

На правах рукописи

РЯЗАНЦЕВА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ЭПИЛЕПСИЯ: АКУШЕРСКИЕ
И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ, ИХ СВЯЗЬ
С ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018 год

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Новикова Светлана Викторовна**

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующая;

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна – доктор медицинских наук, профессор, федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 1-ое акушерское отделение патологии беременности, заведующая.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится “_____” _____ 2018 г., в _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Автореферат разослан “_____” _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

По данным литературы, за последнее десятилетие отмечено четырехкратное возрастание числа беременностей и родов у женщин, больных эпилепсией, при этом у 13% женщин заболевание манифестирует в период беременности, а у 14% отмечается так называемая гестационная эпилепсия (Карлов В.А. и соавт., 2001; Ried S., Beck-Mannagetta G., 1996). Увеличение числа беременных, страдающих эпилепсией, связано в первую очередь с внедрением новых антиэпилептических препаратов, повышением процента медикаментозной ремиссии, а также существенным улучшением качества жизни пациенток. Однако сведения о ведении беременности и родов при эпилепсии немногочисленны.

В настоящее время имеются данные о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией, что дает основание отнести это заболевание в группу иммунозависимых заболеваний с прогрессивным течением (Громов С.А., 2004). Нейробиологические исследования последних лет, проведенные у больных эпилепсией, не исключают, что эпилепсия может являться следствием воспалительного процесса в центральной нервной системе, который приводит к индукции и прогрессированию судорожного синдрома. Имеются экспериментальные и клинические данные о повышении уровней провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления в патогенезе эпилепсии и их связи с риском развития судорожных припадков. Участие процесса воспаления в патогенезе эпилепсии подтверждается эффективностью различных противовоспалительных средств (кортикостероидов, нейростероидов, иммуноглобулинов и др.) в лечении тех форм эпилепсии, которые резистентны к традиционным антиконвульсантам.

У больных эпилепсией установлена недостаточность как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета (Липатова Л.В., 2014). При этом иммунологические нарушения у них являлись фоном для развития ряда иммунопатологических синдромов, среди которых 81% приходится на инфекционный синдром, часто проявляющийся рецидивирующей герпесвирусной и папилломавирусной инфекцией.

В литературе имеются данные об успешном применении в лечении психоневрологических заболеваний, включая эпилепсию, иммунокорректирующих препаратов: иммуноглобулинов, тималина, Т-активина, тимогена, тимоптина, циклоферона, полиоксидония (Громов С.А., 2003; Крапивкин А.И., 2008; Antozzi С., 2011). Иммунотерапия активизирует функцию фагоцитов и гуморальную защиту, нормализует содержание иммуноглобулинов сывороточного спектра, снижает уровень нейросенсибилизации, что свидетельствует о регрессе аутоиммунного процесса, играющего определенную роль в эпилептогенезе. Важно подчеркнуть, что применение иммунокоррекции, по данным Липатовой Л.В. (2014), позволило редуцировать клинические проявления иммунопатологических синдромов, сделать больных доступными для медикаментозного лечения базовыми препаратами вследствие улучшения их переносимости.

Всем известно, что нормальное осуществление репродуктивной функции у фертильных женщин возможно благодаря наличию уникальных иммунологических барьеров и гармоничному функционированию иммунорегуляторных механизмов. Ключевой чертой женской иммунной системы во время беременности является способность к развитию иммунологической толерантности. В связи с этим определенный интерес представляют особенности иммунологической реактивности у беременных, страдающих эпилепсией, их связь с клиническим течением заболевания во время беременности. Это позволит определить новые возможности терапии с применением иммунокорректирующих препаратов у беременных с эпилепсией.

Степень разработанности исследования

Несмотря на проводимые исследования течения беременности при эпилепсии, описанные в отечественной и зарубежной литературе, многое в установлении факторов риска, причин, приводящих к осложненному течению беременности и раннего неонатального периода, до конца не изучено. Также в настоящее время нет единой точки зрения на тактику ведения и родоразрешения данной категории женщин. Все это требует разработки оптимальных методов ведения и родоразрешения беременных с эпилепсией.

Цель исследования:

Улучшение материнских и перинатальных исходов у беременных с эпилепсией путем расширения диагностических подходов и оптимизации медикаментозного лечения за счет применения иммунотерапии рекомбинантным интерфероном альфа2b человека.

Задачи исследования:

1. Провести анализ течения беременности и родов при эпилепсии у беременных.
2. Оценить динамику судорожных приступов и особенности терапии у беременных с эпилепсией.
3. Изучить состояние иммунологической реактивности у беременных с эпилепсией на основании определения продукции антител к нейроспецифическим белкам, интерферонового статуса (ИФН α и γ) и цитокинового профиля (ИЛ - 2, ИЛ - 6) и установить связь с судорожными приступами.
4. Уточнить влияние интерферонкорректирующей терапии интерфероном альфа-2b на иммунологическую реактивность у беременных с эпилепсией.
5. Оценить состояние детей при рождении и в период ранней неонатальной адаптации в зависимости от проводимой матери терапии.

