

Содержание гормонов в крови у больных эпилепсией мальчиков в зависимости от частоты приступов

Проф., зав. каф. В.И. ГУЗЕВА, асс. В.В. ГУЗЕВА¹, асс. О.В. ГУЗЕВА

Association between blood hormone levels and frequency of seizures in boys with epilepsy

V.I. GUZEVA, V.V. GUZEVA, O.V. GUZEVA

Кафедра неврологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептические приступы, мальчики предпубертального и подросткового возраста, гормональный профиль, репродуктивные гормоны, гормоны щитовидной и паращитовидной железы, кортизол.

Key words: epilepsy, epileptic seizures, boys of preadolescent and adolescent age, hormonal profile, reproductive hormones, thyroid and parathyroid gland, cortisol.

Патогенез эпилепсии сложен и многие его аспекты недостаточно изучены [2–4]. Это касается и роли гормонов в эпилептогенезе. Известно, что у больных эпилепсией женщин отмечается изменение частоты приступов в соответствии с менструальным циклом (катамениальная эпилепсия) [1].

В мужском организме циклические колебания уровней гормонов менее выражены и особенности течения эпилепсии у мальчиков в зависимости от содержания гормонов в крови изучены мало, хотя есть основания полагать, что в период полового созревания, когда происходят значительные гормональные перестройки, может быть изменение частоты приступов. Кроме того, было установлено [13, 15] влияние противоэпилептических препаратов на функции эндокринной системы.

Целью настоящего исследования было изучение относительного содержания в крови больных эпилепсией подростков мужского пола репродуктивных гормонов, гормонов щитовидной и паращитовидной желез, надпочечников в зависимости от частоты эпилептических приступов.

В работе были использованы следующие показатели: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), дегидроэпиандростерон (ДГЭА), эстрадиол (Э), пролактин (Пл), прогестерон (Пг), тестостерон (Т), тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреоглобулину (а/т ТГ), трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4), паратиреоидный гормон (Парат), кортизол (К).

Материал и методы

Обследовали 39 мальчиков 8–17 лет, страдающих эпилепсией и лечившихся в клинике нервных болезней Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. В контрольную группу был включен 61 мальчик того же возраста.

Исследовали концентрацию в крови половых гормонов (ФСГ, ЛГ, Э, Т, Пг, Пл, ДГЭА) — у 31 подростка, гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4, а/т ТГ) — у 25, паратгормона — у 17 и кортизола — у 25 больных детей, а также у всех подростков контрольной группы.

Определение содержания гормонов в крови проводилось в соответствии с инструкциями по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови человека, утвержденных Минздравом РФ. При этом показателем во всех случаях было относительное содержание соответствующего вещества. В качестве относительного значения содер-

жания гормона в крови рассматривалось отношение среднего значения содержания гормона у детей определенной возрастной группы к среднему значению данного гормона у здоровых мальчиков 8–9 лет.

В соответствии с целью работы изучали зависимость относительного содержания гормона от частоты эпилептических приступов. При этом сопоставлялись средние значения содержания гормонов в крови у всех мальчиков с эпилепсией и у мальчиков с определенной частотой приступов. За единичные принимались приступы не чаще 1 раза в год; ремиссии средней частоты — от 2 раз в год до 1 раза в неделю, частые — 2 и более раз в неделю (более 4 раз в месяц).

Полученные данные обрабатывались статистически [5].

Результаты

Основные результаты определения отдельных гормонов представлены на рис. 1–3.

Остановимся прежде всего на группе половых гормонов (см. рис. 1).

Содержание Пг в крови у детей старшей возрастной группы с единичными приступами является наибольшим, а у детей с приступами средней частоты — наименьшим; у детей младшей возрастной группы с единичными и средней частоты приступами содержание Пг снижено по сравнению со средним значением Пг у всех мальчиков с эпилепсией. У детей с частыми приступами младшей группы содержание Пг в крови существенно выше, чем у всех больных детей этой возрастной группы, и почти вдвое превосходит содержание Пг в крови у детей старшей возрастной группы.

