УДК 618.36:618.29:618.2-06:616.831.31-009.24:615.035.1

М.Р. ГАФУРОВА

Ташкентский институт усовершенствования врачей, 700007, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Паркентская, д. 51а

Влияние антиэпилептических препаратов на состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с эпилепсией

Гафурова Малика Равшановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник-исследователь кафедры акушерства и гинекологии № 2, тел. +998909114445, e-mail: malika-1973@yandex.ru

В статье представлены результаты детального изучения состояния фетоплацентарного комплекса у пациенток, страдающих эпилепсией. Выявлено, что эпилепсия оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и характер этого влияния зависит от степени компенсации основного заболевания. Доказано, что при эпилепсии у матери на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП) плод существует в условиях внутриутробной гипоксии вследствие сниженной оксигенации головного мозга. Для нормализации гемодинамики и улучшения перинатальных исходов необходимо в полном объеме проводить адекватную прегравидарную подготовку у этих беременных.

Ключевые слова: беременность, эпилепсия, фетоплацентарный комплекс, антиэпилептические препараты.

M.R. GAFUROVA

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Educatiom, 51a Parkentskaya St., Tashkent, the Republic of Uzbekistan, 700007

Effect of antiepileptic drugs on the state of fetoplacental complex in pregnant women with epilepsy

Gafurova M.R. — Cand. Med. Sc., senior research scientist–researcher of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, tel. +998909114445, e-mail: malika–1973@yandex.ru

The article presents the results of a detailed study of fetoplacental complex in patients with epilepsy. It is revealed that epilepsy has an adverse effect on pregnancy and the nature of this effect depends on the degree of compensation of the underlying disease. It is proved that when mother suffers from epilepsy and takes AED the fetus exists in conditions of intrauterine hypoxia, as a result of reduced oxygenation of brain. It is necessary to conduct an adequate preconception preparation of pregnant women for normalization of hemodynamics and improvement of perinatal outcomes.

Key words: pregnancy, epilepsy, feto-placental complex, anti-epileptic drugs.

Сочетание беременности и эпилепсии не является редкостью. По данным ряда авторов, частота такого сочетания составляет от 0,1 до 0,5% от общего количества родов [1, 2]. Вопрос сочетания эпилепсии и беременности освещен в литературе односторонне и в основном в неврологическом аспекте. Однако проблема эпилепсии во время беременности является чрезвычайно актуальной, так как развитие тонико-клонических судорог может привести к непоправимым последствиям как у беременной, так и у

плода [3, 4]. В связи с неблагоприятным прогнозом заболевания большое значение приобретают вопросы раннего выявления и диагностики болезни, правильная тактика в подборе адекватной терапии.

Цель исследования — оценка влияния антиэпилептических препаратов (АЭП) на состояние фетоплацентарной системы, определяемого допплерометрическим методом, и биофизического профиля плода у женщин с эпилепсией.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 102 беременных, страдающих эпилепсией, из которых у 82 (80,39%) больных эпилептические припадки появились в детском возрасте, у 2 (1,96%) женщин начало заболевания пришлось на период полового созревания (после наступления менархе), у 18 (17,65%) человек впервые приступы эпилепсии появились во время предыдущей беременности или вскоре после аборта и родов — так называемая гестационная эпилепсия.

Обследованные женщины были разделены на 2 группы: 1А группа — 57 женщин, страдающих эпилепсией, находившихся под постоянным динамическим наблюдением квалифицированного эпилептолога с предварительным (до беременности) адекватным назначением суточной дозы АЭП, своевременно взятых на учет в женской консультации, обследованных в динамике и получивших специальную комплексную пренатальную подготовку. В 1Б группу включены 45 беременных с эпилепсией, не получивших дородовую подготовку в полном объеме в связи с несвоевременной (во II и III триместрах беременности) постановкой на учет в женской консультации и у эпилептолога, либо ранее не состоявшие на учете у невропатолога. В эту группу вошли женщины без специального динамического наблюдения квалифицированным эпилептологом. Противосудорожная терапия носила нерегулярный характер в связи с недисциплинированностью женщины, с самовольной отменой либо самовольным снижением дозировки препарата после установления факта беременности из-за страха тератогенного действия на плод. Контрольную группу составили 50 здоровых женщин. Все женщины были в возрасте от 17 до 40 лет. Средний возраст пациенток составил 24,8±3,2 года.