Научная новизна

Выявлены особенности течения основного заболевания и ведения беременности у женщин с эпилепсией в зависимости от иммунологической реактивности; Впервые у беременных с эпилепсией проведено исследование иммунологической реактивности путем определения особенностей продукции антител к нейроспецифическим белкам, интерферонов, показателей гуморального иммунитета, цитокинов.

Проведена оценка влияния иммунологической реактивности на эффективность фармакотерапии у беременных с эпилепсией.

Предложен новый алгоритм наблюдения за беременными с эпилепсией с учетом особенностей иммунологической реактивности и проведения иммунотерапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Оптимизирована тактика ведения беременных с эпилепсией, разработаны показания к проведению иммунокорректирующей терапии у беременных с эпилепсией и предложен алгоритм диагностических и лечебных мероприятий.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач изучены и проанализированы 101 история родов беременных с криптогенной эпилепсией и 28 историй родов беременных с эпилепсией, которые на момент наступления беременности не получали противоэпилептическую терапию и не имели приступов более трех лет – реконвалесцентов по эпилепсии. Исследование проводилось на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ за период с 2014 по 2016 гг. В основу деления на группы положен уровень нейроспецифических белков: белок S-100, глиальный фибриллярный кислый протеин, основной белок миелина, фактор роста нервов. I группа включала 59 беременных, у которых определялся сниженный или нормальный уровень нейроантител. Во II группу были включены 42 беременных с эпилепсией, у которых выявлялся повышенный уровень антител к нейроспецифическим белкам. Эти беременные в дополнение к стандартной терапии получали интерферонкорректирующий препарат интерферон $\alpha 2b$ 1 по свече (500 000 ME) в прямую кишку 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней, далее по 1 свече 2 раза в неделю (всего 5 лечебных дней). Группу сравнения составили 28 беременных с эпилепсией, которые на момент наступления беременности не получали противоэпилептическую терапию и не имели приступов более трех лет – реконвалесценты по эпилепсии. Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные, ультразвуковые, морфологические методы исследования. Кроме этого проводился твердофазный ИФА: Ig M и Ig G к Herpes simplex 1 и 2 типа, Human cytomegalovirus, определение цитокинового статуса: сывороточных интерферонов α и γ , уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ - 2 и ИЛ - 6), иммунологические маркеры нарушения мозгового кровообращения – антитела к нейроспецифическим белкам: белок S-100, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), основной белок миелина (MBP), фактор роста не-

рвов (NGF). У новорожденных выявлены особенности процесса ранней неонатальной адаптации, а также проведен анализ цитокинового статуса, уровней антител к нейроспецифическим белкам.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпилепсия и лечение противоэпилептическими препаратами не является противопоказанием к беременности, родам через естественные родовые пути. Ведение беременности, родов и послеродового периода у беременных с эпилепсией не отличается от таковых в общей популяции.
2. Аномальная иммунореактивность характерна для беременных с эпилепсией с сохраняющимися судорожными приступами. Положительная динамика иммунологических параметров отмечалась у пациенток, для которых характерно улучшение их клинического состояния под действием проводимой иммунотерапии.
3. Антенатальная иммунокоррекция, проводимая со II триместра беременности, играет существенную роль в предотвращении развития клинических проявлений нейросенсбилизации и ВУИ у новорожденных. Несмотря на прогностически неблагоприятную ситуацию, связанную с наличием выраженной полинейросенсбилизации у беременных в начале II триместра, более тяжелое течение основного заболевания, включение в комплекс проводимого лечения препарата интерферон альфа2b человека предотвратило развитие тяжелых форм ВУИ и перинатального поражения ЦНС.

Личный вклад автора в проведении исследования

Личный вклад автора состоит в выборе направления исследования, постановке задач, в сборе анамнестических данных, самостоятельном проведении всех исследований, динамическом и клиническом обследовании и лечении, а также анализе эффективности проводимого лечения. Автором самостоятельно проводилась систематизация, анализ и статистическая обработка результатов.

Степень достоверности полученных результатов

Несмотря на проводимые исследования течения беременности при эпилепсии, описанные в отечественной и зарубежной литературе, многое в установлении факторов риска, причин, приводящих к осложненному течению беременности и

раннего неонатального периода, до конца не изучено. Также в настоящее время нет единой точки зрения на тактику ведения и родоразрешения данной категории женщин. Все это требует разработки оптимальных методов ведения и родоразрешения беременных с эпилепсией.

Апробация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертации внедрены в практику и активно используются в акушерских и поликлиническом отделениях ГБУЗ МО МОНИИАГ, родовспомогательных и терапевтических учреждениях Московской области. Апробация диссертации проведена на заседании Учёного Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 27 июня 2017 года.

Публикации

По результатам выполненных исследований опубликовано 8 печатных работ, 3 из них – в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из 4 глав, которые включают введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 199 литературных источника, из них 95 отечественных авторов и 104 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 11 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе отделений ГБУЗ МО МОНИИАГ. Для решения поставленных задач за период с 2014 по 2016 годы были проанализированы особенности течения беременности и ее исходы у 101 беременной с криптогенной эпилепсией. В исследование включались беременные с криптогенной эпилепсией. Критерием исключения являлась симптоматическая эпилепсия.

