

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

EPILEPSIYA BILAN OG'RIGAN AYOLLARNING REPRODUKTIV SALOMATLIGI

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN WITH EPILEPSY

Юсупова Д.Ю., Муратов Ф.Х.
Ташкентская медицинская академия

Юсупова Д.Ю., Муратов Ф.Х. (2023). РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ. Actacam, 4(4), 35–40. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10430089>

Аннотация. В данной публикации рассматриваются вопросы эффективности терапии у женщин при эпилепсии. Приводятся данные, полученные в ходе исследований по изучению гормонального фона больных с эпилепсией, что в следствии привело к разработке метода дифференцированной (персонализированной) терапии эпилепсии. Применение данной терапии, позволило уменьшить частоту и тяжесть течения эпилептических припадков, а в 22% случаев достичь состояния клинической ремиссии (наблюдение 6 месяцев), влияя тем самым на качество жизни пациенток. Кроме этого, состояние клинической ремиссии позволяет женщинам фертильного возраста планировать беременность и роды, т.е. улучшается репродуктивная функция женщин.

Ключевые слова: эпилепсия у женщин, диагностика, лечение, эпилептические припадки

Аннотация. Ushbu maqolada epilepsiya bilan og'rigan ayollarda terapiya samaradorligi muhokama qilinadi. Epilepsiya bilan og'rigan bemorlarning gormonal darajasini o'rganish jarayonida olingan ma'lumotlar keltirilgan, bu keyinchalik epilepsiyani differentsial (shaxsiylashtirilgan) davolash usulini ishlab chiqishga olib keladi. Ushbu terapiyadan foydalanish epileptik tutqanoqlarning chastotasi va zo'ravonligini kamaytirishga va 22% hollarda klinik remissiya holatiga (6 oylik kuzatuv) erishishga imkon berdi va shu bilan bemorlarning hayot sifatiga ta'sir qiladi. Bundan tashqari, klinik remissiya holati tug'ish yoshidagi ayollarga homiladorlik va tug'ilishni rejalashtirish imkonini beradi, ya'ni ayollarning reproduktiv funktsiyasi yaxshilanadi.

Kalit so'zlar: ayollarda epilepsiya, diagnostika, davolash, epileptik tutqanoq

Resume. This publication discusses the effectiveness of therapy in women with epilepsy. The data obtained during studies of the hormonal levels of patients with epilepsy are presented, which subsequently led to the development of a method of differentiated (personalized) treatment of epilepsy. The use of this therapy made it possible to reduce the frequency and severity of epileptic seizures, and in 22% of cases

to achieve a state of clinical remission (6-month follow-up), thereby affecting the quality of life of patients. In addition, the state of clinical remission allows women of fertile age to plan pregnancy and childbirth, i.e. The reproductive function of women improves.

Key words: *epilepsy in women, diagnosis, treatment, epileptic seizures*

Эпилепсия является часто встречающимся заболеванием в практике семейного врача. По данным ВОЗ в мире более 50 млн человек страдает эпилепсией, 2,4 млн новых случаев возникает во всем мире каждый год. Популяционные исследования показали, что распространенность эпилепсии среди обоих полов составляет 44 случая на 100 тыс населения. Заболеваемость у женщин меньше — 41 случай на 100 тыс [1–3]. Среди больных эпилепсией 25–40% составляют женщины детородного возраста [4].

Взаимовлияние эпилепсии и эндокринной системы стало изучаться в основном в контексте репродуктивной функции. Последнее имеет особое значение для женщин, у которых способность к деторождению в значительной степени определяет успешность жизненного сценария и качество жизни. В регуляции репродуктивной функции принимают участие мозговые структуры, являющиеся составной частью гипоталамо-гипофизарно-генитальной системы. Начальным звеном этой оси являются синтезирующие гонадотропный рилизинг-гормон (ГРГ) нейроны, расположенные в диагональной полоске Брока, терминальной пластинке и преоптической области гипоталамуса. В свою очередь, ГРГ регулирует секрецию гипофизом гонадотропных гормонов – фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Согласованность работы центрального отдела этой системы необходима для реализации репродуктивной функции [4]. Очевидно, что нарушение секреции гонадотропных гормонов вследствие приступов ведет к дисфункции механизма обратной связи между половыми гормонами и ЛГ и ФСГ, что, в свою очередь, объясняет высокую распространенность сексуальных расстройств и бесплодия у больных эпилепсией [3].

