



*Одинцова Галина Вячеславовна*

канд. мед. наук, старший научный сотрудник

*Чугунова Анастасия Александровна*

канд. мед. наук, научный сотрудник

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский

исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

г. Санкт-Петербург

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФИЗИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ В ОЦЕНКЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПРИ ЖЕНСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

*Аннотация:* в данной статье физическое состояние пациента при эпилепсии определялось клиническими характеристиками и осложнениями заболевания. Высокая частота репродуктивных эндокринных осложнений при женской эпилепсии определяет необходимость изучения клинического полиморфизма заболевания в группахmono- и политетрапии антиэпилептическими препаратами. Приведены данные собственного проспективного наблюдательного неконтролируемого исследования по изучению побочных эффектов антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье у 155 женщин с эпилепсией в возрасте 16–45 лет, установлен полиморфизм клинических проявлений болезни в группах mono- и политетрапии антиэпилептическими препаратами.

*Ключевые слова:* эпилепсия, клинический полиморфизм, антиэпилептические препараты, женщины, репродуктивное здоровье, профилактика.

По определению ВОЗ, 2014 г., эпилепсия входит в состав десяти заболеваний, составляющих основное бремя неврологической патологии [5; 14; 19]. Проблема репродуктивного здоровья вышла за рамки чисто медицинской проблемы не только у нас в стране, но и во всем мире в связи с резко обострившейся проблемой качественного и количественного воспроизводства населения [1; 4]. Всемирная организация здравоохранения дает широкое определение понятия репродук-

тивного здоровья как состояния полного физического, умственного и социального благополучия в производстве потомства и психосексуальных отношениях в семье (ВОЗ, 2009). Клинические проявлений заболевания (форма эпилепсии, тип, частота и тяжесть припадков, возраст начала и длительность) не только влияют изменение гормонального фона, но от них зависит так же качество жизни больных эпилепсией [1; 17; 20; 23]. Частые и тяжелые приступы снижают социальную адаптацию больных, определяют необходимость применения политерапии в лечении, увеличивают риск репродуктивных эндокринных осложнений [9; 12; 13].

Цель: анализ клинического полиморфизма эпилепсии у женщин репродуктивного возраста как показателя физического благополучия в оценке репродуктивного здоровья.

Материал и методы: Настоящее исследование является частью проспективного наблюдательного неконтролируемого сравнительного исследования по изучению побочных эффектов антиэпилептических препаратов (АЭП) на репродуктивное здоровье при моно – и политерапии эпилепсии у женщин репродуктивного возраста. В исследование включено 155 больных от 16 до 45 лет. Критериями включения являлся подтверждённый диагноз эпилепсии в соответствии с критериями Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 1989), основанный на совокупности клинических, электронейрофизиологических и нейрорадиологических данных. Возрастной отбор исключал естественные периоды становления и угасания функций репродуктивной системы у женщин. По типу терапии АЭП выделены 3 группы: 1-ю группу составили больные, получавшие монотерапию АЭП, 2-ю – политерапию АЭП, 3 гр. – не получавшие АЭП последние 6 месяцев. Синдромологическая характеристика эпилепсии проведена в соответствие с классификацией эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 1989). Классификация эпилептических синдромов основывается на принципах локализации, этиологии, возраста дебюта приступов, основного вида приступов, особенностях

течения, прогноза заболевания, составивших основу проведенного анализа. Полученные в процессе исследования клинические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

**Результаты и обсуждение:** Количественное распределение по группам представлено следующим образом: первую группу (монотерапия АЭП) составили пациенток (44%), во вторую (политерапия АЭП) – 67 (43%). В третью группу вошли 20 женщин (13%), непринимавших АЭП. Приблизительно равное количество пациенток наmono- и политерапии отличается от среднестатистических данных при эпилепсии и обусловлено контингентом больных специализированного эпилептологического подразделения с преобладанием больных с фармакорезистентными формами заболевания.

Длительность заболевания является важной характеристикой заболевания, так как увеличивается риск побочных эффектов при длительном лечении антиэпилептическими препаратами. Во второй группе отмечалось более длительное течение эпилепсии, в среднем 12 лет. В 1 группе средняя длительность эпилепсии составила 10 лет, в 3 группе – 5 лет. Достоверно средняя длительность эпилепсии в группах не различалась.

Распределение по формам эпилепсии проведено в соответствии с классификацией ILAE. Специфические синдромы с приступами по причине острых метаболических или токсических нарушений являлись критерием исключения во время скринингового визита. Средние показатели по когорте составили: генерализованные эпилепсии выявлены у 55 женщин (35%), фокальные – у 100 человек (65%), что соответствовало данным мировой статистики.

