

ГЕНДЕРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ЖЕНСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Иванова Н.Е.¹, Одинцова Г.В.¹, Кравцова С.В.¹, Иванов А.Ю.¹

¹«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» - филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова», Санкт-Петербург, e-mail: epipik@mail.ru

Актуальность исследуемой проблемы обусловлена медико – социальной значимостью эпилепсии и эпилептического статуса как тяжелого проявления заболевания. Цель статьи заключается в исследовании гендерных проблем эпилептического статуса при женской эпилепсии. Ведущим методом к исследованию данной проблемы является когортное исследование клинических предикторов и частоты эпилептического статуса в группах терапии антиэпилептическими препаратами, обстоятельств возникновения эпилептического статуса и специфичности провоцирующих причин при женской эпилепсии. В исследование включено 155 пациентов в группах терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП): 1-я группа- монотерапия, 2-я группа - политерапия АЭП, 3-я группа - не получавшие АЭП. Доминировали женщины оптимального репродуктивного возраста во всех группах. Частота эпилептического статуса в когорте составила 3,9%. Выявлено превалирование частых приступов и эпилептического статуса в группе политерапии. Чаще эпилептический статус возникал при смене схемы антиэпилептической терапии. Особенностью эпилептического статуса у женщин является провокация в специфические периоды, обусловленные изменениями уровня нейростероидов. Основную опасность представляет эпилептический статус при гестационной эпилепсии, во время родов. Материалы статьи могут быть полезными для дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний в острый период, а также определения факторов риска эпилептического статуса при женской эпилепсии

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический статус, женщины, репродуктивный возраст, нейростероиды.

EPIDEMIOLOGY OF EPILEPTIC STATUS IN WOMEN WITH EPILEPSY

Ivanova N.E.¹, Kasumov V.R.¹, Kravtsova S.V.¹, Ivanov A.Y.¹, Odintsova G.V.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, e-mail: epipik@mail.ru

The relevance of the studied problem was caused by medical and social importance of epilepsy and the epileptic status as heavy complication of a disease. The purpose of article was to research of the status epilepticus gender problems in women with epilepsy. The leading method was the research of clinical predictors and frequency of the status epilepticus in groups of therapy by antiepileptic drugs, frequency of the status epilepticus and specificity of the provocative reasons in women with epilepsy cohort. The research has included 155 patients in 3 groups of antiepileptic drugs: the 1st group - monotherapy, the 2nd group - polytherapy of AEDs, the 3rd group - not receiving AEDs. Women in optimum reproductive age dominated in all groups. Frequency of the status epilepticus in a cohort was 3,9%. The prevalence of frequent seizures and the status epilepticus in polytherapy group was revealed. the epileptic status arose due to changing the scheme of antiepileptic therapy more often. Feature of the status epilepticus at women was provocation during the specific periods caused by neurosteroids level changes. The main danger was constituted by the status epilepticus at gestational epilepsy and delivery. Materials of article can be useful to differential diagnostics of paroxysmal states during the sharp period, and also determination of risk factors of the status epilepticus in womwn with epilepsy

Keywords: epilepsy, status epilepticus, women, reproductive age, neurosteroids.

Актуальность. Эпилепсия входит в группу десяти заболеваний, составляющих основное бремя неврологической патологии [1]. По данным ВОЗ 2,4 миллиона новых случаев заболевания эпилепсией происходит в мире каждый год. Эпилептический статус (ЭС) является грозным проявлением эпилепсии. Частота ЭС у больных с диагностированной эпилепсией колеблется в пределах от 1,3 до 6,6% [1]. На эпилептический статус приходится половина смертей при эпилепсии. В половине случаев ЭС развивается на фоне острой

