

УДК: 616.853.432-092

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ДИСФУНКЦИЯМИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ И НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ АЭП

Амонова Захро Кахрамоновна

*ассистент кафедры неврологии Самаркандского
Государственного медицинского университета к.м.н.*

Амонова Зилола Кахрамоновна

*студент 2 курса стоматологического факультета
Университета ЕМУ*

АННОТАЦИЯ

Патогенетические аспекты гипоталамо-гипофизарного синдрома у больных эпилепсией представляют собой весьма сложную и многогранную проблему, требующую изучения взаимодействия нервной и эндокринной систем на разных уровнях. В статье представлена информация о патогенетических механизмах гипоталамо-гипофизарного синдрома, ассоциированного с эпилепсией, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения.

Ключевые слова: эпилепсия, больные, гипоталамо-гипофизарный синдром, гипофиз, гормоны, лечение, нервная деятельность.

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными не провоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов. Эта группа распространенных заболеваний затрагивает функции ЦНС, имеет хроническое, прогрессирующее течение и высокий уровень инвалидизации. Заболеваемость эпилепсией составляет 50-70 случаев на 100000 человек, распространенность – 5-10 на 1000 человек. В Узбекистане этот показатель колеблется от 1,1 до 8,9 случаев на 1000 человек. Риск возникновения эпилепсии связан с возрастом: наиболее часто болеют дети до 15 лет и лица старше 60 лет. Около 2% детей до 2 лет и около 5% восьмилетних имеют по крайней мере 1 эпилептический припадок в течение жизни. Общеизвестно, что около половины больных эпилепсией-женщины, из которых свыше 40% – детородного возраста. Актуальность вопросов терапии эпилепсии у женщин обусловлена чрезвычайной сложностью взаимодействия и взаимовлияния эпилептического очага, эпилептического припадка и применяемого

антиэпилептического препарата на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему: на продукцию рилизингтропных и стероидных гормонов. Кроме этого АЭП могут существенно изменять метаболизм половых гормонов и уровень транспортных протеинов – концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды. Все это приводит к тому, что частота патологии со стороны женской половой сферы при эпилепсии в виде синдрома поликистозных яичников, гипогонадизма, преждевременной менопаузы и нарушений менструального цикла оказывается существенно более высокой по сравнению с популяцией. Предпосылкой гормональных изменений при эпилепсии является многоуровневость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в которую входят миндалевидное тело и гиппокамп-эпилептогенные области и акцептор периферических гормонов. Эпилептический припадок и пароксизмальная активность могут провоцировать гормональные нарушения и наоборот, а некоторые противоэпилептические препараты могут влиять на функцию яичников. По данным научной литературы эпилепсия представляет собой хроническую патологию, характеризующуюся повторными приступами, сопровождающимися нарушением функций двигательной сферы, чувствительной функции, когнитивного и вегетативного статуса. Механизм развития данной патологии заключается в образовании избыточных нейронных разрядов, которые возникают в головном мозге. По данным научных изысканий среди больных эпилепсией у 20% не смотря на проводимую терапию приступы не купируются, что свидетельствует о труднокурабельных формах данной патологии. Однако помимо фармакорезистентных форм заболевания существуют некоторые эпилептические синдромы, при которых назначение альтернативной терапии в некоторых случаях дает аналогичный клинический эффект с назначением АЭП.

Современная эпилептология развивает активный поиск ранних предикторов фармакорезистентности к АЭП больных эпилепсией для лучшей терапии заболевания и предупреждения непосредственных и опосредованных проявлений патологии.

Цель работы: разработать тактику лечения дисфункции гипофиза у больных с эпилепсией репродуктивного возраста.

Материалы и методы: Работа была проведена на базе кафедры нервных болезней и отделения неврологии 1 клиники СамМИ с использованием специально разработанной исполнителем карты больного с эпилепсией за период с 2019 по 2021 год. В карте регистрировали: пол и возраст больного, образование и социальный статус, анамнез заболевания (возраст манифестации, длительность эпилепсии, предполагаемые этиологические факторы), коморбидный фон, жалобы, соматический и неврологический статус, тип и

частоту приступов, результаты ЭЭГ и МРТ, клинический диагноз, индекс Кердо, результаты гормональных исследований и проводимое лечение.