Продолжительность заболевания составила от 2 до 15 лет, в среднем 10,6±3,36 года. Для пренатальной диагностики изменений состояния плода у женщин с эпилепсией с 28 недель гестации проводилось определение биофизического профиля плода (БФПП). Учитывали 6 параметров: результаты нестрессового теста при кардиомониторном наблюдении и данные ультразвукового исследования двигательной активности плода, дыхательных движений плода, тонуса плода, объема околоплодных вод и степени зрелости плаценты по Огаппит. Каждый параметр оценивался в 0, 1 или 2 балла [по Шраеру О.Т.]. Общая оценка в 10-12 баллов расценивалась как нормальная, 8-9 баллов — удовлетворительная, 6-7 — сомнительная, 5 и ниже — патологическая.

Результаты

Нарушение БФПП, оцененное как сомнительное, выявлено у 3,17% здоровых женщин, а в 1А и 1Б группах — у 3,5 и 8,9% соответственно (табл. 1). В 1А группе и в группе контроля оценки в 5 и менее баллов не наблюдались, клинически это подтвердилось отсутствием перинатальных потерь в этих группах.

Кроме того, отмечено значительное улучшение показателей внутриутробного состояния плода на фоне превентивной терапии ФПН у женщин с эпилепсией в 1А группе. Так, в 1Б группе неудовлетворительная оценка БФПП отмечена в 42,2% случаев, что в 1,8 раза чаще, чем в группе с полной дородовой подготовкой и в 2,8 раза чаще, чем в группе контроля. Нормальная оценка БФПП в 1А группе наблюдалась в 1,7 раза чаще, чем в 1Б группе.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют не только об эффективности проводимой терапии, но и об определенных трудностях и сложностях лечения данного контингента женщин, несмотря на все усилия и возможности современной терапии.

У матерей, у которых оценка БФПП являлась нормальной, благоприятное состояние плода клинически подтвердилось рождением детей в удовлетворительном состоянии. Ранний неонатальный период протекал гладко. Они были выписаны домой на 4-6-е сутки с полностью восстановленной первоначальной массой. Это позволяет считать, что оценка БФПП представляет собой достаточно информативный метод определения состояния плода и прогнозирования перинатальных исходов.

Гемодинамические нарушения в функциональной системе «мать-плацента-плод» являются ведущим патогенетическим механизмом нарушения состояния и развития плода при различных осложнениях беременности. Методика допплерометрии предполагает получение кривых скоростей кровотока (КСК) в сосудах маточно-плацентарно-плодового кровотока при изменении частоты отраженного ультразвукового сигнала от неравномерно движущейся среды — крови в сосудах. Изменение нормальных показателей КСК есть неспецифическое проявление патологических состояний плода, причем во многих случаях предшествующие появлению клинических симптомов. Важно, что это относится и к основным патологическим состояниям, встречающимся у беременных с эпилепсией, — $\Phi\Pi H$, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП), гипоксия плода [5-7]. При сроке от 18-19 до 25-26 недель допплерометрия — метод выбора, так как

Таблица 1. Сравнительная оценка БФПП у обследованных женщин

- Pri									
Баллы	1А г	руппа	1Б гру	/ппа	Группа контроля				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
10-12	42	73,68	20	44,44*	43	81,13			
8-9	13	22,8	19	42,22*	8	15,1			
6-7	2	3,5	4	8,89*	2	3,07			
<5	-	-	2	4,44**	-	-			

Примечание: * — различия статистически достоверны между беременными 1A и 1Б групп (p<0,05); ** — различия статистически достоверны между беременными контрольной, 1A и 1Б групп (p<0,001)

биофизический профиль плода информативен с 26 недель, а кардиотокография еще не показательна.

