

Анисимова Д.В.<sup>1</sup>, Магжанов Р.В.<sup>1</sup>, Власов П.Н.<sup>2</sup>, Петрухин В.А.<sup>3</sup>, Цевцивадзе Е.Б.<sup>3</sup>, Нурмухаметова С.Р.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; <sup>2</sup>Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия  
<sup>1</sup>450008 Уфа, ул. Ленина, 3; <sup>2</sup>127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; <sup>3</sup>101000 Москва, ул. Покровка, 22а

## Анализ гормонально-зависимой патологии у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией

**Цель** — изучить особенности проявления гормональных отклонений у женщин с ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) и провести сравнительный анализ выявленных синдромов.

**Пациенты и методы.** Проанализированы гормональные нарушения у 48 женщин детородного возраста, страдающих ЮМЭ и принимающих противоэпилептические препараты (ПЭП) на протяжении года и более в режиме моно- и битеерапии.

**Результаты.** У 66,7% пациенток выявлена гормональная дисфункция яичников, проявляющаяся развитием синдрома поликистозных яичников, гипогонадизма, изолированной гиперандрогенемии и гипопрогестеронемии. Клинически выявленные синдромы чаще проявлялись развитием нерегулярного менструального цикла у 29% пациенток. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов не показал их отличий от клинических особенностей ЮМЭ, однако при изолированной гиперандрогенемии отмечен наиболее ранний возраст дебюта заболевания, а также отсутствие пациенток с нерегулярным менструальным циклом при изолированной гипопрогестеронемии. Применение различных ПЭП не влияло на частоту встречаемости гормональных отклонений, что требует дальнейшего изучения, включения в исследование большего числа пациенток, принимающих различные ПЭП.

**Ключевые слова:** юношеская миоклоническая эпилепсия; противоэпилептическая терапия; фолликулостимулирующий гормон; лютеинизирующий гормон; эстрадиол; тестостерон; прогестерон; синдром поликистозных яичников; гиперандрогенемия; гипопрогестеронемия; гипогонадизм.

**Контакты:** Диана Викторовна Анисимова; [diana\\_anisimova@mail.ru](mailto:diana_anisimova@mail.ru)

**Для ссылки:** Анисимова ДВ, Магжанов РВ, Власов ПН и др. Анализ гормонально-зависимой патологии у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(специальный выпуск 1):32–38.

### *Analysis of hormone-dependent pathology in female patients with juvenile myoclonic epilepsy*

Anisimova D.V.<sup>1</sup>, Magzhanov R.V.<sup>1</sup>, Vlasov P.N.<sup>2</sup>, Petrukhin V.A.<sup>3</sup>, Tsevtivadze E.B.<sup>3</sup>, Nurmukhametova S.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology with Course of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; <sup>2</sup>Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

<sup>1</sup>3, Lenin St., Ufa 450008; <sup>2</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; <sup>3</sup>22a, Pokrovka St., Moscow 101000

**Objective:** to study the characteristics of manifestations of hormonal abnormalities in women with juvenile myoclonic epilepsy (JME) and to comparatively analyze identified syndromes.

**Patients and methods.** Hormonal disorders were analyzed in 48 reproductive-aged women with JME, who had received antiepileptic drug (AED) mono- and bitherapy during one or more years.

**Results.** 66.7% of the patients were found to have ovarian hormonal dysfunction manifesting itself as the development of polycystic ovary syndrome, hypogonadism, isolated hyperandrogenism, and hypoprogesteronemia. Clinically detected syndromes frequently appeared as menstrual irregularity in 29% of the patients. Comparative analysis of hormone-dependent syndromes showed that there were no differences in the clinical features of JME, but the earliest age at onset in isolated hyperandrogenism, and no patients with menstrual irregularity in the presence of isolated hypoprogesteronemia. The use of different AEDs had no impact on the incidence of hormonal abnormalities, which requires further investigation and its inclusion of a greater number of patients receiving various AEDs.

**Keywords:** juvenile myoclonic epilepsy; antiepileptic therapy; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone; estradiol; testosterone; progesterone; polycystic ovary syndrome; hyperandrogenism, hypoprogesteronemia; hypogonadism.

