

На правах рукописи

**Агафонова
Марина Константиновна**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ
У БЕРЕМЕННЫХ**

14.00.13 - нервные болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Екатеринбург
2005**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе муниципального учреждения Городская клиническая больница № 40 (г. Екатеринбург).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Скрыбин Владислав Валерьевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Коновалов Вячеслав Иосифович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Мякотных Виктор Степанович

доктор медицинских наук, профессор Образцова Руфина Григорьевна

Ведущее учреждение:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Екатеринбург).

Защита состоится «26» сентября 2005 года

в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.102.03

Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному ра:

Общая характеристика работы.

Актуальность проблемы

Эпилепсия относится к числу широко распространенных заболеваний центральной нервной системы. Около 50 миллионов человек, или 0,4-1% населения планеты страдают этим заболеванием. Женщины детородного возраста составляют 25-40% этих больных. Следовательно, эпилепсия является и одной из наиболее распространенных патологий, встречающихся в акушерской практике. Эпилепсией страдает каждая из 200 беременных, что составляет 0,5% всех беременностей (Nulman, Laslo at al., 1999).

Механизмы течения эпилепсии в период беременности изучаются с позиции стрессовых, метаболических, гормональных, электролитных гипотез, а также с позиции изменения метаболизма применяемых антиконвульсантов во время беременности (Tomson, Lindbom at al., 1994).

При сочетании беременности и эпилепсии возникают три основные проблемы: влияние беременности и родов на течение самой эпилепсии; влияние эпилепсии на гестационный процесс и влияние эпилепсии на перинатальное состояние плода. Существуют различные мнения в отношении этих вопросов, а также неоднозначны и вопросы ведения беременности и способов родоразрешения (Et-Sayed, 1998). Вероятно, все эти вопросы связаны с этиологическими факторами эпилепсии, клиническим ее проявлением до беременности и небольшими статистическими данными по этой патологии в период беременности.

Беременность, как особое физиологическое состояние, безусловно, оказывает огромное влияние на имеющиеся соматические заболевания женщины, в том числе и на эпилепсию. До настоящего времени не установлены факторы риска утяжеления течения эпилепсии в гестационный период, как и факторы, способствующие доброкачественному течению эпилепсии, а также формированию ремиссии приступов.

Согласно обобщенным данным (Hiilesmaa V.K., 1992, Tomson T., 1997, Delgado-Escueta A.V., 1992, Bergen C., 2003), обострение эпилепсии во время беременности отмечено приблизи-

тельно в 10% случаев, в 5% - происходит урежение частоты припадков, а в 85% - существенного изменения частоты припадков не отмечается. По данным Усоскина И.И.(1974), беременность вызывает обострение эпилептического статуса, что является абсолютным показанием к прерыванию беременности.

В настоящее время в связи с внедрением новых нейровизуализационных методов диагностики, ЭЭГ-видеомониторинга, достигнуты значительные результаты в диагностике эпилепсии. Активное развитие нейрофармакологии, внедрение новых антиконвульсантов позволило совершить определенный прорыв в лечении этого заболевания. Современная стратегия терапии позволяет добиться полной ремиссии эпилептических приступов у 70-80 % пациентов с полной социальной адаптацией и высокими стандартами жизни (Гсхт А.Б., 1999). Это привело к тому, что за последние 10 лет количество беременных женщин с эпилепсией возросло в 4 раза. Все это диктует необходимость выработки оптимальных подходов к выявлению, наблюдению и лечению эпилепсии у женщин в период беременности, согласованности в работе эпилептолога и акушера-гинеколога.

Эпилепсия может осложнять течение беременности и приводить к развитию врожденных аномалий у новорожденных. Особенностью лечения эпилепсии является необходимость длительного постоянного приема антиконвульсантов, отмена которых в гестационный период в части случаев может оказаться фатальной для пациенток. С другой стороны, противоэпилептические препараты наряду с заболеванием вносят негативный «вклад» в неблагоприятные исходы беременности. По данным литературы, смерть плода или новорожденного и врожденные аномалии встречаются у женщин, принимавших ПЭП в первом триместре беременности в 2-3 раза чаще по сравнению с популяцией в целом (Yerby M.S., 2000, Waters C.H. et al., 1994).

Таким образом, представляется целесообразным проведение данного клинического исследования.

Цель исследования – в процессе исследования разработать тактику терапии эпилепсии ПЭП при беременности, родах и послеродовом периоде, снизить частоту осложнений у беременных с эпилепсией и их новорожденных.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения беременности и родов при эпилепсии, проследить динамику эпилептических приступов в гестационный и послеродовый периоды.
2. Исследовать причины рецидивов эпилептических приступов, развития эпилептического статуса во время беременности.
3. Определить критерии прогноза беременности и родов при эпилепсии.
4. Провести анализ эффективности, оценить безопасность медикаментозной противоэпилептической терапии для беременных и новорожденных.
5. Изучить особенности состояния новорожденных от матерей с эпилепсией.

Научная новизна

Впервые представлены результаты клинического течения различных форм эпилепсии – идиопатических, криптогенных и симптоматических - при беременности.

Определена эффективность и безопасность различных вариантов противоэпилептической терапии для беременных.

С помощью сравнительного анализа результатов ведения беременных женщин показаны преимущества совместного наблюдения эпилептолога и акушера-гинеколога.

Впервые показаны результаты катамнестического наблюдения за родившимися детьми у женщин с эпилепсией в ранний неонатальный период.

Практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило уточнить возможности диагностики, особенности клиники и прогноза течения эпилепсии у беременных. Комплексный подход к ведению беременных женщин с этой патологией, сопоставление информативности методов электрофизиологической и лабораторной

диагностики позволили выделить наиболее значимые параметры для прогноза риска ухудшения течения данного заболевания и развития перинатальных осложнений.

Выработаны практические рекомендации по ведению женщин с эпилепсией во время беременности, родов и послеродовом периоде.

Полученные данные внедрены в практику неврологических клиник, женских консультаций, родильных домов. Комплексное обследование беременных с эпилепсией позволяет повысить эффективность прогнозирования и профилактики развития осложнений этой патологии в период беременности, снизить частоту осложнений у беременных и новорожденных.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение беременности и родов у женщин с компенсированной эпилепсией не отличается от течения беременности в популяции.

2. Неконтролируемое течение эпилепсии до беременности является фактором риска по развитию эпилептического статуса. Данное положение особенно актуально при симптоматических формах эпилепсии, сопровождающихся структурными изменениями височных и лобных областей головного мозга.

3. Критическим периодом для развития экстацербации эпилепсии являются 16-23 недели гестации.

4. Компенсированное течение эпилепсии с проводимой противосудорожной терапией не является показанием для прерывания беременности.

