

Гафурова М.Р.

Прогностическая значимость определения уровня фетальных маркеров у беременных с эпилепсией

Ташкентский институт усовершенствования врачей, кафедра акушерства и гинекологии №2, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Gafurova M.R.

Prognostic importance of determining the level of fetal markers in pregnant women with epilepsy

Резюме

В статье представлена прогностическая значимость определения уровня фетальных маркеров в оценке адаптационных возможностей плаценты у беременных с эпилепсией. Полученные результаты позволяют прогнозировать развитие фето-плацентарной недостаточности у данного контингента женщин, проводить профилактику и патогенетически обоснованную терапию выявленных нарушений, и тем самым оптимизировать перинатальные исходы у женщин, страдающих эпилепсией.

Ключевые слова: беременность, эпилепсия, плацентарный лактоген, эстриол

Summary

The article presents the prognostic significance of determining the level of fetal markers in the evaluation of adaptive capabilities of the placenta in pregnant women with epilepsy. The obtained results allow us to predict the development of placental insufficiency in this group of women, carry out prevention and pathogenetically substantiated therapy of violations, and thereby optimize the perinatal outcomes in women with epilepsy.

Keywords: pregnancy, epilepsy, placental lactogen, estriol

Введение

На современном этапе развития акушерства основными его задачами являются создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранение ее здоровья и обеспечение рождение здорового ребенка. Демократизация общества и расширение диапазона антиэпилептических средств, позволяющих добиться высоких показателей качества жизни, предоставили возможность женщинам, страдающим эпилепсией в полной мере осуществлять свои репродуктивные права. Данные акушерских клиник по родовспоможению больным с психической патологией свидетельствуют о 4-кратном увеличении числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин. Так, если в 80 годах прошлого века В.А. Карловым наблюдалось 13 беременных; к 2000г П.Н. Власовым обследовано 49 беременных; а в настоящее время сотрудниками кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ наблюдаются более 250 беременных женщин, страдающих эпилепсией [1,2].

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Заболеваемость эпилепсией составляет 50- 70 случаев на 100 тыс человек, распространенность 5 - 10 на 1 тыс человек, не менее 1 припадка в течение жизни переносят 5% населения, у 20-30 % больных заболевание является пожизненным. В 1/3

случаев причина смерти больных связана с припадком [3,4]. В то же время, по данным ВОЗ, отсутствие должной информации об эпидемиологических характеристиках эпилепсии во многих странах обуславливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Так, более 75% из 40 млн. больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения [3].

В связи с несомненной актуальностью данной проблемы, вопросы репродукции при эпилепсии привлекают внимание исследователей всего мира. Так, число проводимых по медицинским показаниям аборт у женщин, страдающих эпилепсией, превышает среднестатистические показатели. По некоторым сведениям, у данной категории пациенток повышен процент осложнений беременности таких как, спонтанные аборты, отслойка плаценты, преждевременные роды (4-11%), преэклампсия (28,8%), ускорение родового акта, кровотечения в раннем (16,9%) и позднем (28,4%) послеродовых периодах. Со стороны плода наблюдаются следующие осложнения: врожденные пороки развития в 2,4% случаев, гипоксия - 10,4%, асфиксия в родах - 23,2%, масса новорожденного менее 2500 г в 7-10% наблюдений. Очень важен показатель перинатальной смертности, который в 2 раза превышает среднестатистический уровень [5]. Высок риск развития во время беременности, такого состояния, как

эпилептический статус, частота которого достигает 1-3%, что представляет непосредственную угрозу для жизни матери и ребенка [6].

Наконец, уже на протяжении полувека в медицинской литературе дискутируется вопрос, что является причиной врожденных аномалий при эпилепсии: клинические проявления заболевания в период беременности, генетические нарушения, приведшие к развитию эпилепсии у матери и унаследованные плодом, или принимаемые матерью противосудорожные средства. В настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой нарушения, встречающиеся у плода, имеют комплексную этиологию, однако ведущим фактором является тератогенность противосудорожных препаратов [7,8].

Таким образом, данная многоплановая проблема, как ведение беременных с эпилепсией, является в настоящее время крайне актуальной. В связи с тем, что до настоящего времени не решены такие вопросы, как ведение беременности и родов у больных эпилепсией в зависимости от общего состояния беременной, течения основного заболевания, жизнеспособности плода и эффективности противозепилептического лечения.

