педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» // Науч.-практ. журнал «Медицинский совет». — 2008. — № 3—4. — С. 79.

7. Efficacy, tolerability and kinetics of lamotrigine in infants / [Mikati M. A., Fayad M., Koleilat M. et al.] // J. Pediatr. — 2002; 141: 31—35.

8. Lamotrigine monotherapy in children / [Barron T. F., Hunt S. L., Hoban T. F., Price M. L.] // Pediatr. Neurol. — 2000. — 23, 2 — 160—163.

9. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study / [Coppola G., Licciardi F., Sciscio N. et al.] // Brain Dev. — 2004, Jan. — 26 (1). — 26—9.

10. Максутова, Э. Л. Ламиктал: противосудорожные и психотропные эффекты / Э. Л. Максутова, Ю. В. Пугачева // Сб. тр. Московского НИИ психиатрии МЗРФ. — 1997. — Т. 94. — С. 124—125.

*Надійшла до редакції 10.06.2011 р.*

***В. А. Свистильник, Т. В. Коноплянко***

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика (г. Киев)*

**Оптимизация терапии эпилепсий у детей**

В статье представлены результаты исследования эффективности терапии ламотриджином у детей с разными формами эпилепсий. Показана эффективность ламотриджина в монотерапии и в комбинированной терапии идиопатических и симптоматических форм эпилепсий у детей.

*Ключевые слова:* терапия, эпилепсия, ламотриджин.

***V. A. Svystilnyk, T. V. Konoplyanko***

*National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk (Kyiv)*

**Treatment optimization in children with epilepsy**

In the article the results of efficiency investigations for lamotrigine treatment in children with different forms of epilepsy are presented. It is shown the lamotrigine effectiveness in monotherapy and in combined therapy of idiopathic and symptomatic forms of epilepsy in children.

*Key words:* therapy, epilepsy, lamotrigine.

УДК 616.853-008.6:[611-018.4;616-055.2

***О. Б. Троценко,*** *аспірант кафедри невропатології та дитячої неврології ХМАПО;*
***Т. А. Літовченко,*** *д-р мед. наук, проф., завідувач каф. невропатології та дитячої неврології ХМАПО*

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

# ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ЖІНОК

В роботі проведено вивчення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини (кальцій, фосфор, кальцитонін, паратгормон) у хворих на епілепсію жінок. Було доведено недостатню чутливість дослідження кальцію та фосфору — найбільш поширених в клінічній практиці — для ранньої діагностики порушень з боку кісткової системи. Було виявлено залежність концентрації фосфору від певного типу епілептичних нападів: найвищою вона була у пацієнток з генералізованими тоніко-клонічними нападами. Виявлено залежність концентрації кальцитоніну від частоти та типу епілептичних нападів, а рівнів паратгормону — від віку маніфестації епілепсії, частоти епілептичних нападів, їх типу, а також тривалості епілепсії та протиепілептичної терапії.

*Ключові слова:* епілепсія, жінки, кістковий метаболізм, маркери.

Тривалий перебіг епілепсії у жінок та вживання протиепілептичних препаратів (ПЕП) призводять до виникнення гормональних та метаболічних порушень, що передують розвитку коморбідної патології. Серед таких порушень виокремлюють цілий спектр нейроендокринних розладів, в тому числі з боку кісткової тканини, які призводять до розвитку вторинних остеопеній та остеопорозу. Хоча довгий час остеопороз розглядався як захворювання, що уражує людей старших вікових груп, особливо жінок, на сьогоднішній момент існує концепція формування даної патології в дитячому та юнацькому віці [1, 2]. Пацієнти, хворі на епілепсію, мають в 2—6 разів вищий ризик виникнення переломів порівняно з загальною популяцією [3—6]. Цей ризик збільшується у разі тривалого вживання ПЕП з наявністю вірогідного взаємозв'язку за вживання їх більш, ніж 12 років [7—9]. Проте наукові дані щодо негативного впливу антиконвульсантів на кістковий та електролітний метаболізм взагалі та існування взаємозв'язку між їх довготривалим вживанням, зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та підвищеним ризиком виникнення переломів й досі залишаються суперечливими [10, 11].