5. У беременных, страдающих эпилепсией, частота формирования врожденных пороков развития у новорожденных превышает таковую в популяции. Чаще формируются ишемические поражения центральной нервной системы, что связано с повторяющимися судорожными приступами в период беременности и проводимой противосудорожной терапией. Этот факт необходимо учитывать и проводить профилактику плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода во время беременности и родов.

Внедрение результатов исследования

Методика ведения женщин с эпилепсией во время беременности и в послеродовом периоде внедрена в практику специализированных врачебных эпилептологических приемов г. Екатеринбурга (Противоэпилептический центр на базе ГКБ № 40, ОКБ № 1), а также в практическую работу женских консультаций г. Екатеринбурга, областного медико-генетического центра, городского центра планирования семьи, родильных домов г. Екатеринбурга, г. Асбеста. Представленные в диссертации материалы, выводы и практические рекомендации используются в лекциях, семинарах, практических занятиях на кафедрах ФУВ нервных болезней и нейрохирургии, акушерства и гинекологии Уральской государственной медицинской академии.

Апробация работы и публикации

Результаты работы доложены на заседаниях Проблемных комиссий по неврологии и нейрохирургии, акушерства и гинекологии Уральской государственной медицинской академии (2004, 2005), на заседании врачей НХК ГКБ № 40, на заседании областного общества неврологов (2004). По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ из них 1- в центральной печати.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав с описанием результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками, 16 таблицами, 8 клиническими примерами. Список литературы включает 74 отечественных и 117 зарубежных источников.

Содержание работы

Материалы и методы исследования. Настоящая работа выполнена на базе противоэпилептического центра городской клинической больницы № 40 г. Екатеринбурга, где ведется специализированный консультативный прием эпилептолога.

В течение 3-х лет (2001-2004 г.) женщины с эпилепсией, обратившиеся к эпилептологу по поводу беременности, были разделены на 2 группы. Первую группу составили 44 пациентки,

регулярно наблюдавшиеся до и во время беременности у эпилептолога, вторую - 54 женщины, которые одно- или двукратно консультировались в центре во время беременности и послеродовом периоде. Группу контроля составили 30 женщин, не имеющих в анамнезе заболеваний центральной нервной системы, в том числе эпилепсии.

В исследуемых группах наблюдались пациентки от 16 до 39 лет, средний возраст пациенток составил 24 ± 4 года. Средний возраст дебюта эпилепсии составил 14 ± 5 лет, средняя продолжительность заболевания 9-11 лет. Обе группы больных были сопоставимы по возрасту, демографическим, эпидемиологическим, социальным и клиническим характеристикам.

Нарушения менструального цикла имелись в анамнезе у 18 (40,9%) беременных в I и 17 (31,5%) во II группах, в контрольной группе - в 1 (3,3%) случае. Количество первобеременных в I группе составило 75%, во II - 57,4%, в контрольной группе - 56,7%, а первородящих 90,9%, 74,1% и 83,3% соответственно. Среди повторнобеременных количество предыдущих беременностей составило в I группе от 1 до 6, во II группе - от 1 до 8, в контрольной группе - от 1 до 6. Ретроспективный анализ репродуктивной функции показал, что среднее количество беременностей, родов срочных и преждевременных, самопроизвольных выкидышей и медицинских абортотв не различалось в исследуемых группах.

В исследование включены пациентки с генерализованными и парциальными эпилепсиями. Идиопатические формы эпилепсии установлены у 50% пациенток I и 51,9% - II групп, симптоматические - у 20,5% и 24,1%, криптогенные - у 22,7 и 16,7% соответственно. Причинами эпилептических реакций у наблюдавшихся женщин являлись депривация сна, прием алкоголя, фотосенситивность. Форма заболевания устанавливалась согласно Международной классификации эпилепсий (ILAE, 1989).

Для подтверждения диагноза симптоматической эпилепсии и с целью исключения органической патологии головного мозга использовали магнитно-резонансную или компьютерную томографию головного мозга. При отсутствии в анамнезе указаний

на органическую патологию головного мозга, подтвержденную нейровизуализационными методами обследования, парциальные эпилепсии расценивались как криптогенные. Среди этиологических факторов симптоматических эпилепсий были выявлены: черепно-мозговая травма (33,3% случаев в I группе и 38,3% - во II), перинатальная патология (33,3% и 21,1% соответственно), нейроинфекции (11,1% только в I группе), дизгенезии мозга (22,2% и 15,4%), опухоли мозга (15,4% только во II группе), интоксикации (7,7% во II группе). Две женщины II группы имели в анамнезе операции по поводу опухоли головного мозга с последующей лучевой терапией. В обоих случаях при гистологическом исследовании установлены протоплазматические астроцитомы. Период между оперативным лечением опухоли и наступлением беременности составил 3 и 4 года. Среди парциальных эпилепсий, как криптогенных, так и симптоматических, чаще встречались лобнодолевая и височнодолевая формы. У пациенток с данными формами эпилепсии наиболее распространенным было сочетание сложных парциальных и вторично-генерализованных судорожных приступов.

Наследственная отягощенность по эпилепсии выявлена у 2 пациенток I группы и у одной - из II группы. Фебрильные судороги в анамнезе отмечены у 2 и 3 женщин соответственно.

Изолированные виды эпилептических приступов наблюдались у 50% женщин (22 женщин в I и 27 женщин во II группах). Сочетание нескольких видов припадков выявлено у 50% (22 и 27 пациенток соответственно).

На момент наступления беременности находились в состоянии ремиссии припадков 20 (45,5%) женщин I группы и 24 (47,1%) - II. Длительность ремиссии, от 6 месяцев до 10 лет, в среднем составила 2 года. Наиболее часто ремиссии наблюдались у пациенток с идиопатическими формами эпилепсии (50% и 58,6% случаев соответственно). Указание на перенесенные эпилептические статусы в исследуемых группах отсутствовали. Серийное течение судорожных пароксизмов в анамнезе отмечали 6 (13,6%) женщин I группы, а также 3 (5,6%) женщины II группы.

Всем пациенткам проводилось клиничко-неврологическое обследование по общей схеме. Учитывая высокий удельный вес симптоматических форм эпилепсии, становится понятным выявление соответственно у 27% и 24% пациенток обеих групп неврологических нарушений, которые у 16% и 9% женщин можно определить как «рассеянную неврологическую симптоматику».

Оценка психического состояния проводилась совместно с психиатрами. Проявления церебрастенического синдрома отмечены у 14 (31,8%) и 12 (22,2%) женщин. Эмоциональные нарушения (раздражительность, вспыльчивость, плаксивость, обидчивость) выявлены в 6 (13,6%) и 7 (13%) наблюдениях соответственно. Изменения психики, требующие диспансерного наблюдения у психиатра, выявлены у 2 (4,5%) и 5 (9,2%) женщин. Все эти пациентки на момент наступления беременности не получали сопутствующей психотропной терапии.