Во время беременности организм женщины претерпевает значительную гормональную перестройку, обусловленную началом функционирования плаценты в качестве железы внутренней секреции, а также вовлечением в синтез гормонов эндокринной системы плода. Основными гормонами, позволяющими судить о функциональной активности плаценты, являются плацентарный лактоген и прогестерон, эстриол и кортизол, а также специфический белок альфа-фетопротеин. Отклонение концентраций гормонов фетоплацентарного комплекса (ФПК) позволяет наряду с современными методами следить за развитием беременности и диагностировать на раннем этапе различные патологические состояния. Изучению вопроса гормональной диагностики плацентарной недостаточности посвящены исследования при различной соматической патологии во время беременности; но в настоящее время, по мнению многих авторов, имеет место недостаточное изучение динамики концентраций гормональных факторов фетоплацентарного комплекса при эпилепсии на фоне постоянного приема противозепилептических препаратов. Перинатальная заболеваемость и смертность новорожденных у беременных с эпилепсией обусловлена изменениями произошедшими в течение внутриутробного периода и нарушениями функции ФПК [9]. Поэтому в процессе беременности очень важно правильно оценить функцию плаценты, состояние плода, своевременно диагностировать патологические изменения и провести адекватную терапию с целью получения здорового ребенка.

Наиболее точным и объективным методом оценки функции плаценты и состояния плода является определение концентраций фетоплацентарных гормонов в крови беременной. Изменения этих показателей отражают адаптационный процесс при развивающейся беременности, а также защитно-адаптационные реакции, возникающие при воздействии повреждающих факторов на функцию ФПК.

Цель исследования: представить прогностическую значимость определения уровня фетальных маркеров в оценке адаптационных возможностей плаценты у беременных с эпилепсией.

Материалы и методы

Мы изучали в динамике содержание плацентарного лактогена (ПЛ) и эстриола (Эз) в сыворотке крови беременных для оценки гормональной функции ФПК при эпилепсии.

Был проведен сравнительный анализ уровня фетальных маркеров у беременных в трех группах:

- основная (IА группа) — 24 беременных женщин, страдающих эпилепсией, с полной дородовой подготовкой, получившие комплексную превентивную терапию.
- группа сравнения (IБ группа) - 17 беременных с эпилепсией, со спонтанной беременностью.
- Контрольная группа – здоровые женщины.

Все обследованные женщины были в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст пациенток составил $24,8 \pm 3,2$ года ($p < 0,05$). Продолжительность заболевания эпилепсией составила от 2 до 15 лет, в среднем $10,6 \pm 3,36$ года ($p < 0,05$), женщины основной группы и группы сравнения были сравнимы по времени и причинам развития эпилепсии, по форме и частоте эпилептических припадков. Беременные всех групп были сопоставимы по социальному составу, данным акушерского и гинекологического анамнеза, по паритету и наличию экстрагенитальных заболеваний.

Обязательным условием для включения женщин в IА группу было динамическое совместное ведение беременности акушером – гинекологом и эпилептологом, с предварительным (до беременности) адекватным назначением суточной дозы АЭП. Планирование беременности у этих женщин проводилось с соблюдением интергенетического интервала не менее 3 лет. Проводилось раннее выявление беременности и взятие на диспансерный учет в женской консультации, тотальная витаминизация и превентивная антианемическая терапия. Медикаментозная коррекция и профилактика осложнений беременности у женщин IА группы, включала в себя следующие группы препаратов: бета-адреномиметики, спазмолитики; препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови (антиагреганты, ангиопротекторы, антикоагулянты); препараты, корригирующие метаболические и обменные нарушения (смеси аминокислот, белки, инфузионные растворы, содержащие электролиты, микроэлементы); препараты, повышающие устойчивость головного мозга и тканей плода к гипоксии (антигипоксанты, нейропротекторы). Комплекс метаболической терапии проводится 3 раза в процессе беременности курсами по 10-14 дней под контролем состояния фетоплацентарного комплекса.

В группу сравнения вошли 17 женщины без специального динамического наблюдения квалифицированным эпилептологом. Противосудорожная терапия носила нерегулярный характер в связи с недисциплинированностью женщины, с самовольной отменой либо самоволь-

Таблица 1. Уровень плацентарного лактогена (нмоль/л) в крови у беременных.

Сроки беременности	Группы		
	1А группа	1Б группа	Контроль
11-12 недель	28,7±8,8	19,4 ±9,6	35,5 ±7,9
21-22 недели	105,3±14,6	95,2 ± 18,7	107,6±16,2
37-38 недель	287,0±21,9	270,1 ±23,3	300,0±21,4

 $p < 0,05$

Таблица 2. Уровень эстриола (нмоль/л) в крови у обследованных беременных

Сроки беременности	Группы		
	1А группа	1Б группа	Контроль
11 - 12 недель	12,4±3,6	11,2±4,8	14,5±2,4
21-22 недели	37,7±5,5	30,5±6,3	52,4±3,7
37 - 38 недель	118,2±2,1	113,6±2,8	121,0±1,6

 $p < 0,05$

ным снижением дозировки препарата после установления факта беременности из-за страха тератогенного действия на плод.

