

Анисимова Д.В.¹, Магжанов Р.В.¹, Власов П.Н.², Петрухин В.А.³, Цевцевадзе Е.Б.³,
Нурмухаметова С.Р.¹, Гарифуллина Ф.Ю.¹

¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ²Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

¹450000, Уфа, ул. Ленина, 3; ²127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

³101000, Москва, ул. Покровка, 22а

Структура гормональной патологии со стороны женской половой сферы при юношеской миоклонической эпилепсии

Цель исследования – выявить и изучить особенности гормонального статуса у женщин детородного возраста при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ).

Пациенты и методы. Проанализированы концентрации тропных и стероидных половых гормонов у 48 женщин детородного возраста, страдающих ЮМЭ и принимающих противоэпилептические препараты (ПЭП) на протяжении более года в режиме моно- и бitherпии. Для сравнения показателей в контрольную группу включены 15 здоровых женщин, не принимающих ПЭП.

Результаты и обсуждение. У 66,7% пациенток выявлена гормональная дисфункция яичников, характеризующаяся достоверным повышением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона в фолликулярную фазу цикла и снижением уровня прогестерона в лютеиновую фазу в сравнении с группой контроля. На гормональные отклонения оказывали влияние длительность заболевания и возраст начала ЮМЭ. Наличие генерализованных тонико-клонических припадков в сочетании с миоклоническими приступами, бitherпия, а также дебют заболевания до менархе и в период становления менструального цикла в большей степени способствовали развитию гормональных отклонений, нежели наличие у пациенток лишь миоклонических приступов, монотерапия, а также дебют заболевания после установления цикла. Наиболее часто в терапии ЮМЭ использовались вальпроаты, однако достоверных различий в гормональных отклонениях при применении ПЭП различных химических групп получено не было.

Ключевые слова: юношеская миоклоническая эпилепсия; противоэпилептическая терапия; гормональная дисфункция яичников; фолликулостимулирующий гормон; лютеинизирующий гормон; эстрадиол; прогестерон; тестостерон.

Контакты: Диана Викторовна Анисимова; diana_anisimova@mail.ru

Для ссылки: Анисимова ДВ, Магжанов РВ, Власов ПН и др. Структура гормональной патологии со стороны женской половой сферы при юношеской миоклонической эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(спецвыпуск 1):24–30.

The pattern of female genital hormonal disease in juvenile myoclonic epilepsy

Anisimova D.V.¹, Magzhanov R.V.¹, Vlasov P.N.², Petrukhin V.A.³, Tseitsevadze E.B.³, Nurmukhametova S.R.¹, Garifullina F.Yu.¹

¹Department of Neurology with Course of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ²Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

¹3, Lenin St., Ufa 450000; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ³22a, Pokrovka St., Moscow 101000

Objective: to reveal and investigate hormonal characteristics in women of childbearing age in juvenile myoclonic epilepsy (JME).

Patients and methods. The concentrations of sex steroid and tropic hormones were analyzed in 48 women of childbearing age who suffered from JME and received monotherapy or bitherapy with antiepileptic drugs (AEDs) for more than a year. For comparison of their values, a control group included 15 healthy women who did not take AEDs.

Results and discussion. 66.7% of the patients were found to have ovarian hormonal dysfunction characterized by a significant increase in the level of luteinizing hormone and testosterone in the follicular phase of the cycle and a decrease in that of progesterone in the luteal phase compared with the control group. The hormonal deviations were influenced by disease duration and age-related onset in JME. Generalized tonic-clonic seizures concurrent with myoclonic ones, bitherapy, and disease onset before menarche and in the period of the menstrual cycle favored

the development of hormonal deviations to a greater extent than myoclonic seizures only, monotherapy, and disease onset after the establishment of the cycle. Valproates were most commonly used in the therapy of JME; however, there were no significant differences in the hormonal deficiencies when different chemical groups of AEDs were administered.

Keywords: juvenile myoclonic epilepsy; antiepileptic therapy; ovarian hormonal dysfunction; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone; estradiol; progesterone; testosterone.