Противосудорожную терапию на момент наступления беременности получали 73 (74,5%) пациентки – по 36 (81,8%) и 37 (68,5%) женщин соответственно в I и II группах. Наиболее распространенными препаратами являлись пролонгированные формы вальпроатов (депакин хроно 300) – 55,3%, карбамазепина (финлепсин-ретард 200 или 400) – 31,6%, бензонал – 36,8%.

Большинство женщин на момент наступления беременности находились на монотерапии 65,9% в I группе и 57,4% - во II группе. Не использовали антиконвульсанты 18,2% и 31,5% женщин. Политерапию получали 15,9% и 11,1% пациенток соответственно.

Таблица 1

Варианты проводимой противоэпилептической терапии
в исследуемых группах

Варианты противоэпилептической терапии	I группа		II группа	
	n=44	%	n=54	%
Монотерапия	29	65,9%	31	57,4%
Битерапия	6	13,6%	5	9,3%
Тритерапия	1	2,3%	1	1,9%
Не принимали антиконвульсанты	8	18,2%	17	31,5%

Наиболее часто использовали сочетания препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина. Реже применяли комбинации этих групп препаратов с барбитуратами. Эта тактика отражает современные тенденции лечения эпилепсии (Гехт А.Б. Авакян Г.Н., Гусев Е.И., 1999).

В целом обе группы наблюдавшихся пациенток оказались сравнимы как по эпидемиологическим показателям, так и по клиническим вариантам течения заболевания и проводимой противозепилептической терапии.

Катамнез заболевания с момента первого посещения специалиста противозепилептического центра составил от 8 месяцев до 10 лет. Динамическое диспансерное наблюдение в противозепилептическом центре проводили с периодичностью 2-6 раз в год. С наступлением беременности посещение эпилептолога пациентками I группы проводилось с регулярностью 1-2 раза в месяц. При наличии стойкой ремиссии – 1 раз в триместр. Пациентки II группы, как было указано выше, показывались эпилептологу 1-2 раза за беременность. По окончании беременности все пациентки посетили эпилептолога в течение одного месяца после родов.

Протокол исследования включал сбор анамнеза, клинический осмотр, динамическое ЭЭГ-исследование, нейровизуализацию (КТ, МРТ головного мозга), определение концентрации антиконвульсантов в плазме крови. Всем женщинам в период беременности проведено ЭЭГ – исследование с периодичностью 2-6 раз в зависимости от течения эпилепсии. Исследования проводились на базе противозепилептического центра, до 2003г - на копировально-пишущем энцефалографе «BIO-SCRIPT» (8 каналов), в настоящее время - на энцефалографе «Нейрон – Спектр – 3» с использованием программы «Нейро-Софт». Запись проводили в монополярном и биполярном вариантах. В качестве функциональных проб использованы: открытие-закрывание глаз, ритмическая фотостимуляция в частоте основных диапазонов биоэлектрической активности (3гц, 7гц, 12гц, 19гц) и гипервентиляция в течение 3 минут. Использовали предоставленные пациентками ЭЭГ из других лечебных учре-

ждений. Обработку записей проводили с учетом современных принципов интерпретации ЭЭГ. В 5 случаях проводили ночной ЭЭГ видеомониторинг с целью уточнения диагноза, а также оценки течения заболевания и проводимой терапии. Мониторинг проводили на 16-канальном электроэнцефалографе "Pegasus". Во всех случаях был подтвержден диагноз эпилепсии и определена ее клиническая форма. Всего обработано 216 ЭЭГ. Данные обследования вносили в статистические карты исследования.

МРТ и КТ проводили в МУ ГКБ № 40 на аппаратах Philips Girosan T5 (0,5 Т) и Philips Tomoscan AVE 1. Эти исследования делали всем женщинам в догестационный или послеродовой период. Только у двух пациенток МРТ была проведена в период беременности: в одном случае в связи с дебютом эпилепсии в сроке 23 недели, в другом – в сроке 32 недели беременности в связи с подозрением на дебют нового типа пароксизмов.

Лекарственный мониторинг антиконвульсантов применялся в 14 случаях для коррекции противэпилептической терапии с учетом срока беременности. Исследование проводилось на базе лаборатории ОДКБ г. Екатеринбурга на аппарате Axsym, FPIA с помощью иммунохимического метода.

Для оценки качества жизни использовали анкетирование: «Опросник пациента Противэпилептического центра» (45 пунктов).

Для оценки состояния плода проводили ультразвуковое сканирование на аппарате «SSD-650», фирма «Aloka Co, Ltd» (Япония) с применением линейного датчика частотой 3,5 мегагерц в сроках 9-11, 17-20 и 30-32 недели беременности. Кардиотокографическое исследование выполняли на аппарате «Феталгард-2000» (Япония) непрямым способом. Кардиотокограммы оценивались в зависимости от показателя состояния плода, который определялся по уравнению Демидова В.Н. и соавт., 1983. Для выявления степени нарушения маточно-плацентарного кровообращения использовали доплерометрическое измерение кривых скоростей кровотока (КСК). Определяли показатели максимальной систолической и конечной диастолической скорости. Для выявления врожденных пороков развития плода применяли комбинированное скрининговое обследование бере-

12

менных женщин, включающее определение уровней сывороточного альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Исследование уровня альфа-фетопротеина проведено в 33 случаях.

Состояния новорожденного оценивалось по общепринятой методике врачами-неонатологами. После рождения исследовались антропометрические показатели, проводили оценку по шкале Апгар. Обращалось внимание на наличие у новорожденного видимых пороков развития, признаков гипотрофии и незрелости.

Математический анализ проводился на IBM-совместимом компьютере с использованием программ Microsoft Excel, Statistica, Biostat с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средних значений, ошибок средних, стандартных отклонений. Использованы и непараметрические методы: коэффициент корреляции Спирмана, тест Манна-Уитнея. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале.

Результаты исследования и их обсуждение.

Среди пациенток с исходно сформированной ремиссией рецидивы эпилептических приступов во время беременности отмечены у 4 (20%) женщин I группы и у 8 (33,3%) женщин II группы. При этом зависимости пролонгирования ремиссии приступов от формы эпилепсии не было выявлено ($p=0,189$) (рис.1).

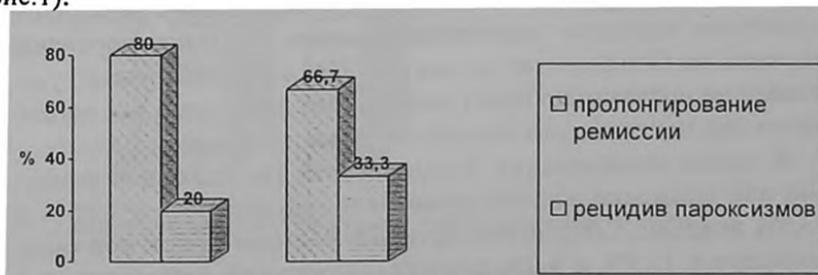


Рисунок 1. Динамика исходной ремиссии приступов при беременности в исследуемых группах.

