

# Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста

А.С. Котов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ, Москва)

Обследовано 447 женщин с эпилепсией в возрасте 18–55 лет, выявлено 64 больных с нарушениями репродуктивной функции и (или) катамениальной эпилепсией (КЭ). Методы исследования включали клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и (или) ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Всем пациенткам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). КЭ диагностирована у 30 больных: перименструальная форма КЭ отмечалась у 24 из них, лютеиновая — у пяти, овуляторная — у одной. У двух пациенток диагностирована идиопатическая генерализованная эпилепсия, у 20 — фокальная височная, у шести — лобная, у двух — нелокализованная. Высокая частота приступов коррелировала с неэффективностью лечения ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Нарушения менструального цикла отмечались у 25 пациенток: дисменорея — у 21, аменорея — у четырех. Нарушения цикла ассоциировались с избыточным весом в 44% случаев, овариальными кистами или синдромом поликистозных яичников — в 20%. 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%. Показаны определенные корреляции эффективности антиэпилептической терапии с восстановлением менструального цикла.

**Ключевые слова:** эпилепсия, женщины, репродуктивная функция

Взаимосвязь между эпилепсией и гормональными расстройствами в течение многих лет иллюстрировалась исключительно одним феноменом, имеющим, впрочем, определенное диагностическое значение — повышением концентрации пролактина в крови после генерализованных судорожных приступов. Однако в дальнейшем взаимодействие 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 — фолликулостимулирующего 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].

## Характеристика больных и методы исследования

Среди 447 женщин 18–55 лет, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу, нами были выявлены 64 пациентки с нарушениями в репродуктивной сфере и (или) 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 56 из 64 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.

## Результаты и обсуждение

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, шести-десяти лет — у 26,6%, 11–15 лет — у 21,9%, 16–20 лет — у 20,3%, 21 год и более — у 20,3%.

Таким образом, 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.

Частота приступов на момент обследования варьировала от единичных за весь период заболевания (12,7% пациенток), до ежедневных (9,5%). У большинства обследованных частота приступов составляла от одного до десяти в месяц (55,6%), несколько приступов в год регистрировалось у 22,2% больных.

Изолированные генерализованные судорожные приступы (ГСП) констатировались у 27% пациенток, изолированные фокальные (ФП) — у 14,3%. В большинстве случаев (58,7%) отмечалось сочетание ФП и ГСП.

После проведения ЭЭГ отсутствие патологических изменений определялось у 31,1% пациенток, очаговые или диффузные неэпилептиформные изменения — у 14,8%, региональная эпилептиформная активность — у 27,9%, диффузная — у 26,2%.

МРТ не выявило патологических изменений у 53,6% больных, неэпилептогенные структурные аномалии мозга обнаруживались у 26,8%, эпилептогенные — у 16,1%, высокоэпилептогенные — у 3,6%.

После завершения обследования диагноз идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) был установлен восьми пациенткам, симптоматической фокальной эпилепсии (СФЭ) — 15, криптогенной (КФЭ) — 41. Основными причинами развития СФЭ были черепно-мозговые травмы — у четырех больных и ранние органические поражения ЦНС — у трех, реже эпилепсия была следствием цереброваскулярных, аутоиммунных заболеваний и постгипоксической энцефалопатии — у двух, а также менингоэнцефалита и аномалий развития головного мозга — у одной больной.

В связи с недостаточной информативностью доступных в настоящее время методов инструментального исследования, а также отсутствием стопроцентной корреляции между региональной эпилептиформной активностью на скальпной ЭЭГ и очагом эпилепсии, диагноз конкретного эпилептического синдрома в нашем исследовании базировался, в первую очередь, на клинических проявлениях приступов.

Так, диагноз фокальной височной эпилепсии (ВЭ) был установлен пациенткам с наличием одного или нескольких видов характерных для ВЭ приступов: изолированных аур, диалептических, аутомоторных и вторично генерализованных судорожных приступов, — а также с результатами инструментального исследования, соответствующих или не противоречащих диагнозу ВЭ.