Contact: Diana Viktorovna Anisimova; diana_anisimova@mail.ru

For reference: Anisimova DV, Magzhanov RV, Vlasov PN et al. The pattern of female genital hormonal disease in juvenile myoclonic epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016; (Special Issue 1):24–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-24-30>

Возникновение гормональных отклонений у женщин с эпилепсией обусловлено тесной взаимосвязью наиболее эпилептогенных зон мозга (миндалевидное тело и гиппокамп) с гипоталамусом, многоуровневостью гипоталамо-гипофизарно-половой системы, провокацией гормональных отклонений эпилептическим припадком и межприступной эпилептиформной активностью, а также влиянием противоэпилептических препаратов (ПЭП) на концентрацию половых гормонов и концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) [1–3]. Часть исследователей связывают развитие гормональных нарушений с применением препаратов вальпроевой кислоты (ВК) [4, 5], однако другие авторы подобной зависимости не прослеживают [1, 6–10].

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) относится к идиопатическим генерализованным формам эпилепсии с возраст-зависимым началом и идентифицированным генетическим дефектом, с преобладанием среди пациентов лиц женского пола [2]. Дебют ЮМЭ происходит в возрасте от 7 лет до 21 года, в среднем в 13–18 лет.

Поводом для проведения данного исследования послужили актуальность эпилепсии у женщин, дебют ЮМЭ преимущественно в юношеском возрасте, в период становления менструаций. На сегодняшний день существуют лишь единичные работы, в которых рассматривалось бы развитие нейроэндокринных и репродуктивных нарушений у женщин с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии. Также отсутствуют публикации о частоте встречаемости гормональных отклонений и развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у молодых женщин с ЮМЭ [3, 11].

Цель исследования – выявить и изучить особенности гормонального статуса у женщин детородного возраста при ЮМЭ.

Пациенты и методы. Обследовано 48 женщин репродуктивного возраста, страдающих ЮМЭ и получающих ПЭП в режиме моно- и битерапии. Две пациентки на момент проведения гормональных исследований ПЭП не принимали. Критериями включения были: возраст больных от 17 до 35 лет, отсутствие эндокринных и экстрагенитальных заболеваний.

Средний возраст больных составил $24,67 \pm 0,65$ года, лиц контрольной группы – $25,28 \pm 1,98$ года. Критерии исключения: прием заместительной гормональной терапии, других гормональных средств, препаратов, влияющих на ЦНС (кроме ПЭП), не менее чем за 6 мес до начала исследования. В контрольной группе было обследовано 15 здоровых женщин детородного возраста, не получавших гормональную терапию. Все женщины дали добро-

вольное информированное согласие на проведение гормональных исследований.

Использовали специально разработанную анкету, включающую паспортные данные, сведения о возникновении и динамике заболевания, подробную характеристику приступов, информацию об эволюции приема препаратов, возникновении побочных реакций, результатов компьютерной/магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ) и динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ), семейно-наследственный, акушерский и гинекологический анамнез. Ремиссий считали отсутствие клинических проявлений заболевания на протяжении года и более. У четырех пациенток зарегистрирована клинко-ЭЭГ-ремиссия (предоставлены результаты двухчасового видео-ЭЭГ-мониторинга).

Определение концентраций гормонов в сыворотке крови женщин проводилось с использованием иммуноферментного метода на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (США).

Гормональные исследования включали определение в сыворотке крови гипофизарных (лютеинизирующий – ЛГ, фолликулостимулирующий – ФСГ) и стероидных половых (эстрадиол – Э₂, прогестерон – ПГ, тестостерон) гормонов. Гормональные исследования проводились в дни наиболее характерных изменений концентраций: в середине фолликулярной фазы – на 5–7-й день цикла (n=48). Уровень ПГ определяли в середине лютеиновой фазы при наличии регулярного 28–30-дневного цикла. Всего пациенток с регулярным циклом было 34, однако гормональные исследования в середине лютеиновой фазы цикла были проведены всего в 20 наблюдениях. В эти же дни проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, а при отсутствии регулярного цикла УЗИ проводили на 7-й день цикла $\pm 1-2$ дня после начала последней менструации. Ни у одной пациентки гормональные исследования не проводили в ближайшие сроки (1–5 сут) после генерализованного судорожного приступа (ГСП).

СПКЯ диагностировался согласно Роттердамским критериям, принятым в 2003 г. [12], и включал: менструальную дисфункцию, ановуляторный цикл или бесплодие; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенемии, ультразвуковые признаки поликистозных яичников.