Исследование состояло из трех этапов.

На первом этапе проведен отбор пациентов по данным регистра по Самарканду и Самаркандской области насчитывается 2269 больных с эпилепсией. Больных набирали сплошной выборкой с целью репрезентативности и однородности материала.

В проспективном исследовании приняли участие 260 пациентов с диагностируемой эпилепсией из них (84 мужчин (32,3%) и 176 женщин (67,7)) в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $29,7 \pm 0,9$ лет), находившихся на лечении в отделении неврологии, а также первично обратившихся в клинику, состоящих на диспансерном учете у эндокринолога.

Диагноз «Эпилепсия» выставляли согласно МКБ-10 в разделе G 40 в рубриках: G 40 □ локализованная (фокальная/парциальная) эпистатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом; G 40.1 □ Локализованная (фокальная/парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками; G 40.2 □ Локализованная (фокальная/парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками; G 40.3 □ Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы; G 40.4 □ Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов.

Результаты исследования:

Согласно поставленным задачам научного исследования, всем больным с эпилепсией было проведено изучение гормонального статуса, для выделения группы пациентов с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы с позиции гендерных особенностей. Анализ гормонального статуса исследуемых пациентов с эпилепсией констатировал существенные изменения функциональности ГГС, дисбаланс ГГНС и ГГТС.

Анализ гормонального статуса исследуемых пациентов с эпилепсией констатировал существенные изменения функциональности ГГС, дисбаланс ГГНС и ГГТС. среди обследованных больных с эпилепсией отмечается достоверное снижение уровня Т3 в 1,5 раз и Т4 в 1,6 раз по отношению к показателям контрольной группы ($P < 0,01$ и $P < 0,05$ соответственно). Уровень ТТГ среди больных эпилепсией достоверно повышается в 1,9 раз по отношению к данным контрольной группы ($P < 0,01$). Констатировано снижение средних показателей Т3, Т4 на фоне повышения ТТГ, который становится более выраженным в зависимости от увеличения сроков заболевания и возраста больных. У больных эпилепсией средние показатели Т3, Т4 и ТТГ

статистически значимых отклонений в зависимости от половой градации не выявлено.

Количественная характеристика больных в зависимости от содержания ТТГ в крови у больных эпилепсией показала, что дисфункция тиреоидного статуса отмечалась у 71,2%, так повышение показателей ТТГ на фоне снижения Т3 и Т4 было зафиксировано у 185 пациентов с эпилепсией из 260 обследованных.

У больных с эпилепсией отмечается тенденция к снижению показателей АКТГ, однако показатели не носили достоверный характер по отношению к группе контроля $29,4 \pm 2,3$ пг/мл против $21,9 \pm 3,2$ пг/мл; $P > 0,05$). Снижение уровня АКТГ отмечается на фоне резкого повышения показателей кортизола в 1,6 раз ($P < 0,05$) и вазопрессина в 3,2 раза ($P < 0,01$). Значительное повышение уровня кортизола (средние показатели $285,6 \pm 9,4$ мкг/дл и $618,2 \pm 16,8$ мкг/дл) и вазопрессина (средние показатели $9,4 \pm 0,09$ мкг/дл и $3,1 \pm 0,03$ мкг/дл) изменялось в зависимости от длительности заболевания и было максимальным у больных болеющих свыше 10 лет по отношению к пациентам длительность заболевания у которых до 1 года. Установленный дисбаланс скорее всего связан с патологическими изменениями тиреоидных гормонов, которые определяют тканевую чувствительность к глюкокортикоидам. Ингибирование тиреоидной функции ведет к изменению количества глюкокортикоидных рецепторов, что скорее всего служит одной из патогенетических причин повышения содержания кортизола при эпилепсии.

Дисбаланс половых гормонов у больных эпилепсией мужского пола характеризовался достоверным снижением показателей ЛГ ($P < 0,05$), тестостерона ($P < 0,05$) и прогестерона ($P < 0,05$), тогда как среди больных женского пола установлено достоверное повышение ФСГ ($P < 0,01$), ЛГ ($P < 0,01$), тестостерона ($P < 0,001$) и прогестерона ($P < 0,05$). Уменьшением уровня тестостерона, у женщин – его увеличением (с симптомами гирсутизма и СПКЯ), ростом прогестерона, патологией ритма продукции половых и гонадотропных гормонов с НМЦ.