Лобная эпилепсия (ЛЭ) была диагностирована у больных с фокальными клоническими моторными, асимметричными тоническими, гиперкинетическими, лобными оперкулярными, лобными абсансами, вторично генерализованными судорожными приступами.

В случаях, когда данные ЭЭГ и нейровизуализации противоречили друг другу и (или) клинической картине приступов, пациенткам был установлен диагноз фокальной эпилепсии с неустановленным диагнозом эпилептического очага (нелокализованная фокальная эпилепсия, НЛЭ).

Появление или учащение приступов, связанное с менструальным циклом, получило название катамениальной эпилепсии (КЭ). Критерием диагностики КЭ является дву-

кратное увеличение ежедневной частоты приступов, происходящее обычно в перименструальный период, во время овуляции или лютеиновой фазы. Двукратное увеличение частоты приступов как критерий отличия катамениальной и некатамениальной эпилепсии было предложено на основании изучения дневников приступов у большого числа страдающих эпилепсией женщин. Было установлено, что учащение приступов в 1,6–1,8 раза в перименструальном периоде, во время овуляции или в течение лютеиновой фазы по сравнению с другими фазами менструального цикла, служит достоверным признаком, отличающим женщин с гормонально-зависимой эпилепсией от пациенток без таковой [8].

Учащение приступов во время овуляции происходит вследствие увеличения соотношения «эстрадиол–прогестерон» [9]. По данным T. Backström (1976 г.), впервые изучившего взаимосвязь между уровнем половых гормонов и частотой приступов, учащение генерализованных приступов имело положительную корреляционную связь с увеличением соотношения эстрадиол–прогестерон, и отрицательную — с концентрацией прогестерона. Иными словами, чем выше концентрация прогестерона, тем реже приступы, и наоборот [1]. Учащение приступов в перименструальном периоде — основной клинический паттерн КЭ — связано со снижением концентрации прогестерона [5, 10, 12]. Овуляция, характеризующаяся максимальным уровнем индекса эстрадиол–прогестерон, также является учащением приступов. Третьим паттерном КЭ является экзацербация приступов во время лютеиновой фазы, связанная с неадекватной секрецией ФСГ и снижением концентрации прогестерона [9].

В нашем исследовании диагноз КЭ, базирующийся на вышеуказанных критериях, был установлен 30 пациенткам. В подавляющем большинстве случаев — 24 из 30 (80%) — учащение приступов отмечалось в перименструальный период, у пяти (16,7%) пациенток экзацербация приступов наступала во время лютеиновой фазы и у одной (3,3%) — во время овуляции. Можно предположить, что истинная частота овуляторного и лютеинового паттернов КЭ в действительности выше, однако однозначное отнесение приступов к данным фазам цикла вызывает куда большие сложности, чем очевидная взаимосвязь приступов и менструаций.

У двух пациенток данной группы была диагностирована ИГЭ ювенильного возраста, реализующаяся изолированными ГСП. Назначение монотерапии АЭП первой очереди выбора (вальпроат, топирамат) позволило добиться полной ремиссии в обоих случаях.

Из 28 больных с СФЭ и КФЭ диагноз ВЭ был поставлен у 20 (71,4%), ЛЭ — у шести (21,4%), НЛЭ — у двух (7,2%). Эффективность лечения больных с фокальными эпилепсиями была существенно ниже, чем с ИГЭ. Так, среди 26 пациенток с отслеженным катамнезом ремиссия была достигнута только у пяти (19,2%), улучшение констатировалось у 13 (50%), отсутствие эффекта от лечения — у восьми (30,8%). Высокая частота приступов до назначения (коррекции) терапии ассоциировалась с неэффективностью лечения ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Нарушения менструального цикла в нашем исследовании были выявлены у 25 пациенток, у четырех (16%) констатировалась аменорея, у 21 (84%) — дисменорея. Подобные

расстройства, обусловленные нарушением секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, многократно описывались у женщин с эпилепсией в структуре целого ряда синдромов. Снижение способности гипоталамуса секретировать ГРГ, а гипофиза — ФСГ и ЛГ ведет к гонадотропному гипогонадизму — нарушению сексуальной функции вследствие недостаточного стимулирования половых желез гонадотропными гормонами.

