

УДК 618.3-06

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Головкина Н.В., Егорова А.Т., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, e-mail: naschnaider@ya.ru

Цель: изучение клинических и антропометрических характеристик новорожденных, рожденных от женщин с эпилепсией. Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 99 историй родов женщин с эпилепсией и 100 женщин без эпилепсии в 2005–2011 гг. Средний возраст исследуемых составил $25,57 \pm 4,64$ лет. Результаты. Дети, рожденные от матерей с эпилепсией не имеют значимых клинических и антропометрических отличий от детей, рожденных от матерей группы контроля, но чаще встречались малые аномалии развития и гипотрофия легкой степени. Выводы. Определение клинических и антропометрических характеристик новорожденных, рожденных от женщин с эпилепсией, необходимо для усовершенствования оказания помощи данной группе женщин.

Ключевые слова: соматические заболевания; новорожденные; беременность; эпилепсия

COMPARATIVE CLINICAL AND ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF NEWBORNS WERE BORN FROM MOTHERS WITH EPILEPSY

Golovkina N.V., Egorova A.T., Shnayder N.A., Govorina Y.B.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky,
Krasnoyarsk, e-mail: naschnaider@ya.ru

Objective: To study the clinical and anthropometric characteristics of infants born to women with epilepsy. Patients and methods. A retrospective analysis of 99 cases of women with various forms of epilepsy giving birth was conducted. All cases are from maternity ward number 5, specialized in helping women with pathology of the central nervous system, including the various forms of epilepsy, for the period 2005–2012. Additionally 100 cases of women without epilepsy giving birth were studied. The average age of the main study group was 25.57 ± 4.64 years (age of pregnant women ranged from 15 to 37 years). Results. The analysis showed that children born to mothers with epilepsy do not have significant clinical and anthropometric differences from infants born to mothers of the control group. Discussion. It is essential to detect clinical and anthropometric status of newborns born to mothers with epilepsy in order to improve medical assistance to this group of women.

Keyword: somatopathy; pregnancy; newborn; epilepsy

Большинство женщин детородного возраста, страдающие эпилепсией, нуждаются в регулярном приеме противоэпилептических препаратов (ПЭП) для благополучного вынашивания беременности. Прогностически неблагоприятным для ребенка считается развитие во время беременности 4-х и более генерализованных судорожных приступов (ГСП) у матери.

Потенциальные нежелательные эффекты ПЭП на плод и новорожденного включают: врожденные пороки развития (ВПР) и малые аномалии развития (МАР); острые неонатальные эффекты, проявляющиеся интоксикацией и синдромом отмены; внутриутробную гибель плода; замедление внутриутробного роста плода; нейрорепродуктивную тератогенность [8].

Все ПЭП проникают через плаценту и поэтому имеют некоторый тератогенный потенциал, который был подтвержден достоверно в середине 70-х годов. От уровня содержания ПЭП напрямую зависит частота ВПР, а при одновременном использовании нескольких ПЭП это количество

прогрессирует с возрастом. Антенатальное воздействие ПЭП значительно повышает риск ВПР плода с фонового уровня 1–2% у здоровых женщин до 4–9% у женщин, страдающих эпилепсией [4, 5, 13].

Концентрация ПЭП в крови в разные сроки беременности может варьировать в результате изменений степени связывания с белками плазмы, метаболизма и почечного клиренса. В целом наблюдается тенденция к снижению концентрации ПЭП по мере увеличения сроков беременности. Обычно она падает до минимального уровня к моменту родов, и возвращается к исходным показателям в течение последующих 8 недель. При назначении ПЭП рекомендуют учитывать изменения их метаболизма во время беременности и корректировать дозы препаратов с учетом их уровня в крови на протяжении всей беременности [9, 14].

Отмечено более частое снижение оценки состояния новорожденного по шкале Апгар. Масса новорожденных в 10% случаев составляет менее 2500 грамм [1–4]. Однако не было обнаружено снижения веса

новорожденных в четырех исследованиях, в которых женщины принимали монотерапию низкими и средними дозами ПЭП [5, 6]. Проведенные ранее исследования показывают, что использование ПЭП во время беременности существенно не влияет на частоту сердечных сокращений плода, его подвижность, вес и морфологическую структуру плаценты [4–6].

Нарушение режима сна и бодрствования в послеродовом периоде может привести к учащению приступов, включая ГСП. В то же время, увеличение суточных дозровок ПЭП после родов обуславливает вероятность интоксикации, что требует своевременной коррекции терапии.

