

ВЫВОДЫ

1. Наличие гиперестезии и нарушение эстетики значительно влияют на комфорт пациентов, что снижает качество их жизни. Минимальное снижение качества жизни установлено при поверхностной стадии клиновидного дефекта зубов, наибольшее — при глубоком клиновидном дефекте зубов.

2. Выявлено выраженное ухудшение оценки качества жизни у пациентов в возрастной группе от 18 до 30 лет по сравнению с другими возрастными группами, что может быть обусловлено недостаточной адаптацией к данной патологии. Низкая оценка качества жизни у пациентов в возрастной группе 51 год и старше объясняется присоединением сопутствующей патологии.

3. Применение препарата «Нанофлюор» позволяет улучшить оценку качества жизни у пациентов с клиновидным дефектом и гиперестезией зуба.

4. Применение опросников в повседневной практике врача-стоматолога способствует повышению качества диагностики и позволяет оптимизировать методики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилева О.С. Повышенная чувствительность зубов (методические рекомендации). — Пермь, 2009. — 30 с.
2. Макеева И.М., Шевелок Ю.В. Рабочая классификация клиновидных дефектов зубов // Стоматол. для всех. — 2011. — №3. — С. 7–8.
3. Максимовская Л.Н. Использование десенсиайзера двойного действия для лечения повышенной чувствительности твёрдых тканей зуба // Маэстро стоматол. — 2002. — №2. — С. 80–81.
4. Новик А.А., Ионов Т.И. Руководство по использованию качества жизни в медицине. — СПб.: Издательский дом Нева, М: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир. — 2002. — 320 с.
5. Цимбалистов А.В., Жидких В.Д., Садилов Р.А. Клиническое значение микроструктуры и минерализации твёрдых тканей зубов при лечении клиновидных дефектов // Новое в стоматол. — 2000. — №3. — С. 12–18.
6. Чув В.П., Посохова В.Ф., Чув В.В. и др. «Нанофлюор» — биоактивный фторирующий лак нового тысячелетия // Институт стоматол. — 2011. — №1. — С. 52–53.
7. Kolker J.L., Vargas M.A., Armstrong S.R. Effect of dentin desensitizing agents on dentin permeability // J. Dental Res. — 2002. — Vol. 81. — P. 63–67.
8. Schiff T., He T., Sagel L., Baker R. Efficacy and safety of a novel stabilized stannous and sodium hexametaphosphate dentifrice for dental hypersensitivity // J. Contemp. Dent. Pract. — 2006. — Vol. 7, N 2. — P. 1–8.
9. Hunt S.M. The problem of quality of life // Qual. Life Res. — 1997. — Vol. 6. — P. 205–210.

УДК 616.853-055.2: 615.213: 616.43: 612.621.31

T15

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Шахла Намиг гизы Мехтиева*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Оценить влияние эпилепсии и принимаемых противоэпилептических препаратов на церебральное регулирование гормональной секреции и овариальной функции у женщин репродуктивного возраста.

Методы. Репродуктивная эндокринная функция исследована у 82 женщин с эпилепсией, из которых 37 не принимали противоэпилептические препараты (первая группа), 45 пациенток получали противоэпилептическую терапию (вторая группа), а также 17 здоровых женщин (контрольная группа). В течение фолликулярной (n=48) и лютеиновой (n=34) фаз менструального цикла определяли сывороточное содержание эстрадиола, прогестерона, пролактин, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и дегидроэпиандростерона.

Результаты. У пациенток, не лечившихся от эпилепсии в фолликулярном менструальном цикле, содержание эстрадиола было ниже, а пролактин — выше нормы. В лютеиновой фазе менструального цикла количество эстрадиола, прогестерона, дегидроэпиандростерона было ниже, а тестостерона — значительно выше нормы, как у проходивших, так и не проходивших противоэпилептическое лечение. При сравнении параметров в двух группах у женщин, не проходивших лечение, уровень эстрадиола был ниже в обеих овариальных фазах, чем у женщин, принимавших противоэпилептические препараты. Эндокринная функция у женщин, не принимающих противоэпилептические препараты, и пациенток контрольной группы значительно различается на всех уровнях репродуктивной нейроэндокринной системы. Значительные репродуктивные гормональные изменения происходят у женщин, не получающих антиэпилептическую терапию.