Содержание ФСГ в крови детей старшей группы с приступами различной частоты почти не отличается от содержания ФСГ всех больных мальчиков, хотя и несколько увеличивается с увеличением частоты приступов; у детей младшей возрастной группы также отсутствует заметное различие в содержании ФСГ в крови у детей с приступами различной частоты, однако оно ниже среднего содержания ФСГ у всех больных детей и более снижено при частых приступах.

Уровень Т в крови у детей старшей возрастной группы с единичными и средней частоты приступами практически не отличается и несколько превосходит средний уровень Т в крови всех больных мальчиков, а у детей с частыми приступами этот уровень несколько снижен; у детей младшей возрастной группы с еди-

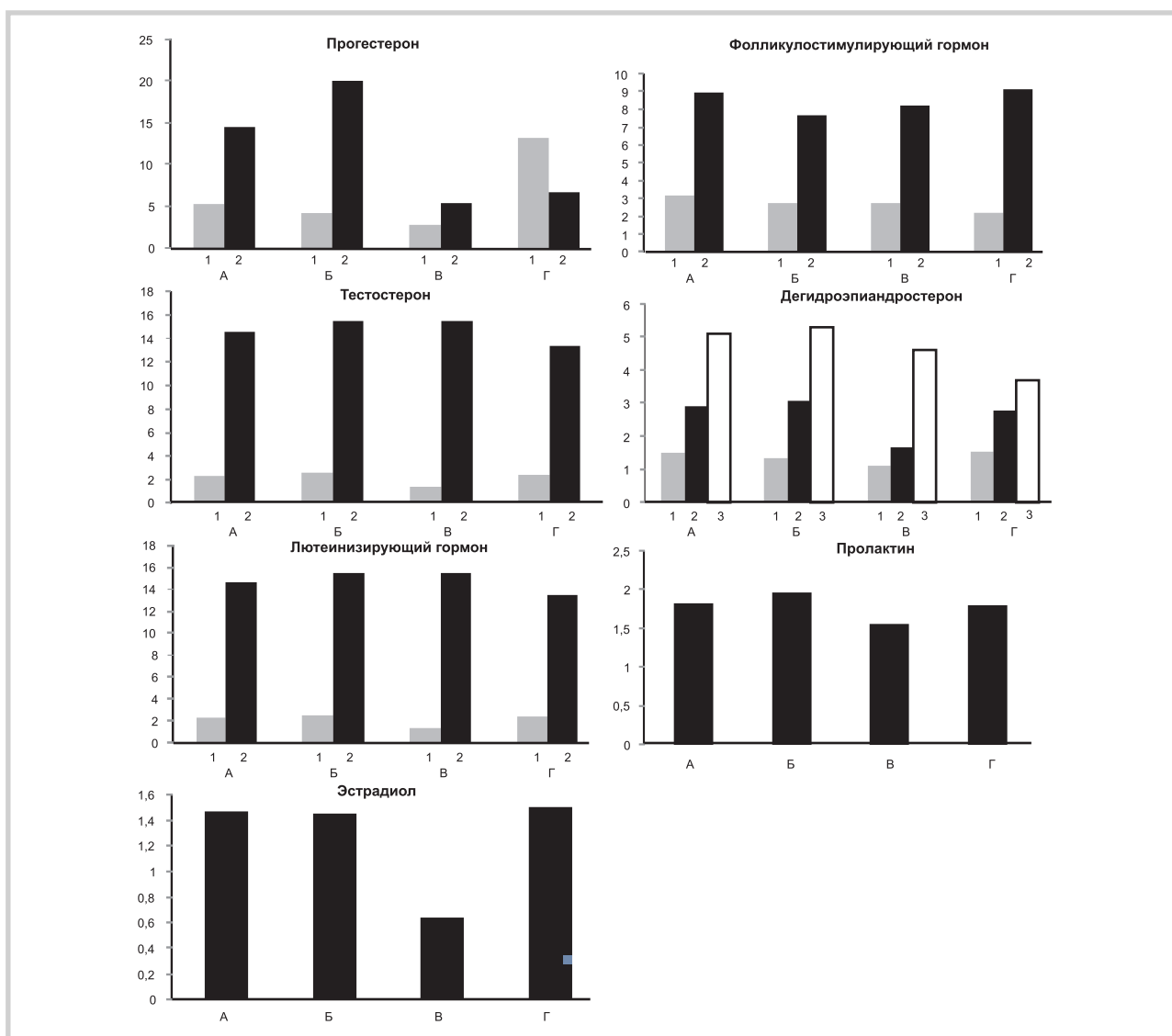


Рис. 1. Содержание репродуктивных гормонов в крови.

Здесь и на рис. 2—3: по оси ординат — относительное содержание гормонов, по оси абсцисс: А — все приступы, Б — единичные приступы, В — приступы средней частоты, Г — частые приступы.

На фрагменте «прогестерон»: 1 — дети 8—13 лет, 2 — 14—17 лет; на фрагментах «фолликулостимулирующий гормон», «тестостерон» и «лютеинизирующий гормон»: 1 — дети 8—11 лет, 2 — 12—17 лет; на фрагменте «дегидроэпиандростерон»: 1 — дети 8—11 лет, 2 — 12—15 лет, 3 — 16—17 лет. На остальных — все приступы.

ничными и частыми приступами уровень Т в крови почти не отличается от уровня Т в крови всех детей, а у детей с приступами средней частоты он составляет только 59% уровня Т всех обследованных детей с эпилепсией.