Перевод новорожденного на искусственное вскармливание (в связи с приемом матерью ПЭП) в последнее время для некоторых ПЭП требует персонализированного подхода, так как их доза в грудном молоке может быть значительно ниже, чем в крови матери во время беременности [5].

Оценку влияния ПЭП на новорожденно-го проводят по соотношению концентрации ПЭП в молоке и плазме крови матери. Количество препарата, поступающего к ребенку с грудным молоком, зависит от его физико-химических свойств. Препараты, с минимальной связываемостью с белками, низким молекулярным весом, высокой липофильностью, представляющие собой катионные молекулы с высокой биодоступностью при пероральном приеме в большей степени проникают в грудное молоко. Указанные свойства характерны для ПЭП, включая препараты нового поколения [10, 11].

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, в период естественного вскармливания допустимо использование большинства ПЭП. Однако следует помнить, что жирорастворимые препараты – фенобарбитал, примидон, бензодиазепины – накапливаются в грудном молоке в значительных количествах. Однако концентрация большинства ПЭП в грудном молоке невелика: 3% – для вальпроатов, 35–40% – для карбамазепина, 40% – фенобарбитала. Исключение составляет этосуксимид, который создает в грудном молоке почти такие же концентрации, что и в крови матери. Для ламотриджина, топирамата и зонизамида этот показатель варьирует в пределах от 40–93%. Поэтому вопрос о грудном вскармливании должен решаться акушером-гинекологом и неонатологом индивидуально в каждом отдельном случае. Такое взвешенное решение должно основываться на анализе ряда факторов: возможности грудного кормления (противопоказаний со стороны матери); ПЭП и его дозировкой; способности ПЭП к про-

никновению в грудное молоко; длительности периода полувыведения ПЭП; и др. [10].

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено за 2010–2014 гг. на кафедре акушерства и гинекологии института последипломного образования (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Егорова А.Т.), кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования (зав. кафедрой – д.м.н. проф. Шнайдер Н.А.) ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно – Ясенецкого Минздрава России (ректор – д.м.н., проф. Артюхов И.П.), на клинических базах КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 5» (главный врач Ковалевская О.И.), КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 2» (главный врач – Роговенко Е.Ю.).

Проведен ретроспективный анализ 99 историй родов женщин с различными формами эпилепсий, которые были родоразрешены в родильном доме № 5, специализирующемся на оказании помощи женщинам с патологией ЦНС, включая различные формы эпилепсии, за период с 2005–2012 гг.

Выбраны объекты и единицы статистического наблюдения. В качестве объекта исследования определена совокупность женщин с эпилепсией, жительниц Красноярского края, которые были родоразрешены в КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 5». Единицей наблюдения была беременная женщина с эпилепсией, родоразрешенная в родильном доме № 5 г. Красноярска.

Критерии включения в группу исследования – беременные, любой национальности, любого возраста, с верифицированным диагнозом эпилепсии, регистрация места жительства на территории Красноярского края. В исследование были включены беременные женщины, как принимающие ПЭП, так и беременные, страдающие эпилепсией, но не получающие ПЭП.

В соответствии с целью настоящего исследования анализируемые клинические случаи были разделены на 2 группы наблюдения. Критерии включения в первую группу (основную): беременные с различными формами эпилепсии. Данная группа была сформирована методом сплошной выборки. Критерий исключения – регистрация места жительства вне территории Красноярского края, а также другие заболевания ЦНС. В основной группе выделены 2 подгруппы: в подгруппу А включены беременные женщины, которые постоянно принимали ПЭП, в подгруппу В включены беременные женщины, не принимающие ПЭП.

Вторую группу (контрольную) составили 100 женщин без эпилепсии, родоразрешенные в родильном доме № 2 г. Красноярска за этот же период. Группа была сформирована методом случайного отбора и стратифицирована относительно генеральной совокупности женщин с эпилепсией, жительниц Красноярского края, рожавших в 2005–2012 гг., по возрасту и способу родоразрешения. Критерий исключения – регистрация места жительства вне территории Красноярского края; эпилепсия и эпилептические синдромы на момент настоящей беременности или в анамнезе.

В работе использовались методы: сплошного статистического наблюдения, выкопировки данных, логического анализа, ретроспективного анализа. Для проведения исследования нами была разработана ан-

кета. Анкетные данные женщин группы сравнения включали 81 пункт, а для женщин контрольной группы 76 пунктов. На основании полученных материалов создана база данных.

