

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2011 Том 3 №3



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВОЗРАСТА ДЕБЮТА ЖЕНСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Одинцова Г.В.¹, Королева Н.Ю.¹, Чугунова А.А.¹, Сайкова Л.А.²

¹ Учреждение Российской академии наук Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург)

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздравсоцразвития России

Резюме: исследован возраст дебюта эпилепсии в группе из 155 женщин репродуктивного возраста и влияние возраста дебюта на тяжесть эпилепсии и возникновение нарушений репродуктивного здоровья. Выявлено превалирование дебюта эпилепсии в пубертатный возраст с максимальной частотой в периоды становления менархе и овуляторных циклов с 12 до 16 лет. Доказано отсутствие влияния дебюта эпилепсии в пубертатный период в дальнейшем на частоту приступов и на возникновение нарушений репродуктивного здоровья на фоне эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, возраст дебюта, частота приступов, нарушения репродуктивного здоровья

Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста является важной междисциплинарной проблемой. Это обусловлено, с одной стороны, особенностями эпилепсии: ее распространенностью, трудностями диагностики и лечения, проблемами стигматизации пациентов, междисциплинарностью побочных явлений. С другой стороны, репродуктивное здоровье из-за снижения демографических показателей вышло за рамки чисто медицинской проблемы во всем мире.

Эпилепсия представляет собой одно из самых частых неврологических заболеваний [2,3,5]. По данным ВОЗ 2,4 миллиона новых случаев заболевания эпилепсией происходит каждый год во всем мире. Популяционные исследования сообщают, что распространенность эпилепсии у обоих полов составляет 44 случая на 100000. Заболеваемость у женщин меньше чем у мужчин: 41 случай на 100000 и 49 случаев на 100000, соответственно [1,5,12,13]. От 25% до 40% больных эпилепсией являются женщинами детородного возраста [6]. Эпилепсия - одно из наиболее стигматизирующих заболеваний с негативным влиянием на все стороны жизни больного: образование, трудоустройство, социальную активность, семейный статус, особенно у женщин [7].

Актуальность специфических женских проблем

эпилепсии неуклонно растет в последние годы. С одной стороны, при эпилепсии воздействие на половые гормоны оказывают приступы и антиэпилептические препараты. С другой стороны, половые гормоны участвуют в процессах эпилептогенеза. Большое внимание исследователей уделяется вопросам течения эпилепсии у женщин, связанным с влиянием эпилепсии и антиэпилептической терапии на гормональный статус и репродуктивные функции [4,8,9,10], а также влияния анатомо-физиологических особенностей в различные периоды жизни женщин на дебют и течение заболевания. Дебют эпилепсии наблюдается преимущественно в детском возрасте (около 75% всех случаев) [11]. Выделяют два пика заболеваемости: раннее детство и пубертатный период. По критерию неблагоприятного прогноза заболевания возраст от 12 до 16 лет следует сразу после возраста дебюта эпилепсии до 3-х лет (Brodie M. J, Steven Schache, 2001; Карлов В.А Петрухин А.С., 2002). В связи с этим важно выяснить возрастной период максимальной частоты дебюта женской эпилепсии и влияние возраста начала на тяжесть заболевания и возникновение нарушений репродуктивного здоровья. Изучение факторов, влияющих на репродуктивное здоровье, необходимо для улучшения ранней диагностики нарушений и их профилактики.

Цель исследования

Изучение возрастных аспектов дебюта женской эпилепсии с акцентом на исследование влияния дебюта эпилепсии в пубертатный период на частоту приступов (ЧП).

