

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ

ЗАВЕДУЮЩАЯ КАФЕДРОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ
ИНСТИТУТА
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
КРАСНОЯРСКОГО ГМУ

Наталья Алексеевна
Шнайдер



Эпилепсия (G 40) – это хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся прогрессирующим течением, повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в коре головного мозга. С точки зрения этиологии все эпилепсии и эпилептические синдромы подразделяются на идиопатические, симптоматические, криптогенные. Факторы риска эпилепсии: цереброваскулярная патология, черепно-мозговые травмы и нейрохирургические вмешательства по поводу гематом, опухолей, внутримозговых кровоизлияний, нейроинфекции, нейродегенеративные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), anomalies развития и наследственные заболевания ЦНС (Карлов В.А. и соавт., 2001).

Частота эпилепсии в популяции достигает 1%, при этом более 25% больных составляют женщины детородного возраста. Около 0,3–0,4% новорожденных из всего количества детей рождаются от матерей, больных эпилепсией. Данные акушерских клиник по родовспоможению больным с психической патологией свидетельствуют о четырехкратном увеличении числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин (Власов П.Н., 2009). Физиологическая беременность в 20–25% случаев приводит к учащению приступов во время беременности, в 30–35% – к учащению приступов в I триместре.

У 13% женщин эпилепсия дебютирует во время беременности, 5% имеют учащение приступов во время и после родов. Высок во время беременности риск такого жизнеугрожающего состояния, как эпилептический статус, частота которого достигает 3%. Необходимость постоянного и длительного приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) для купирования эпилептических припадков повышает риск рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР) и хромосомными мутациями (Morrow J. et al., 2006). Тем не менее женщины, страдающие эпилепсией, могут выполнить социальную роль и познать радость материнства при соблюдении определенных условий.

Цель разработки и внедрения протокола – улучшение качества оказания медицинской помощи беременным женщинам, страдающим эпилепсией, с целью снижения показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВЫНАШИВАНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Показаниями к вынашиванию (продолжению) беременности являются: стойкая медикаментозная ремиссия эпилепсии более трех лет; эпилепсия с редкими генерализованными и вторично генерализованными припадками – не более одного генерализованного тонико-клонического припадков (ГТКП) в год (например, при юношеской миоклонической эпилепсии – сохранение только миоклоний верхних конечностей без падений); эпилепсия с редкими комплексными фокальными эпилептическими припадками (без амбулаторных автоматизмов и падений) – не более одного в квартал.

Противопоказания к вынашиванию (продолжению) беременности: впервые развившаяся или впервые выявленная эпилепсия; некомпенсированная (активная) эпилепсия с умеренными и частыми комплексными

Таблица 1

**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПРИ ПРИЕМЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ***

ПЭП, мг/сут	Количество пациентов	Врожденные пороки развития в возрасте до 1 года, абс. число (%; 95% ДИ)	Отсутствие эпилептических припадков, %
Карбамазепин			
< 400	148	5 (3,4; 1,11–7,71)	64
≥ 400...< 1000	1047	56 (5,3; 4,07–6,89)	67
≥ 1000	207	18 (8,7; 5,24–13,39)	62
Ламотриджин			
< 300	836	17 (2,0; 1,19–3,24)	67
≥ 300	444	20 (4,5; 2,77–6,87)	68
Фенобарбитал			
< 150	166	9 (5,4; 2,51–10,04)	71
≥ 150	51	7 (13,7; 5,70–26,26)	69
Вальпроаты			
< 700	431	24 (5,6; 3,60–8,17)	71
≥ 700...< 1500	480	50 (10,4; 7,83–13,50)	66
≥ 1500	99	24 (24,2; 16,19–33,89)	63

*Brodtkorb E., Reimers A., 2008.

фокальными и/или генерализованными (вторично генерализованными) припадками; клинически значимые нежелательные лекарственные явления, связанные с приемом ПЭП; труднокурабельные (фармакорезистентные) формы эпилепсии; статусное течение эпилепсии; выраженное изменение личности, представляющее угрозу для здоровья и жизни как матери, так и плода.

