Haeri J. Prolactin and gonadotrophin changes following partial seizures in epileptic patients with and without psychopathology / J. Dana-Haeri, M.R. Trimble // Biological Psychiatry. — 1984. — Vol. 19. — P. 329-336.
16. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case control study among people with epilepsy / P.C. Sovereign, D.J. Webb, J.G. Weil [et al.] // Neurology. — 2006. — Vol. 66. — P. 1318-1324.
17. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? / A. Pack // Seizure. — 2008. — Vol. 17. — P. 181-186.
18. Gniatkowska-Nowakowska A. Fractures in epilepsy children / A. Gniatkowska-Nowakowska // Seizure. — 2010. — Vol. 19, № 6. — P. 324-325.
19. Triantafyllou N. Effect of long-term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy / N. Triantafyllou, I. Lambrinouadaki, E. Armeni [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. — 2010. — Vol. 290, № 1-2. — P. 131-134.
20. Fractures and osteoporosis in epilepsy / D. Raj, A. Sneth, E. Barry [et al.] // Epilepsia. — 2003. — Vol. 44, № 9. — P. 188.
21. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study / K. Nakamura, T. Saito, M. Oyama [et al.] // Osteoporosis International. — 2011. — Vol. 22, № 1. — P. 97-103.
22. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study / K.E. Ensrud, T.S. Walczak, T. Blackwell [et al.] // Neurology. — 2004. — Vol. 62. — P. 2051-2057.
23. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine / S. Mintzer, P. Boppana, J. Toguri [et al.] // Epilepsia. — 2006. — Vol. 47. — P. 510-515.
24. Fitzpatrick L.A. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy / L. Fitzpatrick // Epilepsy & Behavior. — 2004. — Vol. 5. — P. 3-15.
25. Leśkiewicz M. Endocrine effects of antiepileptic drugs / M. Leśkiewicz, B. Budziszewska, W. Lason [et al.] // Przegląd Lekarski. — 2008. — Vol. 65. — P. 795-798.
26. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // Epilepsia. — 1989. — Vol. 30. — P. 389-399.
27. А. с. 960626 СССР, МКИЗ G 01 № 33/48. Способ определения гликозаминогликансульфатов в сыворотке крови / М.Р. Штерн, О.П. Тимошенко, Ф.С. Леонтьева (СССР). — 2998857/28-13; заявл. 23.10.80; опубл. 23.09.82, Бюл. № 35.
28. Jasper H. The ten-twenty electrode system of International federation / H. Jasper // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. — 1958. — Vol. 10, № 2. — P. 371.

Отримано 23.04.12 □

Литовченко Т.А., Троценко О.Б., Гасюк Г.И.
Харьковская медицинская академия последипломного образования

ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ, В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Резюме. В статье представлены результаты обследования 30 молодых женщин, больных эпилепсией, которое выявило эффективность определения концентраций гликозаминогликанов в сыворотке крови для диагностики ранних нарушений костной и хрящевой ткани как результата эпилепсии и лечения антиконвульсантами. Исследование кальций-фосфорного метаболизма при эпилепсии нельзя считать показательным.

Ключевые слова: эпилепсия, женщины, метаболизм, кальций, фосфор, гликозаминогликаны.

Litovchenko T.A., Trotsenko O.B., Gasyuk G.I.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Kharkiv, Ukraine

PECULIARITIES IN EARLY DIAGNOSIS OF METABOLIC DISORDERS IN YOUNG EPILEPTIC WOMEN

Summary. The article discloses results of survey of 30 young epileptic women showing the efficacy of determination of glycosaminoglycans serum levels in early diagnosis of bone and cartilaginous disorders as a result of epilepsy and treatment with anticonvulsants. Investigation of calcium and phosphorus metabolism in epilepsy appeared to be non-indicative.

Key words: epilepsy, women, metabolism, calcium, phosphorus, glycosaminoglycans.