У больных эпилепсией с дисфункцией ГГНС в 66,0% случаях отмечались парциальные сложные припадки, которые у больных без дисфункции ГГНС регистрировались в 3,8 раз чаще ($P < 0,01$). Парциальные припадки со вторичной генерализацией достоверно чаще регистрировались у пациентов 2 группы и встречались в 9,2 раза чаще ($P < 0,001$). Абсансы также встречались в 2 раза чаще у больных 2 группы ($P < 0,05$). Однако миоклонические приступы регистрировались только в 1 группе у 3 пациентов (4,8%). Наличие генерализованных тонико-клонических приступов отмечалось у больных 2 группы и встречалось в 18,3% случаях.

Большее разнообразие клинической картины констатировали у пациентов с дисфункцией ГНС в виде сочетания простых, сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов (180 больных – 91,4% представителей группы). В 1 группе у 51 (81,0%) пациентов приступы констатированы мономорфными, а у 12 (19,0%) больных зафиксировано сочетание несколько видов приступов.

Анализируя показатели индекса Кердо нами было установлено, что у больных с эпилепсией в большинстве случаев отмечается симпатикотония, притом у пациентов с отягощенностью по ГГС симпатикотония наблюдалась у 52,3% случаев (30,5% и 21,8%), тогда как у больных 1 группы – у 36,5% случаях (30,2% и 6,3%) парасимпатикотония отмечалась у 30,2% (12,7% и 21,8%) больных эпилепсией в сочетании с ГГС, тогда как у больных с эпилепсией – у 34,7% (17,5% и 12,7%). Уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний в 2,6 раз чаще отмечалась у пациентов 1 группы.

Таким образом, влияние гормонов ГНС на эпилептогенез в нейронах больших полушарий достаточно вариабелен и взаимозависим. С одной стороны, дисфункция ГН системы усиливает возбуждение, посредством биологически активных веществ, с другой стороны снижает уровень возбуждения посредством синтеза некоторых нейромедиаторов и расстройства ВНС.

Как видно из приведенных выше данных наличие дисфункции ГНС утяжеляет клиническое течение эпилепсии, что проявляется увеличением частоты приступов, развитием более выраженных неврологических нарушений, выраженностью структурно-морфологических изменений патологического характера в головном мозге. Так у больных с нарушениями ГНС на фоне эпилепсии изменения гиппокампов регистрировалось в 42,5% случаях, что в 5,7 раз чаще, чем у больных без выявленного дисбаланса в ГНС.

Рутинное электроэнцефалографическое исследование проводилось в межприступный период и позволило выявить эпилептиформную активность у 86,6% пациентов с эпилепсией и ГГС и у 38,2% больных с эпилепсией без ГГС.

Нейрофизиологический анализ показал, что диффузные изменения биоэлектрических потенциалов головного мозга в основном носили умеренный характер. В наибольшей степени изменения ЭЭГ были выражены у обследованных больных эпилепсией на фоне дисбаланса ГГС, особенностью которых являлось отсутствие альфа ритма на фоне ВБС и преимущественным наличием медленных волн с различной амплитудой.

При изучении показателей P300 установлены достоверные изменения у больных с эпилепсией по отношению к контрольной группе. Наиболее выраженные нарушения отмечались у больных с эпилепсией на фоне дисбаланса ГГС, которые характеризовались достоверным снижением

амплитуды P300 КВП на фоне удлинения показателей латентности и патохарактерных нарушений межполушарного баланса с учетом показателей межполушарной асимметрии.

Установлены прямо и обратно пропорциональные взаимосвязи, обусловленные снижением амплитуды и повышением латентности P300 КВП на фоне повышенных показателей тиреоидного статуса (Т3, Т4 и ТТГ), кортизола, вазопрессина и снижением уровня АКТГ.

Уровень корреляционных данных между амплитудой P300 и Т3 носил обратно пропорциональную взаимосвязь ($r=-0,685$), также, как и с Т4 ($r=-0,596$) и ТТГ ($r=-0,705$).