Содержание ДГЭА в крови больных детей старшей возрастной группы монотонно снижается с увеличением частоты приступов, и у детей с единичными приступами оно выше, чем среднее значение ДГЭА всех больных детей; у детей средней возрастной группы содержание ДГЭА по сравнению со средним значением существенно снижено у детей с приступами средней частоты; у детей младшей возрастной группы с единичными и средней частоты приступами содержание ДГЭА в крови несколько снижено, а у детей с частыми приступами — повышено по отношению к среднему содержанию ДГЭА всех детей.

По отношению к среднему значению содержание Пл в крови детей с единичными приступами повышено, у детей с приступами средней частоты — понижено.

Содержание Э в крови существенно снижено у детей с приступами средней частоты, а у детей с единичными и частыми приступами практически не отличается от среднего значения для всех больных детей.

Среднее содержание ТТГ в крови больных детей младшей возрастной группы превышает его содержание у детей старшей возрастной группы. У детей с единичными приступами содержание ТТГ в крови в обеих возрастных группах почти не меняется, у детей с приступами средней частоты содержание ТТГ в крови в младшей возрастной группе снижается в 4,4 раза, а у детей с частыми приступами содержание ТТГ в крови в возрастных группах имеет примерно одинаковое значение, превышающее содержание ТТГ в крови в старшей возрастной группе.

Содержание а/тТГ в крови у детей с единичными и средней частоты приступами примерно совпадает со средним содержанием а/тТГ в крови у всех больных мальчиков, а у детей с частыми приступами оно несколько снижено.