церебральной патологии различного генеза. Он занимает второе место среди всех urgentных неврологических состояний. Значимость ЭС в эпилептологии подчеркивает тот факт, что только за 2015-2018гг. Международная противоэпилептическая лига (ILAE) приняла 3 руководство, посвященных этой теме. Согласно новому определению Международной противоэпилептической Лиги 2015 года «Эпилептический статус – это состояние, возникающее в результате недостаточности механизмов, отвечающих за завершение приступа, или от инициализации механизмов, которые приводят к ненормально пролонгированным приступам (после момента времени t_1 - 5 минут). Это состояние, при котором могут быть долгосрочные последствия (после момента времени t_2 - 30 минут), включая нейронную смерть, повреждение нейронов и изменение нейрональных сетей, зависящие от типа и продолжительности приступов». Статус приступов может возникать у больных с подтвержденным диагнозом эпилепсии или в дебюте заболевания (инициальный ЭС). До 70-х годов среди пациентов, поступавших с ЭС, больные с установленной эпилепсией составляли большинство; в 90-х годах большинство составляли больные с инициальным ЭС. Отчасти это свидетельствует об улучшении качества лечения эпилепсии [2]. Смертность от эпилептического статуса остается высокой и является значимой проблемой в мировой эпилептологии.

От 25% до 40% больных эпилепсией составляют женщины детородного возраста [3]. Половые гормоны активно участвуют в процессах эпилептогенеза. Общеизвестно, что эстрадиол обладает проконвульсивным действием, в то же время прогестерон оказывает антиконвульсивное действие [4]. С влиянием половых нейростероидов связано формирование гендерных факторов фармакорезистентности [5], а также специфические обстоятельства возникновения ЭС при женской эпилепсии [6,7]. При женской эпилепсии воздействие на половые гормоны многофакторное, приступы и антиэпилептические препараты (АЭП) оказывают негативное влияние на гормональный профиль через различные механизмы, обуславливая возникновение репродуктивных эндокринных осложнений [4, 8]. Участие нейростероидов в эпилептогенезе необходимо учитывать при лечении эпилепсии, что позволит избежать опасного проявления эпилепсии - статуса приступов [9]. Таким образом, изучение клинических полиморфизма эпилепсии с позиции предикторов ЭС, его частоты и гендерных особенностей эпилептического статуса при женской эпилепсии является актуальной задачей.

Цель исследования – исследование предикторов и гендерных особенностей эпилептического статуса при женской эпилепсии для разработки подходов персонализированного лечения и биопсихосоциальной реабилитации.

Материал и методы. Настоящее исследование является продолжением

проспективного наблюдательного неконтролируемого исследования по изучению побочных эффектов антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье женщин при эпилепсии, проводимого по Гранту РФФИ № 15-06-10816 с 2015 г. В исследование включено 155 женщин репродуктивного возраста. Критериями включения являлся верифицированный диагноз эпилепсии по классификации Международной противоэпилептической лиги (ILAE), базирующийся на совокупности клинических, электронейрофизиологических и нейрорадиологических данных обследования. Критерий возрастного отбора включал репродуктивный возраст 16-45 лет. Исключены естественные периоды становления (до 16 лет) и угасания (после 45 лет) функций репродуктивной системы у женщин для увеличения достоверности оценки роли нейростероидов. По типу терапии АЭП пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили пациентки, получающие монотерапию АЭП. Во вторую группу включены женщины, находящиеся на политерапии АЭП. В третьей группе пациенты не получали АЭП в последние шесть месяцев. Изучались частота эпилептического статуса в когорте и группах терапии, структура и провоцирующие факторы, тип приступов, периоды возникновения эпилептического статуса, клиническая картина эпилепсии. Клиническая характеристика эпилепсии включала распределение по формам, длительности заболевания, частоте приступов, катамениальности. Частота приступов учитывалась в соответствии со Шкалой 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). Так же тяжесть эпилепсии, частота приступов определялись по дневникам пациента за последние 6 месяцев. Сравнение полученных результатов проводилась со средними показателями частот по данным клинических рекомендаций Международной противоэпилептической лиги. Полученные в процессе исследования клинические данные обрабатывались с использованием программной системы Statistica (StatSoft, Inc, США). Сравнение количественных параметров в группах проведено с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Выполнение исследования одобрено этическим комитетом, информированные согласия у пациентов получены.

