Содержание стероидных гормонов в крови больных эпилепсией детей и подростков при разной эффективности терапии

Г.А. ГОЛЬТВАНИЦА*, Ю.А. ШИРШОВ, Н.А. МАРУЕВА, Ю.А. КРИЦКАЯ, Е.В. ЛЕОНТЬЕВА, И.В. ТЕМНИКОВА

Balance of steroid hormones among children and teenagers with epilepsies

G.A. GOLTVANITSA, YU.A. SHIRSHOV, N.A. MARUYEVA, YU.A. KRITSKAYA, E.V. LEONTYEVA, I.V. TEMNIKOVA

Краевая детская клиническая больница, краевой реабилитационный противоэпилептический центр; краевой диагностический центр, Чита

Исследовали содержание кортикостероидных гормонов — кортизола, кортизона, альдостерона у детей и подростков с эпилепсией в возрасте от 4 до 18 лет. При фармакорезистентной эпилепсии было выявлено изменение содержания кортизола у 58,0% пациентов, кортизона — у 32,0%, альдостерона — у 62,0% по сравнению с возрастной нормой. В случаях эпилепсии с положительным эффектом отклонения от нормы имели место только в отношении альдостерона — в 40,6%. При фармакорезистентной эпилепсии отмечалась некоторая зависимость содержания гормонов от возраста. Так, в возрасте 4—7 лет уровень кортизона соответствовал норме у 33,3%, а альдостерона — у 44,4% больных, в возрасте 12—16 лет показатели кортизола соответствовали норме в 26,7% случаев, альдостерона — в 20,0%, в 8—11 лет изменялось содержание только уровня альдостерона, его соответствие норме выявлено у 35,3% пациентов.

Ключевые слова: *эпилепсия фармакорезистентная, дети и подростки, стероидные гормоны.*

The level of steroid hormones (cortisol, cortisone, aldosterone) in children with epilepsy, aged from 4 to 18 years, was investigated. The levels of cortisol, cortisone and aldosterone were changed in 58.0%, 32.0% and 62.0% of patients with pharmacoresistant epilepsy, respectively, compared to age-matched controls. In case of epilepsy with positive effect of antiepileptic treatment, the changes of aldosterone were found only in 40.6% of patients. The level of hormones was, to a certain extent, age-dependent only in pharmacoresistant epilepsy. The greatest changes are registered in the following periods: at the age 4—7 years, the cortisone level corresponded to the norm in 33.3%, aldosterone in 44.4%; at the age 12—16 years, the indexes of cortisol corresponded to the norm in 26.7%, aldosterone in 20.0%; at the age 8—11 years, only the level of aldosterone was changed, it corresponded to the norm in 35.3% of cases.

Key words: *pharmacoresistant epilepsy, children and teenagers, steroid hormones.*

В литературе имеется большое число работ, касающихся связи ЦНС с эндокринной системой [1, 2, 3, 5]. К их числу относятся и исследования, посвященные роли гормонов в патогенезе эпилепсии, действию антиконвульсантов на гормональную систему, оценке возможности применения гормональной терапии в комплексной терапии эпилепсии [4, 7]. Многие гормоны и в первую очередь адренокортикотропный гормон (АКТГ) и кортизол обладают значительным влиянием на судорожную готовность головного мозга. Экспериментально доказано [10], что кортикостероиды способны редуцировать возбудимость пирамидных клеток гиппокампа, снижают возбудимость в септуме, увеличивая судорожный порог в них, и проявляют свойства антиконвульсантов. По данным других исследователей [6], данный эффект может быть обусловлен индукцией синтеза молекул триптофангидроксилазы в мозге. В некоторых работах [3, 7, 12] указывается, что кортизол и АКТГ проявляют свойства эпилептогена, а альдостерон обладает антиэпилептической активностью. При этом их действие зависит от той структуры мозга, которая оказалась чувствительной к гормону [7]. По данным E. Hall [9], глюкокортикоиды повышают общую возбудимость нейронов головного мозга и снижают судорожный порог. Они увеличивают синтез серотонина в различных областях мозга (в больших дозах дают противоположный эффект), захват холина в нервных окончаниях полосатого тела и снижают уровень ГАМК в мозге [8].

Достаточная разноречивость результатов исследования в рассматриваемой области делает необходимым уточнение клинико-гормональных взаимоотношений при эпилепсии с учетом влияния антиэпилептической терапии.