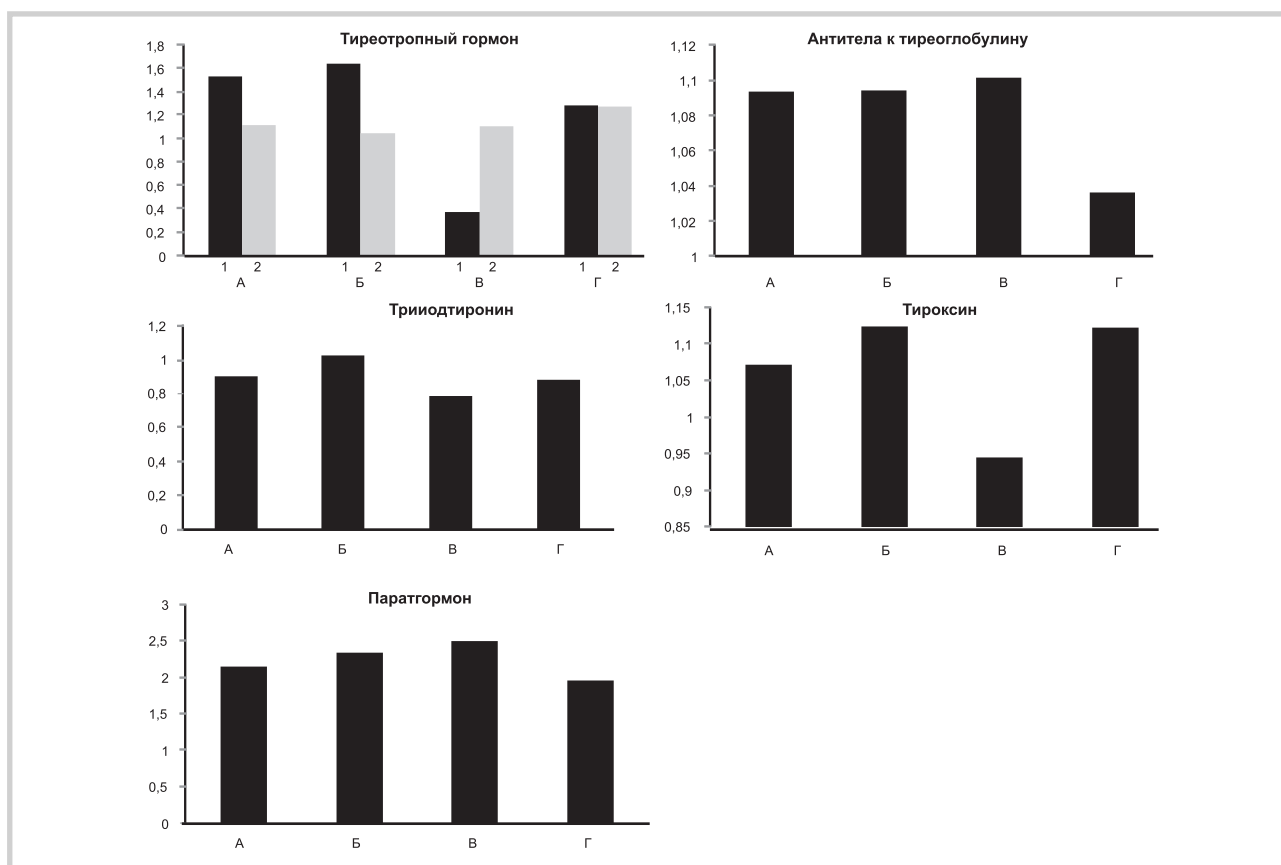


Рис. 2. Содержание в крови гормонов тиреодной группы, антител к тиреоглобулину и паратгормона.

На фрагменте «тиреотропный гормон»: 1 — дети 8—11 лет, 2 — 12—15 лет, на остальных — все приступы.

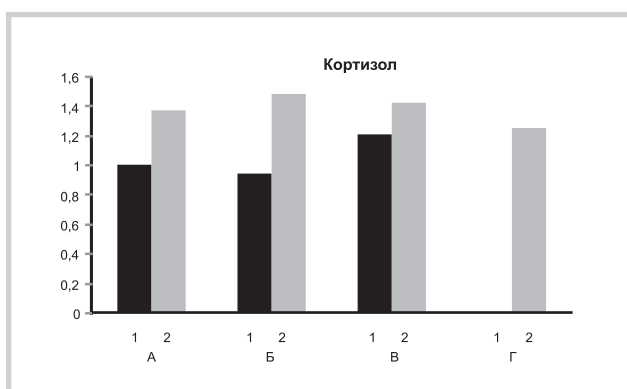


Рис. 3. Содержание кортизола в крови.

1 — дети 8—9 лет, 2 — 10—17 лет.

Уровень Т3 в крови детей с приступами незначительно менялся по отношению к среднему уровню Т3 в крови у всех больных мальчиков, причем наибольшее и наименьшее значение отмечалось соответственно у детей с единичными и средней частоты приступами.

