ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИЙ

THE PECULIARITIES OF THE FUNCTIONAL STATE OF ENDOCRINAL SYSTEM IN PATIENTS WITH DIFFERENT EPILEPSY TYPES

Евгения Лекомцева (Yevgeniya Lekomtseva)¹

Received: August 12, 2021

Published: August 27, 2021

¹ Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», ведущий научный сотрудник отделения функциональной нейрохирургии с группой патоморфологии, врач-невропатолог, врач-психиатр, кандидат медицинских наук по специальности «Неврология», доцент (старший научный сотрудник), Харьков, Украина (State Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine)

*Corresponding author: Yevgeniya Lekomtseva, affiliated to State Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Abstract. In the article the data about the content of estradiol, progesterone and testosterone were determined in patients with epilepsy in the period between seizures. These results show the changes of the functional state of hypophysis-gonad system in epileptics. It was shown that in women decreasing concentration of progesterone was noted

and increasing of the level of estrogens was noted too, at the background of the normal content of testosterone. These data were expressed in the 2 phase of the menstrual cycle. In men with epilepsy in the period between attacks increasing of general testosterone was marked.

Keywords: epilepsy, estrogens, progesterone, testosterone.

Вступление. Эндокринные расстройства при эпилепсии вызывают различные тяжелые нарушения социальной и семейной адаптации пациентов. Степень выраженности и характер нейроэндокринных расстройств зависят от пола и функционального состояния гипофизарно-гонадной системы [1]. Вопрос о содержании половых стероидных гормонов в сыворотке крови больных эпилепсией является принципиально важным с точки зрения патогенеза, диагностики и медикаментозной коррекции нейроэндокринных нарушений. По

данным литературы функциональное состояние гипоталамико-гипофизарно-гонадной системы при эпилепсии у женщин было неоднозначным. Большинство авторов свидетельствует о том, что практически у всех женщин с эпилепсией отмечается значительное снижение концентраций как эстрогенов (Эс), так и прогестерона (Пр) по сравнению со здоровыми [2]. При этом данные биохимические изменения больше выражены у женщин с катамениальной эпилепсией [3, 4]. В других работах [5, 6] была показана недостаточная продукция Пр в вторую фазу менструального цикла (МЦ). Согласно сообщениям других исследователей у женщин с катамениальной эпилепсией и некатамениальными эпилептическими приступами наблюдается недостаточность лютеиновой фазы с низкой концентрацией Пр и увеличением концентраций эстрогенов в фолликулярную фазу МЦ [1, 7]. Исследование авторов выявило снижение концентраций Эс и Пр в сыворотке крови в лютеальную фазу МЦ у женщин с катамениальной эпилепсией [4, 8].

Патогенетические механизмы влияния половых гормонов на судорожную активность головного мозга изучены недостаточно. Работами авторов показано, что высокое сродство половых стероидных гормонов определяется к потенциально эпилептогенным областям головного мозга: амигдале и гиппокампу, предполагается непосредственное их действие на нейрональные мембраны [9, 10]. Эстрогены возбуждают мозговые клетки этих регионов мозга, что может приводить к припадкам. Напротив, Пр может ингибировать или предотвращать развитие припадков [11].

Многочисленными экспериментальными исследованиями было показано, что специфические внутриклеточные цитозоловые рецепторы для Эс находятся в гипофизе, гипоталамусе, коре и структурах лимбической системы эмбриона человека независимо от половой принадлежности [11, 12]. Еще более широкое представительство эстрадиоловых рецепторов выявлено в подкорковые образования, локализованных преимущественно в лимбических и гипоталамических структурах [13]. Регионарное распределение и аккумуляция Эс и Пр в мозге различны. Так для Пр концентрация максимальна в среднем мозге, затем по убывающей: в гипоталамусе, церебральной коре и гиппокампе [12, 13].