Результаты и обсуждение. Исследование особенностей ЭС проведено в группах терапии антиэпилептическими препаратами: 1 гр.-монотерапия- 68 пациенток (68/155; 44%), 2 гр.- политерапия- 67 (67/155;43%), 3 гр. – без терапии АЭП- 20 женщин (20/155; 13%). Приблизительно равное количество пациенток на моно- и политерапии обусловлено контингентом больных специализированного эпилептологического подразделения с преобладанием больных с фармакорезистентными формами заболевания и отличается от

среднестатистических данных при эпилепсии. С позиции статистического анализа это увеличивает достоверность различий показателей в группах. Средний возраст составил $25,6 \pm 5,5$ лет и приходился на оптимальный репродуктивный период (20-30 лет) - 60%. Это возраст активного социального и семейного функционирования, что повышает значимость эпидемиологических исследований эпилепсии в этот возрастной период. Статистически достоверных отличий в возрастных характеристиках в группах не выявлено.

Эпилептический статус в анамнезе выявлен у 6 пациенток, что составило 3,9%. Частота ЭС при женской эпилепсии оказалась в средних границах диапазона частот ЭС, представленного в эпидемиологических исследованиях (1,3- 6,6%). Распределение ЭС по группам АЭП выглядело следующим образом: 1 гр. - 1 человек, 2 гр. - 5 пациентов, 3 гр. - не отмечалось. В группе политерапии, характеризующейся преобладанием фармакорезистентных форм заболевания, частота ЭС была выше. Во всех случаях наблюдался статус генерализованных тонико-клонических приступов (100%).

Одним из предикторов развития ЭС является продолжительность эпилепсии. Длительность заболевания является важной характеристикой заболевания, так как характеризует формирование фармакорезистентных форм заболевания и побочных эффектов при длительном лечении антиэпилептическими препаратами. В 1 гр. средняя длительность эпилепсии составила 10 лет, во 2 гр.- 15 лет, в 3 гр.- 5 лет. (рис. 1).

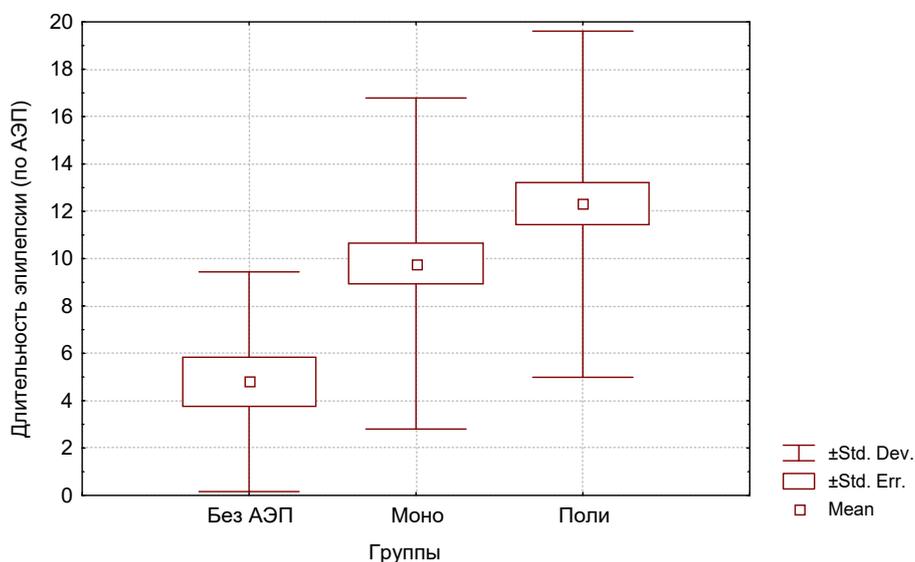


Рис. 1. Длительность эпилепсии (в годах) по группам

Максимальная длительность заболевания в 1 и 2 группах доходила до 30 и 33 лет соответственно. Однако достоверно средняя длительность эпилепсии в группах не различалась. Возникновение эписатуса только в одном случае отмечено в дебюте заболевания, что рассматривается как инициальный ЭС (1/6; 16,7%). Начало болезни с ЭС

создает значительные сложности в постановке диагноза, в таком случае приходится проводить дифференциальный диагноз с различной острой неврологической патологией. Это обусловлено тем, что ЭС по своей сути не является самостоятельным заболеванием. В условиях острой ситуации основополагающим становится вопрос о том, является ли ЭС проявлением острой патологии головного мозга или эпилепсии. В большинстве случаев ЭС возникал у пациентов с верифицированной эпилепсией. В группе получавших политерапию пациентов процент фокальных форм был выше- 82%, против 65% в когорте, а генерализованных - ниже среднего по выборке, 28% и 35% соответственно (рис. 2).