Ремиссия эпилепсии во время беременности при адекватно проводимой терапии ПЭП не зависела от длительности заболевания. Продолжительность ремиссии приступов до беременности у этой категории пациенток составила в среднем 1,7 года в I группе и 2,5 года во II при стаже эпилепсии в среднем 7 и 10 лет. Динамика частоты эпилептических приступов во время беременности не зависела от исходной частоты приступов (т.е. частоты припадков в период предшествующих беременности 6 месяцев). Рецидивы генерализованных судорожных приступов при исходно сформированной ремиссии выявлены у 3 женщин I группы (15%) и у 7 - II группы (29,2%). Рецидив бессудорожных приступов отмечен у 1 (5%) и 1 (4,2%) женщин соответственно.

Средний срок беременности, во время которого рецидивировали эпилептические приступы, составил в I группе 26 (20-29) недель, во II группе – 23 (12-34) недели, что соответствует концу II триместра беременности. Клиническая эксацербация эпилепсии соответствовала отрицательной динамике на ЭЭГ и сопровождалась снижением уровня концентрации антиконвульсантов в плазме крови. Большинство пациенток со срывом ремиссии в гестационный период изначально принимали низкие дозы антиконвульсантов. Без противозепилептической терапии обходились 30% обследованных. При этом удельный вес препаратов «старого поколения» - барбитуратов – составил 16,7%. Необходимо отметить, что у всех пациенток к наступлению беременности имела место ремиссия припадков, и отсутствовали эпилептиформные проявления на ЭЭГ. Все женщины с рецидивом приступов отрицали нарушение режима противосудорожной терапии, но большинство из них (по 75% в каждой группе) указывали на провокацию приступов такими факторами как депривация сна; психоэмоциональная нагрузка, прием алкоголя.

В нашем исследовании формирование гестационной ремиссии или снижение частоты приступов наблюдалось у 29,5% и 33,3% женщин. Сохранение прежней частоты приступов было выявлено в 15,9% и 9,3% случаях. Обострение эпилепсии, т.е. учащение приступов при беременности имело место у 9,1% и 7,4% женщин (рис. 2).

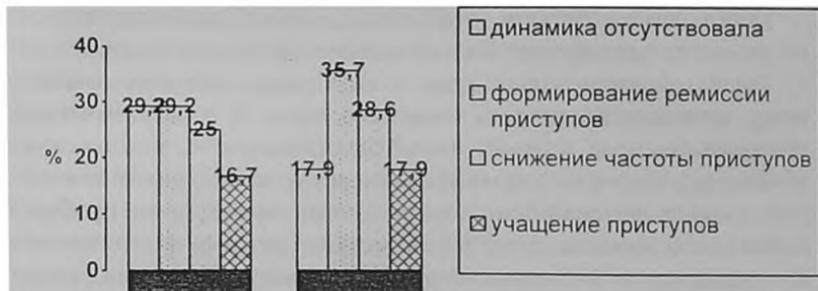


Рисунок 2 Динамика частоты эпилептических приступов (без исходной ремиссии) в исследуемых группах.

Дебют эпилепсии в период беременности был отмечен у трех пациенток II группы в сроках 15, 16 и 18 недель беременности.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о благоприятном течении эпилепсии при беременности в 81,8% случаев в I группе и 72,2% - во II.

Отрицательная динамика эпилепсии наблюдалась у 18,2% пациенток в I и 27,8% пациенток во II группе. В большинстве случаев (у 8 пациенток из 9) приступы учащались во II триместре беременности в среднем сроке 16-20 недель. Отсутствие динамики частоты припадков отмечено у 52,3% в I группе и 38,9% - во II, что соответствует данным литературы (рис. 3).

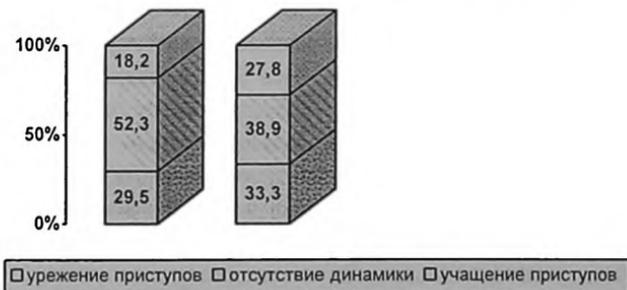


Рисунок 3 Динамика эпилепсии при беременности в исследуемых группах

Необходимо отметить, что ни в одном наблюдаемом случае не отмечена трансформация клинических форм эпилепсии.

Таким образом, к факторам, способствующим неосложненному течению эпилепсии, возможно отнести идиопатические генерализованные формы эпилепсии (детскую и юношескую абсансные, ювенильную миоклоническую эпилепсии и эпилепсию с генерализованными судорожными приступами пробуждения), соблюдение профилактического режима (то есть исключение различных провоцирующих приступ факторов), регулярный прием антиконвульсантов. Впрочем, для идиопатических форм в принципе характерно доброкачественное течение эпилепсии по сравнению с криптогенными и симптоматическими формами.

В нашем исследовании случаев развития эпилептического приступа в период родов зафиксировано не было.

В раннем послеродовом периоде нередко отмечены рецидивы или учащение эпилептических приступов: у 7 (15,9%) пациенток I группы (рецидив в 6 случаях, увеличение частоты приступов в одном случае) и у 8 (14,8%) женщин II группы (рецидив в 6 случаях, учащение приступов в двух случаях). Все женщины, у которых наблюдалось ухудшение течения эпилепсии в раннем послеродовом периоде, отмечали провокацию приступов, в 2 случаях имеется указание на нарушение режима противосудорожной терапии.

В проведенном нами исследовании среди 98 женщин у 3 (3,1%) наблюдали развитие эпилептического статуса генерализованных судорожных припадков. Все 3 женщины относились ко II исследуемой группе, т.е. не наблюдались у эпилептолога. Во всех случаях имели место парциальные формы эпилепсии: 1 лобнодолевая, 1 височнодолевая, 1 неуточненная, по возможному этиологическому фактору: 2 симптоматические эпилепсии, возникшие после ЗЧМТ, 1 – криптогенная. До наступления беременности указания на серийное или статусное течение приступов в анамнезе отсутствовали. В двух случаях стаж эпилепсии составил 9 и 19 лет. В одном случае приступы дебютировали во время беременности в сроке 14-15 недель. Развитие эпилептического статуса в гестационный период связано с отсутст-

вием адекватной противосудорожной терапии. В одном случае антиконвульсанты не были назначены. В другом имела место самовольная отмена препаратов в связи с наступлением беременности в сроке 5-6 недель. В третьем применялись неадекватные дозы антиконвульсантов. Таким образом, причиной развития эпилептического статуса во всех трех случаях явилось отсутствие необходимого диспансерного наблюдения во время беременности, в т.ч. исследования ЭЭГ в динамике, а также своевременного подбора антиконвульсантов. К возможным факторам риска по развитию эпилептического статуса следует отнести неадекватную противозепилептическую терапию и парциальные формы эпилепсии на фоне структурных изменений головного мозга.