Определение уровня плацентарного лактогена и эстриола производили в сроках 10-11 недель, 21-22 недели и в 37-38 недель гестации. Забор крови производился из локтевой вены в одни и те же часы: утром натощак в условиях физиологического покоя, с учётом циркадных ритмов колебания гормонов. Исследование проводилось методом радиоиммунологического анализа (РИА) с помощью соответствующих наборов, изготовленных на базе научно-технического центра «Нуклон» (г. Москва).

Все полученные данные подвергались статистическому анализу с помощью стандартных пакетов программ анализа «Биостатистика». Статистическую обработку данных проводили с помощью *t*- критерия Стьюдента. Данные представлены в виде средней ± ошибка средней. Результаты оценивались с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ПЛ синтезируется синцитиотрофобластом с ранних сроков беременности, при этом содержание его в крови матери при физиологически протекающей беременности прогрессирующе растёт. Максимум концентрации ПЛ регистрируется в срок 36-37 недель, затем его уровень стабилизируется и перед родами - снижается. Поступает, в основном, в организм матери, где быстро метаболизируется, с периодом полураспада от 11 до 30 мин. Короткий период полураспада, отсутствие суточного ритма секреции и наличие единственного источника его синтеза позволяют использовать ПЛ как прямой показатель функционирования плаценты. Как видно из таблицы №1, в первом триместре (в сроке 11-12 недель) в 1А и 1Б группах отмечается снижение уровня плацентарного лактогена, по сравнению с уровнями показателей в группе контроля, на 19,2% и 45,4% соответственно. Во

втором триместре беременности (в сроке 21-22 недели) в группах женщин с эпилепсией происходит повышение уровня ПЛ до популяционных показателей, что свидетельствует о напряжённости обменных процессов и включении компенсаторно-приспособительных механизмов в плаценте, но в 1Б группе показатель достоверно ниже, чем в 1А и контрольной группах. Перед родами (в сроке 37 - 38 недель) уровень ПЛ в группе больных с эпилепсией, не получавших полную дородовую подготовку, был ниже показателей 1А группы на 6% и ниже показателей контрольной группы на 10%, что может быть охарактеризовано у них как истощение компенсаторно-приспособительных механизмов в результате отсутствия полноценного наблюдения и терапии возникших осложнений гестации.

Основное количество эстриола продуцируется плацентой из предшественников, вырабатывающихся печенью плода и, очень небольшая часть при периферической трансформации эстрогена в организме женщины.

Андрогенные предшественники эстриола вырабатываются в надпочечниках плода, поэтому уровень эстриола отражает не только статус плаценты, но и плода. Недостаток синтеза Эз вызывает угрозу прерывания в 1-ой половине беременности и угрозу преждевременных родов - во 2-ой.

Проведенные динамические исследования содержания эстриола в сыворотке крови исследуемого контингента женщины показали, что уровень гормона на протяжении беременности имел тенденцию к повышению. В первом триместре показатели во всех трёх группах приближались к популяционным. Но во втором и третьем триместрах уровни эстриола у беременных с эпилепсией были достоверно ниже, в сравнении с показателями в группе контроля. То есть при сочетании беременности и эпилепсии можно судить о напряжённой функциональной активности фетоплацентарной системы.

Таблица 3. Влияние АЭП на гормональную функцию фетоплацентарной системы

Сроки беременности		Гормоны	
		ПЛ, нмоль/л	Эстриол, нмоль/л
I триместр	До приёма АЭП	32,3±8,7	12,8±9,6
	После приёма АЭП	21,9±11,4	13,5±5,7
II триместр	До приёма АЭП	106,4±13,2	41,4±4,8
	После приёма АЭП	94,2±17,5	30,5±6,3
III триместр	До приёма АЭП	295,1±18,6	119,6±3,5
	После приёма АЭП	258,3±21,1	118,2±1,8

$p < 0,05$

Результаты гормональных исследований навели нас на мысль о влиянии антиэпилептических препаратов на деятельность ФПК (фетоплацентарного комплекса). Наилучшим вариантом было бы изучение колебания уровня гормонов в зависимости от уровня АЭП в крови матери. Но ввиду отсутствия у нас такой возможности по техническим причинам, мы решили изучить особенности гормональной функции фетоплацентарной системы у 35 женщин с эпилепсией до приёма и после приёма АЭП, с учётом периода полувыведения основных препаратов, применявшихся во время беременности у обследованных больных (финлепсин, депакин хроно, бензонал), который в среднем равнялся 10-12 часам.