Допплерометрическое исследование кровотока проводилось в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плодов, начиная с 23-24 недель беременности. Исследование проводилось у 59 беременных с эпилепсией — из них 31 пациентка была из 1А группы, 28 человек из 1Б группы и 34 здоровых женщины. Для оценки состояния кровотока использовались следующие основные показатели (индексы), которые характеризуют периферическое сосудистое сопротивление: систоло-диастолическое отношение (СДО), пульсовой индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР). Следует отметить, что при физиологически протекающей беременности по мере увеличения гестационного срока, происходит снижение показателей СДО, ПИ, ИР в сосудах ФПК.

Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют, что в группе женщин с эпилепсией, не получавших пренатальной подготовки в должном объеме (1Б группа), отмечены патологические КСК в маточных артериях и в артерии пуповины, которые характеризовались снижением конечной диастолической скорости кровотока. Данные изменения свидетельствуют о значительном повышении периферического сопротивления в этих сосудах, что выражается увеличением ИР выше нормативных показателей (до 0.46 ± 0.03 в маточной артерии, до 0.67 ± 0.05 в пуповинной артерии), увеличением СДО с 1,71±0,03 до 1,82±0,02 в маточной артерии, с 2,57±0,06 до 2,79±0,08 в пуповинной артерии. Таким образом, при эпилепсии развиваются нарушения как в маточно-плацентарном, так и плодовоплацентарном кровотоке. Наличие дикротической выемки регистрировалось у 13,34% беременных 1Б группы.

Патологические КСК в среднемозговой артерии, в отличие от артерии пуповины, характеризовались не снижением, а повышением диастолической скорости кровотока и снижением численных значений

ИР с $0,72\pm0,08$ до $0,67\pm0,05$, СДО — с $4,53\pm0,05$ до $3,22\pm0,02$, ПИ — с $1,46\pm0,03$ до $1,28\pm0,07$. Снижение индексов сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии свидетельствует о компенсаторной централизации кровообращения, что говорит о сниженной плацентарной перфузии вследствие гипоксии плода. Гиперперфузия мозга на фоне увеличенной сосудистой проницаемости может рассматриваться как одна из причин церебральных повреждений у детей в перинатальном периоде [7].

Наблюдалось сочетание критического состояния гемодинамики в артерии пуповины и увеличение индексов сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии за счет уменьшения диастолического компонента кровотока, что свидетельствовало о декомпенсации центральной гемодинамики плода, приводящей к нарушению кровоснабжения жизненно важных органов, в том числе и головного мозга. В данном случае у женщины была декомпенсированная форма основного заболевания и беременность протекала на фоне учащения эпилептических приступов и неэффективности противоэпилептической терапии. Несмотря на досрочное оперативное родоразрешение в 27-28 недель беременности, ребенок умер на вторые сутки в результате острой сердечно-легочной недостаточности, интранатальной гипоксии плода III степени, синдрома дыхательных расстройств (СДР) смешанного генеза III степени, прогрессирующей пневмопатии.

В группе женщин с полной пренаталыюй подготовкой (IA группа) отмечено увеличение диастолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности в маточных артериях до $0,41\pm0,05$, СДО до $1,68\pm0,03$, ПИ до $0,54\pm0,01$. Положительные сдвиги отмечены также при исследовании КСК в пуповинной артерии, где индексы кровотока приблизились к показателям в контрольной группе — СДО снизилось с $2,47\pm0,04$ до $2,19\pm0,07$, ИР с $0,57\pm0,02$ до $0,51\pm0,03$, ПИ с $0,89\pm0,02$ до $0,65\pm0,04$. Имело место и изменение индексов периферического сопротивления в средней мозговой

