

Нейроендокринные расстройства при эпилепсии у женщин

Ш.И.Магалов, Н.А.Гулу-заде, М.Р.Кулиев, Ш.Н.Мехтиева

Азербайджанский медицинский университет, кафедра неврологии и медико-генетики
Баку, Азербайджан

Представлены результаты исследования показателей репродуктивных гормонов 82 женщин, страдающих эпилепсией, не лечившихся и принимающих антиэпилептические препараты (АЭП). Установлены снижение эстрадиола, прогестерона, а также гиперпролактинемия и гиперандрогенемия у больных, не принимающих АЭП. Выявлены изменения показателей стероидных гормонов у больных, принимающих АЭП: повышение уровня эстрадиола и снижение ДГЭА. Наши данные свидетельствуют о влиянии как эпилепсии, так и АЭП на развитие репродуктивных нейроэндокринных нарушений.

Ключевые слова: гонадотропные гормоны, стероидные гормоны, женщины с эпилепсией.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний нервной системы. В развитых странах ее частота составляет от 1,5 до 18 человек на 1000 населения, а в ряде развивающихся стран — более 30 случаев на 1000 [1]. Согласно популяционным исследованиям, частота эпилепсии у мужчин и женщин одинакова. Однако у женщин с эпилепсией отмечаются некоторые особенности, связанные с фертильными функциями [2, 3]. Особую озабоченность женщин с эпилепсией и их родственников вызывают вопросы о влиянии эпилепсии и АЭП на менструальный цикл, фертильность и репродуктивную функцию.

В последние годы большое внимание уделяется исследованиям, затрагивающим особенности течения эпилепсии у женщин, в частности влияние болезни и АЭП терапии на гормональный статус и репродуктивные функции.

М. Trimble (2001) обнаружил, что эпилепсия и АЭП нередко обуславливают различные расстройства эндокринных функций, что выражается в изменении концентрации тиреоидных и половых гормонов [4]. Установлено, что эпилептические припадки во времени связаны с повышением секреции гипофизарных гормонов. Наряду с этим показано, что после эпилептических припадков в крови повышается уровень пролактина. Это наблюдается прежде всего при височной эпилепсии проявляющейся сложными парциальными и генерализованными припадками. Вместе с тем отмечается, что перманентные изменения регуляции эндокринных функций и развитие эндокринных расстройств обусловлены не только повторяющимися припадками, но и, возможно, субклиническими эпилептическими изменениями. В ряде работ последних десятилетий, посвященных изучению влияния половых гормонов на судорожную активность головного мозга, установлен значительный противосудорожный эффект прогестина [5], аналогичное, но не столь выраженное влияние андрогенов [6] и эпилептогенные свойства эстрогенов [7, 8].

Из вышеизложенного следует, что нейроэндокринный аспект эпилепсии у женщин является одним из важнейших направлений в эпилептологии, к которому повышенный интерес проявляют как отдельные исследователи, так и большие научные коллективы [9-16].

Целью исследования было изучить показатели репродуктивных гормонов больных женщин с эпилепсией, не лечившихся и длительно принимающих антиэпилептическую терапию, для уточнения их влияния на репродуктивную эндокринную функцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 225 женщин, страдающих эпилепсией. Учитывая циркадный ритм гормональ-

ТАБЛИЦА 1

Показатели репродуктивно-эндокринных функций больных женщин с эпилепсией и здоровых женщин в фолликулярной фазе

Гормоны	Контроль n=17	1 группа n=18	P	2 группа n=30	P
ЛГ, мМЕ/мл	4,65±0,6	4,95±1,0	>0,05	5,90±0,8	>0,05
Пл, нг/мл	10,24±1,5	16,17±2,3	<0,05	14,84±1,4	<0,05
E ₂ , пг/мл	65,2±5,6	39,4±3,7	<0,01	54,5±5,1	>0,05
Пг, нг/мл	0,8±0,1	0,8±0,2	>0,05	0,7±0,1	>0,05
ФСГ, МЕ/л	7,1±0,7	6,4±1,0	>0,05	8,7±0,8	>0,05
ЛГ/ФСГ	0,70±0,10	0,80±0,14	>0,05	0,81±0,11	>0,05
Пг/E ₂	0,014±0,002	0,022±0,006	>0,05	0,015±0,003	>0,05