Обратная корреляционная зависимости высокой степени также установлена между амплитудой P300 КВП с показателями кортизола ($r=-0,885$) и вазопрессина ($r=-0,798$).

Прямая корреляционная взаимосвязь установлена между показателями амплитуды и уровнем АКТГ ($r=0,808$).

Установление корреляционных взаимосвязей показателей гормонального статуса и уровнем P300 КВП) скорее всего свидетельствует о нейробиологической обусловленности патохарактерологической особенности больных с эпилепсией.

В результате полученных данных при проведении обследования больных с дисфункцией ГНС на фоне эпилепсии нами разработана интегральная оценка факторов риска развития неблагоприятных исходов эпилепсии и прогнозирование ее тяжести при дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы, поскольку это будет способствовать своевременной реализации соответствующих лечебных и профилактических мероприятий для их нивелирования либо устранения.

С учетом установленного дисбаланса в гипоталамо-гипофизарной системе у больных с эпилепсией необходимо в комплексное лечение включать препараты активирующие медиаторный обмен. В настоящее время такими препаратами являются гипоталамические фосфолипиды (Липосом форте). При изучении эффективности применения «Липосом форте» в комплексном лечении 109 больных эпилепсией с ГГС нами установлено, что у 93,3% больных наблюдалось уменьшение продолжительности и частоты эпилептических приступов, тогда как в группе сравнения эффективность лечения была достигнута у 65,8% больных. Отмечается достоверное снижение частоты эпилептических приступов у больных эпилепсией основной группы более чем в 2 раза. Достижение ремиссии в основной группе наблюдалось в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения.

Установлена стабилизация патологических нарушений ВНС среди больных с эпилепсией на фоне дисфункции ГГС. Высокие положительные

результаты были получены в основной группе больных, то есть у пациентов, принимавших в комплексном лечении препарат гипоталамического фосфолипида. До лечения у больных с эпилепсией на фоне дисфункции ГГНС отмечается заметное преобладание симпатикотонии над парасимпатикой (52,3% и 34,5% соответственно), а количество больных с нормотонией составляет всего 13,2%. То после лечения отмечается увеличение количества больных с нормотонией, особенно в основной группе пациентов (63,3% против 44,3% соответственно).

Назначение в комплексном лечении больных эпилепсией Липосом форте способствовало нивелированию пикового значения P300 и на 45.4% увеличивало количество пациентов с его восстановлением по сравнению с группой сравнения. Полученные данные свидетельствуют об усилении в головном мозге метаболических процессов. Существенная разница отмечена в динамике амплитуды пика P300 у пациентов, получавших в комплексной терапии Липосом форте и пациентов, получавших общепринятое лечение. Полученные данные свидетельствуют о нивелировании процессов оперативной памяти и опознания, а также улучшению стимулов дифференцировки.

Таким образом, применение в комплексной медицинской терапии при эпилепсии на фоне дисбаланса ГГНС Липосом форте позволило добиться улучшение качества жизни пациентов в динамике наблюдения через 1 месяц наблюдения по все шкалам опросника QOLIE-31.

Литература:

1. Epilepsy on the background of hypothalamic-pituitary system dysfunction from the position of gender differences. Z.K. Amonova, A.T. Jurabekova, F.S. Khamedova - Modern state of world science development ..., 2021.
2. Neuro-Endocrinological Aspects In Patients With Epilepsy. Z.K. Amonova, A.T. Djurabekova - International Conference on Studies in Humanity. 2022.
3. HARMFUL ASPECTS OF EPILEPSY. Amonova Z.K. Amonova Z.K. International research journal. "PEDAGOGS". 2024.
4. Neurophysiological changes in epilepsy with disorders of hormonal status. Amonova Z.K. The American Journal. 2024.
5. Peculiarities of the Effect of Epilepsy on the Hypothalamic-Pituitary System. Djurabekova A.T. Amonova Z.K. 2023/7.CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. Published by "CENTRAL ASIAN STUDIES" <http://www.centralasianstudies.org>.
6. Djurabekova Aziza Taxirovna, Amonova Zakhro Kahramon Kizi. Clinic, Diagnostics and Optimization of the Treatment of Epilepsy with Dysfunction of the Hypothalamic-Pituitary System. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 2022.