Учитывая особенности клинического течения и формы эпилепсии, в исследуемых группах применяли различные варианты противозепилептической терапии. Терапию антиконвульсантами проводили с использованием международных стандартов диагностики и лечения. В исследуемых группах на момент наступления беременности противозепилептическую терапию получали 74,5% пациентки, среди которых монотерапия составила 80,5% в I и 83,7% случаев во II группе. Коррекция терапии не потребовалась 22 и 29 (из 36 и 37) беременным. У данной категории женщин имело место «доброкачественное» течение эпилепсии – состояние ремиссии или редкие «малые приступы». Коррекция противозепилептической терапии была проведена 38,9% и 21,6% беременным в исследуемых группах соответственно. Увеличение дозы антиконвульсанта у 10 и 4 женщин было произведено во второй половине беременности в сроке 17-34 недели. В одном случае доза увеличивалась дважды – в 25 и 33 недели беременности. Причинами увеличения дозы препарата являлись возобновление и учащение припадков или сохраняющаяся частота припадков. Снижение дозы или отмена антиконвульсантов были проведены у 2 беременных на ранних сроках (5-8) недель беременности. Замена антиконвульсантов одной фармакологической группы на другую имела место у 3 пациенток I группы в связи с рецидивом или увеличением частоты

приступов. Во всех трех случаях барбитураты (бензонал) заменялись на вальпроаты (депакин-хроно) во II триместре беременности. Среди женщин, не принимавших противосудорожной терапии (8 и 17 человек), 2 и 3 женщинам антиконвульсанты были назначены во втором триместре беременности (22-28 недель) из-за рецидива генерализованных судорожных приступов. еще 2 и 4 пациенткам потребовались противосудорожные препараты в течение первого месяца после родов (рис.4).



Рисунок 4. Варианты коррекции проводимой противоэпилептической терапии в исследуемых группах.

При анализе 3 случаев самовольной «коррекции» противоэпилептической терапии выявлено, что снижение или отмена антиконвульсантов у пациенток без ремиссии эпилепсии в гестационный период приводит к учащению приступов вплоть до развития эпилептического статуса.

Лечение эпилепсии в большинстве случаев требует длительного приема антиконвульсантов, которые обладают тератогенным действием. Вопрос о безопасности последнего поколения противоэпилептических препаратов остается в настоящее время открытым (Ушкалова Е.А., 2002). В нашем исследовании имеются 3 случая наблюдения, где противосудорожная терапия при беременности включала препарат нового поколения ламиктал (ламотриджин) производства компании «GlaxoSmithKline» (Великобритания). Во всех случаях имели место идиопатические генерализованные эпилепсии, которые до назначения ламиктала

считались медикаментозно резистентными, попытки снижения дозы или отмены препаратов до наступления беременности успеха не имели. Анализ течения эпилепсии при беременности у данных пациенток показал хороший клинический эффект ламиктала. Во всех трех случаях отмечена ремиссия приступов (в одном неполная с сохранением редких миоклонических припадков).

Исследование биоэлектрической активности головного мозга проводили в динамике. В I группе - не менее 1 раза в триместр (в зависимости от клинической картины эпилепсии). Во II – по мере обращения к epileптологу. Варианты изменений на ЭЭГ верифицировались согласно классификациям Жирмунской Е.А. (1991) и Зенкова Л.Р. (1996).

При анализе ЭЭГ до наступления исследуемой беременности выявлено, что нормальная картина ЭЭГ наблюдалась лишь у 9% обследованных. Изменения биоэлектрической активности в 40% случаев имели диффузный характер легкой или умеренной степени выраженности. Признаки дисфункции срединных структур головного мозга в виде билатерально-синхронных вспышек высокоамплитудных θ -волн встречались в 18,2% случаев, эпилептиформная активность – в 27,2% случаев, из них третья часть была представлена фокальными изменениями и две трети – генерализованной эпилептиформной активностью. Картина ЭЭГ соответствовала клиническому течению заболевания. Отсутствие клинической ремиссии эпилепсии в 38% случаев коррелировало с наличием эпилептиформных изменений на ЭЭГ, феноменами снижения судорожного порога головного мозга, признаками дисфункции срединных структур.

При анализе ЭЭГ во время беременности статистически значимых изменений биоэлектрической активности головного мозга не выявлено. Можно только отметить незначительное нарастание диффузных изменений БЭА от легких до умеренно выраженных и признаков дисфункции срединных структур головного мозга ($p > 0,05$).

Наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ в большинстве случаев (92,3%) соответствовало клинической эксацербации эпилепсии – учащению или рецидиву приступов, что требовало

коррекции противозепилептической терапии. Высокая информативность и безопасность этого метода позволяет широко использовать ЭЭГ при беременности.

В связи с тем, что эпилепсия имеет не только медицинский, но и социальный аспект, наше исследование включало анализ качества жизни женщин с эпилепсией. С этой целью проводилось анкетирование пациенток при первичном обращении к эпилептологу. Предлагали анкету «Опросник пациента Противозепилептического центра» (45 пунктов). Оценивалось отношение пациенток к своему заболеванию и тем ограничениям, которые накладывало данное заболевание. В результате проведенного анализа было выявлено, что эпилепсия оказывает существенное влияние на качество жизни женщин: половина из них (53%) предпочитали скрывать свое заболевание даже от близких людей. Нуждались в помощи родственников более 60% женщин. У 20% женщин семейные отношения ухудшились после начала заболевания, в 10,5% случаев браки распались. Также были выявлены проблемы с обучением у 44,1% пациенток. Не смогли получить желаемое образование 29,4% женщин. Работать по желаемой специальности не могут 33,3% обследованных. Затруднения при устройстве на работу испытывали 29,4% пациенток. Случаи потери работы из-за своего заболевания отметили 29,4% женщин.

Анализ вопросов планирования беременности у женщин с эпилепсией выявил существенные недостатки диспансерного наблюдения. Только 6,1% женщин обсуждали вопросы деторождения до наступления беременности с акушером-гинекологом или эпилептологом. Обращение к эпилептологу на ранних сроках беременности (до 12 недель) имело место лишь у 41,8% женщин.

Для решения поставленных в работе задач проведен ретроспективный анализ течения беременности и перинатальных исходов у 66 женщин. У женщин с эпилепсией выявлена высокая частота осложнений в период беременности (табл.2).