**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ**

При ведении беременности у женщин, страдающих эпилепсией, важно помнить о необходимости ее планирования совместно с эпилептологом, акушером-гинекологом, медицинским генетиком. Не рекомендуется замена ПЭП во время вынашивания беременности, если неврологом-эпилептологом подобрана адекватная терапия с минимальным тератогенным риском и хорошим контролем эпилептических припадков (Повереннова И.Е. и соавт., 2008). Предпочтение отдается монотерапии ПЭП в минимально возможных дозах для сохранения ремиссии припадков, поскольку все без ис-

ключения антиконвульсанты, как классические, так и нового поколения, обладают тератогенным потенциалом, который напрямую зависит от суточной дозировки принимаемого лекарственного препарата. При политерапии эпилепсии тератогенный потенциал выше, чем при монотерапии. Однако в обоих случаях рекомендуется динамический терапевтический лекарственный мониторинг ПЭП в сыворотке крови в I, II и III триместрах беременности, поскольку ввиду физиологических изменений в организме женщины меняется уровень активной фракции большинства применяемых в клинической практике антиконвульсантов (Brodtkorb E., Reimers A., 2008). Неврологом-эпилептологом совместно с медицинским генетиком и клиническим фармакологом должен быть оценен тератогенный потенциал ПЭП различных фармакологических групп, а также скорость метаболизма ПЭП в организме женщины (фармакогенетика ПЭП) в прекоцепционном периоде.

Поскольку некоторые антиконвульсанты, особенно препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин, фенитоин, могут негативно влиять на фолатный цикл, следует помнить о важности периконцепционной профилактики ВПР и хромосомных мутаций, при этом су-



**СТРАТИФИКАЦИЯ ГРУПП РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЯВЛЕНИЙ
НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ (ВК)***

Группа	Риск	Генотип	Характеристика группы
Первая	Низкий	CYP2C9*1/*1	«Распространенные метаболизаторы» ВК – гомозиготные носители дикого полиморфного аллельного варианта гена CYP2C9
Вторая	Средний	CYP2C9*1/*2 CYP2C9*1/*3	«Медленные метаболизаторы» ВК – гетерозиготные носители мутантных аллельных вариантов гена CYP2C9
Третья	Высокий	CYP2C9*2/*2 CYP2C9*3/*3 CYP2C9*2/*3	«Сверхмедленные метаболизаторы» ВК – гомозиготные носители мутантных полиморфных аллельных вариантов гена CYP2C9 или их гетерозиготной комбинации

*Шнайдер Н.А. и соавт., 2011.

точная дозировка препаратов фолиевой кислоты выше, чем у женщин, не получающих противоэпилептическую терапию: за 3 месяца до зачатия и в I триместре беременности рекомендуемая суточная доза фолиевой кислоты составляет 4–5 мг/сут. В то же время назначение препаратов фолиевой кислоты беременным женщинам с эпилепсией не должно быть бесконтрольным, поскольку высокий уровень фолатов в сыворотке крови (при явлениях передозировки витамина B₅) является фактором высокого риска провокации эпилептических припадков. С целью минимизации проконвульсантного эффекта фолиевой кислоты важен динамический мониторинг ее уровня в сыворотке крови во время вынашивания беременности (табл. 1).

Ведение беременности у женщин с эпилепсией должно осуществляться совместно с медицинским генетиком. При этом определяются лабораторные маркеры риска ВПР и хромосомных мутаций у плода: альфа-фето-протеина, хорионального гонадотропина, эстриола в сыворотке крови или амниотической жидкости. Важно медико-генетическое консультирование семьи, особенно при идиопатических (генетически детерминированных) формах эпилепсии с расчетом генетического риска наследования эпилепсии у потомства. Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода осуществляется в сроках гестации 10–12 и 18–20 недель для исключения ВПР и ультразвуковых маркеров хромосомных мутаций у плода. По показаниям проводятся инвазивные методы пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез) – при высоком риске ВПР и/или хромосомных мутаций.