ной секреции, из 225 больных женщин с эпилепсией для исследования гормонального статуса выделены 82 женщины в возрасте от 18 до 52 лет (из них 81,7% были в возрасте до 30 лет). Исключены из исследования больные с онкологическими заболеваниями любой локализации, острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза, декомпенсированными соматическими заболеваниями в анамнезе, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, надпочечников, других эндокринных желез, в том числе с метаболическим синдромом и ожирением, наличием выраженных психических расстройств. Больным заполняли индивидуальную карту, проводили неврологический осмотр, гинекологические обследования, ультразвуковое исследование органов малого таза. Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы (ЛГ, ФСГ, пролактин), яичников (тестостерон, эстрадиол, прогестерон) и надпочечников (дегидроэпиандростерон, кортизол) исследовали в сыворотке крови. Гормональные исследования проводили иммуноферментным методом в клиничко-биохимической лаборатории Азербайджанского медицинского университета в I (48 больных) и II фазы (34 больных) менструального цикла (на 6-7-й и 21-22-й дни).

Парциальными формами эпилепсии страдали 66 (80,48%) больных, идиопатической генерализованной эпилепсией — 16 (19,51%). Средний возраст дебюта заболевания — 20 лет, средняя длительность заболевания — 15 лет. Очаговая неврологическая микросимптоматика выявлены у 53 (64,6%) больных. При нейровизуализации (КТ, МРТ) у 41 (50%) больного выявлены структурные изменения мозга различного характера: микроаденома гипофиза — 1, ретробульбарный цист — 1, «пустое турецкое седло» — 1, минимальная атрофия коры — 1, мезиальный склероз — 1 больного. Наследственная отягощенность по эпилепсии просле-

живалась у 16 (19,5%), перинатальная патология — у 52 (63,4%), черепно-мозговая травма — у 11 (13,4%), нейроинфекции — у 3 (3,66%) больных. У всех 82 больных при исследовании ЭЭГ выявлена патологическая активность, характерная изучаемым формам эпилепсии. По частоте припадков все больные были разделены на подгруппы: ремиссией — 10 (12%) женщин, единичными (менее 1 приступа в месяц) — 15 (18%), с частыми (1-4 приступа в месяц) — 24 (29,3%), с серийными (более 1 приступа в неделю) приступами — 33 (40,2%) больных. АЭП получали 45 больных, из них 36 — в виде монотерапии (25 человек — карбамазепин, фенобарбитал, 11 — вальпроаты) и 9 — политерапию.

Женщины с эпилепсией, включенные в исследование, были разделены на две группы: 1 группа состояла из 37 больных, которые более 6 месяцев до момента исследования не принимали антиэпилептическую терапию; 2 группа — 45 женщин, длительное время принимающие АЭП.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленных данных (табл. 1-4), в фолликулярной фазе выявлена высокая частота нарушений репродуктивных эндокринных функций у больных с эпилепсией, принимающих АЭП. У больных 1 группы в фолликулярной фазе выявлялось статистически достоверное снижение уровней эстрадиола (E₂) на 39,6% (p<0,01) и повышение уровня пролактина (Пл) на 57,9% (p<0,05). Уровни других гормонов существенно не отличались от контрольной группы: прогестерон (Пг) был снижен на 0,1% (p=0,89), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — на 9,4% (p<0,30), а лютеинизирующий гормон (ЛГ) был повышен на 6,4% (p<0,68), но они статистически недостоверны (табл. 1).