Распределение на генерализованные и фокальные эпилепсии достоверных отклонений в группах не выявило. При генерализованных формах эпилепсии риск развития репродуктивных нарушений во многом связан с использованием валпроатов как препаратов первой линии лечения, применение которых часто осложняется патологией со стороны репродуктивной системы [3; 10]. Доминирование фокальных форм эпилепсии в группе политерапии (72%) подтверждает литературные данные о превалирование фармакорезистентных форм эпилепсии

при структурном дефекте головного мозга. В общей структуре эпилепсии доминировала височная форма – 49%, с максимумом во 2 группе – 61%. Полученные результаты соответствуют литературным данным о превалировании фармакорезистентных форм при височной эпилепсии [22]. Преобладание височных форм эпилепсии увеличивает риск развития репродуктивных нарушений, связанный с близостью структур височной доли с центрами регуляции репродуктивной функции

Определение видов приступов проведено в соответствии с классификацией эпилептических приступов (ILAE, Киото, 1981). Кинематика приступов при женской эпилепсии характеризует не только форму и тяжесть заболевания, но и является фактором риска гормональных изменений (генерализованные судорожные приступы повышают уровень пролактина) [15]. В половине случаев у пациенток наблюдался один вид приступов. В большинстве случаев был представлен первично – или вторично – генерализованными приступами (ГСП), в основном тонико-клоническими. На втором месте – сложные парциальные приступы (СПП). Почти четверть больных имели сочетание различных типов приступов.

Показателем активности эпилепсии являлось отсутствие контроля над приступами. Из обследованных больных 41 человек (27%) не имели приступов. У трети больных приступы были спорадическими (32%). В общей когорте очень частые приступы отмечались в 29%, что наряду с низким процентом пациенток с контролем приступов обусловлено спецификой контингента больных специализированного эпилептологического центра и использованием в исследовании данных первичного обращения больных. Распределение по частоте приступов в когорте наглядно представлено на рисунке 15.



Рис. 1. Распределение по частоте приступов в когорте

Контроль над приступами чаще отмечался в 1 группе (47). Во 2 группе преобладали очень частые приступы (54%), что являлось основанием для полiterапии. В 3 группе максимальная частота приходилась на спорадические приступы (70%). Различия в частоте приступов по группам статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

Достижение ремиссии является основной целью антиэпилептического лечения. Достижение ремиссии особенно важно для женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность. Ремиссия наблюдалась у 27% пациентов. Выявлено количественное преобладание пациенток с ремиссией в 1 группе – 32 (78%). Низкий процент ремиссий во 2 группе подтверждает данные о трудностях в достижении ремиссии при фармакорезистентных эпилепсиях, что является причиной полтерапии

**Заключение:** Для объективной оценки влияния антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье при женской эпилепсии необходим комплексный подход с учетом всех составляющих понятия репродуктивного здоровья: социального, умственного, физического благополучия. Клинический полиморфизм эпилепсии в группах моно – и полтерапии антиэпилептическими препаратами является показателем физического благополучия в оценке репродуктивного здоровья при женской эпилепсии.

*Публикация подготовлена в рамках поддержанного РГНФ научного проекта №15–06–10816.*

### ***Список литературы***

1. Власов П.Н. Фармакогормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщин / П.Н. Власов // Журнал невропатологии и психиатрии (Эпилепсия приложение). – 2006. – №1. – С. 47–52.
2. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия / С.А. Громов. – СПб., 2004. – 301 с.
3. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей / В.И. Гузева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 325 с.
4. Диагностика, лечение, социальные аспекты эпилепсии: Материалы съездового симпозиума 7-го европейского конгресса по эпилепсии / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – СПб., 2006. – С. 241.
5. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2009 г. / Здоровье и системы здравоохранения. – ВОЗ, 2009. – 205 с.
6. Зенков Л.Р. Фармакорезистентные эпилепсии / Л.Р. Зенков, А.Г. Притыко. – М: МЕДпресс-информ, 2003. – 207 с.
7. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей / В.А. Карлов. – М.: Медицина, 2010. – 718 с.
8. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология / М.Я. Киссин. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – 256 с.
9. Михайлов В.А. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных / В.А. Михайлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – №3. – С. 39–44.
10. Мухин К.Ю. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. – М., 2000. – 318 с.
11. Одинцова Г.В. Побочное действие антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье при женской эпилепсии / Г.В. Одинцова, Л.А. Сайкова // Фарматека. – 2012. – №4. – С. 60–64.

12. Одинцова Г.В. Социальные аспекты женской эпилепсии эпилепсии / Г.В. Одинцова, Л.А. Сайкова // СоцИс. – 2012. – №4. – С. 116–119.
13. Baker G.A. The psychosocial burden of epilepsy // Epilepsia. – 2002. – №43 (Suppl. 6). – P. 26–30.
14. Bergen C., Bernstein L. Women's issues in epilepsy. In: Challenges in epilepsy: diagnosis and management // American Epilepsy Society. – 2003. – P. 6–10.
15. Chen D.K., So Y.T. et al. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the therapeutics and technologe assessment subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. – 2005. – №65 (5). – P. 668–675.
16. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy // Epilepsia. – 2005. – №46 (Suppl 9). – P. 117–124.
17. Fisher RS et al. Epileptic seizures and epilepsy. Definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // Epilepsia. – 2005. – №46. – P. 470–472.
18. Forsgren L. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review // European Journal of Neurology. – 2005. – №12. – P. 245–253.
19. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes// Epilepsia. – 2006. – №47. – P. 1094–1120.
20. Herzog A.G. Neuroendocrinology: Epilepsy. Continuum Lifelong Learning // Neurology. – 2009. – №15. – P. 37.
21. Odintsova G., Chugunova A., Koroleva N. Changes of spectrum antiepileptic drugs during ten years // Epilepsia. – 2009. – №50 (Suppl. 4). – P. 2–262.
22. Shorvon Simon D. Handbook of Epilepsy Treatment, 3rd Edition. – Wiley-Blackwell, 2010. – 436 p.