**Contact:** Diana Viktorovna Anisimova; [diana\\_anisimova@mail.ru](mailto:diana_anisimova@mail.ru)

**For reference:** Anisimova DV, Magzhanov RV, Vlasov PN, et al. Analysis of hormone-dependent pathology in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):32–38.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-32-38>

Эпилепсия по-прежнему остается одним из самых распространенных заболеваний нервной системы. Частота ее встречаемости варьирует от 1 до 1,5%. В мире эпилепсией страдают более 50 млн человек [1, 2]. Соотношение лиц мужского и женского пола примерно одинаковое, однако эпилепсии у женщин уделяется повышенное внимание, связанное с особыми физиологическими состояниями, присущими только женщинам, а также с возрастающей ролью женщин в социальных сферах общества [3–5]. У женщин с эпилепсией чаще, чем в общей популяции, регистрируются нейроэндокринные и обменные нарушения [6, 7]. Исследователями зарегистрированы различные нарушения менструального цикла у женщин с эпилепсией: аменорея, дисменорея, метроррагии, ациклические кровянистые выделения и т. д. [7, 8].

Во время эпилептического припадка происходит увеличение синтеза эндорфинов, содержания серотонина и гамма-аминомасляной кислоты, изменение синтеза гормонов: происходит снижение уровня сывороточного дофамина, что, в свою очередь, приводит к увеличению синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина. В результате нарушения секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ формируется синдром гипергонадотропного гипогонадизма (поликистоз яичников, ановуляторные расстройства, сексуальные дисфункции, задержка полового развития) [7].

Особое внимание уделяется изучению синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин с эпилепсией, интерес к которому стали проявлять после публикации работ A. Herzog, выявившего проявления СПКЯ у 20% женщин с височной эпилепсией [7]. Однако работ по изучению данной гинекологической патологии у женщин с идиопатическими формами эпилепсии (ИГЭ) практически нет [9].

В этиологии СПКЯ у пациенток с эпилепсией не выделен ведущий фактор [7, 10, 11]. Дискуссионными также остаются вопросы, связанные с ролью противосудорожных препаратов (ПЭП) в развитии гормональных отклонений. Одни авторы ведущую роль в развитии нейроэндокринных нарушений (в частности, СПКЯ) отводят препаратам группы вальпроевой кислоты (ВК), другие авторы подобной зависимости не выявляют [12–16].

**Цель** исследования – изучить особенности проявления гормональных отклонений у женщин с ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) и провести сравнительный анализ выявленных синдромов.

**Пациенты и методы.** Мы наблюдали 48 женщин в возрасте 18–30 лет, страдающих ЮМЭ и получающих ПЭП на протяжении года и более в режиме моно- и биперитерапии. В качестве контрольной группы обследованы 15 здоровых женщин, идентичных по возрасту, с благоприятной наследственностью, у них проводились гормональные исследования. Все женщины подписали информированное добровольное согласие на проведение гормональных исследований. Критериями включения пациенток в исследование были: репродуктивный возраст, установленный диагноз ЮМЭ, прием ПЭП на протяжении года и более. Критериями исключения из исследования были: прием заместительной гормональной терапии и средств, влияющих на ЦНС, не менее чем за 6 мес до начала исследования, а также наличие психических отклонений.

У всех пациенток собирали анамнез по специально разработанной анкете, отслеживали динамику развития за-

болевания, всем проводили неврологический осмотр, рентгеновскую компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию головного мозга, электроэнцефалографию (ЭЭГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Ремиссией неврологического заболевания считали отсутствие его клинических проявлений на протяжении года и более. У 4 пациенток зарегистрирована клинико-электроэнцефалографическая ремиссия по результатам двухчасового видео-ЭЭГ-мониторинга. При необходимости пациенток осматривал гинеколог-эндокринолог.