Исследование проводилось в четыре этапа. На **первом этапе** составлен дизайн исследования, проведено обоснование актуальности темы, сформулирована цель и определены задачи исследования, проведена работа с научной литературой. На **втором этапе** исследования проводился набор научного материала. Сбор данных проводился путем выкопировки данных из первичных медицинских документов: индивидуальной карты беременной и родильницы (учетная форма № 111/у); обменной карты (учетная форма № 113/у); истории родов (учетная форма № 096/у), истории развития новорожденного (учетная форма № 097/у). Данные заносились в специально разработанную анкету, которая включала акушерский (наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей, мертворождений, медицинских аборт, родов), гинекологический (характер менструальной функции, наличие гинекологических заболеваний, наличие инфекций, передающихся половым путем) и соматический анамнезы, данные неврологического обследования до и во время настоящей беременности (форма эпилепсии, длительность течения, наличие инвалидности), данные обследования выявления соматической патологии. Данные из анкет перенесены на магнитные носители и сформирована база данных для дальнейшей обработки и анализа. На **третьем этапе** проводилась обработка базы данных. На основании полученных исходных материалов составлены макеты таблиц конечных результатов. На **четвертом этапе** был проведен анализ и интерпретация полученной информации.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи компьютерной программы IBM SPSS, версии 20.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок. Значимость различий оценивали при помощи критерия χ^2 (с поправкой Йетса на непрерывность) с процедурой *Marascuilo* (парного множественного сравнения). Для количественных признаков проверка нормальности распределения признаков в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилкса, учитывая, что исследуемые признаки подчиняются нормальному закону распределения, то сравнение двух независимых выборок осуществляли при помощи *t*-критерия Стьюдента. Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*s*). Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что у 99 женщин с эпилепсией родилось 99 живых новорожденных. Перинатальной смертности среди них не наблюдалось. Клиническая оценка новорожденного на первой и на пятой минутах по шкале Апгар в исследуемых группах составила 8–9 баллов. Исследование антропометрических показателей новорожденных в исследуемых группах показало, что средняя масса детей, рожденных от матерей с эпилепсией, статистически значимо не отличалась от массы тела детей, рожденных от матерей без эпилепсии (табл. 1).

В основной группе: в подгруппе А родился 1 ($1,4 \pm 1,0\%$) недоношенный новорожденный в сроке гестации 34 недели; в подгруппе В – 1 ($3,8 \pm 1,0\%$) недоношенный на сроке беременности 32–33 недели. В контрольной группе родились 2 новорожденных в сроке гестации 35–36 недель ($2,0 \pm 1,4\%$).

При анализе материалов исследования, среди патологических состояний у новорожденных чаще всего встречались: асфиксия новорожденного легкой степени, церебральная ишемия, респираторный дистресс-синдром, реализация внутриутробной инфекции.

Внутриутробная инфекция плода является в настоящее время нерешаемой задачей. В последние годы наблюдается явный рост частоты внутриутробных инфекций, что связано, с одной стороны, с появлением новых методов диагностики и расширением спектра изучаемых возбудителей, с другой стороны, не исключено, что истинное увеличение частоты данной патологии, обусловлено возрастанием числа женщин фертильного возраста с наличием урогенитальных инфекций.

Клинические признаки внутриутробного инфицирования (в виде врожденной пиодермии, конъюнктивита) нами отмечены у 5 ($6,8 \pm 2,2\%$) новорожденных в подгруппе А, у 1 ($4,0 \pm 1,0\%$) новорожденного в подгруппе В, у 9 ($9,0 \pm 2,9\%$) – в группе контроля. Статистически значимых отличий в исследуемых группах выявлено не было (табл. 2).

Таблица 1

Антропометрические показатели новорожденных, рожденных матерями с эпилепсией и без эпилепсии

| Параметры | Группа сравнения (M ± s) | Контрольная группа (M ± s) | t-критерий Стьюдента |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------|
| Окружность головы, см | 33,03 ± 1,82 | 33,67 ± 1,53 | 0,0815 |
| Окружность груди, см | 33,46 ± 1,63 | 34,18 ± 1,67 | 0,7777 |
| Рост, см | 52,28 ± 3,15 | 52,69 ± 2,76 | 0,1886 |
| Вес, г | 3276,89 ± 471,57 | 3400,5 ± 457,65 | 0,7665 |