Большинство публикаций, посвященных изучению нейроэндокринных расстройств у мужчин с эпилепсией посвящено изучению метаболизма тестостерона [1, 2, 3]. Нарушение обмена тестостерона у мужчин с эпилепсией обнаружили Krester D. M. et al. [14]. Авторы изучали половые функции и метаболизм андрогенов у мужчин с полиморфными эпилептическими приступами (возраст 20 - 45 лет). В ходе исследования было констатировано снижение экскреции с мочой андростерона и дегидроэпиандростерона, достоверное по сравнению с контрольной группой здоровых.

Исследования по определению содержания Эс и Пр в сыворотке крови у мужчин с эпилепсией единичны. Согласно наблюдению авторов содержание

эстрогенов в крови у мужчин с генерализованными судорожными приступами не отличается от такового у здоровых людей [2, 7]. Аналогичные результаты получили другие авторы у больных с полиморфными эпилептическими приступами [15, 16].

Цель работы – изучить особенности функционального состояния гипофизарно-гонадной системы у больных эпилепсией мужчин и женщин.

Материал и методы. Согласно поставленной цели были обследованы 145 больных эпилепсией, из них 87 мужчин (60 %) в возрасте от 16 до 55 лет и 58 женщин (40 %) в возрасте от 18 до 40 лет. Длительность заболевания на момент обследования варьировала от 2 – 3 месяцев до 10 и более лет. Всем больным определяли содержание половых стероидных гормонов в сыворотке крови - эстрадиола, прогестерона и тестостерона.

Для определения гормонов были использованы стандартные коммерческие наборы “АлкорБио” (Россия) для иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови человека. Забор крови осуществлялся натощак утром с 8 до 9 ч., полученную сыворотку хранили при температуре - 22°C для последующего одномоментного анализа.

Гормональные исследования у женщин проводили двукратно в дни наиболее характерных гормональных изменений: в середине фолликулярной фазы, что соответствовало 5 – 8 дням МЦ (соответственно I обследование) и в середине лютеиновой фазы – 21 день $\pm$ 1 - 2 дня при 25 – 28 – дневном МЦ (II обследование). Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых лиц, из них 15 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет и 15 женщин в возрасте от 20 до 35 лет, с благоприятной наследственностью и отсутствием нейроэндокринной патологии.

Результаты и обсуждение. Согласно классификации ВОЗ все больные были отнесены к следующим возрастным группам: 1-ая группа – юношеский возраст (от 16 до 21 г.); 2-ая группа – зрелый период: 1-й зрелый период (от 22 до 35 лет); 2-й зрелый период (от 36 до 49 лет); 3-й зрелый период (от 50 до 55 лет). Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту.

Пол. возрастные группы	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
16 – 21 год	16	11,03	11	7,58	27	18,62
22 – 35 лет	21	14,48	33	22,75	54	37,24
36 – 49 лет	32	22,06	14	9,65	46	31,72
50 – 55 лет	18	12,41	-	-	18	12,41

Как видно из представленной табл. 1 максимальное количество мужчин

было отмечено в третьей возрастной группе и максимальное количество женщин было отмечено во второй возрастной группе.

Большинство больных получало антиконвульсантную терапию препаратами карбамазепином (финлепсин, тегретол) в дозе 200 мг в сутки в 2-4 приема, дифенином (фенитоин) в дозе 100 мг в сутки в 2-3 приема, депакином (конвулекс) в дозе 300 мг в сутки в 1-2 приема.

Полученные результаты о содержании половых стероидных гормонов свидетельствуют о значительных изменениях функционального состояния гипофизарно-овариальной системы у женщин и гипофизарно-тестикулярной системы у мужчин с разными типами эпилептических припадков. Систематизация клинических проявлений заболевания осуществлялась на основе Международной классификации эпилепсии: больные с генерализованной эпилепсией – 62 больных (42,76%), которые составили I клиническую группу, и с локально обусловленной эпилепсией (парциальной) – 83 больных (57,24 %), которые составили II клиническую группу.