Гормональные исследования: ЛГ, ФСГ, тестостерон (Т), эстрадиол (Э<sub>2</sub>) проводили в середине фолликулярной фазы, на 5–7-й день менструального цикла, уровень прогестерона (ПГ) определяли в середине лютеиновой фазы при наличии регулярного 28–30-дневного цикла (n=20). Пациенток с регулярным циклом было зарегистрировано 34, однако уровень ПГ определили лишь у 20 из них ввиду того, что не все пациентки приезжали для повторного забора крови в середине лютеиновой фазы. Определение концентраций гормонов в сыворотке крови женщин проводили с использованием иммуноферментного метода на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (США).

Результаты исследования подвергли статистической обработке с помощью пакета программ Statistica 6.0. Нормальность распределений проверяли с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для оценки статистических различий переменных в группах здоровых и больных применяли тест Манна–Уитни. Для расчетов различий в группах более двух применяли дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису с множественным сравнением рангов. Сравнение совокупностей по качественным признакам проводилось с использованием четырехпольной таблицы (критерий  $\chi^2$  Пирсона). Для исследования связей между характеристиками выборки использовали расчеты ранговой корреляции Спирмена и линейной корреляции Пирсона. Кроме того, для этой же цели применяли также таблицы сопряжения 2×2 с расчетом точного критерия Фишера. Для таких расчетов объекты шкалируемых переменных после сортировки были поделены на две группы (выборки делились пополам): одна – с низкими, другая – с более высокими значениями показателя. Оценки коэффициентов корреляции и критерия Фишера считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Всего в исследование включено 48 пациенток, принимающих препараты группы ВК – 29 (63%), левитирацетам (ЛЕВ) – 5 (11), топирамат (ТПМ) – 4 (9%), ламотриджин (ЛТД) – 1 (2%), а также комбинированную терапию препаратами группы ВК с ЛЕВ – 4 (9%), с ЛТД – 3 (6%). Две пациентки на момент определения гормональных концентраций ПЭП не принимали.

Средний возраст дебюта заболевания составил  $14,26 \pm 0,82$  года, средняя продолжительность заболевания –  $10,21 \pm 0,94$  года. Нерегулярный менструальный цикл выявлен у 14 (29%) пациенток, чаще на фоне приема препаратов группы ВК – 10 (71,4%), ЛЕВ – 2 (7,1%), а также комбинированной терапии ВК с ЛЕВ – 1 (7,1%), с ЛТД – 1 (7,1%). В ходе исследования было выявлено 4 ведущих гормональных синдрома: СПКЯ, гипогонадизм, изолированная гиперандрогения и гипопрогестеронемия. СПКЯ оценивался согласно Роттердамским критериям, принятым в 2003 г., и включал: менструальную дисфункцию, ановуляторный

Таблица 1. Частота гормональных нарушений у пациенток с ЮМЭ при терапии различными ПЭП, n (%)

Группа терапии	Гормонально-зависимый синдром				всего
	СПКЯ	гипопрогестеронемия	гиперандрогенемия	гипогонадизм	
Без терапии (n=2)	–	–	–	–	–
ВК (n=29)	5 (17,2)	6 (20,7)	4 (13,8)	9 (31)	24 (82,7)
ВК+ЛЕВ (n=4)	–	1 (25)	–	2 (50)	3 (75)
ЛЕВ (n=5)	1 (20)	–	–	–	1 (20)
ТПМ (n=4)	–	–	–	–	–
ЛТД (n=1)	–	–	–	1 (100)	1 (100)
ВК+ЛТД (n=3)	1 (33,3)	–	–	2 (66,7)	3 (100)
Всего (n=48)	7 (15,2)	7 (15,2)	4 (8,7)	14 (30,4)	32 (66,7)

Таблица 2. Гормональный статус у пациенток с ЮМЭ с наличием и без СПКЯ

Гормоны	СПКЯ (n=7)	Без СПКЯ (n=41)
ФСГ, МЕ/л	6,0±4,11	5,2±1,72
ЛГ, МЕ/л	15,4±2,75*	5,69±1,02
Э <sub>2</sub> , пмоль/л	274,14±135,76	257,89±53,74
Т, нмоль/л	2,97±1,93*	1,34±1,68
ПГ, нмоль/л	16,09±0,54 (n=2)	31,20±3,23 (n=18)

**Примечание.** \* – различия между группами достоверны (p<0,05).

Таблица 4. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ с наличием гиперандрогенемии и без нее