Таблица 2

Частота и структура осложнений течения беременности

Структура осложнений	I группа (n=33)		II группа (n=33)		Группа кон- троля (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Угроза прерывания бере- менности	18	54,5%	15	45,5%	15	50%
Гестоз первой половины беременности	4	12,1%	1	3%	5	16,7%
Гестоз второй половины беременности	27	81,8%	20	60,6%	25	83,3%
Фетоплацентарная недоста- точность	21	63,6%	15	45,5%	19	63,3%
Задержка внутриутробного развития плода	7	21,2%	7	21,2%	6	20%
Местные инфекции	15	45,1%	14	42,4%	15	50%
Вирусные инфекции	12	36,4%	8	24,2%	10	33,3%

Осложнения беременности зачастую возникали на фоне соматической отягощенности, причем нередко наблюдалось сочетание двух и более видов экстрагенитальной патологии. Основным хроническим заболеванием, отягощающим течение беременности и родов, явилась анемия, отмеченная у 48,5% беременных. Дисфункция щитовидной железы выявлена у 21,2%, заболевания мочевыделительной системы – у 24,2%, миопия – у 24,2% обследованных при достоверном различии с группой контроля ($p=0,036$).

В результате анализа исходов беременностей у женщин с эпилепсией отмечена достоверно высокая частота преждевременных родов по сравнению с группой контроля: 9,1% в I группе и 6,1% во II группе против 3,3% в группе контроля при $p=0,021$ (табл.3).

Таблица 3

Исходы беременностей в исследуемых группах.

Исход беременности	I группа (n=33)		II группа (n=33)		Контрольная группа(n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Срочные роды	28	84,8%	24	72,7%	29	96,7%
Преждевременные роды	3	9,1%	2	6,1%	1	3,3%
Запоздалые роды	-	-	2	6,1%	-	-
Самопроизвольный выкидыш	1	3%	1	3%	0	0%
Прерывание беременности по медицинским показаниям	1	3%	4	12,1%	0	0%

Из 66 женщин в исследуемых группах выносили беременность 59 (89,4%) пациенток. В I группе - 93,9% и во II группе - 84,8%. Живыми родились 59 детей. Многоплодных беременностей в исследовании не отмечено.

Установлено, что у женщин с эпилепсией достоверно чаще проводится оперативное родоразрешение: 45,2% в I группе и 57,6% - во II по сравнению с 20% в контрольной группе. Через естественные родовые пути родоразрешены 51,5% женщин в I и 36,4% - во II группе. В контрольной группе - 80% ($p=0,003$).

Самопроизвольное начало родовой деятельности наблюдалось у 41,2% рожениц I группы, 41,7% - II и 50% - контрольной группы. Через естественные родовые пути в плановом порядке родоразрешены 58,8%, 58,3% и 50% рожениц соответственно,

В нашем исследовании средняя продолжительность родов, как первородящих, так и повторнородящих достоверно не отличалась от показателей контрольной группы. У 5,9% женщин I группы имели место быстрые роды, у 5,9% - стремительные. Во II группе данные аномалии родовой деятельности не встречались. В контрольной группе быстрые роды наблюдались у 16,7% рожениц. Искусственное родовозбуждение потребовалось в исследуемых группах в 21,2% случаев, в группе контроля - 33,3%.

Частота встречаемости такого осложнения родов, как несвоевременное излитие околоплодных вод, не отличалась от контрольной группы и составила 35,3% в I группе, 27,5% во II и 33,3% - в контрольной группе. Аномалии родовой деятельности наблюдались в каждой из исследуемых групп по одному случаю. Первичная слабость родовой деятельности - у женщины I группы, вторичная слабость - у роженицы во II группе. Статистически достоверных различий с контрольной группой не было получено из-за малой численности наблюдений.

Установлено, что частота проведения экстренного оперативного родоразрешения в исследуемых группах не отличалась от группы контроля. В плановом порядке были прооперированы 85,7% рожениц I, 80% - II и 83,3% в контрольной группах. В экстренном порядке - 14,3%, 20% и 16,7% рожениц соответственно. Основными показаниями для экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения служили: декомпенсация эпилепсии (развитие серии или статуса генерализованных судорожных приступов), первичная слабость родовой деятельности на фоне нарастания безводного периода, прогрессирующая отслойка нормально или низко расположенной плаценты.

В нашем исследовании не получило подтверждения положение, что у женщин с эпилепсией повышен риск кровотечения в родах. Средняя кровопотеря при консервативном родоразрешении и операции кесарева сечения соответствовала во всех группах физиологической норме. Этот факт можно объяснить преобладанием в нашем исследовании препаратов вальпроевой кислоты которые не влияют на обмен витамина К.

Травматизм мягких тканей в родах у женщин с эпилепсией наблюдался у 70,6% рожениц I и у 63,6% - II группы. Различий с группой контроля не получено. Преобладали разрывы промежности I-II степени. Эпизиотомия была произведена 41,2% женщинам I и 36,4% - II группы, в контрольной группе - 41,7%.

Ранний послеродовой период, как после консервативных родов, так и после операции кесарева сечения, протекал у всех женщин без осложнений в соматической сфере. В течение 7 дней после родов у 15,9% родильниц I и 14,8% - II группы на-

блюдалось учащение или рецидивирование приступов вследствие нарушения профилактического режима.

Одной из задач нашего исследования явилось изучения состояния новорожденных от матерей, страдающих эпилепсией. Проанализированы 50 историй новорожденных. Группу контроля составили 30 новорожденных, родившихся у женщин, не имеющих заболеваний центральной нервной системы, в том числе и эпилепсии.

Из 50 детей, родившихся от матерей с эпилепсией, в одном случае произошла гибель новорожденного на третьи сутки после рождения вследствие развития респираторного дистресс-синдрома. Мертворождений в нашем исследовании не было ни в основной, ни в контрольной группах. Количество доношенных детей составило 88,9% в I группе и 91,3% во II группе при отсутствии достоверных различий с группой контроля 96,7%. Антропометрические показатели: рост, вес, окружность головы и груди, процент убыли массы тела - также не отличались от контрольной группы.

Согласно полученным данным, состояние новорожденных от матерей с эпилепсией на первой минуте жизни достоверно уступало показателям контрольной группы. Оценка по шкале Апгар составила 6 баллов в обеих группах (против 7 баллов в группе контроля). Но к 5 минуте жизни данные показатели уравнивались – по 7;8 баллов соответственно.

Выявлено, что в удовлетворительном состоянии родилось только 33,3% детей I исследуемой группы, 26,1% - II и 30% - в контрольной, у остальных младенцев состояние было расценено как среднетяжелое или тяжелое. Частота встречаемости ишемии у детей, рожденных больными эпилепсией, превышает показатели контрольной группы: 74% против 66,7% (при $p=0,032$). Ведущим соматическим патологическим синдромом раннего неонатального периода в исследуемых группах явился геморагический синдром (рис. 5).