Данный синдром (или его признаки) многократно описан как у мужчин, так и у женщин с эпилепсией [8, 9, 11]. По данным А. Herzog (2002 г.), гипогонадотропный гипогонадизм в виде снижения секреции гонадотропных гормонов и нарушения менструального цикла и (или) бесплодия констатировался у 12% женщин с височной эпилепсией по сравнению с 1,5% в общей популяции [8]. Кроме того, примером нарушения обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе служит синдром поликистозных яичников (СПКЯ), проявляющийся гиперандрогемией и ановуляторными циклами. Распространенность СПКЯ у женщин с височной эпилепсией составляет 10–25% по сравнению с 4–6% в общей популяции [8]. Одной из возможных причин развития данного синдрома являются центральные нарушения вследствие отклонений в нормальной стимуляции яичников ЛГ и ФСГ. Гормональный дисбаланс ведет к формированию из незрелых фолликулов кист, секретирующих тестостерон.

Среди женщин с нарушениями менструального цикла ВЭ была диагностирована в 40% случаев, ЛЭ — в 4%, НЛЭ — в 32%, ИГЭ — в 24%.

Нарушения менструального цикла среди обследованных лиц ассоциировались с избыточным весом в 44% случаев, с овариальными кистами и (или) СПКЯ — в 20%, однако взаимосвязи ожирения или СПКЯ с различными формами эпилепсии выявлено не было. Несмотря на то, что развитие СПКЯ связывают с приемом вальпроатов (ВПА), нет достоверных данных о том, вызывают ли ВПА развитие данного синдрома, усугубляют или имитируют его за счет повышения уровня андрогенов.

Последний эффект ВПА описан как у женщин, так и у мужчин и связан, очевидно, с ингибированием ароматазы — фермента, участвующего в превращении тестостерона в эстрогены [6]. При обследовании 93 женщин, длительное время страдающих фокальной эпилепсией, СПКЯ (гиперандрогемия и олигоменорея или аменорея) был диагностирован в 10,6% случаев. Частота развития СПКЯ достоверно не различалась у пациенток, принимавших карбамазепин ( $n = 20$ ; 10%), ВПА ( $n = 18$ ; 11,1%) и не получавших АЭП ( $n = 19$ ; 10,5%) [2]. В нашем исследовании семь (28%)

пациенток связывали нарушение менструального цикла с началом приема ВПА, три (12%) — карбамазепина. Тем не менее, прием ВПА не продемонстрировал достоверной связи ( $p > 0,05$ ) ни с возникновением ожирения, ни с формированием овариальных кист (СПКЯ).

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%. Исход лечения зависел от формы эпилепсии, ИГЭ ассоциировалась с более частым достижением ремиссии, чем КФЭ/СФЭ ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Эффективность терапии АЭП в целом хорошо коррелировала с нормализацией менструального цикла ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ), притом что прием ВПА, по нашим наблюдениям, не приводил к позитивным изменениям цикла ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ).

Дебют приступов во время беременности констатировался у 11 пациенток из 64 (17,2%), кроме того, у одной (1,6%) больной начало приступов совпало с менархе, а у одной (1,6%) припадки начались во время родов. Очевидно, что помимо гормональных изменений, в данной группе больных дополнительными провокаторами приступов могли быть такие факторы, как эмоциональный стресс, нарушение привычного образа жизни, метаболические изменения и прием сопутствующих препаратов.

Таким образом, взаимовлияние эпилепсии и репродуктивной системы у женщин детородного возраста, больных эпилепсией, в нашем исследовании было выявлено в 14,3% случаев (64 пациентки из 447). Основными паттернами вышеуказанного взаимовлияния являются КЭ и нарушения менструального цикла. Эффективность лечения у пациенток с КЭ зависит от формы эпилепсии и частоты приступов. При недостаточной эффективности АЭП улучшения у данной группы больных можно ожидать после менопаузы. Так, по данным С. Harden et al. (1999 г.), в постменопаузе, когда уровни как эстрадиола, так и прогестерона становятся стабильными и очень низкими, большинство женщин с КЭ отмечают снижение частоты приступов [7].