Таблица 2

Выявленные патологические состояния у новорожденных, рожденных матерями с эпилепсией и без эпилепсии

| Патологическое состояние | Группа сравнения | | | | Контрольная группа | | Критерий χ^2 |
|--------------------------|------------------|------------|-------------|------------|--------------------|------------|-------------------|
| | Подгруппа А | | Подгруппа В | | абс. | % | |
| | абс. | % | абс. | % | | | |
| Асфиксия новорожденного | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2,0 ± 1,4 | 0,4817 |
| Церебральная ишемия | 15 | 20,3 ± 3,6 | 3 | 12,0 ± 1,7 | 13 | 13,0 ± 3,4 | 0,4166 |
| РДС | 1 | 1,4 ± 1,0 | 1 | 4,0 ± 1,0 | 0 | 0 | 0,4729 |
| ВУИ | 5 | 6,8 ± 2,2 | 1 | 4,0 ± 1,0 | 9 | 9,0 ± 2,9 | 0,6053 |

Примечание. РДС – респираторный дистресс синдром, ВУИ – внутриутробная инфекция.

Таблица 3

Показатели выявляемости синдрома задержки внутриутробного развития плода у женщин с эпилепсией и без эпилепсии

| Вариант ЗВУР | Группа сравнения | | | | Контрольная группа | | Критерий χ^2 |
|--------------------------|------------------|-------------|----------------|------------|--------------------|-----------|-------------------|
| | Подгруппа А | | Подгруппа В | | абс. | % | |
| | абс. | % | абс. | % | | | |
| Гипотрофический вариант | 14 | 18,9 ± 3,5* | 3 | 12,0 ± 1,7 | 8 | 8,0 ± 2,7 | 0,0404 |
| Критерий Marascuilo | $p^1 = 0,4277$ | | $p^2 = 0,5278$ | | $p^3 = 0,0322$ | | |
| Гипопластический вариант | 4 | 5,4 ± 2,0 | 1 | 4,0 ± 1,0 | 2 | 2,0 ± 1,4 | 0,2428 |

Примечание. ЗВУР – задержка внутриутробного развития, 1 – сравнение подгруппы А и подгруппы В группы сравнения, 2 – сравнение подгруппы В группы сравнения и группы контроля, 3 – сравнение подгруппы А группы сравнения и группы контроля.

Таблица 4

Степень гипотрофии у новорожденных, рожденных матерями с эпилепсией и без эпилепсии

| Степень гипотрофии | Группа сравнения | | | | Контрольная группа | | Критерий χ^2 |
|---------------------|------------------|------------|----------------|------------|--------------------|-----------|-------------------|
| | Подгруппа А | | Подгруппа В | | абс. | % | |
| | абс. | % | абс. | % | | | |
| 1 степень | 13 | 17,6 ± 3,4 | 2 | 12,0 ± 1,4 | 6 | 8,0 ± 2,4 | 0,0357 |
| Критерий Marascuilo | $p^1 = 0,2487$ | | $p^2 = 0,7148$ | | $p^3 = 0,0298$ | | |
| 2 степень | 5 | 6,8 ± 2,2 | 1 | 4,0 ± 1,0 | 3 | 3,0 ± 1,7 | 0,4854 |
| 3 степень | 0 | 0 | 1 | 4,0 ± 1,0 | 0 | 0 | 0,9960 |

Примечание. 1 – сравнение подгруппы А и подгруппы В группы сравнения, 2 – сравнение подгруппы В группы сравнения и группы контроля, 3 – сравнение подгруппы А группы сравнения и группы контроля.

Таблица 5

Врожденные пороки и малые аномалии развития у новорожденных, рожденных матерями с эпилепсией и без эпилепсии

| Клиническая форма | Группа сравнения | | | | Контрольная группа | | Критерий χ^2 |
|----------------------------|------------------|-----------|-------------|---|--------------------|-----------|-------------------|
| | Подгруппа А | | Подгруппа В | | абс. | % | |
| | абс. | % | абс. | % | | | |
| Врожденные пороки развития | | | | | | | |
| Тетрада Фалло | 1 | 1,4 ± 1,0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,9960 |
| Малые аномалии развития | | | | | | | |
| Открытое овальное окно | 4 | 5,4 ± 2,0 | 0 | 0 | 1 | 1,0 ± 1,0 | 0,3590 |
| Гипоспадия | 5 | 6,8 ± 2,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0683 |

Синдром задержки внутриутробного развития плода по гипотрофическому типу в подгруппе А выявлен у 14 ($18,9 \pm 3,5\%$) новорожденных, что чаще, чем в контрольной группе – 8 ($8,0 \pm 2,7\%$) ($p < 0,05$) (табл. 3).