Наше исследование показало, что у мужчин с эпилепсией наблюдается повышение содержания общего тестостерона в крови и неизменное содержание эстрогенов и прогестерона. Одним из механизмов, определяющих повышение общего тестостерона в крови у мужчин, является эффект противоэпилептических препаратов на процессы метаболической трансформации гормона в печени. Длительный прием антиконвульсантов способствует тому, что гормоны быстрее метаболизируются в печени с образованием неактивных форм, что приводит к повышенному распаду свободного тестостерона и снижению его концентрации в крови.

Одним из механизмов увеличения содержания общего тестостерона в крови у мужчин с эпилепсией может быть повышение связывания данного гормона с секс-гормон-связывающим глобулином (СГСГ). Как известно, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин увеличивают синтез СГСГ и содержание СГСГ в сыворотке крови у мужчин с эпилепсией на фоне приема вышеуказанных антиконвульсантов значительно повышено. По мнению авторов [15] повышение уровня СГСГ в крови приводит к снижению свободного тестостерона и повышению общего тестостерона.

Получено, что у женщин с эпилепсией в межприступном периоде в 2 фазе цикла наблюдается снижение концентрации прогестерона, который по данным экспериментальных исследований, обладает антиконвульсогенным действием. Пониженное содержание прогестерона в 2 фазе МЦ приводит к увеличению эстроген/прогестеронового коэффициента. По всей видимости, это может быть одной из причин учащения эпилептических припадков в этом периоде у женщин. У женщин с эпилепсией наблюдается достоверное повышение концентрации эстрадиола в 2 лютеальную фазу менструального цикла.

Патогенетическая интерпретация полученных результатов исследования:

гиперэстрогенемии и гипопрогестеронемии лютеальной фазы МЦ соответствует нескольким патогенетическим моделям гормональных изменений у женщин с эпилепсией. Считается, что формирование эпилептического очага в височных структурах головного мозга, формирование органо-функциональных изменений в эпилептогенных областях головного мозга – амигдале и гиппокампу, приводит к повышенной реактивности цитозоловых гормональных рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы на различные гормональные воздействия. Реализация эпилептического припадка с последующей реорганизацией функций мозга и формированием детерминантной структуры становится возможной с началом циклического выделения стероидных женских половых гормонов как разрешающего фактора. Результаты исследования и статистической обработки данных приведены в табл. 2. и 3.

Таблица 2. Содержание тестостерона, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови у больных эпилепсией мужчин.

Группы больных	Тестостерон, нмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
I группа	24,28±1,53*	122,87±38,51	2,54±1,58
II группа	26,16±2,08*	149,56±47,88	2,82±1,44
Контрольная группа	18,64±2,27	80,75±6,28	1,31±1,02

Примечание: * - $p < 0,05$

Таблица 3. Динамика содержания эстрадиола, прогестерона и тестостерона у женщин с эпилепсией в зависимости от фазы менструального цикла.

Группы больных	Эстрадиол, пмоль/л		Прогестерон, нмоль/л		Тестостерон, нмоль/л
	I обследование	II обследование	I обследование	II обследование	
I группа	335,06±97,19*	746,65±119,54	1,63±0,42	14,39±4,51*	1,81±0,59
II группа	391,98±102,57**	884,72±131,21	1,59±0,38	12,68±5,94*	1,74±0,53
Контрольная группа	184,68±39,54	389,15±70,48	2,46±0,35	28,6±4,84	1,42±0,76

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Вывод. Эпилепсия часто сочетается с нарушением функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, что необходимо учитывать различным специалистам: невропатологам, эндокринологам, гинекологам. Показано, что у женщин с эпилепсией наблюдается достоверное повышение концентрации эстрадиола в 2 лютеальную фазу менструального цикла и достоверное понижение уровня прогестерона в 2 фазу цикла; таким образом (p

$<0,05$), наиболее значимое отклонение от контрольных величин наблюдается в 2 фазе цикла. У мужчин с эпилепсией отмечается достоверное повышение уровня общего тестостерона ($p<0,05$) на фоне неизмененного содержания прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови в межприступный период. В зависимости от выявленного гормонального профиля рекомендуется проводить симптоматическую коррекцию профиля половых стероидных гормонов (клофимен-цитрат, прегнин, тестенат). Коррекция гормонального профиля половых стероидных гормонов позволяет повысить эффективность медикаментозного лечения эпилепсии у женщин и мужчин при проведении комплексной терапии.