Материал и методы

Настоящее исследование является частью проспективного наблюдательного неконтролируемого одноцентрового исследования по изучению побочных эффектов антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье женщин при эпилепсии. Исследование проведено на базе неврологического кабинета клиники Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (зав. каб. Королева Н.Ю.). Проведение исследования одобрено этическим комитетом

института. В исследование включено 155 женщин репродуктивного возраста от 16 до 45 лет включительно. Критериями включения являлся верифицированный диагноз эпилепсии в соответствии с классификацией Международной противозепилептической лиги (ILAE, 1989), основанный на совокупности клинических, электроэнцефалографических и нейрорадиологических данных. Критерием возрастного отбора явилось исключение естественных периодов становления (до 16 лет) и угасания (после 45 лет) функций репродуктивной системы у женщин с целью снижения риска недостоверной диагностики причин возникновения репродуктивной патологии.

Анамнестическим методом выяснен возраст дебюта эпилепсии. По возрасту дебюта эпилепсии и в соответствии с классификацией возрастных периодов ВОЗ (1977 г.) пациентки разделены на 3 группы: 1 группа - дебют в допубертатный период (1-9 лет), 2 группа - дебют в пубертатный период (10-18 лет), 3 группа - дебют в постпубертатный период (старше 19 лет).

В 1-й группе пациенток с дебютом в пубертатный период выяснены возрастные периоды максимальной частоты дебюта эпилепсии в соответствии с уточненной классификацией пубертатного периода девочек: подгруппа А: 10-11 лет (предпубертатный подпериод), подгруппа Б: 12-14 лет (начало менархе), подгруппа С: 15-16 лет (становление устойчивого овуляторного цикла), подгруппа Д: 16-18 лет (подпериод социального созревания).

Частота приступов определялась по дневникам пациента за последние 6 месяцев и оценивалась по Шкале частоты приступов «Seizure frequency scores» (SFS): 1 - отсутствие, 2 - спорадические (один приступ в месяц или реже), 3 - частые (четыре приступа в месяц или реже) и 4 - очень частые (от одного приступа в неделю до одного и более приступов в день) [14].

Полученные в процессе исследования клинические данные обрабатывались с использованием программной системы Statistica 5.5. (StatSoft, Inc, США). Сравнение количественных параметров в группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA.

Результаты и обсуждение

С репродуктивных позиций выделяют следующие периоды жизни женщины, имеющие свои анатомо-физиологические особенности:

1. детство;
2. период полового созревания;
3. период половой зрелости;
4. переходный (климактерический) период;
5. постклимактерический период (пожилой возраст, старость).

В исследование включены пациентки второго и третьего возрастных периодов, охватывающих ре-

продуктивный период. Возрастной критерий отбора введен для повышения достоверности диагностики побочных эффектов антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье. Возраст от 16 до 45 лет рассматривается гинекологами как период устойчивого менструального цикла. Нарушения менструального цикла в этот период расцениваются как патологические. К 16 годам у девочек с нормальным половым развитием формируется устойчивый овуляторный цикл. К этому возрасту выявляются задержки полового развития (отсутствие менструации после 15 лет). Период после 45 лет по классификации периодов менопаузы относится к пременопаузальному. В этот возрастной период возрастает частота нарушений менструального цикла, развивающихся в процессе угасания функций репродуктивной системы на фоне общей возрастной инволюции организма.

Количественное и процентное распределение по группам возраста дебюта эпилепсии представлено следующим образом: 1 группа - 92 человека (59%), 2 группа - 23 человека (15%), 3 группа - 40 человек (26%). Средний возраст в годах по группам составил: 1 группа - 25 лет, 2 группа - 24 года, 3 группа - 28 лет.

Длительность заболевания эпилепсией составила 19, 11 и 5 лет, соответственно. Генерализованные формы эпилепсии составили 35%, фокальные - 65% в общей выборке и достоверно не различались по группам.

Средний возраст дебюта эпилепсии составил в группах 6 лет, 14 лет и 24 года, соответственно. Выявлено статистически достоверное количественное преобладание пациенток 2-й группы с дебютом эпилепсии в пубертатном возрасте с 10 до 18 лет ($p < 0,001$). Это обусловлено тем, что период полового созревания является одним из наиболее сложных периодов для женского организма. Физиологическая нестабильность пубертата и циклические гормональные колебания часто приводят к срыву защитных антиэпилептических механизмов и дебюту заболевания. Этот возраст сопровождается интенсивной гормональной перестройкой с увеличением уровня эстрогенов, обладающих выраженной проконвульсивной активностью.