Вывод. Эпилепсия и проводимая противоэпилептическая терапия могут оказывать влияние на церебральное регулирование гормональной секреции у женщин.

Ключевые слова: стероидные гормоны, женщины, эпилепсия, противосудорожные средства.

NEUROENDOCRINE DISORDERS IN WOMEN WITH EPILEPSY DEPENDING ON ANTICONVULSANTS INTAKE S.N. Mekhtieva. Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. **Aim.** To assess the influence of epilepsy and anticonvulsants on central control of hormone release and ovarian function in women of reproductive age. **Methods.** The reproduc-

tive and endocrine functions were assessed in 82 female patients with epilepsy, of whom 37 did not receive anticonvulsants (first group), 45 patients were on anticonvulsant treatment (second group). 17 healthy females (control group) were also assessed. Serum levels of estradiol, progesterone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and dehydroepiandrosterone were estimated during follicular (n=48) and luteal (n=34) stages of menstrual cycle. **Results.** Estradiol serum level was below normal ranges, and prolactin serum level — above normal limits at follicular stage of menstrual cycle in female patients not treated with anticonvulsants. In luteal phase serum levels of estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone exceeded the reference ranges, and testosterone levels were lower than normal in both patients treated and not treated with anticonvulsants. Comparison of two groups showed that estradiol serum level was lower in untreated patients in both stages of menstrual cycle compared to patients treated with anticonvulsants. There was a marked difference in endocrine function at all levels of reproductive neuroendocrine regulation in untreated female patients compared to female patients treated with anticonvulsants with major transformations in female patients with epilepsy not treated with anticonvulsants. **Conclusion.** Epilepsy and treatment with anticonvulsants can influence the central regulation of hormone release in females. **Keywords:** steroids, females, epilepsy, anticonvulsants.

Физиологические, психологические и гормональные различия между женщиной и мужчиной обуславливают дифференцированный подход к лечению эпилепсии в зависимости от пола больного [8]. У женщин с эпилепсией отмечают высокую частоту репродуктивных эндокринных нарушений [10]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что повторные эпилептические приступы и субклиническая эпилептическая активность могут влиять на участки мозга, участвующие в регуляции гипоталамо-гипофизарной функции, и способствовать изменениям концентрации нейроэндокринных гормонов [6]. Установлено, что у женщин с эпилепсией есть связь между темпоралимбическими приступами и изменениями количества гипофизарных и стероидных гормонов [3, 6, 9]. Стероидные гормоны, синтезируемые в периферических эндокринных железах, могут влиять на тяжесть и частоту эпилептических приступов [10]. В эксперименте показано, что тестостерон и эстрогены, повышая нейрональную возбудимость, приводят к учащению эпилептических приступов [12]. Однако недавние исследования выявили антиапоптозный, антиоксидантный и нейропротективный эффект эстрогенов [13]. Описан также благоприятный эффект эстрогенов на течение эпилепсии у женщин с генерализованной формой этого заболевания в период овуляции и при использовании их в качестве заместительной терапии в постменопаузальном периоде [11]. Преклинические исследования указывают на тот факт, что другой стероидный гормон прогестерон и некоторые его метаболиты обладают способностью стабилизировать деполяризацию мембран, снижать нейрональную возбудимость и судорожную готовность нейронов [5, 12]. Вместе с тем, существует мнение, что репродуктивные гормоны и противосудорожные препараты (ПЭП) взаимосвязаны [10], и эти препараты могут модулировать гормоны, синтезируемые с участием гипота-

ламо-гипофизарной системы [14]. Остаётся нерешённым вопрос о причинах нейроэндокринных расстройств у больных эпилепсией: проявление это самого заболевания, побочных эффектов ПЭП или обоих факторов [5]. Для решения этой проблемы необходимо в исследования включить также женщин с эпилепсией, не принимающих ПЭП [5].

Цель настоящего исследования — оценка влияния эпилепсии и принимаемых пациентами ПЭП на церебральное регулирование гормональной секреции и овариальной функции у женщин репродуктивного возраста.