Гормоны	Гиперандрогенемия (n=4)	Без гиперандрогенемии (n=44)
ФСГ, МЕ/л	5,86±1,13	5,44±1,74
ЛГ, МЕ/л	6,30±1,75	6,72±1,05
Э <sub>2</sub> , пмоль/л	255,2±15,76	267,14±54,78
Т, нмоль/л	3,95±0,66*	1,34±1,70
ПГ, нмоль/л	16,09±0,57 (n=2)	31,38±4,23 (n=18)

**Примечание.** \* – различия между группами достоверны (p<0,05).

цикл или бесплодие; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенемии, а также ультразвуковые признаки поликистозных яичников [17].

Частота гормональных нарушений у пациенток с ЮМЭ при терапии различными ПЭП представлена в табл. 1.

В целом, нарушения функции яичников были выявлены у 32 (66,7%) пациенток. Чаше они встречались при приеме препаратов группы ВК (n=24) и комбинации ВК с ЛТД (n=3) либо ВК с ЛЕВ (n=3), однако выявлялись при монотерапии ЛЕВ (n=1) или ЛТД (n=1). У пациенток, не прини-

Таблица 3. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ с наличием гипопрогестеронемии и без нее

Гормоны	Гипопрогестеронемия (n=7)	Без гипопрогестеронемии (n=41)
ФСГ, МЕ/л	4,69±3,18	5,64±1,80
ЛГ, МЕ/л	5,15±0,85	6,94±0,04
Э <sub>2</sub> , пмоль/л	288,63±4,97	257,59±5,86
Т, нмоль/л	1,97±0,97	1,64±1,18
ПГ, нмоль/л	9,60±6,98 (n=7)*	37,15±5,69 (n=13)

**Примечание.** \* – различия между группами достоверны (p<0,05).

Таблица 5. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ с наличием гипергонадотропного гипогонадизма и без него

Гормоны	Гипогонадизм (n=14)	Без гипогонадизма (n=34)
ФСГ, МЕ/л	6,48±2,05*	4,92±0,80
ЛГ, МЕ/л	11,64±3,35*	4,38±0,42
Э <sub>2</sub> , пмоль/л	201,11±132,23	267,97±14,85
Т, нмоль/л	1,62±0,25	1,58±0,09
ПГ, нмоль/л	31,30±5,36 (n=6)	28,84±15,61 (n=14)

**Примечание.** \* – различия между группами достоверны (p<0,05).

мающих ПЭП (n=2), гормональные отклонения не были выявлены.

Особенности гормонального статуса у пациенток с СПКЯ и без него отображены в табл. 2.

У женщин с СПКЯ отмечалось значительное повышение уровней Т и ЛГ – более чем в два раза, а также тенденция к снижению уровня ПГ в 1,9 раза по сравнению с пациентками, у которых СПКЯ не был диагностирован.

Особенности гормонального статуса у пациенток с изолированной гипопрогестеронемией и без нее отображены в табл. 3.

У пациенток с гипопрогестеронемией отмечалось достоверное снижение уровня ПГ более чем в 4 раза, по сравнению с пациентками, у которых его уровень оставался в норме ( $p < 0,05$ ). Различия по остальным показателям оказались незначимыми. Однако отмечалась тенденция к повышению уровня Э<sub>2</sub> на 10,8%, Т – на 16,8% у пациенток с гипопрогестеронемией.

Особенности гормонального статуса у пациенток с гиперандрогенемией и без нее отображены в табл. 4.

У пациенток с гиперандрогенемией отмечалось достоверное повышение уровня Т в 2,9 раза по сравнению с пациентками, у которых уровень андрогенов оставался в норме. Кроме того, у пациенток с гиперандрогенемией отмечалась тенденция к снижению уровня ПГ в 2 раза, по сравнению с пациентками без гиперандрогенемии. Однако малое число наблюдений не позволяет сделать выводы о достоверности данных различий.

Особенности гормонального статуса у пациенток с гипернадотропным гипогонадизмом и без него отображены в табл. 5.