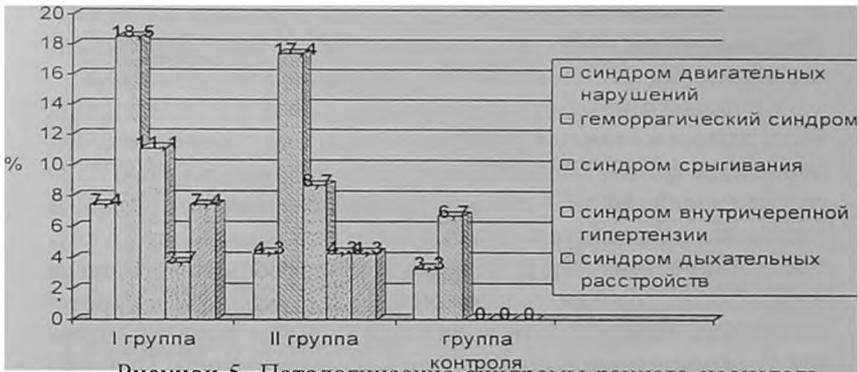


Рисунок 5. Патологические синдромы раннего неонатального периода

Среди осложнений раннего неонатального периода преобладали конъюгационная желтуха, синдром задержки развития плода (рис. 6). Полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте осложнений раннего неонатального периода по сравнению с группой контроля ($p=0,015$).

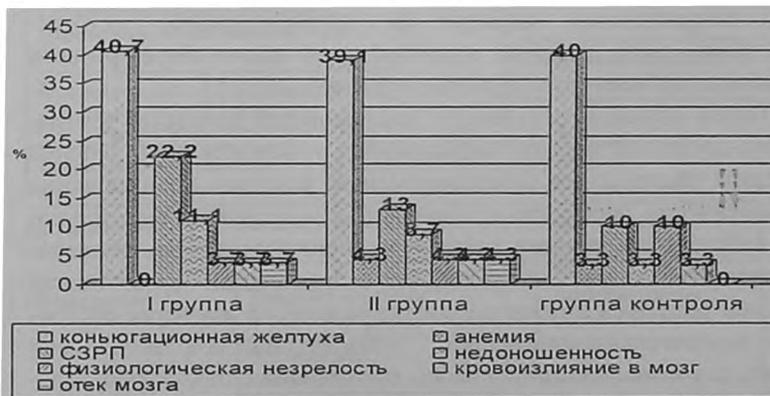


Рисунок 6. Осложнения раннего неонатального периода

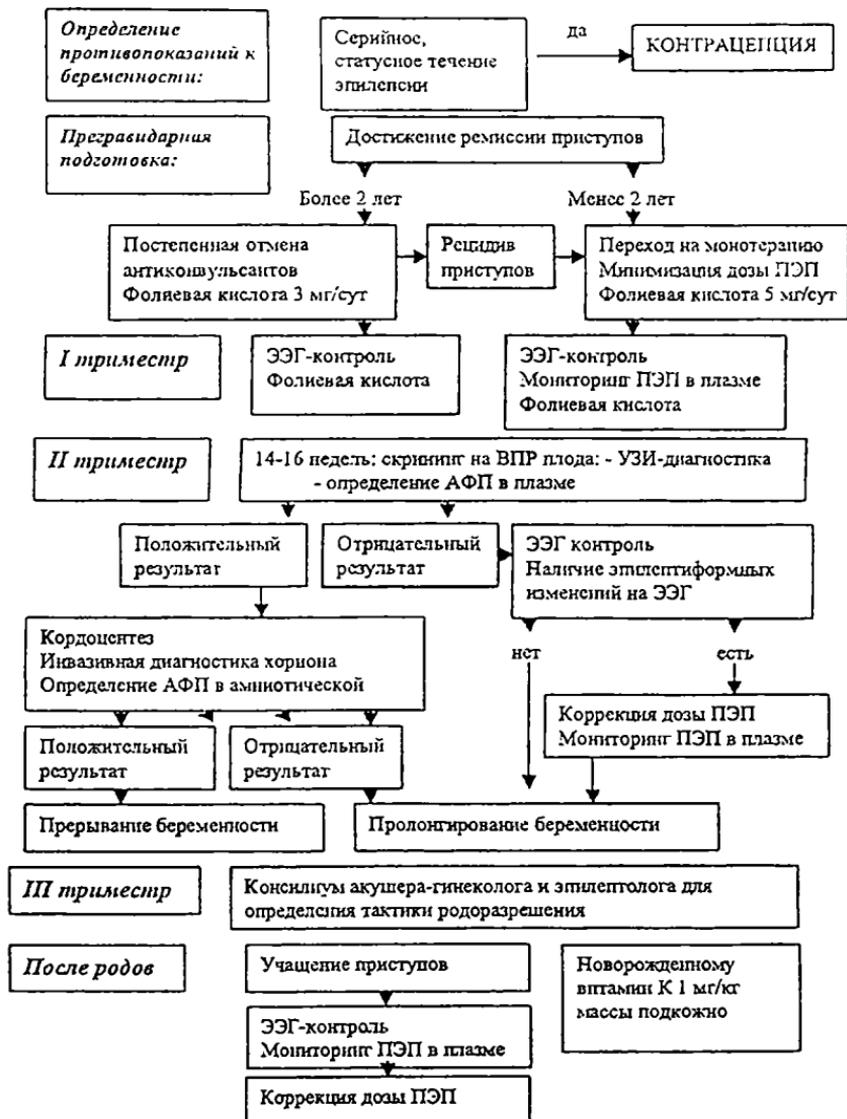
В нашем исследовании достоверных различий между состоянием новорожденного и степенью тяжести эпилепсии у матери, а также проводимой противосудорожной терапией в период беременности, не было получено. Это может быть обусловлено ограниченным числом пациенток в сравниваемых группах.

У новорожденных от матерей с эпилепсией в 4 (8%) случаях были выявлены пороки развития -- спинномозговая грыжа, недоразвитие фаланг пальцев левой кисти и 2 «малых» порока: 1- легкая гипоплазия и 1- гипоспадия головки полового члена. В результате проведенного анализа было установлено, что в случае формирования малых пороков (гипоплазия полового члена и гипоспадия головки полового члена) обе женщины на протяжении всей беременности принимали большие дозы вальпроатов, в одном случае в комбинации с ламотриджином. При анализе случая развития спинномозговой грыжи выявлена комбинация нескольких факторов риска: алкоголизм отца, наличие двух случаев челюстно-лицевых расщелин по линии отца, прием низких доз бензонала (200 мг/сут.) матерью в период беременности. В случае недоразвития фаланг пальцев левой кисти у новорожденной связи порока с эпилепсией у матери и проводимой противозэпилептической терапией не выявлено.

В одном случае имела место смерть новорожденного в раннем неонатальном периоде от респираторного дистресс-синдрома, мать ребенка принимала во время беременности комбинацию вальпроатов и ламотриджина.

Таким образом, результаты исследования показали, что лечебно-профилактические мероприятия у женщин с эпилепсией должны проводиться заблаговременно, вопросы планирования беременности необходимо обсуждать с женщинами фертильного возраста на приеме невролога, эпилептолога и акушера-гинеколога. Вопрос о возможности вынашивания беременности должен решаться на основании углубленного изучения состояния компенсации эпилепсии, биоэлектрической активности мозга и учитывать проводимую противозэпилептическую терапию. Нами предложен алгоритм ведения беременности, родов и раннего послеродового периода при эпилепсии (рис. 7).