Мета дослідження — виявлення змін маркерів метаболізму кісткової тканини у жінок, хворих на епілепсію, в залежності від віку маніфестації епілепсії.

Було обстежено 80 хворих на епілепсію жінок молодого та середнього віку, яких за віком клінічної маніфестації епілепсії було розподілено на 2 групи: з віком дебюту до та після 25 років. На момент дослідження середній вік хворих жінок в 1-й групі склав 30,98 ± 1,52 років, в 2-й групі — 46,56 ± 1,03 років, тобто за віковим показником жінки обох груп мали суттєві відмінності ($p < 0,001$). За тривалістю захворювання пацієнтки двох груп також мали статистично вірогідні відмінності: в 1-й групі вона була значно більшою та становила 17,16 ± 1,72 років, у пацієнток 2-ї групи — 8,29 ± 1,12 років ($p < 0,001$). Показник середньої тривалості лікування ПЕП в 1-й групі становив 12,67 ± 1,68 років, в 2-й групі — 6,28 ± 1,16 років ($p < 0,01$), тобто у пацієнток 1-ї групи термін лікування був суттєво довшим.

Усі пацієнтки підлягали ретельному обстеженню у вигляді проведення комплексу клінічних, інструментальних та біохімічних досліджень. У кожної пацієнтки з'ясовували картину епілептичних нападів (здебільшого за допомогою близьких родичів): характер епілептичних нападів, їх частота, тривалість, схильність до ускладнень). Для визначення типів епілептичних нападів було використано Міжнародну класифікацію

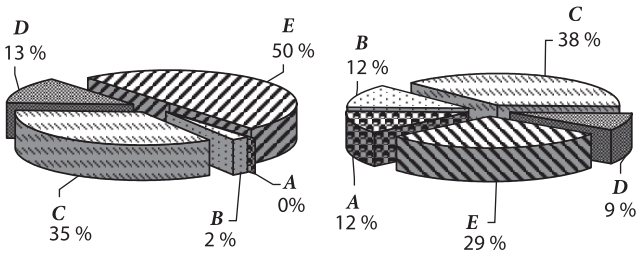
© Троценко О. Б., Літовченко Т. А., 2011

типів епілептичних нападів (ILAE, 1981) [291], відповідно до якої були визначені парціальні та генералізовані епілептичні напади. Для визначення форми епілепсії було використано Міжнародну класифікацію епілепсії і епілептичних синдромів (ILAE, 1989) [292].

Для оцінки гормонального та метаболічного гомеостазу всім жінкам визначалися концентрації кальцію, фосфору, кальцитоніну та паратгормону в сироватці крові.

За типами епілептичних нападів хворі двох груп мали суттєві відмінності (рис. 1, а, б). У жінок 2-ї групи було визначено переважання парціальних нападів: незначне — вторинно-генералізованих (38,24 % порівняно з 34,78 % в 1-й групі) та значуще — складних парціальних (11,76 % у порівнянні з 2,17 % в 1-й групі, $p < 0,05$).

У жінок 1-ї групи в структурі нападів не було виявлено простих парціальних, при цьому значно переважали генералізовані тоніко-клонічні напади (13,04 % порівняно з 8,82 % в 2-й групі) і особливо комбінація двох та більше типів нападів, в тому числі й вторинно-генералізованих в практично всіх випадках (50 % порівняно з 29,41 % в 2-й групі обстежених, $p < 0,05$). Епілептичні напади, що мали важкий перебіг (генералізовані тоніко-клонічні, вторинно-генералізовані та комбінація декількох їх типів) домінували в 1-й групі обстежених — 45 жінок з 46 (97,83 %), в 2-й групі вони спостерігалися у 26 пацієнток з 34 (76,47 %), і ця поширеність була вірогідно нижчою порівняно з 1-ю групою ($p < 0,01$).