Нарушения менструального цикла у женщин с эпилепсией часто ассоциируются с избыточным весом, структурными аномалиями яичников и могут быть обусловлены началом приема АЭП. Достижение ремиссии способствует нормализации цикла. Учитывая неэффективность ВПА у женщин с эпилепсией, страдающих нарушениями менструального цикла, предпочтение, очевидно, должно отдаваться АЭП нового поколения, не влияющих на ферментативную активность печени и гормональную функцию.

## Список литературы

1. *Backström T.* Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol. Scand.* 1976; 54: 321–347.
2. *Bauer J., Jarre A., Klingmuller M. et al.* Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: A study in 93 women. *Epilepsy Res.* 2000; 41(2): 163–167.
3. *Bilo L., Meo R., Valentino R. et al.* Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(7): 2950–2956.
4. *Fawley J.A., Pouliot W.A., Dudek F.E.* Epilepsy and reproductive disorders: The role of the gonadotropin-releasing hormone network. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 477–482.
5. *Frye C.A., Bayon L.E.* Seizure activity is increased in endocrine states characterized by decline in endogenous levels of the neurosteroid 3 alpha, 5 alpha THP. *Neuroendocrinology* 1998; 68: 272–280.
6. *Harden C.L.* Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in epilepsy: Evidence for neurogonadal disease. *Epilepsy Curr.* 2005; 5: 142–146.
7. *Harden C.L., Pulver M.C., Ravdin L. et al.* The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1402–1407.
8. *Herzog A.G.* Altered reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: Implications for reproductive function and seizures. *Ann Neurol.* 2002; 51: 539–542.
9. *Hsu F.C., Smith S.S.* Progesterone withdrawal reduces paired-pulse inhibition in rat hippocampus: Dependence on GABA(A) receptor alpha4 subunit upregulation. *J. Neurophysiol.* 2003; 89: 186–198.
10. *Murialdo G., Galimberti C.A., Fonzi S. et al.* Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995; 36: 360–365.
11. *Reddy D.S., Kim H.Y., Rogawski M.A.* Neurosteroid withdrawal model of perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 328–336.

## Epilepsy in women of reproductive age

A.S. Kotov

*Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI, Moscow)*

**Key words:** epilepsy, women, reproductive function

Four hundred forty seven women with epilepsy aged 18–55 years were examined, and catamenial epilepsy (CE) and/or reproductive dysfunction was diagnosed in 64 cases. Methods of investigation included clinical and neurological examination, routine EEG and/or video-EEG-monitoring, brain MRI, and laboratory tests. In the examined patients, antiepileptic drugs (AED) were prescribed for the first time or current therapy was corrected. CE was diagnosed in 30 cases: a perimenstrual form of CE was revealed in 24 cases, a luteal phase form in 5, and an ovulation form in one. Idiopathic generalized epilepsy (IGE) was diagnosed in 2 cases, temporal lobe epilep-

sy in 20, frontal epilepsy in 6, and non-localized focal epilepsy in 2. High frequency of seizures correlated with inefficacy of treatment ( $r = 0.3$ ;  $p < 0.05$ ). Menstrual cycle (MC) dysfunction was diagnosed in 25 cases: dysmenorrhea in 21 and amenorrhea in 4. MC dysfunction was associated with excess weight in 44% of cases, and with ovarian cysts or polycystic ovary syndrome in 20%. After correction of the treatment, normalization of MC was achieved in 48% of cases. In this group, remission was observed in 57.1% of cases, improvement in 14.3%, and the lack of effect in 28.6%. Some correlations of the AED efficiency with positive dynamics of MC were shown.

**Контактный адрес:** Котов Алексей Сергеевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Москва 129110, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10. Тел.: +7(495) 681-56-10, +7 (926) 284-81-15; e-mail: alex-013@yandex.ru