Рисунок 7. Алгоритм ведения беременности и родов при эпилепсии



Выводы:

1. Течение эпилепсии в гестационный и ранний послеродовой периоды остается стабильным при условии планирования беременности и совместном ведении беременных акушером-гинекологом и эпилептологом. Критическими периодами учащения эпилептических приступов являются II триместр беременности и ранний послеродовой периоды.
2. Неконтролируемое течение эпилепсии в гестационный период является фактором риска по развитию эпилептического статуса, а также осложнений во время родов и послеродовой период, что требует проведения реанимационных мероприятий и неотложного оперативного родоразрешения.
3. Критериями успешного пролонгирования беременности при эпилепсии являются фармакозависимое сокращение числа приступов на фоне монотерапии отдельными антиконвульсантами, а также исчезновение эпилептиформных изменений на ЭЭГ и отсутствие грубых психических изменений.
4. Снижение эффективности противосудорожной терапии характерно для второго триместра беременности, что подтверждается клинически, изменениями на ЭЭГ и снижением концентрации антиконвульсантов в плазме крови и требует подбора противосудорожной терапии с учетом этих данных.
5. У женщин, страдающих эпилепсией, патология новорожденных детей более тяжелая по сравнению с популяцией. У этих детей чаще встречается ишемическое поражение ЦНС, и отмечена более высокая частота пороков развития плода, что требует наблюдения этих женщин в период беременности в условиях медико-генетического центра.

Практические рекомендации

1. При планировании беременности возможна полная отмена антиконвульсантов при условии стойкой ремиссии приступов в течение не менее 2 лет и отсутствии эпилептиформных изменений на ЭЭГ. В ситуации с компенсированным течением эпилеп-

сии рекомендуется переход на монотерапию пролонгированными антиконвульсантами в среднетерапевтических дозировках.

2. Противопоказаниями к беременности у женщин с эпилепсией являются резистентное течение эпилепсии, серийное и статусное течение приступов, выраженные психические изменения.

3. Динамическое наблюдение женщин с пароксизмальным синдромом в период беременности должно осуществляться совместно с акушером-гинекологом и эпилептологом не реже 1 раза в триместр с обязательной регистрацией ЭЭГ.

4. Осложненное течение эпилепсии чаще всего обусловлено нарушением режима терапии, в связи с чем рекомендуется подбор адекватной и безопасной терапии в условиях противоэпилептического центра.

5. При рецидиве или учащении эпилептических приступов ЭЭГ-диагностику необходимо дополнять мониторингом концентрации антиконвульсантов в плазме крови (для препаратов с нелинейной фармакокинетикой), что отчетливо повышает вероятность адекватного контроля над приступами и снижает риск развития токсических реакций.

6. Принимая во внимание высокий риск развития пороков у плода (все противоэпилептические препараты являются потенциально тератогенными), обязательным является скрининговое исследование на пороки развития, включающее УЗИ плода и определение альфа-фетопротеина, по показаниям – дополнительно проводится биопсия хориона, амниоцентез и цитогенетическое исследование

7. Компенсированное течение эпилепсии является показанием для родоразрешения через естественные родовые пути. Ведение родов, методы обезболивания у рожениц с эпилепсией не отличаются от обычного. Показанием к проведению оперативного родоразрешения является учащение судорожных приступов, развитие эпилептического статуса.

8. Регулярный прием антиконвульсантов в послеродовом периоде, а также соблюдение режима сна и бодрствования являются необходимыми условиями профилактики эксацербации эпилепсии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Стэльмах. М.К. Результаты монотерапии препаратами вальпроевой кислоты при некоторых формах эпилепсии [Текст] / М.К. Стэльмах, Н.Ю. Перунова, М.В. Надеждина // Актуальные вопросы современной науки и здравоохранения: материалы 51 научной конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 1996. – С. 198-199.
2. Перунова Н.Ю. Специализированная консультативная помощь и дифференцированное наблюдение больных эпилепсией в противозэпилептическом центре ГKB № 40 [Текст] / Н.Ю.Перунова, Е.В.Сорокова, М.К.Агафонова, // Сборник трудов службы нервных болезней и нейрохирургии городской клинической больницы № 40. – Екатеринбург, 2002. – С.149-150.
3. Специализированная помощь взрослым больным эпилепсией в Екатеринбурге [Текст]: методическое пособие / сост.: Н.Ю.Перунова, А.С.Шершевер, С.А.Данилова, М.К. Агафонова, Е.В. Сорокова – Екатеринбург, 2002. - 38 с.
4. Некоторые особенности развития и течения эпилепсии в зависимости от пола в аспекте социальной адаптации [Текст] / Н.Ю. Перунова, С.А. Данилова, М.К. Агафонова, Е.В. Сорокова // 1-й Сибирский конгресс «Человек и лекарство». - Красноярск, 2003. – С.69-71.
5. Агафонова, М.К. Опыт проведения монотерапии ламикталом при эпилепсии [Текст] / Е.В. Сорокова, М.К. Агафонова, // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2003. - № 3.- С.69-70.
6. Агафонова. М.К. Течение посттравматической эпилепсии у женщин в период беременности [Текст] / М.К. Агафонова. В.В. Скрябин, Е.В. Сорокова // Специализированная медицинская помощь: сборник трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75-летию медицинской службы и 10-летию госпиталя ГУВД Свердловской области. – Екатеринбург, 2005. – С.515-517.

Список сокращений:

- АФП – альфа-фетопротеин
ВГСП – вторично-генерализованные судорожные приступы
ГВ – гипервентиляция
ГСП – генерализованные судорожные приступы
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ – доверительный интервал
ЗВУР – задержка внутриутробного развития
ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма
ИР – интерквартильный размах
ИФА – иммуноферментный анализ
КТ – компьютерная томография
М – медиана
МРТ – магниторезонансная томография
НХК – нейрохирургический корпус
ППП – простые парциальные приступы
ПЭП – противозипилептические препараты
РАО – реанимационно-анестезиологическое отделение
РДС – респираторный дистресс-синдром
РИА – радиоиммунологический анализ
РФС – ритмическая фотостимуляция
СЗРП – синдром задержки развития плода
СПП – сложные парциальные приступы
ЦНС – центральная нервная система
ЭЭГ – электроэнцефалография
ILAE - Международная противозипилептическая лига

Подписано в печать 21.11.2005г. Формат 60X 84 1/16
Усл. 1,0. Бумага «Госзнак». Тираж 100 экз. Заказ № 174

Отпечатано в типографии ООО «ИРА УТК»
620219, г.Екатеринбург, ул.К.Либкнехта, 42. Тел. (343) 350-97-24