а) 1-ша група; б) 2-га група

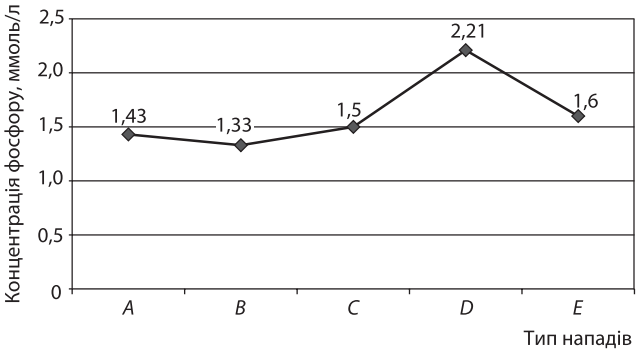
*Умовні позначення:* A — прості парціальні; B — складні парціальні; C — вторинно-генералізовані; D — генералізовані тоніко-клонічні; E — комбінація двох та більше типів нападів

Рис. 1. **Типи епілептичних нападів у жінок 1-ї та 2-ї груп**

У жінок 1-ї групи переважали часті епілептичні напади — 23 жінки (50 %) — порівняно з пацієнтками 2-ї групи — 14 жінок (41,18 %). Рідкі епілептичні напади дещо переважали в 2-й групі — 12 жінок (35,29 %) порівняно з 14 жінками (30,43 %) 1-ї групи. Розвиток епілептичного статусу був виявлений тільки у хворих 1-ї групи — 2 жінки (4,35 %).

Середні показники вмісту кальцію в сироватці крові у пацієнток 1-ї та 2-ї груп становили 2,24 ± 0,04 ммоль/л та 2,25 ± 0,03 ммоль/л відповідно та не мали між собою вірогідних відмінностей ($p > 0,05$). Середні показники концентрації фосфору в сироватці крові, обчислені для пацієнток 1-ї та 2-ї груп також не мали вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) та дорівнювали 1,62 ± 0,08 ммоль/л та 1,46 ± 0,06 ммоль/л відповідно, хоча в 1-й групі цей показник був вищим.

За допомогою двофакторного дисперсійного аналізу був виявлений поєднаний вплив частоти та типу епілептичних нападів на вміст фосфору в сироватці крові обстежених хворих; проте було встановлено, що його концентрація значно більшою мірою залежить саме від типу епілептичних нападів, ніж від їх частоти або комбінації цих двох факторів ($p < 0,05$) (рис. 2).




*Умовні позначення:* A — прості парціальні; B — складні парціальні; C — вторинно-генералізовані; D — генералізовані тоніко-клонічні; E — комбінація двох та більше типів нападів

Рис. 2. **Залежність концентрації фосфору в сироватці крові від типу епілептичних нападів у обстежених жінок**

Аналогічної залежності від типу, частоти нападів або їх поєднання для концентрації кальцію виявлено не було.

Середні показники кальцитоніну у пацієнток 1-ї та 2-ї груп становили 4,02 ± 0,33 пг/мл і 4,03 ± 0,31 пг/мл і не мали між собою вірогідних відмінностей ($p > 0,05$). В той же час середні показники паратгормону в 1-й та 2-й групах дорівнювали 21,84 ± 2,56 пг/мл та 36,77 ± 3,22 пг/мл, тобто з високим ступенем вірогідності ($p < 0,001$) можна було говорити про те, що жінки 1-ї групи мали значно нижчі концентрації паратгормону порівняно з 2-ю групою. В 1-й групі переважали пацієнтки зі зниженими рівнями паратгормону порівняно з 2-ю групою — 33 жінки (71,74 %) та 9 жінок (26,47 %) відповідно ($p < 0,001$). В той же час в 1-й групі число пацієнток з нормальними показниками паратгормону було вірогідно нижчим порівняно з таким в 2-й групі — 7 жінок (15,22 %) та 16 жінок (47,06 %) відповідно ($p < 0,01$). Кількість жінок, що мали підвищений вміст паратиреоїдного гормону, була майже однаковою у жінок 1-ї та 2-ї груп: 6 жінок (13,04 %) та 9 жінок (26,47 %) відповідно.