В исследование были включены 82 женщины от 18 до 47 лет (18–30 лет — 65 человек, старше 30 лет — 17, средний возраст 25,6 лет), страдающие эпилепсией. Критериями включения в исследование были репродуктивный возраст и верифицированный диагноз эпилепсии. Исключены пациентки с онкологической патологией, острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза, декомпенсированными соматическими заболеваниями в анамнезе, сахарным диабетом, патологией других эндокринных желёз. На каждую пациентку заведена амбулаторная карта. Для исключения патологии со стороны женской половой сферы проводили гинекологическое обследование и ультразвуковое исследование органов малого таза. Среди предъявляемых жалоб наиболее часто встречались: нерегулярные менструации — у 16 (19,5%) женщин, опсоменорея — у 24 (29,3%) женщин. Реже отмечались: олигоменорея — у 5 (6%) женщин, тянущие боли в низу живота — у 10 (12%) женщин, обильные менструации — у 8 (9,8%) женщин. Определяли содержание в сыворотке крови гормонов гипоталамо-гипофизарной системы (лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина) и яичников (тестостерона, эстрадиола, прогестерона), надпочечников (дегидроэпиандростерона, кортизола). Гор-

мональное исследование проводили однократно, 48 больных в фолликулярной (6-7-й день) и 34 — в лютеиновой (21-22-й день) фазах менструального цикла. Данные электроэнцефалографии регистрировали у всех больных.

Идиопатическая генерализованная эпилепсия отмечена у 16 (19,51%), парциальная форма эпилепсии — у 66 (80,48%) больных. Средний возраст дебюта заболевания составил 20 лет, средняя длительность заболевания — 15 лет. Очаговая неврологическая микросимптоматика выявлена только у 42 (51,22%) больных. Компьютерная томография проведена 29 больным: у 1 — ретробульбарный цист, у 1 — «пустое турецкое седло». При магнитно-резонансной томографии головного мозга (12 случаев) у 1 больной обнаружена минимальная атрофия коры, у 1 — мезиальный склероз, патология не выявлена у 10 (83,3%) обследованных. Наследственная отягощённость по эпилепсии прослеживалась у 16 (19,51%) из 82, черепно-мозговая травма в анамнезе — у 21 (25,6%), нейроинфекции — у 3 (3,66%). Отягощённый перинатальный анамнез установлен у 42 (51,2%) больных. У 23 (28%) больных отмечена катамениальная зависимость приступов. Частота эпилептических припадков была следующей: ремиссия — 10 (12,2%) женщин, единичные припадки (менее 1 приступа в месяц) — 15 (18,3%), частые (1-4 приступа в месяц) — 24 (29,3%), серийные (более 1 приступа в неделю) приступы — 33 (40,2%).

Женщины с эпилепсией, включённые в исследование, были разделены на две группы: первая группа состояла из 37 больных, которые более 6 мес до момента исследования не получали противэпилептическую терапию; во вторую группу определены 45 женщин, длительное время принимающие ПЭП, из них 36 принимали их в виде монотерапии (25 человек — карбамазепин или барбитураты, 11 — вальпроовую кислоту или ламотриджин), 9 пациенток — в виде политерапии (карбамазепин с вальпроовой кислотой).

В качестве контрольной группы выступили 34 здоровых женщины в возрасте от 20 до 30 лет, гормональный статус исследован однократно, у 17 женщин в фолликулярной фазе и у 17 — в лютеиновой. Для сравнения полученных данных в независимых группах были применены непараметрические методы сравнения: U-критерий Манна-Уитни.

В фолликулярной фазе у больных первой

группы по сравнению с контролем выявлялось статистически значимое снижение количества эстрадиола на 39,6% и повышение содержания пролактина на 57,9% (табл. 1). Концентрации других гормонов значимо не отличались от таковых у здоровых женщин.

В лютеиновой фазе у женщин первой

Таблица 1
Показатели репродуктивно-эндокринных функций больных женщин с эпилепсией и здоровых женщин (контроль) в фолликулярной фазе

Гормоны	Первая группа (n=18)	Вторая группа (n=30)	Контрольная группа (n=17)
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	4,95±1,0	5,90±0,8	4,65±0,6
Пролактин, нг/мл	16,17±2,3*	14,84±1,4*	10,24±1,5
Эстрадиол, пг/мл	39,4±3,7*	54,5±5,1	65,2±5,6
Прогестерон, нг/мл	0,8±0,2	0,7±0,1	0,8±0,1
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	6,4±1,0	8,7±0,8	7,1±0,7

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с контролем, U-критерий Манна-Уитни.