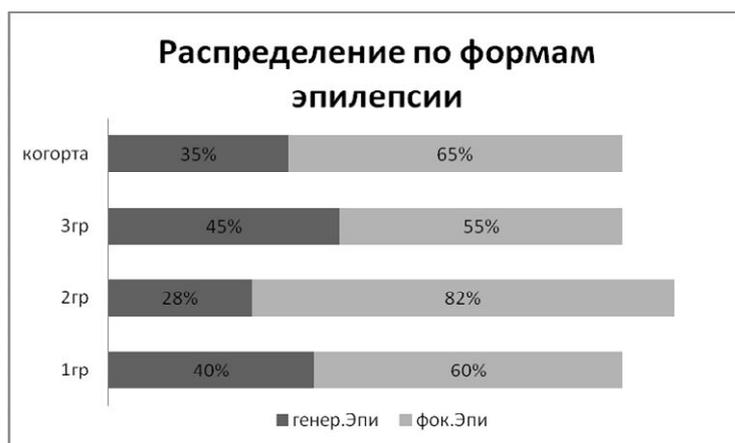


Рис. 2. Структура женской эпилепсии

При структурных фокальных эпилепсиях частота ЭС выше, что определяет важность подразделения на генерализованные и фокальные эпилепсии, своевременной диагностики фармакорезистентных форм заболевания [2]. Фармакорезистентные эпилепсии составляют 30-40%. Этот показатель остается высоким, несмотря на ввод новых антиэпилептических препаратов в практическое здравоохранение в последние годы [1]. Височная эпилепсия превалирует среди фармакорезистентных форм, что повышает риск развития ЭС. В структуре фокальных форм эпилепсии в когорте преобладала височная локализация эпилептического очага. Эти факторы обусловили преобладание ЭС в группе политерапии.

Кинематика приступов при женской эпилепсии характеризует не только форму и тяжесть заболевания, но и является фактором риска гормональных изменений. Доказано, что генерализованные судорожные приступы повышают уровень пролактина [6]. Определение видов приступов проведено в соответствии с классификацией эпилептических приступов [7]. В половине случаев у пациенток наблюдался один вид приступов. В большинстве случаев он был представлен генерализованными приступами (ГСП), в основном тонико-клоническими. На втором месте - парциальные приступы с нарушением сознания. Почти четверть больных имели сочетание различных типов приступов. Статус генерализованных приступов встречается чаще, однако, диагностика бессудорожного статуса представляет большие

трудности. Показателем активности эпилепсии являлось отсутствие контроля над приступами. Сохраняющиеся приступы увеличивают как риск развития ЭС, так и риск синдрома внезапной смерти при эпилепсии. Из обследованных больных только 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 (рис. 3).



Рис. 3. Распределение по частоте приступов в когорте.

Различия в частоте приступов по группам статистически достоверны ($p < 0,001$)

Низкая частота ремиссий - фактор риска ЭС. Доминирующий тип приступов в когорте отмечался и при ЭС. Во всех случаях зарегистрирован статус генерализованных тонико-клонических приступов, по новой классификации эпилептическим приступов 2017 г. - билатеральных тонико-клонических. Сохраняющиеся приступы не только увеличивают риски ЭС, но и отрицательно влияют на гормональный профиль. Высокая частота репродуктивных эндокринных осложнений является частым побочным эффектом антиэпилептической терапии при эпилепсии [10]. В настоящее время роли половых нейростероидов в эпилептогенезе уделяется значительное внимание. Мозг является основной нерепродуктивной мишенью для половых нейростероидов. Циклические изменения нейромодуляторного действия нейростероидов определяют гендерные особенности женской эпилепсии. Специфической чисто женской формой эпилепсии является катамениальная, при которой увеличение числа приступов тесно связано с фазами менструального цикла. Катамениальная эпилепсия рассматривается как фактор гендерной фармакорезистентности. Увеличение числа приступов в определенный временной промежуток тоже может увеличивать риск возникновения ЭС. Связь эпилептического статуса и катамениальной