**ПРИНЦИПЫ МЕНЕДЖМЕНТА ВО ВРЕМЯ
ВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

В целом ведение беременных женщин, страдающих эпилепсией, имеет свои особенности, включая кли-

нико-лабораторную диагностику, дифференциальную диагностику и лечение. Важен углубленный анамнез течения эпилепсии в дородовом периоде, в том числе: клинико-генеалогический анализ родословной (по эпилепсии, ВПР и хромосомным заболеваниям); возраст дебюта эпилептических припадков; комплаентность (желание сотрудничать с врачом) женщин по соблюдению режима приема и дозирования ПЭП, режимных рекомендаций (ритм сон-бодрствование, смена часовых поясов, образ питания и повседневной активности); нежелательные лекарственные явления при приеме ПЭП; чувствительность к ПЭП, включая результаты ранее проводимого терапевтического лекарственного мониторинга; длительность ремиссии (клинической и электроэнцефалографической) к моменту наступления настоящей беременности (Шнайдер Н.А. и соавт., 2011).

Среди лабораторных исследований большое значение уделяется таким методам, как: клинический анализ крови (гемограмма), биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, калий, натрий, билирубин, алатаминотрансфераза – АлАТ, аспартат-аминотрансфераза – АсАТ, амилаза, креатинин, мочевины, натрий, кальций, магний), общий анализ мочи. С учетом потенциально негативного влияния ряда ПЭП на фолатный цикл рекомендуются дополнительные лабораторные исследования: уровень фолиевой кислоты, гомоцистеина, цианокобаламина в сыворотке крови за три месяца до планируемой беременности и в I триместре беременности. Важно исследование генетических маркеров нарушений фолатного цикла – полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), гена метионинсинтазы (MTR), а также гена метионинсинтазы редуктазы (MTRR), что доступно в клинической практике в большинстве крупных городов Российской Федерации (Шнайдер Н.А. и соавт., 2011).

Среди функциональных методов диагностики рекомендуется проведение в динамике длительного амбулаторного видео-ЭЭГ-мониторинга бодрствования и сна (проба





ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН
С ЭПИЛЕПСИЕЙ ДОЛЖНО ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ
СОВМЕСТНО С ВРАЧОМ-ГЕНЕТИКОМ

с гипервентиляцией у беременных женщин с эпилепсией не рекомендуется к использованию, особенно в III триместре беременности); электрокардиографии (ЭКГ) или суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (при приеме карбамазепина, фенитоина, окскарбазепина, лакосамида, габапентина, прегабалина, левитирацетама, оказывающих влияние на сердечный ритм и проводимость).

Важность широкого использования терапевтического лекарственного мониторинга ПЭП рассматривалась выше. В последние годы эта методика активно внедряется в клиническую лабораторную практику противэпилептических центров в Российской Федерации, однако в большинстве регионов доступен мониторинг лишь трех-четырех антиконвульсантов (фенобарбитала, карбамазепина, вальпроевой кислоты, ламотриджина). Инновационным методом прогнозирования нежелательных лекарственных явлений на фоне приема ПЭП, в том числе при вынашивании беременности, является исследование фармакогенетических маркеров чувствительности к лекарственным препаратам, в том числе: для вальпроевой кислоты – полиморфизм генов изоферментов цитохрома P450 печени CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2A6, CYP2B6, CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1(1), CYP2E1(2); для карбамазепина – полиморфизм генов цитохромов CYP3A4, CYP3A5, а также гена транспортера MDR1 (C3435T); для ламотриджина – полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы (mGSTM1 и tGSTM1), гена глутатион-S-трансферазы n(1) и n(2), гена натриевого канала (SCN1VS5N), а также гена уридинфосфат глюконозилтрансферазы (UGT1A4) (табл. 2).