группы по сравнению со здоровыми (контроль) выявлено снижение количества эстрадиола на 49,1%, прогестерона — на 57,4%, повышение концентрации тестостерона более чем 2 раза (табл. 2). Во второй группе больных, принимающих ПЭП, содержание эстрадиола, прогестерона и дегидроэпиандростерона также было статистически значимо ниже. При сравнении уровней стероидных гормонов первой и второй групп отмечено статистически значимое повышение показателей эстрадиола у женщин, принимающих ПЭП (40,2%, p < 0,05).

Таблица 2
Показатели репродуктивно-эндокринных функций больных женщин с эпилепсией и здоровых женщин (контроль) в лютеиновой фазе

Гормоны	Первая группа (n=19)	Вторая группа (n=15)	Контрольная группа (n=17)
Эстрадиол, пг/мл	54,5±7,0 ^{##}	76,4±6,5 ^{**}	107,0±5,0
Прогестерон, нг/мл	7,7±1,4 ^{##}	5,8±1,2 ^{##}	18,2±1,0
Тестостерон, нг/мл	1,1±0,3 [#]	0,8±0,1 [#]	0,3±0,0
Кортизол, нг/мл	154,9±15,3	182,6±20,4	144,0±11,5
Дегидроэпиандростерон, мг/мл	1,8±0,2	1,6±0,3*	2,5±0,2

Примечание: *p < 0,05, **p < 0,01, #p < 0,005, ##p < 0,001 по сравнению с контролем, U-критерий Манна-Уитни.

В литературе есть единичные исследования, в которые включены женщины с эпилепсией, не принимающие ПЭП. В работе Bilo и соавт. (2001) приведены показатели репродуктивных гормонов 23 женщин с нормальными гормональными данными, принимающих ПЭП, и 11 больных, не принимавших ПЭП [2]. В исследовании Herzog и соавт. дан подробный анализ показателей репродуктивных гормонов 36 женщин с эпилепсией в фолликулярной фазе, из них 9 больных не получали лечение ПЭП [6]. У больных эпилепсией концентрации эстрадиола и дегидроэпиандростерона в сыворотке крови по сравнению с контролем были достоверно ниже. Отмечено также, что количество пролактина не зависело от наличия эпилепсии и приема ПЭП, а содержание эстрадиола у больных, принимающих ПЭП, было ниже, чем у больных, не получающих антиэпилептическую терапию.

Гиперпролактинемия — основная нейроэндокринная причина нарушения репродуктивной функции у женщин с эпилепсией [7]. Как известно, в аденогипофизе пролактин образуют пролактотрофы, которые находятся под тоническим ингибирующим влиянием дофамина. В ранее опубликованных работах показано повышение циркадного уровня пролактина в крови женщин с фокальной эпилепсией по сравнению со здоровыми [1]. В своих исследованиях Bauer (2002) выявил гиперпролактинемию вслед за эпилептическими приступами у 88% больных с генерализованной формой, у 78% — со сложной формой, у 78% — с простой парциальной эпилепсией [1]. Увеличение количества пролактина в сыворотке крови было зафиксировано также Luef и соавт. у больных с генерализованной и парциальной эпилепсией [4]. В наших исследованиях концентрация пролактина в фолликулярной фазе у женщин с эпилепсией, не принимавших ПЭП, по сравнению с здоровым контингентом была выше на 57,9%. Среди всех стимулов образования пролактина исключительно важная роль принадлежит эстрогенам, которые в избыточном количестве воздействуя на соответствующие рецепторы гипофиза, способствуют уменьшению образования дофамина. Однако, учитывая достоверное снижение показателей эстрадиола у больных первой группы по сравнению со здоровыми (в фолликулярной фазе — на 39%, в лютеиновой — на 49%), вышеуказанную гиперпролактинемию объяснить влиянием эстрогенов на дофаминергические

рецепторы невозможно. Наши результаты согласуются с мнением Bauer о том, что повышение уровня пролактина в интериктальном периоде может быть связано с влиянием эпилептических разрядов, исходящих из височных долей, на гипоталамо-гипофизарную систему [1].