Результаты исследования подвергались статистическому анализу при помощи статистических программ Excel 2007. Нормальность распределений проверяли с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для оценки статистических различий переменных в группах здоровых и больных применяли тест Манна–Уитни. Для расчетов различий в группах более двух переменных приме-

Таблица 1. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ и здоровых женщин в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)

Гормоны	Пациентки с ЮМЭ (n=48)		Контрольная группа (n=15)
	регулярный цикл (n=34)	нерегулярный цикл (n=14)	
ФСГ, МЕ/л	5,19±1,60	5,81±1,53	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	6,12±3,87*	7,87±11,10*	3,53±2,34
Э ₂ , пмоль/л	261±143	275±136	237±100
Тестостерон, нмоль/л	1,38±0,95*	2,13±1,22*	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 2. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от длительности заболевания в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)

Гормоны	Продолжительность заболевания, годы				Контрольная группа (n=15)
	≤5 (n=12)	6–10 (n=12)	11–15 (n=18)	>15 (n=5)	
ФСГ, МЕ/л	5,26±1,50	5,61±1,54	5,14±1,87	5,92±1,13	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	5,07±2,17	9,01±2,94	4,94±1,62	10,86±7,5*	3,53±1,51
Э ₂ , пмоль/л	302,83±176,65	223,75±92,94	300,00±135,69	173,50±103,16	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	1,48±0,99	1,69±1,15	1,82±1,21	1,08±0,61	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

няли дисперсионный анализ по Краскеллу–Уоллису с множественным сравнением рангов.

Результаты. Клиническая характеристика юношеской миоклонической эпилепсии. Всего в исследование было включено 48 пациенток. Средний возраст дебюта заболевания составил 14,26±0,82 года. Манифестация заболевания до наступления менструаций выявлена у 7 (14,5%) пациенток, в период наступления менархе – у 35 (73%), после установления цикла – у 6 (16,5%). Средняя продолжительность заболевания составила 10,21±0,94 года. Длительность заболевания менее 5 лет отмечена у 12 (25%) пациенток, 6–10 лет – также у 12 (25%), 11–15 лет – у 18 (37,5%), более 15 лет – у 6 (12,5%).

Монотерапия препаратами группы ВК проводилась 29 (63%) пациенткам, леветирacetамом (ЛЕВ) – 5 (11%), топираматом (ТПМ) – 4 (9%), ламотриджином (ЛТД) – 1 (2%); комбинированная терапия препаратами группы ВК с ЛЕВ – 4 (9%), с ЛТД – 3 (6%); две пациентки ПЭП не принимали. При оценке менструальной функции нарушения в виде нерегулярности цикла выявлены у 14 (29%) пациенток, из них 10 (71,4%) принимали препараты группы ВК, ЛЕВ – 1 (7,1%), ТПМ – 1 (7,1%), комбинацию ВК с ЛЕВ – 1 (7,1%), с ЛТД – 1 (7,1%). В ремиссии находилось 13 (27,1%) пациенток. Приступы продолжались у 35 (72,9%) пациенток. Из них только миоклонические припадки отмечались у 20 (57,1%) пациенток, сочетание миоклонических с генерализованными тонико-клоническими припадками (ГТКП) – у 14 (40%), только ГТКП – у 1 (2,9%). Миоклонические припадки у 16 (80%) пациенток проявлялись при наличии провоцирующего фактора – депривации сна и/или приема алкоголя, у 1 (5%) появлялись в дни менструаций и у 3 (15%) пациенток миоклонии регистрировались почти ежедневно, независимо от влияния фактора провокации. Среди пациенток с продолжающимися ГТКП у 9 (64,3%) они носили редкий характер – не чаще одного приступа за

6–12 мес и реже на фоне проводимой терапии, но у 5 (35,7%) регистрировались с частотой один раз в месяц и реже и, как правило, были связаны с нарушением режима приема ПЭП и самостоятельным снижением суточных дозировок.

Гормональные концентрации. В табл. 1 представлены концентрации гормонов у больных ЮМЭ и у женщин контрольной группы.