Дифференциальная диагностика эпилепсии проводится в случаях с истерическими (конверсионными) приступами, синкопальными состояниями и кардиогенными приступами.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ВО ВРЕМЯ ВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

При лечении эпилепсии у беременных женщин рекомендуется придерживаться следующих принципов:

- лечению подлежат все беременные с активной эпилепсией;
- ПЭП назначаются и корректируются только неврологом-эпилептологом;
- при вынашивании беременности прием ПЭП должен проводиться под контролем показателей терапевтического лекарственного мониторинга в I, II, III триместрах беременности и после родоразрешения на 7–10-е сутки;
- ни один ПЭП не имеет преимуществ перед другими, а его выбор до начала лечения осуществляется с учетом типа припадков и формы эпилепсии;
- при впервые выявленной эпилепсии лечение начинается после комплексного обследования (клинического, электроэнцефалографического, нейрорадиологического) с последующим решением вопроса о возможности вынашивания беременности;
- при эпилепсии у женщин, состоящих на диспансерном учете у невролога-эпилептолога, необходимо достижение компенсации заболевания, минимизации и исключения нежелательных лекарственных явлений на фоне приема ПЭП в преконцепционном периоде;
- назначение ПЭП с низким тератогенным потенциалом или в дозировках с низким тератогенным потенциалом;



- при планировании беременности у женщин, состоящих на диспансерном учете у невролога-эпилептолога, необходима консультация лечащего врача-эпилептолога или (по показаниям) эпилептолога-эксперта для решения вопроса о возможности вынашивания беременности, составления плана ведения беременности (совместно с акушером-гинекологом), включая планирование типа и сроков родоразрешения;
- при срыве ремиссии эпилепсии у женщины, состоящей на диспансерном наблюдении у невролога-эпилептолога, беременность прерывается по медицинским показаниям;
- при unplanned беременности у женщин, ранее не состоявших на диспансерном учете у невролога-эпилептолога, но имеющих длительный анамнез эпилепсии, решение вопроса о вынашивании беременности и лекарственной терапии возможно только после консультации невролога-эпилептолога или невролога-эксперта и комплексной оценки риска утяжеления эпилепсии во время настоящей беременности, тератогенного и мутагенного потенциала принимаемых ПЭП, возраста пациентки;
- поддерживающая терапия ПЭП должна включать лекарственные препараты с учетом индивидуальной чувствительности к ним организма пациентки (данные фармакогенетических исследований и терапевтического лекарственного мониторинга) и дозы;
- при выборе ПЭП следует учитывать его безопасность для плода, при приеме – их влияние на фолатный цикл;
- бесконтрольный прием препаратов фолиевой кислоты в качестве метода профилактики ВПР может привести к неконтролируемому повышению частоты эпилептических припадков, при терапии двумя фермент-индуцирующими ПЭП в I триместре беременности дополнительно к фолиевой кислоте назначается витамин B₁₂ подкожно в дозировке 200–500 мкг в неделю;
- во всех случаях может быть рекомендовано применение витаминов группы В во время вынашивания беременности в составе общего комплекса витаминов.

Среди основных противоэпилептических препаратов условно выделяют традиционные (бензодиазепины, вальпроевая кислота и ее соли, гидантоины, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, этосуксимид) и нового поколения (габалентин, зонизамид, лакозамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, прегабалин, руфинамид, тиагабин, топирамат и др.) (Mazzucchelli I. et al., 2006; Johannessan S.I., Tomson T., 2006). Эффективность противоэпилептической терапии оценивается клинически (по отсутствию и/или снижению частоты эпилептических припадков), а также электроэнцефалографически (по отсутствию эпилептиформной активности на ЭЭГ) в I, II, III триместрах беременности и после родоразрешения на 7–10-е сутки.

ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ

ВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

К осложнениям во время вынашивания беременности у женщин с эпилепсией относят: нежелательные лекарственные явления при приеме противоэпилептических препаратов, срыв ремиссии эпилепсии, серийные эпилептические припадки, эпилептический статус, угрозу прерывания беременности на ранних и поздних сроках гестации, ВПР плода и хромосомные мутации, гибель плода.