Изучение показателей стероидных гормонов в наших исследованиях выявило следующее. Средние цифры эстрадиола в обеих овариальных фазах у больных первой группы по сравнению со здоровыми были достоверно ниже. Снижение синтеза эстрадиола у женщин с эпилепсией, возможно, связано с уменьшением активности ароматазного комплекса торможением ферментативной системой (CYP19). В лютеиновой фазе по сравнению с контролем выявлено также статистически значимое снижение количества прогестерона у больных первой группы на 57,4% и повышение показателей тестостерона более чем 2 раза. Наши данные свидетельствуют о влиянии эпилепсии на показатели стероидных гормонов. Эти результаты согласуются с мнением некоторых авторов, которые предполагают, что эпилептические приступы могут нарушить темпоралимбическую модуляцию гипоталамо-гипофизарной функции [3, 7, 9] и привести к изменениям стероидогенеза яичников.

В ряде работ показано, что изменения гормонального профиля у больных эпилепсией, принимающих ПЭП, возникают в результате побочного эффекта ПЭП [1, 9]. Установлено, что антиконвульсанты могут модулировать синтез гормонов гипоталамо-гипофизарной системы и тем самым нарушать метаболизм стероидных гормонов [1]. При сравнении наших данных первой и второй групп уровни эстрадиола в сыворотке крови больных, принимающих ПЭП, по сравнению с больными первой группы оказались статистически значимо высокими в обеих овариальных фазах: в фолликулярной фазе — на 38,5%, в лютеиновой — на 40,2%. Эти результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии ПЭП на метаболизм эстрогенов.

ВЫВОДЫ

1. Результаты наших исследований показывают, что репродуктивная эндокринная функция у женщин, больных эпилепсией, отличается от показателей у здоровых женщин.

2. У больных, не принимавших противо-

эпилептические препараты, найдены достоверные изменения количества гормонов различных уровней репродуктивной нейроэндокринной системы.

3. Противозепилептические препараты могут влиять на функции яичников, что отражается в статистически значимом изменении концентрации стероидных гормонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bauer J., Isojärvi J.I.T., Herzog A.G. et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2002. — Vol. 73. — P. 121-125.
2. Bilo L., Meo R., Valentino R. et al. Characterization of the reproduction endocrine disorders in women with epilepsy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2950-2956.
3. Galimberti C.A., Magri F., Copello F. et al. Changes in sex steroid levels in women with epilepsy on treatment: relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency // Epilepsia. — 2009. — Vol. 50. — P. 28-32.
4. Gerhard L. Hormonal alterations following seizures // Epilepsy & Behavior. — 2010. — Vol. 19. — P. 131-133.
5. Helen E.S., Michelle K., Tana M.H., Neil S.M. Seizures and reproductive function: insights from female rats with

- epilepsy // Ann. Neurol. — 2008. — Vol. 64. — P. 687-697.
6. Herzog A.G., Coleman A.E., Jacobs A.R. et al. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy // Ann. Neurol. — 2003. — Vol. 54. — P. 625-637.
7. Klein P., Serje A., Pezzullo I.C. Premature ovarian failure in women with epilepsy // Seizure. — 2001. — Vol. 12. — P. 1584.
8. Morrell M.J. Epilepsy in women: the science of why it is special // Neurology. — 1999. — Vol. 53. — P. 42-48.
9. Murialdo G., Magri F., Tamagno G. et al. Seizure frequency and sex steroids in women with partial epilepsy on antiepileptic therapy // Epilepsia. — 2009. — Vol. 50. — P. 1920-1926.
10. Page B.P. Hormonal aspects of epilepsy // Neurol. Clinics. — 2009. — Vol. 27. — P. 941-965.
11. Peebles C.T., Mcauley J.W., Moore J.L. et al. Hormone replacement therapy in a postmenopausal women with epilepsy // Ann. Pharmacother. — 2000. — Vol. 34. — P. 1028-1031.
12. Reddy D.S. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy // Epilepsy Res. — 2004. — Vol. 62. — P. 99-118.
13. Veliškova J. The role of neuropeptide Y in estrogen-induced neuroprotective effects on status epilepticus-associated hippocampal loss // Epilepsia. — 2003. — Vol. 44. — P. 206.
14. Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A. et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS // Epilepsia. — 2011. — Vol. 4. — P. 1528-1167.