Список литературы.

1. Badaljan L.O., Temin P.A., Muhin K.Ju., Semenov P.A. Neirojendokrinnye narushenija pri jepilepsii i ih gormonal'naja korekciija (Obzor) // Sov. medicina.- 1989.- № 10.- S. 49-51.
2. Badaljan L.O., Temin P.A., Muhin K.Ju. Gormonal'no-obmennye projavlenija jepilepsii: diagnostika i lechenie: Metod. Rekomendacii. MZ SSSR. Moskva.- 1991.- 18 s.
3. Badaljan L.O., Temin P.A., Ametov A.S., Muhin K.Ju. Diskussionnye voprosy problemy menstrual'noj jepilepsii // Zhurnal nevropat. i psih. im. S. S. Korsakova.- 1998.- Vyp. 6.- S. 120-123.
4. Vlasov P.N. Katamenial'naja jepilepsija: klinicheskie, jelektrojencefalograficheskie, gormonal'nye i terapevticheskie aspekty // Avtoref. dis. kand. med. nauk.- Moskva.- 1993.- 20 s. Backstrom T. Epilepsy in women. Estrogen and progesterone plasma levels // Experiment.- 1976.- Vol. 32, № 2.- P. 248 – 249.
5. Bonicelli U., Melis G. B., Paoletti A. M. Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy // Epilepsy.- 1989.- Vol. 3.- P. 100 – 106
6. Herzog A.G., Russell V., Vaitukaitis J.L., Gershwind N. Neuroendocrine dysfunction in temporal lobe epilepsy // Arch. Neurol.- 1982.- V. 39, № 3.- P. 133 - 135.
7. Murri L., Bonucelli U., Melis G. B. Neuroendocrine evaluation in catamenial epilepsy // Funct. Neurol.- 1986.- V. 1, № 4.- P. 399 - 403.
8. Mirotvorskaja G.N., Poljakova N.B., Hohlova V.A. Gistohimicheskie izmenenija v jadrach perednego gipotalamusa pri jeksperimental'nom sudorozhnom pristupe // Jepilepsija (klinika, patogeneza, lechenie).- Moskva, 1982.- S. 388 – 391.
9. Rybnikova E.A., Rakickaja V.V., Shal'japina V.G. Uchastie striatuma v central'noj reguljacii gormonal'noj funkcii gonad // Ros. fiziol. zhurnal.- 1999.- T. 85, № 4.- S. 594-597. Fountain N. B., Bear Jonathan Responses of deep entorhinal cortex are epileptiform in an electrogenic rat model of chronic temporal lobe epilepsy // J. Neurophysiol.- 1998.- Vol. 80, № 1.- P. 230-240.
10. Amado D., Cavalherio E., Bentivoglio M. Epilepsy and hormonal regulation: the patterns of GnRH and galanin immunoreactivity in the hypothalamus of epileptic female

rats // Epilepsy Res.- 1993.- № 14.- P. 149-159.

11. Weiland N.G. Estradiol selective regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus // Endocrinology. - 2003.- Vol. 131, № 2.- P. 662-668.

12. Krester D.M., McLachlan R.I., Robertson D.M. Control of spermatogenesis by follicle stimulating hormone and testosterone // Clinical Endocrinology and metabolisms. - 1992.- Vol. 6.- P. 335-354.

13. Jendokrinologija i metabolizm / Pod red. D.D. Baktera, A.E. Brodusa.- M.: Medicina, 1985.- 459 s. Zimmerman A.W. Hormones and epilepsy // Neurol. Clin. - 1986.- Vol. 4, № 4.- P. 853-861.