За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу було виявлено, що рівні паратиреоїдного гормону значною мірою ($F = 3,518$, $p < 0,05$) залежать від частоти епілептичних нападів (рис. 3).

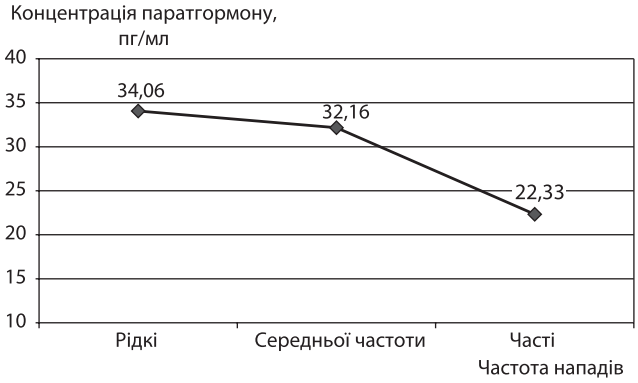
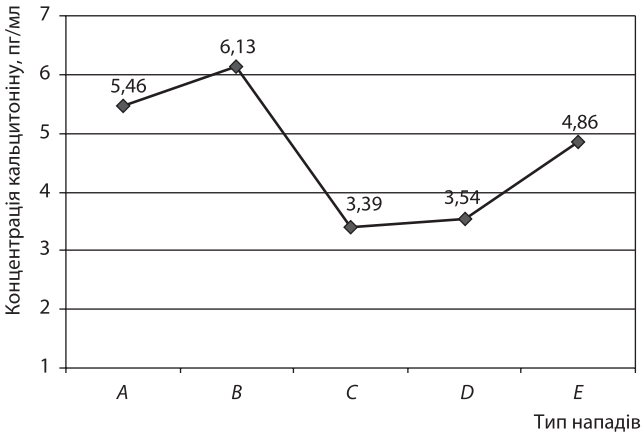



Рис. 3. **Залежність концентрації паратгормону в сироватці крові від частоти епілептичних нападів у хворих жінок**

Тобто, найбільшою концентрація гормону була при рідких нападах, при нападах середньої частоти його концентрація поступово знижувалася. У пацієнток, що мали часті напади, концентрація паратгормону була найнижчою. Залежності концентрації паратгормону від типу епілептичних нападів виявлено не було. Проте при застосуванні двофакторного дисперсійного аналізу, в якому за детермінанти, що здійснюють вплив, були взяті частота і тип епілептичних нападів, було виявлено, що окрім ізольованого впливу частоти нападів на концентрацію паратгормону, обидва ці фактори здійснюють достовірний сукупний вплив на рівень цього гормону в сироватці крові ($p < 0,05$).

За допомогою двофакторного дисперсійного аналізу було виявлено, що вірогідний вплив на рівень кальцитоніну в сироватці крові також здійснювався шляхом взаємодії двох факторів — типу нападів та їх частоти ($p < 0,01$), причому більш сильним був фактор «Тип епілептичних нападів» (рис. 4).




*Умовні позначення:* A — прості парціальні; B — складні парціальні; C — вторинно-генералізовані; D — генералізовані тоніко-клонічні; E — комбінація двох та більше типів нападів

Рис. 4. **Концентрації кальцитоніну у пацієнток з різними типами епілептичних нападів**

Дана залежність виявлялася в значному зниженні концентрації гормону ($p < 0,01$) при вторинно-генералізованих, генералізованих тоніко-клонічних нападах та комбінації декількох їх типів, тобто за тих, що мали найважчий перебіг.