Цель настоящего исследования — изучение уровня кортикостероидных гормонов у детей и подростков различного возраста при эпилепсии в случаях с положительным эффектом антиэпилептической терапии и при фармакорезистентности.

Материал и методы

Обследовали 82 пациентов 4—18 лет с длительностью заболевания более 3 лет. Все они были направлены в крае-

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: galinaanat@mail.ru

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2012;112:2:25

вой противоэпилептический центр (КПЭЦ) с диагнозом эпилепсия.

В зависимости от эффективности терапии больные были разделены на 2 группы.

1-я группа состояла из 50 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. В этих случаях речь шла об истинной лекарственной резистентности, которая определялась при отсутствии эпилептических приступов при последовательном применении монотерапии препаратами первой и второй очереди выбора в максимально переносимой дозе, отсутствии эффекта при политерапии в виде комбинации двух основных антиконвульсантов, либо от политерапии в виде комбинации основных антиэпилептических препаратов (АЭП) с антиконвульсантами последнего поколения [11].

Во 2-ю группу вошли 32 пациента с положительным клиническим эффектом антиэпилептической терапии. Клиническая эффективность терапии регистрировалась при урежении частоты приступов на 50% и более.

Кроме того, обследовалась группа контроля, состоявшая из 28 практически здоровых детей и подростков.

Каждая из групп была разделена на возрастные подгруппы: 4—7, 8—11, 12—16, 17—18 лет (табл. 1).

Исследование содержания глюкокортикоидов (кортизол, кортизон), минералокортикоида (альдостерон) в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В табл. 2 приведены нормативные возрастные показатели [6].

Анализ статистической достоверности показателей между группами оценивался непараметрическими критериями Фишера и χ^2.

Результаты и обсуждение

Основные исследования гормонов представлены в табл. 3. Из нее видно, что содержание кортизола, кортизона и альдостерона у детей и подростков при эпилепсии было изменено, при этом были выявлены особенности этих изменений в разные возрастные периоды.

Уровень кортизола не соответствовал норме при эпилепсиях с положительным эффектом на фоне антиконвульсантов у 5 (15,6%) пациентов, при фармакорезистентных приступах — у 29 (58,0%). Уровень кортизона не соответствовал норме у 9 (28,1%) и 16 (32,0%), альдостерона — у 13 (40,6%) и 31 (62,0%) соответственно. В контрольной группе отклонения зарегистрированы при исследовании кортизола — у 8 (28,6%), кортизона — у 3 (10,7%), альдостерона — у 2 (7,1%) человек.

При фармакорезистентной эпилепсии показатели всех исследуемых гормонов в крови статистически достоверно чаще превышали норму: кортизол в 2 раза — 58,0 и 28,6% соответственно ($p<0,01$), кортизон в 3 раза — 32,0 и 10,7% соответственно ($p<0,05$), альдостерон в 8,7 раза — 62,0 и 7,1% соответственно ($p<0,01$).

При эффективности антиэпилептической терапии статистически значимые различия по частоте превышения содержания гормонов от нормы регистрировались только по альдостерону — в 5,7 раза чаще — 40,6 и 7,1% соответственно ($p<0,01$).

При фармакорезистентной эпилепсии уровень кортизола не соответствовал возрастным показателям в 1-й группе в 4,6 раза чаще, чем во 2-й — 58,0 и 15,6% соответственно ($p<0,01$). При изучении содержания этого гормона в различные возрастные периоды при эпилепсии были зарегистрированы статистически значимые отличия у пациентов в возрасте 12—16 лет (табл. 4). В названный возрастной период при фармакорезистентных эпилепсиях уровень кортизола соответствовал норме в 3,4 раза реже по сравнению с контрольной группой — 26,7 и 100,0% соответственно ($p<0,05$). В 1-й группе в 3,3 раза чаще встречалось повышение уровня кортизола по сравнению со 2-й группой — 73,3 и 22,2% соответственно ($p<0,05$).

При исследовании содержания кортизона в различные возрастные периоды были выявлены его изменения в возрасте 4—7 лет (табл. 5). В 1-й группе уровень соответствовал норме в 3 раза реже, чем в группе контроля — 33,3 и 100,0% ($p<0,05$).