Гормональный статус пациенток с ЮМЭ характеризовался достоверным повышением уровней ЛГ и тестостерона по сравнению с группой контроля независимо от регулярности цикла. При нерегулярном цикле уровень ЛГ оказался в 2,2 раза выше, чем в группе контроля, и выходил за пределы нормального диапазона. У пациенток с регулярным циклом уровень ЛГ оказался в 1,7 раза выше по сравнению с группой контроля (p<0,05). Уровень тестостерона у пациенток с нерегулярным и регулярным циклом зафиксирован достоверно более высоким, чем в группе контроля, в 2,2 и в 1,4 раза соответственно (p<0,05).

У пациенток с нерегулярным циклом отмечалась тенденция к повышению уровня ЛГ на 22,2% и тестостерона на 35,2% по сравнению с пациентками с регулярным менструальным циклом. Существенных различий в уровне ФСГ и Э₂ среди пациенток выявлено не было.

Уровень ПГ был определен у 20 пациенток ввиду того, что не все пациентки приезжали для повторного забора крови в середине лютеиновой фазы цикла. Во вторую фазу менструального цикла гормональный статус пациенток с ЮМЭ характеризовался достоверным снижением уровня ПГ в 1,9 раза по сравнению с группой контроля и составил 29,70±22,54 нмоль/л (p<0,05).

Гормональные изменения в зависимости от длительности заболевания представлены в табл. 2 и 3.

Из представленной таблицы видно, что достоверно высокие концентрации ЛГ в фолликулярную фазу цикла от-

Таблица 3. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от длительности заболевания (в лютеиновую фазу менструального цикла)*

Гормон	Продолжительность заболевания, годы				Контрольная группа (n=15)
	≤5 (n=5)	6–1 (n=6)	11–15 (n=7)	>15 (n=2)	
ПГ, нмоль/л	17,2±7,1*	47,6±15,6	46,2±26,1	31,5±2,1	55,08±14,06

Примечание. * – межгрупповые различия достоверны в подгруппах с ЮМЭ (p<0,05).

Таблица 4. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от возраста дебюта заболевания в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)*

Гормоны	Возраст дебюта приступов			Контрольная группа (n=15)
	до менархе (n=7)	в период менархе (n=35)	после установления цикла (n=6)	
ФСГ, МЕ/л	5,27±1,91	5,40±1,63	5,31±1,09	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	8,16±7,00*	5,39±2,42*	12,21±16,59	3,53±1,51
Э, пмоль/л	224,14±173,24	265,04±132,80	311,17±148,10	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	1,68±1,40	1,63±1,05*	1,34±1,04	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 5. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от возраста дебюта заболевания (в лютеиновую фазу цикла)*

Гормоны	Возраст дебюта приступов			Контрольная группа (n=15)
	до менархе (n=2)	в период менархе (n=16)	после установления цикла (n=2)	
ПГ, нмоль/л	22,3±22,1*	30,9±24,5*	27,4±4,9*	55,08±14,06

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 6. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от эффективности терапии в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)*

Гормоны	Эффективность терапии				Контрольная группа (n=15)
	Ремиссия (n=13)	Миоклонии (n=20)	Миоклонии + ГТКП (n=14)	ГТКП (n=1)	
ФСГ, МЕ/л	5,59±1,31	5,40±1,66	5,00±1,09	3,69	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	5,47±1,87*	5,03±1,50*	10,38±11,57*	1,5	3,53±1,51
Э, пмоль/л	257,46±134,75	255,60±156,70	272,89±130,37	385	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	2,00±1,30*	1,23±0,77*	1,65±1,21*	0,69	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05). Пациентки, у которых регистрировались только миоклонические приступы, находящиеся в ремиссии, принимали один ПЭП; 5 (35,7%) пациенток, у которых помимо миоклонических приступов периодически регистрировались ГТКП, получали терапию двумя ПЭП.

мечены только при длительности заболевания ЮМЭ свыше 15 лет: уровень ЛГ был в 3,1 раза выше, чем в группе контроля (p=0,0039). При этом анализ меньшей длительности заболевания в динамике не показал линейной зависимости данного тропного гормона передней доли гипофиза.

При длительности заболевания ≤5 лет гормональный статус пациенток характеризовался достоверным снижением уровня ПГ по сравнению с пациентками, длительность заболевания которых составила 6–10 лет и более (p=0,0307), что, возможно, было обусловлено более молодым возрастом пациенток данной группы. Средний возраст пациенток с длительностью заболевания ≤5 лет составил 21,6 года, тогда как в группах пациенток с длительностью заболевания 6–10 лет – 23,7 года, 11–15 лет –

27,8 года и в группе с длительностью заболевания свыше 15 лет – 30,8 года.