В этот период помимо созревания репродуктивной системы заканчивается физическое развитие женского организма, формируется телосложение, распределение жировой и мышечной ткани по женскому типу. Физиологический период полового созревания длится приблизительно десять лет, начинается в возрасте около 9-10 лет. Заканчивается половое созревание и завершается формирование женского организма полностью примерно к 17-18 годам.

Начало пубертата связано с высокой пульсативной выработкой гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в гипоталамусе, который стимулирует выработку лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в гипофизе. В норме менархе наступает в возрасте 12-14 лет. В этот период

устанавливается стабильный – цирхоральный (часовой) ритм секреции ГнРГ. В ответ на ритмическое выделение рилизинг-гормона увеличивается выделение ЛГ и ФСГ. Этот процесс проходит с последовательным включением звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Различают фазы полового созревания: препубертатную (от 10 до 12 лет) с ациклическим выбросом гонадотропинов в гипоталамусе, который стимулирует выработку лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в гипофизе; первую фазу пубертатного периода (от 12 до 14 лет) с формированием ритма выделений гонадотропинов и усилением синтеза эстрадиола в яичниках; вторую фазу пубертатного периода (от 15 до 16 лет) с количественным увеличением выброса и формированием циклического ритма выделений гонадотропинов, формированием механизма положительной обратной биологической связи: при достижении определенного уровня эстрадиола в крови происходит овуляторный выброс ЛГ и ФСГ и наступает овуляция.

Фаза социального полового созревания характеризуется окончанием перестройки гипоталамических структур, регулирующих функцию репродуктивной системы и установлением постоянного ритма секреции гормонов [14]. Функциональную неоднородность фаз наглядно подтвердили данные, полученные на втором этапе исследования. Возрастное распределение дебюта эпилепсии по подгруппам пубертатного возраста выглядит следующим образом: подгруппа А - 18 человек (20%), подгруппа Б - 35 человек (38%), подгруппа С - 24 человека (26%), подгруппа Д - 15 человек (16%). Дебют в возрасте 12-14 лет отмечается достоверно чаще, чем в возрасте 10-11 лет ($p < 0,01$) и в период 15-16 лет ($p < 0,05$). Достоверно преобладание начала эпилепсии в объединенном возрастном диапазоне 12-16 лет, в период начала менархе и становлении овуляторных циклов ($p < 0,001$).

Половые гормоны не только детерминируют дебют эпилепсии, но и определяют особенности женской эпилепсии. Менструальная или катамениальная эпилепсия характеризуется тесной связью приступов с определенными фазами менструального цикла. Изменение концентраций половых гормонов в различные стадии цикла отражается на течении заболевания. По данным популяционных исследований ка-

тамениальная эпилепсия наблюдается в 10-72% случаев. По нашим данным катамениальность отмечалась у 32% обследованных. Статистически значимые различия при изучении явления катамениальности по группам не получено. Доминирование катамениальных форм у пациенток с дебютом эпилепсии в пубертатный период (43%) обусловлено возникновением паттерна катамениальности при начале менархе.

Непосредственная связь дебюта эпилепсии с началом менархе выявлена у 13% в общей когорте обследованных. Среди пациенток 2-й группы дебют эпилепсии при начале менархе выявлен у 22%. Таким образом, связь дебюта эпилепсии в пубертатный период, обусловленная изменениями гормонального фона, выявлена у пятой части пациенток в этой группе.

Влияние возраста дебюта эпилепсии на тяжесть заболевания исследована с помощью статистических методов. При изучении тяжести эпилепсии не выявлено статистически достоверного преобладания частых приступов в группе дебюта эпилепсии в пубертатном периоде. Приступы отсутствовали у 33% больных 2-й группы с дебютом эпилепсии в пубертатный период и у 17% пациентов 1-й и 3-й групп. В 1-й группе отмечено преобладание пациенток с очень частыми приступами (48%) по сравнению с 24% во 2-й группе и 30% в 3-й группе, что согласуется с утверждением о тяжести эпилепсий в раннем детском возрасте.