Таблица 2. Индексы кровотока в системе «мать-плацента-плод» при эпилепсии

Артерии	Срок геста- ции	1А группа			1Б группа			Контроль		
		сдо	ИР	ПИ	сдо	ИР	ПИ	СДО	ИР	ПИ
Маточная	29-30	1,77± 0,07	0,43± 0,02	0,64± 0,06	1,71± 0,03	0,43± 0,03	0,59± 0,02	1,77± 0,04	0,43± 0,03	0,64± 0,02
	36-38	1,68± 0,03	0,41± 0,05	0,54± 0,01	1,82± 0,02*	0,46± 0,03*	0,67± 0,03	1,68± 0,02	0,41± 0,06	0,54± 0,03
Пуповинная	29-30	2,47± 0,04	0,57± 0,02	0,89± 0,02	2,57± 0,06	0,58± 0,01	0,75± 0,08	2,52± 0,06	0,59± 0,01	0,91± 0,08
	36-38	2,19± 0,07	0,51± 0,03	0,65± 0,04	2,79± 0,08*	0,67± 0,05*	0,92± 0,10	2,15± 0,08	0,51± 0,02	0,63± 0,01
Средне- мозговая	29-30	4,65± 0,05	0,78± 0,02	1,55± 0,03	4,53± 0,05	0,72± 0,08	1,46± 0,03	4,41± 0,05	0,77± 0,01	1,52± 0,06
	36-38	3,98± 0,03	0,74± 0,08	1,43± 0,02	3,22± 0,02	0,67± 0,05*	1,28± 0,07*	4,08± 0,07	0,71± 0,01	1,38± 0,03

Примечание: * — различия статистически достоверны между беременными 1А и 1Б групп (р<0,05)

артерии плода, которое проявилось снижением СДО, ИР и ПИ с 4,65±0,05, 0,78±0,02 и 1,55±0,03 в 29-30 недель, до 3,98±0,03, 0,74±0,08 и 1,43±0,02 в 36-38 недель соответственно, то есть наблюдалось приближение показателей к нормативным для соответствующих сроков гестации. Наблюдение за течением беременности в данной группе больных было более тщательным, им были проведены курсы метаболической терапии, что позволило, по нашему мнению, снизить вероятность и тяжесть развития нарушений ФПК. Обнаруженная положительная динамика, по данным допплерометрии, была подтверждена благоприятным перинатальным исходом в 1А группе.

При анализе данных табл. 2 установлено, что показатели плодового кровотока при сочетании беременности и эпилепсии свидетельствуют о выраженной компенсаторно-приспособительной реакции в плодово-плацентарной гемодинамике. Установлено, что фетоплацентарная недостаточность у беременных с эпилепсией развивается по типу первичных нарушений гемодинамики в маточно-плацентарном бассейне с постепенным последующим вовлечением в процесс плодово-плацентарного кровотока. Случаев первичных изменений плодово-плацентарного кровотока в исследуемой группе больных отмечено не было.

При изучении влияния АЭП на гемодинамику ФПК исследовались функции фетоплацентарной системы у 35 женщин основной группы до приема и после приема АЭП, с учетом периода полувыведения основных препаратов, применявшихся во время беременности у обследованных больных (финлепсин, депакин хроно, бензонал), который в среднем равнялся 10-12 часам, выявлены следующие данные (табл. 3).

Из таблицы видно, что при лечении АЭП происходит снижение индексов периферического кровотока в маточных артериях и в артерии пуповины — СДО снизилось с $1,85\pm0,04$ и $2,47\pm0,05$ до $1,71\pm0,03$ и $2,21\pm0,08$; ИР с $0,48\pm0,01$ и $0,67\pm0,02$ до $0,42\pm0,05$ и $0,53\pm0,04$; ПИ с $0,64\pm0,03$ и $0,82\pm0,07$ до $0,51\pm0,02$ и $0,68\pm0,09$ соответственно. В средней мозговой артерии плода, напротив, отмечено повышение индексов сопротивления — СДО до $1,38\pm0,05$; ИР до $0,62\pm0,02$; ПИ до $1,38\pm0,05$.