Гормональный статус пациенток в зависимости от возраста дебюта заболевания представлен в табл. 4 и 5.

Гормональный статус пациенток с ЮМЭ характеризовался достоверным повышением уровня ЛГ при дебюте заболевания до менархе и в период становления цикла в 2,3 и 1,5 раза соответственно по сравнению с контрольной группой. Также у всех пациенток, вне зависимости от возраста дебюта заболевания, была выявлена недостаточность лютеиновой фазы цикла, с достоверно низкими концентрациями ПГ (p<0,05).

Гормональные концентрации в зависимости от эффективности терапии ЮМЭ представлены в табл. 6 и 7.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 7. *Гормональный статус у пациенток с ЮМЭ в зависимости от эффективности терапии (в лютеиновую фазу цикла)*

Гормон	Ремиссия (n=6)	Миоклонии (n=8)	Миоклонии + ГСП (n=5)	ГСП (n=1)	Контрольная группа (n=15)
ПГ, нмоль/л	34,0±21,5*	35,18±21,46*	30,17±18,63*	11,41	55,08±14,06

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 8. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от режима терапии в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)*

Гормоны	Без терапии (n=2)	Монотерапия (n=39)	Битерапия (n=7)	Контрольная группа (n=15)
ФСГ, МЕ/л	4,97±1,73	5,38±1,67	5,42±1,26	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	4,72±2,21	6,71±7,44*	6,73±1,49*	3,53±1,51
Э ₂ , пмоль/л	374±254,56	254±125	295±193	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	2,26±0,56	1,55±1,10*	1,68±1,12**	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 9. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от режима терапии (в лютеиновую фазу цикла)*

Гормоны	Без терапии (n=2)	Монотерапия (n=15)	Битерапия (n=5)	Контрольная группа (n=15)
ПГ, нмоль/л	–	48,5±29,6*, **	21,0±13,7*, **	55,08±14,06

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05); ** – межгрупповые различия достоверны в подгруппах с ЮМЭ (p<0,05).

Таблица 10. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от принимаемого противоэпилептического препарата в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)*

Гормоны	Без терапии (n=2)	ВК (n=29)	ВК+ЛЕВ (n=4)	ЛЕВ (n=5)	ТПМ (n=4)	ЛТД (n=1)	ВК+ЛТД (n=3)	Контрольная группа (n=15)
ФСГ, МЕ/л	4,97±1,73	5,47±1,72	5,58±1,01	4,95±1,90	4,77±0,90	7,31±0,00	5,22±1,76	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	4,72±2,21	6,78±2,94	6,67±0,54*	4,30±0,71	4,90±0,34	23,80	6,82±2,50	3,53±1,51
Э ₂ , пмоль/л	374±254,56	275±132,23	234±159,57	209,40±47,29	187,50±109,28	129,00±40,50	375,67±237,77	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	2,26±0,56	1,72±1,16	1,17±0,41	1,30±1,03	0,87±0,34	0,69±0,00	2,37±1,50	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Исходя из данных табл. 6 и 7, гормональный статус пациенток независимо от течения заболевания характеризовался достоверным повышением уровня ЛГ и тестостерона в фолликулярную фазу цикла и снижением уровня ПГ по сравнению с группой контроля (p<0,05) в лютеиновую фазу. У пациентки с ГСП также была минимальной концентрация ПГ в лютеиновую фазу цикла, однако единичное наблюдение не позволяло оценить уровень достоверности в сравнении с показателями для других подгрупп пациенток с ЮМЭ. При сочетании ГСП и миоклонических приступов концентрация ПГ также была ниже по сравнению с пациентками, у которых продолжались только миоклонические приступы или наблюдалась ремиссия всех приступов. Таким

образом, прослеживается тенденция, указывающая на снижение уровня ПГ в большей степени при ГСП, несколько меньшее снижение при сочетании ГСП и миоклонических приступов и минимальное понижение концентрации ПГ при изолированных миоклонических приступах и у пациенток, находящихся в ремиссии.

Гормональный статус пациенток в зависимости от режима терапии представлен в табл. 8 и 9.