В подгруппе А наиболее часто выявлялась гипотрофия 1 степени – у 13 ($17,6 \pm 3,4\%$) новорожденных, что чаще, чем у новорожденных контрольной группы – 6 ($8,0 \pm 2,4\%$) ($p < 0,05$) (табл. 4).

ВПР сердца заподозрен в подгруппе А у 5 ($6,8 \pm 2,2\%$) новорожденных, тогда как в группе контроля – у 1 ($1,0 \pm 1,0\%$) ребенка ($p < 0,05$). Данная патология прослеживалась у новорожденных, рожденных от матерей, принимающих как монотерапию (вальпроевая кислота), так и нерациональную дуотерапию: вальпроевая кислота с ламотриджином; бензобарбитал с карбамазепином.

Гипоспадия у новорожденных от матерей, принимающих ПЭП, наблюдалась в 5 ($6,8 \pm 2,2\%$) случаях, тогда как в группе новорожденных от матерей, которые не принимали ПЭП и в группе контроля случаев гипоспадии не зафиксировано ($p < 0,05$). Гипоспадия наблюдалась у новорожденных, рожденных от матерей, которые во время беременности принимали вальпроевую кислоту в дозе 300 мг в сутки или левитирацетам в дозе 500 мг в сутки или топирамат в дозе 50 мг в сутки (табл. 5), то есть в нетератогенных дозах.

Для верификации диагноза ВПР сердца новорожденные были переведены на второй этап выхаживания: тетрада Фалло диагностирована в 1 ($1,4 \pm 1,0\%$) случае; МАР (открытое овальное окно) – в 4 ($5,4 \pm 2,0\%$) случаях, несмотря на то, что женщины принимали ПЭП в нетератогенных дозах.

Выводы

Проведенное исследование показало наличие патологических состояний у новорожденных, рожденных от матерей с эпилепсией: ВПР, МАР, гипотрофия плода легкой степени. С целью снижения заболеваемости и патологических состояний у новорожденных беременные женщины с эпилепсией должны наблюдаться совместно акушером-гинекологом, неврологом-эпи-

лептологом, медицинским генетиком с ранних сроков беременности. Им необходимо проводить курсы метаболической терапии, контроль уровня ПЭП и фолиевой кислоты в крови. Эти мероприятия направлены на профилактику фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития, ВПР и МАР.

Список литературы

1. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю., Ерина Е.Э. Влияние беременности на течение эпилепсии // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 3. С. 3–5.
2. Родионов А.А., Кабанова И.А., Сейфулла Р.Д., Тимофеев А.Б. Терапевтический лекарственный мониторинг при эпилепсии: альтернативные подходы // Клиническая неврология. – 2008. – № 2 (3). С. 14–18.
3. Вольф П. Клиническая интерпретация концентраций антиконвульсантов // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1993. – № 93. – С. 36–38.
4. Головкина Н.В., Егорова А.Т. Некоторые теоретические аспекты сочетания беременности и эпилепсии // Наука и бизнес: пути развития. – 2013. – № 8(26). – С. 7–11.
5. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т. Эпилепсия и беременность. – М.: Медика, 2014. – 141 с.
6. Карлов В.А., Власов П.Н., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Особенности терапевтической тактики при эпилепсии во время беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2002. – № 2. – С. 63–68.
7. Gemple A.S. Epilepsy and pregnancy // Drug Ther Bull 1994; 32: 49–51.
8. Perucca E. Pathology of epilepsy // Epilepsia. 2005; 46 (4): 31–37.
9. Devinsky O., Yerby M. S. Women with epilepsy. Reproduction and effects of pregnancy on epilepsy // Neurol. Clin. 1994; 12: 479–495.
10. Бадалян О.Л. Фармакотерапия эпилепсии: история и современность // Школа клинициста. – 2011. – С. 17–18, 558–559.
11. Alcorn J., Lu X., Moscow J.A., McNamara P.J. Transporter gene expression in lactating and nonlactating human mammary epithelial cells using real-time reverse transcription-polymerase chain reaction // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2002; 303: 487–496.
12. Sabers A., Gram L. Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects // Drugs. 2000; 60: 23–33.
13. Садыкова А.В., Шнайдер Н.А., Мельников Г.Я., Шульмин А.В. Социальная реабилитация семей родственников, больных с эпилепсией // Сибирское медицинское обозрение. 2008; 2: 1–3.
14. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т., Муравьева А.В., Говорина Ю.В. Контроль над эпилептическими приступами во время беременности // Проблемы женского здоровья. 2014; 2: 36–45.