Було виявлено зворотний кореляційний взаємозв'язок між тривалістю епілепсії та рівнем паратгормону ($r = –0,389$; $p < 0,001$): чим більшою була тривалість епілепсії, тим більш низькі його концентрації виявлялися в обстежених хворих. Зворотний кореляційний взаємозв'язок був виявлений між тривалістю лікування ПЕП та рівнями паратиреоїдного гормону ($r = –0,369$; $p < 0,01$), що свідчив про зниження його концентрації за тривалого вживання антиконвульсантів. Така залежність підтверджувалася за допомогою порівняльного аналізу пацієнток, що вживали антиконвульсанти, з пацієнтками, що не лікувалися взагалі, оскільки середній показник паратгормону для перших склав 25,40 ± 2,34 пг/мл, а для других — 36,53 ± 4,70 пг/мл ($p < 0,05$).

В нашому дослідженні було виявлено відсутність значущих змін концентрації кальцію в сироватці крові попри те, що це дослідження є найпоширенішим в клінічній практиці для виявлення кісткових порушень. Відсутність суттєвих порушень з боку кальцитоніну як первинного регулятора секреції кальцію пояснюється відносно нормальними рівнями кальцію в обстежених хворих. Відомо, що кальцитонін є функціональним антагоністом паратгормону, проте порівняно з останнім роль кальцитоніну в регуляції кальцій-фосфорного метаболізму, ймовірно, є незначною, за результатами проведеного дослідження. В той же час рівні паратиреоїдного гормону зазнали значних змін під впливом віку маніфестації епілепсії, частоти та типу епілептичних нападів, а також тривалості епілепсії та протиепілептичної терапії, тобто чим молодшим був вік маніфестації епілепсії, чим частішими та більш важкими за перебігом були епілептичні напади, чим тривалішим було захворювання та його лікування, тим більш низькі рівні паратгормону спостерігалися у жінок, що можна розцінити як адаптаційний механізм організму, направлений на гальмування тривалих та інтенсивних процесів кісткової резорбції. Так, виявлено, що на початку захворювання пацієнтки в середньому мали нормальні концентрації паратгормону. Проте дебют епілепсії, на нашу думку, супроводжувався метаболічними змінами, до яких призводили тривале м'язове скорочення, особливо при генералізованих тоніко-клонічних або вторинно-генералізованих нападах, що потребувало надходження значних концентрацій кальцію з депо та за яких спостерігалося значне підвищення стресових гормонів, що в свою чергу також призводило до прискорення кісткової резорбції. Тривалий перебіг епілепсії, часті важкі напади та початок протиепілептичної терапії, що в нашому дослідженні в більшості випадків активувала або пригнічувала систему цитохромів печінки Р450, здійснювали сукупний потенціюючий вплив на посилення кісткової резорбції. Відповідно до цього за механізмом зворотного зв'язку рівень паратиреоїдного гормону знижувався задля пригнічення кісткової резорбції та зменшення негативного кісткового балансу, що розвинувся. Треба зазначити, що у жінок, у яких епілепсія маніфестувала до 25 років, тобто у важливий період накопичення піку кісткової маси, концентрації паратгормону були вірогідно нижчими, а зниження мінеральної щільності кісткової тканини більш вираженим, що свідчило про більш глибокі структурно-функціональні зміни кісткової маси на тлі патологічного перебігу періоду статевого дозрівання та втручання в процес формування її піку, внаслідок чого, на нашу думку, він був нижчим, а втрата кісткової тканини після закінчення цього процесу — більш швидкою.

Результати проведеного дослідження дозволили дійти таких висновків.

Встановлено, що показники кальцію та фосфору є недостатньо чутливими для ранньої діагностики порушень з боку кісткової системи у жінок, хворих на епілепсію.

Виявлено залежність концентрації фосфору від певного типу епілептичних нападів: найвищою вона була у пацієнток з генералізованими тоніко-клонічними нападами.

Виявлено залежність концентрації кальцитоніну від частоти та типу епілептичних нападів, а рівнів паратгормону — від віку маніфестації епілепсії, частоти епілептичних нападів, їх типу, а також тривалості епілепсії та протиепілептичної терапії.