Пациентки из подгруппы, не получавшей терапию ПЭП, не показали достоверных отклонений гормональных концентраций, что, возможно, было связано с их малочисленностью. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ, находящихся как на моно-, так и на битерапии, характеризовался

Таблица 11. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от принимаемого противоэпилептического препарата (в лютеиновую фазу цикла)

Гормон	Без терапии (n=2)	ВК (n=13)	ВК+ЛЕВ (n=3)	ЛЕВ (n=1)	ТПМ (n=2)	ВК+ЛТД (n=1)	Контрольная группа (n=15)
ПГ, нмоль/л	–	27,5±12,4	46,2±33,4	6,7	30,4±0,6	15,7	55,08±14,06

Таблица 12. Частота гормональных отклонений у пациенток с ЮМЭ при терапии разными ПЭП, n (%)

Группа терапии	СПКЯ	Гипопрогестеронемия	Гиперандрогенемия	Гипогонадизм	Всего
Без терапии (n=2)	–	–	–	–	–
ВК (n=29)	5 (17,2)	6 (20,7)	4 (13,8)	9 (31)	24 (82,7)
ВК+ЛЕВ (n=4)	–	1 (25)	–	2 (50)	3 (75)
ЛЕВ (n=5)	1 (20)	–	–	–	1 (20)
ТПМ (n=4)	–	–	–	–	–
ЛТД (n=1)	–	–	–	1 (100)	1 (100)
ВК+ЛТД (n=3)	1 (33,3)	–	–	2 (66,7)	3 (100)
Всего (n=48)	7 (15,2)	7 (15,2)	4 (8,7)	14 (30,4)	32 (66,7)

Примечание. СПКЯ оценивался согласно Роттердамским критериям (2003) и характеризовался увеличением соотношения ЛГ/ФСГ более чем в 2,5 раза, повышением уровня тестостерона и снижением уровня ПГ; гипопрогестеронемия и гиперандрогенемия характеризовались изолированным снижением уровня ПГ и повышением уровня тестостерона; гипогонадизм сопровождался повышением уровней ЛГ и ФСГ в сочетании со снижением уровня Э.

достоверным повышением уровней ЛГ и тестостерона в фолликулярную фазу цикла и снижением уровня ПГ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) – в лютеиновую фазу. Данные различия были наиболее выражены при битерапии. При этом по средним количественным показателям уровень ПГ в группе пациенток, получающих битерапию, характеризовался снижением более чем в 2 раза по сравнению с пациентками, находящимися на монотерапии ($p < 0,05$).

Гормональный статус пациенток в зависимости от принимаемого препарата представлен в табл. 10 и 11.

Как видно из табл. 10 и 11, достоверных отклонений в концентрации пептидных гормонов передней доли гипофиза и стероидных половых гормонов в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла в зависимости от вида терапии выявлено не было. Исключение составили показатели ЛГ, которые оказались выше в 1,8 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) в подгруппе пациенток, принимавших комбинированную терапию ВК+ЛЕВ ($n=4$). Также высокий уровень ЛГ был выявлен при проведении монотерапии ЛТД, однако единичное наблюдение не позволило определить уровень достоверности.

Структура гормонально-зависимой патологии со стороны женской половой сферы у пациенток с ЮМЭ при терапии различными ПЭП представлена в табл. 12.

Обсуждение. Нарушения функции яичников были выявлены у 32 (66,7%) пациенток. Наиболее часто они встречались при приеме препаратов группы ВК ($n=24$) и комбинации ВК с ЛТД ($n=3$) либо ВК с ЛЕВ ($n=3$), однако выявлялись при монотерапии ЛЕВ ($n=1$) или ЛТД ($n=1$). У пациенток, не принимающих ПЭП ($n=2$), гормональных отклонений выявлено не было.

Препараты группы ВК принимало подавляющее большинство пациенток – 29 (63%). Среди них распространенность СПКЯ составила 17,2% ($n=5$), изолированная гипопрогестеронемия отмечена у 6 (20,7%) пациенток, гиперандрогенемия – в 4 (13,8%) случаях и гипогонадизм – у 9 (31%) пациенток. Следует отметить, что средняя дозировка препаратов группы ВК при СПКЯ составила $1200 \pm 447,21$ мг/сут, при гипогонадизме – $1361,1 \pm 282,60$ мг/сут, при изолированной гипопрогестеронемии – $1166,7 \pm 408,25$ мг/сут и при гиперандрогенемии – $1125 \pm 478,71$ мг/сут, т. е. во всех случаях превышала 1000 мг/сут.