Таким образом, при воздействии АЭП происходит достоверное снижение сопротивления в сосудах маточно-плацентарного кровотока для достижение оптимальной оксигенации головного мозга. Под влиянием АЭП происходит улучшение кровообращения в ФПК, но численные значения индексов кровотока все равно не достигают показателей группы контроля. Таким образом, при эпилепсии у матери на фоне приема АЭП плод существует в условиях внутриутробной гипоксии (вследствие сниженной оксигенации головного мозга), что подтверждается и данными литературы [3, 8, 9].

Нами отмечено, что оценка кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода дает лучшие результаты в диагностике внутриутробной гипоксии, чем при аналогичной оценке артерии пуповины. Так, при изменении показателей сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии, свидетельствующих о развитии гипоксии плода, оценка БФПП не превышала 6-7 баллов, тогда как при обнаружении повышения индексов сосудистого сопротивления в артерии пуповины БФПП в 45% случаев оценивался как нормальный или удовлетворительный. С другой стороны, это доказывает, что допплеровское исследование плодового кровотока позволяет несколько раньше диагностировать внутриутробное страдание плода, чем определение БФПП.

Таким образом, допплерографическое исследование ФПК следует использовать для прогнозирования и выявления групп беременных высокого риска по перинатальной патологии, основанного на изменении кривых скоростей кровотока (беременные этой группы подлежат динамическому комплексному наблюдению и лечению), а в постановке диагноза внутриутробной гипоксии следует отдать предпочтение оценке биофизического профиля плода.

Хотя гемодинамические нарушения, которые могут быть выявлены при допплерометрическом исследовании, отмечены в подавляющем большинстве наблюдений ФПН, не все формы ФПН сопровождаются существенными изменениями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. С этим, по-видимому, бывает связано большинство ложноотрицательных результатов допплерометрии при этой патологии. Поэтому следует еще раз под-

Таблица 3. Оценка влияния АЭП на показатели кровотока в фетоплацентарной системе

			-		-					
	Основная группа							Volumo di una envera		
Артерии	До лечения АЭП			После лечения АЭП			Контрольная группа			
	СДО	ИР	ПИ	СДО	ИР	ПИ	СДО	ИР	ПИ	
Маточная	1,85± 0,04	0,48± 0,01	0,64± 0,03	1,71± 0,03*	0,42± 0,05*	0,51± 0,02*	1,65± 0,04	0,37± 0,03	0,49±0,01	
Пуповинная	2,47± 0,05	0,67± 0,02	0,82± 0,07	2,21± 0,08*	0,53± 0,04*	0,68± 0,09*	2,12± 0,01	0,46± 0,03	0,66±0,02	
Среднемозго- вая	3,76± 0,01	0,38± 0,03	1,16± 0,06	4,21± 0,03*	0,62± 0,02*	1,38± 0,05*	4,35± 0,05	0,70± 0,02	1,43±0,04	

Примечание: * — различия статистически достоверны в период до приема АЭП и после (р<0,05)

черкнуть необходимость комплексного учета данных трех основных взаимодополняющих методов исследования в акушерской клинике: УЗИ, КТГ и допплерометрии [6, 10].

Отмечена прямо пропорциональная связь между степенью гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод» и частотой задержки раз-