По динамике частоты припадков во время беременности и вероятности развития эпилептического статуса международные эксперты сформулировали заключение, согласно которому нет убедительных данных, свидетельствующих об изменении частоты припадков и повышенной частоте эпилептического статуса. На основании проанализированного материала были сформулированы соответствующие выводы:

- в настоящее время нет достоверно более высокой частоты кесарева сечения (более чем в 2 раза) у больных эпилепсией, принимающих ПЭП (уровень В), однако возможно умеренное повышение частоты кесарева сечения (более чем в 1,5 раза) (уровень С);
- вероятно, отсутствует достоверно повышенный риск (более чем в 2 раза) кровотечения при поздних сроках беременности у больных эпилепсией, принимающих ПЭП (уровень В);
- вероятно, отсутствует повышенный риск (более чем в 1,5 раза) преждевременных родов у больных эпилепсией, принимающих ПЭП (уровень В);
- возможен повышенный риск преждевременных родов у курящих больных эпилепсией (уровень С);
- отсутствие приступов на протяжении девяти месяцев до беременности характеризуется высокой частотой (84–92%) сохранения данного состояния во время беременности (уровень В);
- нет достоверных данных за и против повышения риска преэклампсии, артериальной гипертензии во время беременности, спонтанных аборт, изменения частоты припадков либо эпилептического статуса (уровень U) (Harden C.L. et al., 2009).

Главное условие пролонгирования беременности – своевременное лечение эпилепсии, что предупреждает развитие осложнений. В то же время неактивная эпилепсия с длительностью ремиссии более двух лет не является противопоказанием к планированию и вынашиванию беременности (Crawford P. et al., 1999, Власов П.Н., 2008).

ПРИНЦИПЫ РОДРАЗРЕШЕНИЯ

Родоразрешение должно проводиться в специализированном акушерском стационаре. Выбор способа родоразрешения у беременных женщин, страдающих эпилепсией, осуществляется строго индивидуально. Родоразрешение через естественные родовые пути допускается при отсутствии эпилептических припадков и акушерских противопоказаний. Операция кесарева сечения показана при сохранении эпилептических при-



падков, в том числе при неполной клинико-электроэнцефалографической ремиссии эпилепсии, или при срыве ремиссии эпилепсии во время вынашивания настоящей беременности. Рекомендуется плановая родовая госпитализация всех беременных женщин с эпилепсией за 1–2 недели до предполагаемого срока родов (38–39-я недели гестации).

При выборе метода обезболивания родов предпочтение отдается эпидуральной анестезии. Противопоказания к проведению эпидуральной анестезии очень редки: в частности, при нарушении циркуляции спинномозговой жидкости (ликвора) вследствие перенесенной патологии ЦНС. Возможно применение общих (центральных) анестетиков – средств для общего наркоза – с низким эпилептогенным потенциалом. Не рекомендуется использование диссоциантных анестетиков – кетамина и его аналогов, а также галогенсодержащих

ингаляционных анестетиков (галотана, севофлурана, десфлурана и др.) в связи с имеющимся у них проконвульсантным эффектом и высоким риском срыва ремиссии эпилепсии в раннем послеродовом периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Требования настоящего рекомендательного протокола (алгоритма) распространяются на оказание медицинской помощи беременным женщинам с эпилепсией и эпилептическими синдромами, находящимся на диспансерном учете в женской консультации и на лечении в стационарных условиях. Проблема ведения беременности и родоразрешения является комплексной и требует привлечения всех сотрудничающих сторон: невролога, акушера, генетика, пациентки и ее родственников.

СТАТЬЯ ПОДГОТОВЛЕНА ПРИ УЧАСТИИ:

ДОЦЕНТА КАФЕДРЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ
И КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ ИНСТИТУТА
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ КРАСНОЯРСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
Д.В. Дмитренко

ЗАВЕДУЮЩЕЙ КАФЕДРОЙ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
ИНСТИТУТА ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ КРАСНОЯРСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ ПРОФЕССОРА
А.Т. Егоровой

ГЛАВНОГО ВРАЧА КРАСНОЯРСКОГО КРАЕВОГО
КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА
МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ
Т.Ю. Елизарьевой