Терапия ЛЕВ проводилась 5 (10,9%) пациенткам. СПКЯ в данной терапевтической подгруппе выявлен у одной пациентки (20%); других отклонений выявлено не было.

ЛТД принимала всего одна пациентка (2,7%), у которой был диагностирован гипогонадизм.

При приеме ТПМ (8,7%; $n=4$) гормонально-зависимых синдромов со стороны женской половой сферы выявлено не было.

При комбинированной терапии ВК+ЛТД у одной из трех пациенток диагностирован СПКЯ, у двух других выявлен гипогонадизм. При приеме препаратов группы ВК с ЛЕВ (8,7%; $n=4$) в одном случае выявлены признаки гипопрогестеронемии и в двух случаях – гипогонадизма.

Таким образом, гормональный статус пациенток, страдающих ЮМЭ, характеризовался достоверным повышением уровней ЛГ и тестостерона в фолликулярную фазу цикла и снижением уровня ПГ в лютеиновую фазу в сравнении с группой контроля. Данные различия оказались более выражены при длительности заболевания свыше 15 лет

(ЛГ), при возрасте дебюта заболевания до периода менархе (ЛГ), а также в период установления цикла (ЛГ, тестостерон), на фоне комбинированной терапии препаратами группы ВК с ЛЕВ (ЛГ) и не зависели от эффективности и режима терапии ($p < 0,05$).

Наличие ГСП в сочетании с миоклоническими приступами (тяжесть заболевания, прием двух ПЭП в 35,7% случаев), битерапия (это касалось влияния на уровень ПГ), а также дебют заболевания до менархе и в период установления цикла в большей степени способствовали развитию гормональных отклонений, нежели наличие у пациенток

лишь миоклонических приступов, монотерапия, а также дебют заболевания после установления цикла.

Применение ПЭП различных групп на частоту и характер гормональных отклонений влияло не достоверно, однако такие отклонения чаще встречались при приеме препаратов группы ВК ($n=24$) в средней дозировке, превышающей 1000 мг/сут. Отсутствие различий в терапевтических подгруппах, возможно, было обусловлено тем, что подавляющее большинство пациенток принимали ВК, а число пациенток, принимающих другие ПЭП, было несопоставимо низким, что требует дальнейшего набора материала и изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов ПН, Карлов ВА, Кушлинский НЕ. Фармако-гормональные взаимоотношения при применении карбамазепина и вальпроевой кислоты у больных эпилепсией женщин детородного возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;201(11):26-30 [Vlasov PN, Karlov VA, Kushlinskii NE. Pharmacohormonal relationship in the application of carbamazepine and valproic acid in patients with epilepsy, women of childbearing age. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;201(11):26-30 (In Russ.)].
2. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adult women and men. Manual for Physicians]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.].
3. Lofgren E. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav*. 2007;10:77. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.09.011
4. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*. 1996;39:579-84. doi: 10.1002/ana.410390506
5. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 4:11-20. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s4.2.x
6. Власов ПН, Серова ОФ, Дранко ДВ, Филатова НВ. Гормонально-зависимая патология женской половой сферы при монотерапии вальпроатами, карбамазепином и ламотригином. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1S):34-8 [Vlasov PN, Serova OF, Dranko DV, Filatova NV. Hormone-dependent abnormality of the female sexual sphere during monotherapy with valproate, carbamazepine, and lamotrigine. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1S):34-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2496
7. Betts T. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure*. 2003;12:323-9. doi: 10.1016/S1059-1311(03)00065-7
8. De Vries L, Karasik A, Landau Z, et al. Endocrine effect of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:470-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00953.x
9. Goldberg SH. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Nov;18(6):759-65. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.07.004. Epub 2014 Jul 29.
10. Murialdo G. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21:52-8.
11. Краснополянский ВИ. Синдром поликистозных яичников: информационно-методическое письмо. Москва, 2005. 40 с. [Krasnopol'skii V.I. *Sindrom polikistoznykh yaichnikov: Informatsionno-metodicheskoe pis'mo* [Polycystic ovary syndrome: Information and methodical letter]. Moscow, 2005. 40 p.].
12. The Rotterdam ESHRE/FSRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.