Анализ данных таблицы №3 показывает, что при применении антиэпилептических препаратов (АЭП) во время беременности отмечается напряжение гормональной функции плаценты. Под влиянием АЭП уровни ПЛ в первом триместре беременности снижаются на 10%, во втором триместре - на 11,3%, в третьем триместре - на 12,6%, то есть происходит снижение гормональной активности плаценты. При употреблении АЭП концентрация ПЛ более низкая, а вне воздействия — более высокая ($p < 0,05$). Данный факт диктует необходимость контроля уровня АЭП в плазме крови у женщин с эпилепсией в течение всего процесса гестации и соответствующей терапии с применением минимальных терапевтических доз антиконвульсантов.

Анализ влияния АЭП на уровень эстриола в течение всей беременности не выявил однонаправленных тенденций, что, вероятно, обусловлено минимальным влиянием противосудорожных препаратов на функциональную активность надпочечников плода. Проведенные динамические исследования содержания эстриола в плазме крови беременных с эпилепсией выявили относительно стабильные, соответствующие популяционному уровню, концентрации гормона с постепенным повышением его к концу беременности, несмотря на применение АЭП. В первом триместре обнаружено некоторое повышение (на 5,46%) содержания эстриола после приёма АЭП, что может быть свидетельством проявления компенсаторной

реакции ФПК в этом периоде. Только во втором триместре было обнаружено напряжение функциональной активности фетоплацентарной системы и уменьшение уровня Эз после приёма АЭП на 26,33% по сравнению с уровнем гормона вне воздействия противосудорожного препарата. Но, в целом, функциональная активность надпочечников плода на протяжении всего процесса гестации была достаточной.

Заключение

1. Одним из наиболее информативных методов оценки состояния фетоплацентарного комплекса у женщин, страдающих эпилепсией, является определение уровня фетальных гормонов в динамике беременности.

2. При эпилепсии гормональная функция плаценты существует в состоянии напряжённости обменных процессов. Противосудорожные препараты вызывают напряжение функциональной активности фетоплацентарной системы, но минимально влияют на функциональную активность надпочечников плода.

3. Женщины с эпилепсией нуждаются в планировании беременности, подлежат обследованию и проведению системы превентивной терапии и дородовой подготовки.

Полученные результаты работы свидетельствуют о высокой прогностической значимости определения уровня фетальных гормонов в плане дифференцированного подхода к акушерской тактике у больных эпилепсией, что позволяет своевременно проводить профилактику фетоплацентарной недостаточности, осуществлять рациональное ведение беременности и последующих родов, тем самым способствуя снижению частоты акушерских осложнений и перинатальной патологии у данной категории беременных. ■

Гафурова М.Р. - к.м.н., докторант кафедры акушерства и гинекологии №2 Ташкентского института усовершенствования врачей, г. Ташкент; Адрес для переписки: 100084, г. Ташкент, ул.Арифова, д.1, кв. 64, тел +998909114445, e-mail: malika-1973@yandex.ru

Литература:

1. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин. Медицинская кафедра: научно- практический журнал 2005; 3: 95-96.
2. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А., Болотнов

М.А. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных. Фарматека: международный медицинский журнал. 2005; 9: 38-43.

3. Голланд В.Б., Казаковцев Б.А., МаксUTOва А.Л. Переход на МКБ-10 и динамика показателей распространенности эпилепсии в России. 13 Съезд психиатров России - М. 2000: 12.
4. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия: Руководство для врачей. М.- Книга Плюс. 2001: 168-9.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у женщин. Эпилепсия: приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 1: 41-46
6. Гусев В.А. Эпилептические припадки и течение беременности и родов. Клиника, диагностика, лечение нейrogenных соматических заболеваний. Пермь, 2003: 65 - 66.
7. Демикова Н.С. Тератогенность антиэпилептических препаратов. В кн.: Эпилептология детского возраста. Под ред. А.С. Петрухина. М: Медицина 2000: 48-50.
8. Battino D., Binelli S., Saccamo M.L., et al. Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study. Acta Neurol Scand. 2002; Vol. 85:204-207.
9. Власов П.Н. Фармакогормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщины: обзор литературы. Эпилепсия: приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 1: 47-52.