**Список літератури**

1. The influence of pubertal timing on bone mass acquisition: a predetermined trajectory detectable five years before menarche / [T. Chevalley, J. P. Bonjour, S. Ferrari et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2009. — Vol. 94. — № 9. — P. 3424—3431.
2. Korkor, A. B. Effects of gender, alcohol, smoking, and dairy consumption on bone mass in Wisconsin adolescents / A. B. Korkor, D. Eastwood, C. Bretzmann // WMJ. — 2009. — Vol. 108. — № 4. — P. 181—188.
3. Sheth, R. D. Pathological fractures in epilepsy / R. D. Sheth, B. E. Gidal, B. P. Hermann // Epilepsy & Behavior. — 2006. — Vol. 19. — № 4. — P. 601—605.
4. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy / [G. Coppola, D. Fortunato, G. Auricchio et al.] // Epilepsia. — 2009. — Vol. 50. — № 9. — P. 2140—2146.
5. Petty, S. J. Anti-epileptic medication and bone health / S. J. Petty, T. J. O'Brien, J. D. Wark // Osteoporos International. — 2007. — Vol. 18. — P. 129—142.
6. Nakken, K. O. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs / K. O. Nakken, E. Taubøll // Expert Opinion on Drug Safety. — 2010. — Vol. 9. — № 4. — P. 561—571.
7. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case control study among people with epilepsy / [P. C. Souverein, D. J. Webb, J. G. Weil et al.] // Neurology. — 2006. — Vol. 66. — P. 1318—1324.
8. Guidelines for the care of epileptic women of childbearing age of Comission on Genetics, Pregnancy, and the Child of International League Against Epilepsy // Epilepsia. — 1989. — Vol. 30. — № 4. — P. 409—410.
9. 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.
10. Gniatkowska-Nowakowska, A. Fractures in epilepsy children / A. Gniatkowska-Nowakowska // Ibid. — 2010. — Vol. 19. — № 6. — P. 324—325.
11. Triantafyllou, N. Effect of long-term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy / N. Triantafyllou, I. Lambrinoudaki, E. Armeni [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. — 2010. — Vol. 290. — № 1—2. — P. 131—134.

*Надійшла до редакції 21.04.2011 р.*

***О. Б. Троценко, Т. А. Литовченко***

*Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)*

**Особенности изменений биохимических маркеров костного метаболизма у женщин, больных эпилепсией**

В работе проведено изучение биохимических маркеров метаболизма костной ткани (кальций, фосфор, кальцитонин, паратгормон) у больных эпилепсией женщин. Доказано недостаточную чувствительность исследования кальция и фосфора — наиболее распространенных в клинической практике — для ранней диагностики нарушений костной ткани. Была выявлена зависимость концентрации фосфора от определенного типа эпилептических припадков: наивысшей она была у пациенток с генерализованными тонико-клоническими припадками. Выявлена зависимость концентрации кальцитонина от частоты и типа эпилептических припадков, а уровней паратгормона — от возраста клинической манифестации эпилепсии, частоты эпилептических приступов, их типа, а также длительности эпилепсии и противоэпилептической терапии.

*Ключевые слова:* женщины, эпилепсия, костный метаболизм, маркеры.

***O. Trotsenko, T. Litovchenko***

*Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv)*

**Biochemical peculiarities of bone metabolism in epileptic women**

In the study it was provided an identification of biochemical markers of bone metabolism (calcium, phosphorus, calcitonin, parathyroid hormone) in epileptic women. Insufficient sensitivity of calcium and phosphorus tests for early diagnostics of bone disorders as the most prevalent in routine clinical practice was proven. It was detected an association between phosphorus concentrations and certain types of epileptic seizures: its highest levels were disclosed in patients with generalized tonic-clonic seizures. Calcitonin concentrations were dependant on frequency and type of epileptic seizures, parathyroid hormone levels were dependant on age of clinical manifestation of the disease, frequency and type of epileptic seizures and also on epilepsy treatment duration.

*Key words:* women, epilepsy, bone metabolism, markers.