Анализ уровня альдостерона показал наличие его изменений при фармакорезистентной эпилепсии в возрасте 4—7, 8—11 и 12—16 лет (табл. 6). В 4—7 лет уровень альдостерона в 1-й группе соответствовал норме в 44,4% случаев, что в 2,3 раза реже, чем в контроле ($p<0,05$); в возрасте от 8 до 11 лет — в 2,8 раза реже ($p<0,01$), от 12 до 16 лет — в 3,6 раза реже ($p<0,005$).

Таким образом, у детей и подростков, страдающих эпилепсией, отмечается тенденция к изменению уровня кортикостероидов — кортизола, кортизона и альдостерона. При фармакорезистентных формах этого заболевания было зарегистрировано изменение содержания кортизола в 58,0% случаев, кортизона — в 32,0%, альдостерона —

Таблица 1. **Распределение обследованных детей и подростков по возрасту и группам**

Возраст, годы	Всего (n=110)		1-я группа (n=50)		2-я группа (n=32)		Контроль (n=28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4—7	23	20,9	9	18,0	7	21,9	7	24,1
8—11	32	29,1	17	34,0	8	25,0	7	24,1
12—16	31	28,2	15	30,0	9	28,1	7	24,1
17—18	24	21,8	9	18,0	8	25,0	7	27,6

Таблица 2. **Нормативные показатели стероидных гормонов у детей**

Возраст, годы	Стероидные гормоны		
	кортизол, нг/мл	кортизон, нг/мл	альдостерон, мкг/сут
4—7	100—200	5—20	2,1—7
8—11	47—100	5—20	2,1—7
12—16	50—125	10—30	2,1—7
17—18	100—200	14—50	5,2—2,5

Таблица 3. **Показатели уровня стероидных гормонов при эпилепсии у детей**

Группа	Возраст, годы	*n*	Кортизол, нг/мл	Кортизон, нг/мл	Альдостерон, мкг/сут
1-я	4—7	9	114,96±25,89	21,85±4,06	7,77±2,68
	8—11	17	111,81±23,20	17,57±5,38	11,08±4,26
	12—16	15	155,90±26,46	24,60±4,72	13,54±4,64
	17—18	9	185,44±43,49	23,66±5,42	16,36±7,98
2-я	4—7	7	137,42±29,86	17,85±3,73	6,25±2,44
	8—11	8	81,75±12,15	17,12±5,05	6,95±1,77
	12—16	9	105,10±20,53	16,3±5,02	6,1±1,90
	17—18	8	130,12±25,89	21,5±8,57	16,31±7,61
Контроль	4—7	7	123,42±20,08	11,37±3,49	4,38±1,42
	8—11	7	79,31±17,05	11,95±4,02	4,60±1,48
	12—16	7	102,28±18,97	22,0±7,74	6,34±1,45
	17—18	8	154,28±40,16	24,28±8,75	11,4±5,13

Таблица 4. **Содержание кортизола в крови у детей и подростков при эпилепсии и в контроле**

Содержание гормонов		Возраст, годы								Всего	
		4—7		8—11		12—16		17—18			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
На уровне нормы	1-я группа	6	66,3	7	41,2	4*	26,7	4	44,4	21	42,0
	2-я группа	6	85,7	7	87,5	7**	77,8	7	87,5	27**	84,4
	Группа контроля	6	85,7	6	85,7	7	100,0	5	71,4	19	67,9
Выше нормы	1-я группа	—	—	10	58,8	11	73,3	4	44,4	25	50,0
	2-я группа	—	—	1	12,5	2**	22,2	1	12,5	4**	12,5
	Группа контроля	—	—	1	14,3	—	—	1	14,3	8	28,6
Ниже нормы	1-я группа	3	33,3	—	—	—	—	1	11,1	4	8,0
	2-я группа	1	14,3	—	—	—	—	—	—	1	3,1
	Группа контроля	1	14,3	—	—	—	—	1	14,3	1	3,6

*Примечание.** — статистически значимое отличие между 1-й и контрольной группой на уровне $p<0,05$, ** — статистически значимое отличие между 1-й и 2-й группой при $p<0,05$.