Исследование зависимости частоты приступов от возраста дебюта эпилепсии статистически достоверных различий в различных возрастных группах не выявило. Во второй группе отмечалось статистически недостоверное количественное преобладание пациенток с очень частыми приступами, что согласуется с утверждением о тяжести эпилепсий раннего детского возраста.

Заключение

При женской эпилепсии более чем в половине случаев возраст дебюта эпилепсии приходится на пубертатный период 10-18 лет. В подгруппах пубертатного возраста дебют чаще происходит в возрасте 12-16 лет, в периоды начала менархе и становления овуляторных циклов. Достоверной связи возраста дебюта эпилепсии с частотой приступов у женщин не выявлено. Дебют эпилепсии в пубертатном возрасте также не влияет на частоту приступов в будущем.

Литература:

1. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Крикова Е.В., Чуканова А.С., Бурд С.Г. Репродуктивные нарушения у мужчин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 1: 30-36
2. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 4: 12-22
3. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия. – Санкт-Петербург, 2004, - 301с.
4. Диагностика, лечение, социальные аспекты эпилепсии. Материалы сателлитного симпозиума 7-го европейского конгресса по эпилепсии/ под ред. Гусева Е.И., Гехт А.Б. СПб, 2006. - 241с.
5. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2009г. Здоровье и системы здравоохранения. ВОЗ. 2009. - 205с
6. Власов П.Н., Серова О.Ф., Меньшикова Н.С. Особенности функции яичников у больных эпилепсией. Российский вестник акушера-гинеколога, 2007.-N 4.- 40-44 с.

7. Незнанов Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А. Эпилепсия. Качество жизни, лечение. СПб., 2005.-293с
8. Адамян Л.В., Кунькина Ю.Б., Жидкова И.А., Казначеева Т.В. Молекулярные механизмы влияния эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивную систему женщины (обзор литературы). Проблемы репродукции, №2,2009.- 13-17 с.
9. Железнова Е.В. Нейроэндокринный аспект эпилепсии у женщин в работах последних двух десятилетий. //Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005.- т.105.- №2.- С.59-64.
10. Железнова Е.В., Соколова Л.В., Земляная А.А. О взаимосвязи эпилепсии и репродуктивной дисфункции у женщин. //Современные проблемы психиатрической эндокринологии. М., 2004. – С.196.
11. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1997. № 7. С. 25–31.
12. Leonardi M, Ustun B. The global burden of epilepsy. *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl. 6):21–25.
13. Kotsopoulos IA et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 2002, 43:1402–1409.
14. Galimberti C., Magri F et al. Changes in sex steroid levels in women with epilepsy on treatment: Relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl):28–32.

EPIDEMIOLOGY OF ONSET AGE OF FEMALE EPILEPSY

Odintsova G.V.¹, Koroleva N.Y.¹, Chugunova A.A.¹, Saykova L.A.²

¹ *Institute of Human Brain n.a. N.P. Bekhtereva of RAS (St. Petersburg)*

² *Federal Budget State Institution of Higher Professional Education "Northwestern State Medical University n.a. I.I. Mechnikov" of Ministry of healthcare and social development of Russia (St. Petersburg).*

Abstract: we are study the onset age of epilepsy in a cohort of 155 women of reproductive age and the effect of onset age on the severity of epilepsy and the occurrence of reproductive disorders. The prevalence of epilepsy debut in adolescence with maximum rate in menarche and ovulatory cycles from 12 to 16 years old was identified. We are demonstrated that debut of epilepsy in adolescence hasn't influence in the future on the frequency of attacks and the occurrence of reproductive disorders in epileptic patient.

Keywords: epilepsy, onset age, frequency of attacks, reproductive disorders