ТАБЛИЦА 2

Показатели репродуктивно-эндокринных функций больных женщин с эпилепсией и здоровых женщин в лютеиновой фазе (n=19)

Гормоны	Контроль n=17	1 группа n=19	P	2 группа n=15	P
E ₂ , пг/мл	107,0±5,0	54,5±7,0	<0,001	76,4±6,5	<0,01
Пг, нг/мл	18,2±1,0	7,7±1,4	<0,001	5,8±1,2	<0,001
Пг/E ₂	0,18±0,01	0,18±0,06	>0,05	0,09±0,02	<0,001
Тестостерон, нг/мл	0,3±0,0	1,1±0,3	<0,005	0,8±0,1	<0,005
Кортизол, нг/мл	144,0±11,5	154,9±15,3	>0,05	182,6±20,4	>0,05
ДНЕА, мг/мл	2,5±0,2	1,8±0,2	>0,05	1,6±0,3	<0,05
ДНЕА/кортизол	0,021±0,002	0,014±0,003	>0,05	0,010±0,001	<0,01

В литературе единичны исследования женщин с эпилепсией, не принимающих АЭП. Bilo и др. (2001) выявили снижение уровня эстрадиола и ДНЕА-S у 23 эндокринологически нормальных женщин с эпилепсией, принимающих АЭП, а у 11 больных, не принимавших АЭП, их снижение было недостоверно. В работе не дана интерпретация выявленных изменений гормонов. В исследовании Herzog и др. (2003) подробно проанализированы репродуктивно-эндокринные показатели 36 женщин с эпилепсией в фолликулярной фазе, из них не получали АЭП всего 9 больных. В их исследовании у всех больных с эпилепсией уровни эстрадиола и ДНЕА-S в сыворотке крови достоверно снижены. Снижение E₂ показано и в других ранее опубликованных работах [17, 18], что может быть связано с ранней перименопаузой или менопаузой [15]. Полагают также, что уменьшение ДНЕА-S связано с приемом энзимстимулирующих АЭП [19], поскольку ДНЕА-S — стероид, весьма усиливающий тормозящее действие [20]. Таким образом, снижение концентрации ДНЕА-S потенциально может уменьшить нейрональную возбудимость и судорожную готовность. Установлено, что эстрадиол и ДНЕА, а также его сульфатированный эфир ДНЕА-S являются нейроэксцитаторами и клинически возбуждающими антидепрессантными стероидами [21-23].

В ранних исследованиях отмечается большая изменчивость гипоталамо-гипофизарной секреции у больных с эпилепсией: одни авторы связывали это с изменением церебральной модуляции гипоталамо-гипофизарной оси [24-26], другие — с влиянием АЭП [27, 28]. Важными клиническими проявлениями вышеуказанных изменений являются нарушения овуляции, лютеинизации, развитие репродуктивных эндокринных нарушений, менструальные нарушения и бесплодие [29-31]. В то же время

ановуляторные циклы могут неблагоприятно влиять на приступы [32-34]. В исследовании Herzog и др. (2003) показатели ЛГ были вариабельны по сравнению с контрольной группой, причем более всего они повышены у принимающих АЭП. Аналогичное отмечалось и в показателях ФСГ.

У наших больных при изучении стероидных гормонов средние показатели эстрадиола в обеих овариальных фазах у нелеченных больных 1 группы по сравнению со здоровыми были достоверно снижены (в фолликулярной фазе на 39%, p<0,01; в лютеиновой фазе — на 49%, p<0,001).

Показатели стероидных гормонов в лютеиновой фазе у больных 1 группы были снижены: прогестерон — на 57,4% (p<0,001), эстрадиол — на 49% (p<0,001), ДНЕА — на 26,6% (p>0,05). Уровни тестостерона были повышены более чем в 2 раза (p<0,004). Выявленные изменения стероидных гормонов свидетельствуют о непосредственном влиянии эпилепсии на их синтез. Эти факты подтверждают предположение, что эпилептические приступы могут нарушить темпоралимбическую модуляцию гипоталамо-гипофизарной функции [2] и привести к изменениям стероидогенеза яичников [25].