У пациенток с гипогонадизмом отмечалось достоверное повышение уровня ФСГ в 1,3 раза, ЛГ – в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), а также тенденция к повышению уровня Э<sub>2</sub> на 25% по сравнению с пациентками, у которых не было отмечено биохимических признаков гипогонадизма.

Гормональный статус пациенток с ЮМЭ с различными гормональными нарушениями представлен в табл. 6.

У пациенток с гиперандрогенемией отмечалось достоверное повышение уровня Т в 2 раза по сравнению с пациентками с гипопрогестеронемией ( $p < 0,05$ ). Различия по другим показателям оказались незначимыми.

В целом, СПКЯ выявлен у 7 (14,6%) пациенток, чаще на фоне приема препаратов группы ВК ( $n=5$ ), но встречался и при приеме ЛЕВ ( $n=1$ ), а также комбинированной терапии ВК с ЛТД ( $n=1$ ). Средний возраст дебюта заболевания в данной группе составил  $17,5 \pm 0,71$  года, средняя длительность заболевания –  $9,86 \pm 0,71$  года, средний возраст пациенток – около 24 лет. У 71,4% пациенток дебют заболевания совпал с периодом менархе ( $n=5$ ), и лишь у 1 (14,3%) пациентки дебют заболевания отмечался до и после наступления менархе. У 4 (57,1%) пациенток менструальный цикл был регулярным, в то время как нерегулярность цикла отмечена у 3 (42,8%). В ремиссии были 3 (42,8%) пациентки, миоклонические припадки продолжали регистрироваться у 1 (14,4%) пациентки, миоклонии в сочетании с генерализованными тонико-клоническими припадками (ГТКП) – у 3 (42,8%). Сочетание биохимических признаков гиперандрогенемии с менструальной дисфункцией выявлено у 5 (71,4%) пациенток. Сочетание менструальной дисфункции с признаками поликистозных яичников (при УЗИ) – в 2 (28,6%) случаях. Среди пациенток с менструальной дисфункцией у 3 (42,9%) выявлен нерегулярный менструальный цикл, у 2 (28,6%) – дисфункциональные маточные кровотечения. Выпадение волос, прибавка массы тела отмечены у 2 (28,6%) пациенток, принимающих препараты группы ВК.

Изолированная гиперандрогенемия выявлена у 4 (8,7%) пациенток, принимающих препараты группы ВК в монотерапии. Средний возраст дебюта заболевания составил  $12,8 \pm 2,83$  года, средняя длительность заболевания – около 10 лет, средний возраст пациенток –  $22,8 \pm 2,12$  года.

У большинства пациенток данной группы дебют заболевания совпал с периодом менархе (75%;  $n=3$ ), и лишь у одной пациентки заболевание возникло до наступления мenses. Нерегулярный менструальный цикл выявлен у 3 (75%) пациенток данной группы, регулярный цикл отмечен у одной пациентки. Миоклонические припадки продолжались у одной пациентки, в ремиссии состояли 3 (75%) женщины данной группы. Ни у одной из пациенток данной группы не зарегистрировано клинических признаков гиперандрогенемии. По данным литературных источников, клинические проявления гиперандрогенемии, в частности гирсутизм, встречаются достаточно редко [18].

Гипопрогестеронемия выявлена у 7 (17,4%) пациенток. Эти пациентки принимали препараты группы ВК ( $n=6$ ), а также комбинированную терапию ВК с ЛЕВ ( $n=1$ ). Средний возраст дебюта заболевания составил  $17,5 \pm 0,71$  года, средняя длительность заболевания –  $9,5 \pm 2,12$  года, средний возраст пациенток – 23 года. У 6 (85,7%) пациенток данной группы дебют заболевания совпал с периодом появления мenses, у одной пациентки – до наступления первых менструаций. В ремиссии состояли 2 (28,6%) женщины данной группы, миоклонические приступы продолжались у 3 (42,8%), миоклонии в сочетании с ГТКП, а также изолированные ГТКП – у одной пациентки. У всех пациенток данной группы менструальный цикл был регулярным.