Цель исследования. Оценить эффективность терапии у женщин при эпилепсии.

Материалы и методы исследования. Среди 80 женщин репродуктивного возраста, нами были выявлены 34 пациентки с нарушениями в репродуктивной сфере и учащением приступов, связанным с менструальным циклом. Возраст дебюта заболевания у данной группы больных варьировал от двух до 45 лет, длительность активной эпилепсии – от трех до 42 лет. Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и (или) ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от одного года до пяти лет (в среднем три года) был отслежен у 28 из 34 больных. Всем пациенткам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП).

Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение — при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная. Нарушения репродуктивных функций оценивались на основании анамнеза, клинического осмотра, данных лабораторных исследований, а также дневников, где пациентки отмечали дни менструации.

С целью уточнения клинических, биохимических, нейрофизиологических аспектов эпилепсии нами обследовано 100 женщин с её различными формами. Группу сравнения составили 20 женщин с симптоматической эпилепсией, не имевшей циклическое течение. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин, не страдающих эпилепсией. Всем обследованным больным было проведено клиничко-неврологическое обследование, включавшее изучение когнитивной сферы, нейрофизиологические исследования (ЭЭГ), а также лабораторные исследования уровня женских половых гормонов в течении одного цикла в фолликулярную и лютеиновую фазы. В современной литературе имеется огромное число публикаций посвященной проблеме ЭЭГ при

эпилепсии, однако, работы, посвященные изучению ЭЭГ у женщин с эпилепсией, являются единичными, в связи с чем, нами проведен сравнительный анализ данных ЭЭГ исследований женщин с эпилепсией в различные фазы менструального цикла. Изучение эпилептической активности головного мозга во второй фазе менструального цикла продиктовано тем, что эта фаза цикла сопровождается первичной прогестероновой (прогестиновой) недостаточностью, что в свою очередь вызывает снижение противосудорожного эффекта прогестерона.

По результатам исследования выяснилось, что ЭЭГ показатели у больных с эпилепсией имеют отличия от таковых у больных женщин с симптоматической эпилепсией. Так проведенный анализ показал различия в типах ЭЭГ. Так, если у больных с КЭ мы чаще встречали I и II типы ЭЭГ, то у больных с симптоматической эпилепсией мы чаще констатировали II и V типы. Это распределение изменялось в зависимости от фазы менструального цикла. Наибольшие изменения во вторую фазу менструального цикла нами отмечены в группе больных с КЭ. В частности, представленность больных с I типом ЭЭГ снизилась с 35% до 3%, а представленность IV и V типа возросла с 15 до 33 и с 1,6 до 30%, что свидетельствует о возрастании эпилептической активности головного мозга. Что возможно объясняет учащение приступов генерализованного характера у пациенток с КЭ во вторую фазу менструального цикла. Наибольшие изменения нами отмечены во вторую фазу менструального цикла в группе больных с КЭ. В частности, представленность больных с I типом ЭЭГ снизилась с 35% до 3%, а представленность IV и V типа возросла с 15 до 33% и с 1,6 до 30%, что свидетельствует о возрастании эпилептической активности головного мозга. Что, возможно, объясняет учащение приступов генерализованного характера у пациенток с КЭ во вторую фазу менструального цикла. Для уточнения количественных характеристик ЭЭГ у больных с КЭ нами далее проведено изучение индекса пароксизмальной активности, а также индекс основного ритма мозга - альфа ритма в различные фазы менструального цикла. Количественный анализ этих нейрофизиологических показателей нами