Содержание Т4 в крови детей с единичными и частыми приступами несколько повышено, а у детей с приступами средней частоты — понижено по сравнению со средним уровнем Т4 у всех больных детей.

Незначительно менялось содержание паратгормона в крови у детей с приступами по отношению к его среднему содержанию в крови у всех обследованных больных с эпилепсией; наибольшее

значение содержания паратгормона в крови отмечено у детей с приступами средней частоты.

Из гормонов кортикостероидной группы исследовали кортизол.

Уровень кортизола в крови детей младшей возрастной группы с единичными приступами практически не менялся, а у детей с приступами средней частоты возрастал примерно на 20% по отношению к его среднему уровню у всех обследованных. Уровень кортизола в крови детей старшей возрастной группы несколько снижался с увеличением частоты приступов, но существенно не отличался от среднего уровня в этой возрастной группе.

Обсуждение

Ранее было установлено, что гормоны могут влиять на возбудимость нейронов, а эпилептические приступы способны изменять продукцию различных гормонов. Кроме того, были получены данные [14] о том, что уровень андрогенов у мужчин с эпилепсией меняется, вне зависимости от того, получают они противоэпилептическую терапию или нет. В случаях возникновения генерализованных тонико-клонических приступов и сложных парциальных приступов, например уровень содержания пролактина всегда повышен [8].

Что касается изменений содержания гормонов в зависимости от частоты приступов у детей в разных возрастных группах, то в литературе соответствующие результаты представлены весьма неоднозначно. По некоторым данным, у пациентов с более частыми приступами содержание кортизола в крови выше, а содержание ДГЭА ниже, чем у пациентов с редкими или с купированными приступами [11]. По данным нашего исследования, содержание кортизола в крови детей старшей возрастной группы несколько снижалось с увеличением частоты приступов, в то время

как в младшей, наоборот, возрастало. Снижение содержания ДГЭА (соответственно данным литературы) прослеживается только в группе детей старшего возраста, также выявляется его повышенное содержание у детей этого возраста при единичных приступах.

Эпилептические изменения, безусловно, влияют на содержание репродуктивных гормонов, в частности пролактина. Так, эпилептический приступ вызывает повышение уровня пролактина в сыворотке крови. При этом предсказать повышение его содержания можно и после однократного приступа. В нашем исследовании эти данные подтверждены, и отмечено повышенное содержание пролактина у детей с единичными приступами. У пациентов с более частыми приступами отмечается нарастающее снижение степени повышения содержания пролактина, возможно, из-за истощения его запасов в клетках гипофиза [17].

Андрогены также могут влиять на эпилептическую активность, но механизмы этого влияния остаются до конца неизученными. Тестостерон может модулировать эпилептическую активность как у животных, так и у людей. Предполагается, что это связано с возможностью его превращения в нейростероиды, обладающие антиконвульсантным и проконвульсантным действием. Эффект тестостерона на нейрональную возбудимость следовательно зависит от уровня содержания его метаболитов [6, 16]. При анализе данных проведенного исследования в старшей возрастной группе детей получено снижение содержания тестостерона при частых приступах, повышение — при единичных приступах, содержание ДГЭА повышено при частых приступах и снижено при единичных приступах, а содержание эстрадиола примерно одинаково. У детей младшей возрастной группы с частыми и с единичными приступами содержание как тестостерона, так и эстрадиола примерно равно общему среднему содержанию, а содержание ДГЭА выше при частых приступах и ниже при единичных приступах.

Связь приступов и секреции гонадотропинов выявляется, по данным многих исследований, как у людей (в основном женского пола), так и у животных. Спровоцированные приступами изме-

нения в циклическом высвобождении гонадотропин-рилизинг-гормона приводят к изменению содержания ЛГ и ФСГ в крови пациентов с эпилепсией [7, 9, 10]. По данным проведенного нами исследования, у детей старшей возрастной группы отмечается некоторое повышение содержания ФСГ с увеличением частоты приступов, содержание ЛГ у них выше при единичных и ниже при частых приступах. У детей младшего возраста выявляется небольшое снижение ФСГ при частых приступах, содержание ЛГ у них примерно одинаково повышено как при частых, так и при единичных приступах.