Биохимические признаки гипогонадизма выявлены у 14 (30,4%) пациенток с ЮМЭ, принимающих: препараты группы ВК – 9 (64,3%), препараты группы ЛЕВ – 1 (7,1%), а также комбинированную терапию валпроатов с ЛЕВ – 2 (14,3%), с ЛТД – 2 (14,3%). Средний возраст дебюта заболевания в данной группе составил  $15,93 \pm 0,71$  года, средняя длительность заболевания –  $24,79 \pm 3,54$  года, средний возраст пациенток – около 25 лет. У большинства пациенток данной группы дебют заболевания также приходился на период менархе – 10 (71,4%), у 2 (14,3%) пациенток дебют заболевания наступил до и у 2 (14,3%) – после установления мenses. Жалобы на нерегулярный цикл предъявляли 5 (35,71%) женщин с ЮМЭ, регулярный цикл отмечен у 9 (64,29%). В ремиссии состояли 3 (21,4%) женщины, миоклонии продолжались у 5 (35,7%) пациенток, миоклонии + ГТКП – у 6 (42,9%) пациенток.

Сравнительный анализ выявленных синдромов по вышеуказанным параметрам представлен в табл. 7.

Достоверных различий между выявленными гормональными синдромами в зависимости от возраста, длительности заболевания и возраста дебюта заболевания выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Средний возраст пациенток варьировал в пределах 23–25 лет, средняя длительность заболевания – 10–11 лет. Наибольший разброс выявлен в среднем возрасте дебюта заболевания от 13 до 18 лет. У пациенток с гипопрогестеронемией отмечен наиболее поздний дебют заболевания – 17,5 года, в то время как средний возраст дебюта заболевания у пациенток с гиперандрогенемией составил 12,8 года.

Сравнительный анализ гормональных синдромов в зависимости от возраста дебюта приступов представлен в табл. 8.

У пациенток, независимо от характера гормонального синдрома, дебют заболевания приходился на период менархе более чем в 70% случаев. Межгрупповые различия незначимы.

Таблица 6. Гормональный статус у пациенток с ЮМЭ с различными гормональными нарушениями

Гормоны	Гормонально-зависимый синдром			
	СПКЯ (n=7)	гипопрогестеронемия (n=7)	гиперандрогенемия (n=4)	гипогонадизм (n=14)
ФСГ, МЕ/л	6,0±4,11	4,69±3,18	5,86±1,13	6,48±2,05
ЛГ, МЕ/л	15,4±2,75	5,15±0,85	6,30±1,75	11,64±3,35
Э <sub>2</sub> , пмоль/л	274,14±135,76	288,63±4,97	255,2±15,76	201,11±132,23
Т, нмоль/л	2,97±1,93	1,97±0,97*	3,95±0,66*	1,62±0,25
ПГ, нмоль/л	16,09±0,54 (n=2)	9,60±6,98 (n=7)	16,09±0,57 (n=2)	31,30±5,36 (n=6)

Примечание. \* – различия между группами достоверны (p<0,05).

Таблица 7. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов в зависимости от возрастных критериев у пациенток с ЮМЭ

Параметр	Гормонально-зависимый синдром			
	СПКЯ (n=7)	гипопрогестеронемия (n=7)	гиперандрогенемия (n=4)	гипогонадизм (n=14)
Возраст дебюта, годы	13,86±4,24	17,5±0,71	12,8±2,83	15,93±0,71
Возраст, годы	23,71±3,54	23±1,41	22,8±2,12	24,79±3,54
Длительность заболевания, годы	9,86±0,71	9,5±2,12	10±1,11	10,93±2,83

Примечание. \* – различия между группами достоверны (p<0,05).

Таблица 8. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов в зависимости от возраста дебюта приступов, n (%)

Возраст дебюта	Гормонально-зависимый синдром			
	СПКЯ (n=7)	гипопрогестеронемия (n=7)	гиперандрогенемия (n=4)	гипогонадизм (n=14)
До менархе	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (25)	2 (14,3)
Менархе	5 (71,4)	6 (85,7)	3 (75)	10 (71,4)
После установления цикла	1 (14,3)	–	–	2 (14,3)

Таблица 9. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов у пациенток с ЮМЭ в зависимости от регулярности цикла, n (%)

Менструальный цикл	Гормонально-зависимый синдром			
	СПКЯ (n=7)	гипопрогестеронемия (n=7)	гиперандрогенемия (n=4)	гипогонадизм (n=14)
Регулярный	3 (42,8)*	7 (100)*	1 (25)*	9 (64,29)
Нерегулярный	4 (57,1)	–	3 (75)	5 (35,71)

Примечание. \* – различия между группами достоверны в сравнении с группой гипопрогестеронемии (p<0,05).