произведен в трех различных функциональных состояниях: покое, умственной нагрузке и гипервентиляции в течении 1,5-2 минут. Проведенный анализ индекса пароксизмальности мозга у больных I и II групп выявил характерные отличия как показателей среди больных обеих групп, так и в разные фазы менструального цикла. Индекс пароксизмальности имеет тенденцию к колебаниям, зависящим как от функционального состояния головного мозга, так и фазы менструального цикла. Индекс пароксизмальности у больных II группы исходно был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных I группы. Как показал анализ индекса пароксизмальности, при различных состояниях мозга он был различным и зависел от фазы менструального цикла. Наибольшие колебания отмечены нами при гипервентиляции в I группе больных. При значениях $7,8 \pm 0,4$ в лютеиновую фазу, в фолликулярную фазу он увеличивался до $12,3 \pm 0,8$. Несколько меньшие колебания отмечались во II группе, при значениях $12,8 \pm 0,7$ в лютеиновую фазу, в фолликулярную фазу он достигал цифры $14,7 \pm 0,9$. В сравнении с I группой динамика этого показателя была несколько ниже. Это подтверждает значение гиперэстрогемии в развитии эпилептической активности мозга. Важно отметить, что при всех состояниях мозга, динамика индекса пароксизмальности мозга у больных I первой группы в фолликулярную фазу, была выше, чем у больных II группы. Необходимо отметить, что полученные результаты свидетельствует о наличии у женщин с катамениальной эпилепсией признаков врожденной каналопатии, что требует в большинстве случаев пересмотра тактики лечения, а в частности замене АЭП на современный, с лучшими фармакокинетическими показателями. Наш выбор пал на АЭП группы топираматов. Это продиктовано рядом фактов. Во-первых, современные АЭП, каковыми являются топираматы, не только обеспечивают безопасность длительного применения, имеют большую, чем карбамазепин биологическую доступность, лучше выводятся из организма, что позволяет правильно контролировать дозу препарата в крови, не влияют на полисомальную ферментную систему печени, тем самым не влияют на метаболизм женских половых гормонов, что, как известно, влияет на течение катамениальной

эпилепсии. Нами назначен препарат Топепсил в дозировке 200 мг/сут. Как показали наши исследования, наблюдение и ведение женщин страдающих катамениальной эпилепсией, процесс требующий мультидисциплинарного подхода, так как в патогенезе её лежат нарушения гормонального баланса. Правильное и своевременное проведение некоторых видов исследований (осмотр невролога-эпилептолога, осмотр гинеколога, эндокринолога, регулярное проведение нейрофизиологических исследований, биохимических анализов, приводит к уменьшению частоты и продолжительности эпилептических приступов. При усугублении течения катамениальной эпилепсии обращение к эпилептологу, замена АЭП и включение в схему лечения препаратов заместительной гормональной терапии приводит к улучшению качества жизни пациентов, а в ряде случаев позволяет достичь состояния клинической ремиссии в течении заболевания.

Результаты исследования. Начало приступов до менархе отмечалось у 25% пациенток, наиболее часто эпилепсия дебютировала в возрасте 13–20 лет – у 37,5% больных. На третьем и четвертом десятилетии жизни припадки начинались у 25% и 10,9% лиц соответственно. Лишь у одной больной (1,6%) начало приступов отмечалось после 40 лет. Длительность активной эпилепсии составляла менее пяти лет у 10,9% пациенток, шестидесяти лет — у 26,6%, 11–15 лет — у 21,9%, 16–20 лет — у 20,3%, 21 год и более — у 20,3%. У большинства больных приступы персистировали в течение длительного времени, что послужило причиной назначения АЭП в 83,6% случаев, при этом в 41,2% они использовались в недостаточных дозах и (или) нерациональных комбинациях.

Выводы. Взаимовлияние эпилепсии и репродуктивной системы у женщин детородного возраста, больных эпилепсией, в нашем исследовании было выявлено в 14,3% случаев (34 пациентки из 120). Основными паттернами вышеуказанного взаимовлияния являются КЭ и нарушения менструального цикла. После коррекции лечения нормализация менструального цикла была констатирована у 48% пациенток. Ремиссия среди больных данной группы

отмечалась в 57,1% случаев, улучшение — в 14,3%, отсутствие эффекта — в 28,6%.

Литература.

1. Sato Y, Kondo I, Ishida S, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. // *Neurology*. 2001; 57:445-9. doi: 10.1212/WNL.57.3.445
2. Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs*. 2007; 67:1265-89. doi: 10.2165/00003495-200767090-00003
3. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia*. 2006; 47:510-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00460.
4. Ketter TA, Wang PW, Becker OV, et al. The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2003; 15:95-108. doi: 10.3109/10401230309085675
5. Muratov Fakhmitdin Khayritdinovich, Yusupova Dilnoza Yusupjon kizi. Review of the literature on the potential effect of antiepileptic drugs on the bone system. // *Journal of neurology and neurosurgical research*, 2023, Volume 4, Issue 2. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7826111>.
6. Муратов Ф.Х., Юсупова Д.Ю. Фертил ёшидаги аёлларда антиэпилептик терапиянинг суяк тўқимасининг минерал зичлигига таъсирининг молекуляр механизмлари. Ўзбекистон врачлар ассоциацияси. Том 1. ISSN 2010-7773. 2023.