вития плода, внутриутробной гипоксией, оперативным родоразрешением путем операции кесарева сечения, тяжелым состоянием новорожденного и перинатальными потерями. Таким образом, при адекватной дородовой подготовке у женщин с эпилепсией можно добиться нормализации гемодинамики в ФПК и улучшения перинатальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2001.
- 2. Hillesmaa V.K. Pregnancy and birth in women with epilepsy // Neurology. — 2010. — Vol. 42. — (Suppl. 5). — Р. 8-11. 3. Демикова Н.С. Тератогенность антиэпилептических препа-
- ратов / В кн. «Эпилептология детского возраста» под ред. проф.
- С. Петрухина. Медицина, 2000. С. 596-618. 4. Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А., Краснопольский В.И. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности // Методические указания МЗ РФ, 2001/130. — С. 15.
- 5. Гусев Е.И., Барашнев Ю.И. // Перинатальная неврология. Медицина. — 2001. — С. 38-45.
- 6. Новиков А.Е. Взаимосвязь морфологических изменений головного мозга с анте- и перинатальными факторами у детей с эпилептическим синдромом // Проблемы нейрогенетики, ангиогенетики, нейротравматологии: сборник научных трудов. — Иваново, 1999. — С. 107-113.
- 7. Певцова А.А., Кулавский В.А. Доплеровская оценка состояния кровотока в артерии пуповины у беременных с плацентарной недостаточностью // Здравоохранение. — 1998. — № 2. — С. 67-70
- 8. Kaneko S., Battino D., Andermann E. et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs // Epilepsy Res. 2003. Vol. 33. P. 145-58.

 9. Nulman 1., Laslo D., Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy // Drugs. 2011. Vol. 57. P. 535.

 10. Morrow J., Russell A., Gutherie E. et al. Malformation risks of
- anti-epileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // J. Neurology, Neurosurgery, Psychiatry. — 2006. — Vol. 77. — P. 193-198.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

АНТИДЕПРЕССАНТЫ ПОМОГУТ СПРАВИТЬСЯ С ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Прием небольшой дозы флуоксетина или прозака (известных антидепрессантов) может помочь устранить основные симптомы предменструального синдрома (ПМС), пришли к выводу британские ученые. Результаты новейшего исследования были опубликованы в журнале European Neuropsychopharmacology.

По статистике, 85% женщин страдают от предменструального синдрома, который зачастую сопровождается ощущением тревоги, раздражительностью, усталостью, бессонницей и повышенной болевой чувствительностью. В основном это связано с тем, что в данный период резко снижается уровень прогестерона и, как следствие, к концу цикла снижается продукт его распада — аллопрегнанолон, который оказывает седативное и транквилизирующее действие на нейроны головного мозга. Можно сказать, что у женщины с ПМС происходит синдром отмены, связанный с резким прекращением поступления стероидов к клеткам головного мозга.

Ученые Университета Бристоля предположили, что прием антидепрессантов может помочь женщинам справиться с предменструальной болезнью. В рамках экспериментального исследования на животных ученые проанализировали влияние известных антидепрессантов — флуоксетина и прозака — на работу головного мозга самок крыс. В результате было установлено, что применение флуоксетина в низких дозах способно ингибировать выработку фермента, расщепляющего аллопрегнанолон. Также нельзя не отметить, что кратковременное лечение флуоксетином непосредственно перед ПМС у крыс не только повысило уровень аллопрегнанолона и предотвратило развитие ПМС, но и блокировало увеличение возбудимости нейронов, участвующих в стрессовых реакциях, часто сопровождающих ПМС.

«Флуоксетин можно применять в борьбе с ПМС и, возможно, с послеродовой депрессией», — комментирует доктор Тельма Ловик (Thelma Lovick), ведущий автор работы. «Такие антидепрессанты, как флуоксетин, способны поддерживать баланс аллопрегнанолона на оптимальном уровне». Эксперты планируют продолжить исследование на людях в Бразилии. Возможно, удастся разработать целевые препараты, направленные на лечение именно ПМС.

Точная причина развития циклического синдрома до сих пор неизвестна. Определенную роль в проявлении симптомов ПМС играют провоцирующие факторы, такие как роды, нервно-психические стрессы и инфекционные заболевания. В настоящее время для облегчения симптомов ПМС используются спазмолитики, которые облегчают боли в животе, мочегонные, растительные успокаивающие и препараты магния. Однако для наилучшего эффекта важно также изменить образ жизни.

Источник: Medlinks.ru