Таблица 5. **Содержание кортизона в крови у детей и подростков при эпилепсии и в контроле**

Содержание гормонов		Возраст, годы								Всего	
		4—7		8—11		12—16		17—18			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
На уровне нормы	1-я группа	3*	33,3	11	64,7	10	66,7	9	100,0	33	66,0
	2-я группа	4	57,1	5	62,5	7	77,8	7	87,5	23	71,8
	Группа контроля	7	100,0	7	100,0	4	57,1	7	100,0	25	89,3
Выше нормы	1-я группа	6	66,7	6	35,3	4	26,7	—	—	16*	32,0
	2-я группа	3	42,9	3	37,5	1	11,1	—	—	7	21,9
	Группа контроля	—	—	—	—	3	42,9	—	—	3	10,7
Ниже нормы	1-я группа	—	—	—	—	1	6,7			1	2
	2-я группа	—	—	—	—	1	11,1	1	12,5	2	6,3
	Группа контроля	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. * — статистически значимое отличие между 1-й и контрольной группой при $p<0,05$.

Таблица 6. **Содержание альдостерона у детей и подростков при эпилепсии и в контроле**

Содержание гормонов		Возраст, годы								Всего	
		4—7		8—11		12—16		17—18			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
На уровне нормы	1-я группа	4*	44,4	6*	35,3	3*	20,0	6	66,7	19*	38,0
	2-я группа	4	57,1	4	50,0	5	55,6	6	75,0	19**	40,6
	Группа контроля	7	100,0	7	100,0	5	71,4	7	100	26	92,9
Выше нормы	1-я группа	5	55,6	11	64,7	12*	80,0	2	22,2	30*	60,0
	2-я группа	3	42,9	4	50,0	4	44,4	2	25,0	13**	59,4
	Группа контроля	—	—	—	—	2	28,6	—	—	2	7,1
Ниже нормы	1-я группа	—	—	—	—	—	—	1	11,1	1	2,0
	2-я группа	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Группа контроля	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. * — статистически значимое отличие между 1-й и контрольной группой на уровне $p<0,05$; ** — статистически значимое отличие между 2-й и контрольной группой при $p<0,01$.

в 62,0%. В группе больных, где отмечался выраженный положительный эффект при терапии антиконвульсантами значимые отличия по частоте отклонений от нормы касались только содержания альдостерона — у 40,6%. При фармакорезистентной эпилепсии имели место некоторые возрастные особенности: отклонения в содержании кортизола чаще отмечались в возрасте от 12 до 16 лет, кортизона — от 4 до 7, альдостерона — во всех возрастных периодах.

Выявленные изменения в содержании стероидных гормонов позволяют рекомендовать тщательное обследование эндокринного статуса при эпилепсии, особенно в случаях фармакорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аверьянов Ю.Н.* Неврологические проявления гипотиреоза. Неврологический журнал 1996; 1: 18.
2. *Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю., Семенов П.А.* Нейроэндокринные нарушения при эпилепсии и их гормональная коррекция. Советская медицина 1989; 10: 49—51.
3. *Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю.* Изучение эффекта тестостерона у мужчин. Журн невропатол и психиат 1991; 6: 44—47.
4. *Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю.* Комплексная реабилитация детей с медикаментозно-резистентными инвалидизирующими формами эпилепсий. М 2004; 48.
5. *Гузева В.И.* Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2007; 568.
6. *Жуковский М.Л.* Справочник педиатра-эндокринолога. М: Наука 1992; 304.
7. *Крыжановский Г.Н., Глебов Р.Н.* Гормоны и эпилептическая активность. Журн невропатол и психиат 1984; 6: 930—937.
8. *Abbot R.J., Browning M.C.K., Davidson D.G.W.* Serum prolactin and cortisol concentraton after grand mal seizures. J Neurol Neurosurg Psychiat 1980; 43: 163—167.
9. *Hall E.D.* Glucocorticoid effects on central excitability and synaptic transmission. J Neurobiol 1982; 23: 165—195.
10. *Elomaa E., Lehtovaara R., Johansson G. et al.* Do the peptide hormones common to intestine and brain participate in the genesis of epilepsy. J Epilepsy Clinical and Experimental Research. Bazel 1980; 5: 30—31.
11. *Kwan P., Brodie M.J.* Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition. Seizure 2002; 11: 77—84.
12. *Woodbury D.M.* Role of pharmalogical factors in the evalution of anticonvulsant drugs. Epilepsia 1969; 10: 121—144.