эпилепсии в данной работе не учитывалась, так отсутствовала достоверная информация в медицинской документации о фазе менструального цикла в период ЭС, а так же дневники пациента с обозначением приступов и менструального цикла. Это снижает показатели гендерной специфичности в исследовании эпилептического статуса при женской эпилепсии и требует дополнительных исследований в будущем. Второй важной особенностью женской эпилепсии является ЭС при беременности. Особо опасен инициальный ЭС при гестационной эпилепсии, когда под угрозой оказывается жизнь и матери, и ребенка. В такой ситуации опасность представляет как само заболевание, так и проводимое в связи с этим лечение. Статистика, связанная с беременностью при эпилепсии, показывает, что около 1% беременных женщин имеют эпилепсию, причем у 13% дебют заболевания приходится на период беременности, приблизительно у 14% пациенток приступы наблюдаются исключительно во время беременности, что характерно для особой формы - гестационной эпилепсии [3]. Ежегодно около 0,3–0,4% новорожденных в мире рождаются от матерей, страдающих эпилепсией, и по прогнозам эта цифра будет увеличиваться. В исследуемой когорте у одной пациентки с установленной ранее эпилепсией ЭС возник в третий триместр беременности, что связано со снижением концентрации препаратов в крови в этот период. Ситуация потребовала срочного родоразрешения. Риск ЭС при беременности часто связан с самостоятельной отменой терапии при наступлении беременности или значительным снижением дозировок без предварительного проведения электроэнцефалографического исследования. Таким образом, в 17% провокация эпилептического статуса была вызвана чисто женскими причинами, изменениям концентрации препарата и гормонального статуса при беременности.

В большинстве случаев причиной возникновения эпилептического статуса явилось нарушение комплаентности или изменение схемы приема антиэпилептических препаратов: переход на монотерапию, смена препарата. Необходимо повышение информированности пациентов о риске ЭС при самовольной отмене АЭП или снижении дозировок, что позволит снизить частоту этого грозного осложнения эпилепсии. Важным является проведение видео ЭЭГ мониторинга сна при переходе на монотерапию, что позволяет избежать ухудшения в течение заболевания, в том числе эпилептического статуса.

Выводы. Таким образом, частота эпилептического статуса у женщин репродуктивного возраста выше при резистентных формах заболевания. Особенностью при женской эпилепсии является провокация эпилептического статуса специфическими гормонально-обусловленными изменениями. Особую опасность представляет эпилептический статус при беременности и в родах.

Список литературы

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей / Карлов В.А. - М.: Медицина, 2010. – 718 с.
2. Зенков Л.Р. Фармакорезистентные эпилепсии / Л.Р. Зенков, А.Г. Притыко. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 207 с.
3. Власов П.Н. Фармакогормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщин / Власов П.Н // Журнал невропатологии и психиатрии (Эпилепсия приложение). – 2006. - №1. - С. 47 - 52.
4. Reproductive endocrine complications in women with epilepsy / Galina Odintsova, Anastasia Chugunova, Ludmila Saykova, Sergey Lobzin, William Khachatryan / Giornale italiano di ostetricia e ginecologia: C I C Edizioni International sr. 2016. Vol. 38. № 1. P.168-170.
5. Pennell P.B., Peng L., Newport D.J., et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency // Neurology. 2008. Vol.70. P. 21 – 30.
6. Bauer J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients // Epilepsia. 2001. Vol. 42 Suppl 3.– P. 20-23.
7. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types / R.S. Fisher, J.H. Cross, C. D'Souza, J. A. French et al. // Epilepsia,58(4):531 – 542,2017.
8. Shorvon Simon D., Emilio Perucca, Jerome Engel. The Treatment of Epilepsy, 3rd Edition. Wiley-Blackwell, 2009. 1116 p.
9. Мониторинг побочных эффектов антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье при женской эпилепсии / Г.В. Одинцова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6, №2. - С. 12-18.