В табл. 9 отображен сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов в зависимости от регулярности цикла.

У пациенток с СПКЯ и изолированной гиперандрогенемией достоверно реже наблюдался регулярный менструальный цикл, нежели у пациенток с гипопрогестеронемией. Изолированная гипопрогестеронемия не сопровождалась наличием нерегулярного менструального цикла.

В табл. 10 отображен сравнительный анализ выявленных синдромов в зависимости от характера припадков.

У пациенток с различными гормональными синдромами не обнаружено достоверных различий в характере выявленных припадков.

Дальнейший анализ заключался в поиске корреляционных взаимосвязей гормональных показателей и клинических особенностей ЮМЭ. У пациенток с СПКЯ взаимосвя-

Таблица 10. Сравнительный анализ гормональных синдромов у пациенток с ЮМЭ в зависимости от характера припадков, n (%)

Характер припадков	Гормонально-зависимый синдром			
	гипопрогестеро- немия (n=7)	СПКЯ (n=7)	гипогона- дизм (n=14)	гиперандро- генемия (n=4)
Миоклонии	3 (42,8)	1 (14,4)	5 (35,7)	1 (25)
Миоклонии + ГТКП	1 (14,3)	3 (42,8)	6 (42,9)	–
ГТКП	1 (14,3)	–	–	–
Ремиссия	2 (28,6)	3 (42,8)	3 (21,4)	3 (75)

зи между концентрацией ЛГ и проводимой лекарственной терапией обнаружено не было. Высокий уровень Т выявлялся при раннем дебюте заболевания (до полового созревания), и наоборот – при позднем дебюте заболевания (после наступления менархе) отмечалось снижение уровня Т, хотя он и оставался в пределах нормального диапазона ( $p < 0,05$ ). Также отмечалась связь высоких концентраций Э<sub>2</sub> с увеличением длительности заболевания, однако различия оказались статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). В период ремиссии уровень ФСГ оказался статистически более низким ( $p = 0,00285$ ).

В группах пациенток с изолированной гиперпрогестеронемией и гиперандрогенемией корреляционная взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания не выявлена.

В группе гипогонадизма выявлено снижение уровня Э<sub>2</sub> с увеличением длительности заболевания ( $p < 0,05$ ), а также наиболее высокий уровень ЛГ при дебюте заболевания в период menses ( $p < 0,03497$ ).

Таким образом, нарушение функции яичников, включающие СПКЯ, гипогонадизм, изолированную гипопрогестеронемия и гиперандрогенемия, выявлены у 32 (66,7%) пациенток. Гормонально-зависимые синдромы достоверно чаще развивались при увеличении длительности заболевания (гипогонадизм), при дебюте заболевания в пе-

риод становления менструальной функции (гипогонадизм), а также при дебюте заболевания до полового созревания (СПКЯ). Клиническими проявлениями синдромов служили различные нарушения менструального цикла, наиболее часто – нерегулярность менструального цикла (у 29% пациенток;  $n = 14$ ), за исключением гиперпрогестеронемии, которая клинически не сопровождалась нарушениями менструального цикла. У пациенток не только с СПКЯ, но и с изолированной гиперандрогенемией выявлена тенденция к снижению уровня ПГ, что может способствовать учащению приступов при ЮМЭ, как и наличие изолированной гипопрогестеронемии. Однако малое число наблюдений не позволяет нам судить о достоверности полученных результатов. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов не показал различий, соответствующих клиническим особенностям ЮМЭ. Однако при наличии изолированной гиперандрогенемии отмечен наиболее ранний возраст дебюта заболевания. Кроме того, при всех выявленных синдромах более чем в 70% случаев дебют заболевания приходился на период менархе. Применение различных ПЭП на частоту встречаемости гормональных отклонений влияло недостоверно, что требует дальнейшего изучения и включения в исследование большего числа пациенток, принимающих различные ПЭП.