Что касается изменений гормонов щитовидной железы у пациентов с эпилепсией, в литературе встречаются неоднозначные данные. В одних исследованиях отмечено повышение содержания Т3 и снижение содержания Т4 у пациентов с эпилепсией [18], в других выявлено увеличение содержания Т3, Т4, а/т к ТГ и статистически незначимое увеличение содержания ТТГ [1] или показано, что содержание гормонов Т3 и Т4 в крови у пациентов с эпилепсией и здоровых не отличается [12]. Во всех этих исследованиях не показано взаимосвязи частоты приступов и изменений уровня гормонов в крови. По нашим данным, наибольшее и наименьшее значение Т3 отмечалось соответственно у детей с единичными и средней частоты приступами, содержание Т4 в крови детей с единичными и частыми приступами несколько повышено, а у детей с приступами средней частоты — понижено. Содержание ТТГ в зависимости от частоты отличалось в разных возрастных группах: у старших детей отмечалось повышение его содержания с увеличением частоты приступов, у мальчиков младшего возраста наибольшее значение выявлено при единичных приступах, наименьшее — при приступах средней частоты.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об изменении уровня гормонов в крови в зависимости от частоты приступов и комплексном взаимодействии между гормонами и эпилептической активностью головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Жидкова И.А. Катамениальная эпилепсия; клинко-ЭЭГ-гормональные корреляции и подходы к лечению. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины. Тез. конф. молодых ученых ММСИ. М 1993; 19.
2. Гусева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М: МИА 2007; 564.
3. Карлов В.А. Эпилепсия. М: Медицина 1990; 336.
4. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. Рук. для врачей. М: Медицина 2000; 624.
5. Смирнов Н.В., Дудин-Барковский И.В. Курс теории вероятностей и математической статистики. М: Наука 1969; 512.
6. Beyenburg S., Stoffel-Wagner B., Bauer J. et al. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilep Res* 2001;44:141—153.
7. Bilo L., Meo R., Valentino R. et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2950—2956.
8. Dana-Haeri J., Trimble M., Oxley J. Prolactin and gonadotrophin changes following generalised and partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1983;46:331—335.
9. Edwards H.E., MacLusky N.J., Burnham W.M. The effect of seizures and kindling on reproductive hormones in the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:753—762.
10. Ericsson U., Bjerre I., Forsgren M., Ivarsson S.A. Throglobulin and thyroid hormones in patients on long term treatment with phenytoin, carbamazepine and valproic acid. *Epilepsia* 1985;26:594—596.
11. Galimberti C.A. (eds). Seizure frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 2005 Apr;46:4:517—523.
12. Haidakewitch D., Rodin E.A. Chronic antiepileptic drug therapy: Classification by medication regimen and incidence of decreases in serum thyroxine and free thyroxine index. *Ther Drug Monit* 1987;9:392—398.
13. Hamed S., Mohamed K., El-Taher A. et al. The sexual and reproductive health in men with generalized epilepsy: a multidisciplinary evaluation. *Int J Impot Res* 2006;18:287—295.
14. Herzog A.G., Drislane F.W., Schomer D.L. et al. Differential effects of anti-epileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004;45:764—768.
15. Herzog A.G., Drislane F.W., Schomer D.L. et al. Differential effects of anti-epileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005;65:1016—1020.
16. Reddy D.S. et al. Testosterone modulation of seizure susceptibility is mediated by neurosteroids 3 α -androstenediol and 17 β -estradiol. *Neuroscience* 2004;129:1:195—207.
17. Schachter S.C., Schomer D.L. (eds). The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy. San Diego: Academic Press 1997; 207—232.
18. Sherifa A. Hamedq, Enas A. Hamedh et al. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy. *Neurology* 2005 Aug;66:1:173—183.