Снижение синтеза эстрадиола у женщин с эпилепсией, возможно, связано со снижением активности ароматазного комплекса торможением ферментативной системой (CYP19). Функции эстрогенов в женском организме весьма многообразны: регулируют как образование и секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза, так и функциональную активность центральной нервной системы. В литературе неоднозначны результаты исследований, проведенных на фоне приема АЭП: одни отмечают снижение эстрадиола [35], другие — снижение эстрадиола, прогестерона и повышение уровней глобулинов, связывающих половые гормоны

ны [36]. В ряде работ показано, что изменения гормонального профиля у больных с эпилепсией, принимающих АЭП, возникают в результате побочного эффекта АЭП [37, 38]. Установлено, что антиконвульсанты могут модулировать синтез гормонов гипоталамо-гипофизарной системы и тем самым нарушать метаболизм стероидных гормонов, а также глобулинов, связывающих половые гормоны [37].

Сравнение показателей уровня эстрадиола в обеих фазах менструального цикла у больных 1 и 2 групп выявило его повышение во 2 группе. В уровнях показателей других гормонов в обеих фазах оварияльного цикла у больных 2 группы по сравнению с 1 группой статистически значимых различий не обнаружено.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования (снижение эстрадиола, прогестерона, а также гиперпролактинемия и гиперандрогенемия) у больных, не принимающих противосудорожные препараты, свидетельствуют о несомненной роли эпилепсии в развитии репродуктивных нейроэндокринных расстройств. Антиэпилептическое лечение влияет на показатели стероидных гормонов, последние, по видимому, способствует повышению уровня эстрадиола и снижению ДГЭА. Женщины, страдающие эпилепсией, независимо от приема антиэпилептических препаратов, с нарушениями показателей репродуктивных эндокринных функций должны находиться под контролем невролога-эпилептолога и гинеколога-эндокринолога, поскольку эти изменения в будущем могут привести к репродуктивным эндокринным расстройствам.

ЛИТЕРАТУРА

Список литературы (39 источников) находится в редакции.

Ш.І.Магалов, Н.А.Гулу-заде, М.Р.Кулієв Ш.Н.Мехтієва. Нейроендокринні розлади при епілепсії у жінок. Баку, Азербайджан.

Ключові слова: гонадотропні гормони, стероїдні гормони, жінки з епілепсією.

Представлені результати дослідження показників репродуктивних гормонів 82 жінок, які страждають на епілепсію, не лікувалися і приймали антиепілептичні препарати. Встановлено зниження естрадіолу, прогестерону, а також гіперпролактинемія і гіперандрогенемія у хворих, які не приймали антиепілептичні препарати. Виявлено зміни показників стероїдних гормонів у хворих, які приймали антиепілептичні препарати: підвищення рівня естрадіолу і зниження ДГЕА. Наші дані свідчать про вплив як епілепсії, так і антиепілептичних препаратів на розвиток репродуктивних нейроендокринних порушень.

Sh.I.Mahalov, N.A.Guluzadeh, M.R.Guliyev, Sh.N.Mehdiyeva. Neuroendocrine disorders of epilepsy in women. Baku, Azerbaijan.

Key words: gonadotrop hormones, steroid hormones, epilepsy women.

Have been presented the results of level of reproductive hormones of 82 women with epilepsy which treated and non-treated with AED. Have been detected decreasing of estradiol, progesterone and hyperprolactinemia and hyperandrogenemia in patient non-treated with AED. The results showed changing of levels of steroid hormones in patient treated with AED: increasing the levels estradiol and decreasing of DHEA. Our results showed that as epilepsy as AED influence on developing of reproductive neuroendocrine disorders.

Надійшла до редакції 15.12.2011 р.