## ЛИТЕРАТУРА

- Карлов ВА, Строганова ТА, Кожокару ИА и др. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Эпилептология в медицине XXI века. Москва: Светлица; 2009 [Karlov VA, Stroganova TA, Kozhokaru IA, et al. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Epileptologiya v meditsine XXI veka* [Epileptology in medicine of the XXI century]. Moscow: Svetlitsa; 2009].
- Wiebe S, Bellhouse DR, Fallahai C, Eliasziw M. Burden of epilepsy: the Ontario Health Survey. *Can J Neurol Sci.* 1999;26:263-70. doi: 10.1017/S0317167100000354
- Власов ПН. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические эффекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; 2001. 48 с. [Vlasov PN. *Epilepsiya u zhenshchin: klinicheskie, elektrofiziologicheskie, gormonal'nye i terapevticheskie efekty: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk* [Epilepsy in women: clinical, electrophysiological, hormonal and therapeutic effects: Author's abstract. Dis. ... Dr. Med. Sci. Moscow: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; 2001. 48 p.].
- Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors]. Moscow: Medicine; 2010. 720 p.].
- Карлов ВА. Эпилепсия у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение: Эпилепсия. 2006;(1):41-6 [Karlov VA. *Epilepsy in women. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. Supplement: *Epilepsiya*. 2006;(1):41-6 (In Russ.)].
- Harden CL. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in epilepsy: evidence for neurogonadal disease. *Epilepsy Curr.* 2005;5(3): 142-6. doi: 10.1111/j.1535-7511.2005.00039.x
- Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Rrimary neurological mechanisms. *Seizure.* 2008;17:101-10. doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.025
- Bauer J, Isojarvi JI, Herzog AG. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2002;73(2):121-5. doi: 10.1136/jnnp.73.2.121
- Lofgren E, Mikkonen K, Tolonen U, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav.* 2007 Feb;10(1): 77-83. Epub 2006 Nov 13.
- Власов ПН. Синдром поликистозных яичников при эпилепсии – ятрогенная проблема? Фарматека. 2005;17:112 [Vlasov PN. *The syndrome of polycystic ovaries with epilepsy – is an iatrogenic problem? Farmateka*. 2005;17:112 (In Russ.)].
- Пылаева ОА, Воронкова КВ, Петрухин АС. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии.

- Фарматека. 2004;87(9-10):33-41 [Pylaeva OA, Voronkova KV, Petrukhin AS. Side effects and complications of antiepileptic therapy. *Farmateka*. 2004;87(9-10):33-41 (In Russ.)].
12. Власов ПН, Серова ОФ, Дранко ДВ, Филатова НВ. Гормонально-зависимая патология женской половой сферы при монотерапии вальпроатами, карбамазепином и ламотриджином. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(1):34-8 [Vlasov PN, Serova OF, Dranko DV, Filatova NV. Hormonal-dependent pathology of the female sexual sphere with monotherapy with valproate, carbamazepine and lamotrigine. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;(1):34-8 (In Russ.)].
13. Власов ПН. Фармако-гормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение: Эпилепсия. 2006;(1):47-52 [Vlasov PN. Pharmacohormonal relationships in epilepsy in women. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. Supplement: Epilepsiya. 2006;(1):47-52 (In Russ.)].
14. Betts T, Yarrow H, Dutton N, et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure*. 2003;(12):323-9. doi: 10.1016/S1059-1311(03)00065-7
15. De Vries L, Karasik A, Landau Z, et al. Endocrine effect of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:470-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00953.x
16. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Nov;18(6):759-65. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.07.004
17. The Rotterdam ESHRE/FSRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098
18. Жидкова ИА, Карлов ВА, Кунькина ЮБ и др. Репродуктивный потенциал женщин, страдающих эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;(11):31-6 [Zhidkova IA, Karlov VA, Kun'kina YuB, et al. Reproductive potential of women with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;(11):31-6 (In Russ.)].

Поступила 13.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.