При сборе анамнеза особое внимание было уделено течению основного заболевания, характеру противозепилептической терапии и наличию прегравидарной подготовки. В акушерско-гинекологическом анамнезе особое внимание уделялось перенесенным гинекологическим заболеваниям, количеству и исходу предыдущих беременностей.

При сроке гестации 14–22 недели проводилось скрининговое обследование беременных на наличие иммунологических маркеров нарушения мозгового кровообращения – антитела к нейроспецифическим белкам.

После проведенного скрининга все беременные были разделены на 2 группы. I группа включала 59 беременных, у которых определялся сниженный или нормальный уровень нейроантител. Во II группу были включены 42 беременных с эпилепсией, у которых выявлялся повышенный уровень антител к нейроспецифическим белкам. Эти беременные в дополнение к стандартной базовой терапии получали интерферонкорректирующий препарат интерферон $\alpha 2b$. Группу сравнения составили 28 беременных с эпилепсией – реконвалесценты по эпилепсии.

Ультразвуковые и гормональные исследования проводились в лаборатории перинатальной диагностики (руководитель – д.м.н. Чечнева М.А.). Гистологические исследования препаратов проводились в патологоанатомическом отделении (руководитель д.м.н. Баринаева И.В.), лабораторные исследования осуществлялись в клинко-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Будыкина Т.С.). На базе кафедры нервных болезней Московского Государственного медико-стоматологического университета им А.И. Евдокимова (профессор кафедры д.м.н. Власов П.Н.) проводились консультации беременных.

В основу математической обработки материала были положены непараметрические методы математической статистики. Использование данных методов статистики обусловлено тем, что распределение всех числовых параметров (данные лабораторных исследований), используемых при анализе состояния матери и плода, оказываются далеки от нормального (Гауссовского). Сравнение групп наблюдения производили с помощью непараметрических критериев (Уилкоксона – Манна – Уитни, Смирнова, Фишера, Хи-квадрат). Они основаны на попарном

сравнении всех измерений двух групп и дают ответ о достоверности различий сравниваемых групп в форме вероятности (p). Перекрытие квартильных интервалов сравниваемых групп не противоречит их достоверному различию. Степень достоверности определяется конкретными распределениями измерений в группах, что автоматически учитывают непараметрические критерии. Различия распределений считали достоверными при значении параметров $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациенткам проводился тщательный сбор анамнеза, включавший в себя информацию об экстрагенитальных, гинекологических заболеваниях, количестве и исходах предыдущих беременностей, течении данной беременности, наличии и тяжести ее осложнений.

Возраст беременных в исследуемых группах составил от 23 до 30 лет. Следует отметить, что достоверных различий по возрасту в исследуемых группах не выявлено, средний возраст во всех группах составил $27,7 \pm 4,58$ лет.

При анализе анамнестических данных выявлено, что наиболее частой экстрагенитальной патологией (28,5%) у пациенток I группы являлась хроническая венозная недостаточность, 8,5% беременных страдали хроническим пиелонефритом. Во II группе у 24% беременных имелась эндокринная патология, в структуре эндокринопатий на первом месте находятся заболевания щитовидной железы и нарушение жирового обмена. У двух (4,8%) беременных имелись аутоиммунные заболевания – системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Заболевания сердечно-сосудистой системы (нейроциркулярная дистония, пролапс митрального клапана I степени) и патология органов зрения в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой.

Анализ акушерского анамнеза показал, что в основных группах преобладали первобеременные женщины, которые составили в I группе 45,7 % и 38,1% во II группе. Обращает на себя внимание высокая частота самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей во всех группах исследования, превышающее среднестатистические показатели в популяции. У четырех пациенток предыдущие беременности закончились путем операции кесарева сечения, причем в двух

наблюдениях основным показанием к плановому оперативному родоразрешению явилось наличие неврологического заболевания.

Одной из задач нашего исследования явилось изучение влияния беременности на течение основного заболевания. Рассматривая современные принципы лекарственной терапии, следует отметить, что лечению подлежат все беременные женщины с активной эпилепсией. Риск ВПР у детей, рожденных от матерей, получавших ПЭП во время вынашивания беременности, в 2 – 3 раза выше по сравнению с таковым в общей популяции и возрастает при политерапии. Анализ исходной противоэпилептической терапии показал, что в целом в режиме монотерапии, регламентируемой как «золотой стандарт» лечения эпилепсии, препараты получала большая часть пациенток всех исследуемых групп.

Контроль над судорожными приступами является одним из показателей, влияющих на исход беременности у пациенток с эпилепсией. Согласно нашим исследованиям у 52 беременных приступы не регистрировались на протяжении всей беременности: у 59,3% из I группы, и 42,9% из II группы. У остальных пациенток основных групп регистрировались генерализованные судорожные приступы. Наиболее часто генерализованные приступы регистрировались во II и III триместрах во всех основных группах. В I группе у 28,9% и 18,7% соответственно, у 5,1 % беременных ГСП регистрировались на протяжении всей беременности. Наиболее часто развитие судорожных приступов у пациенток этой группы было связано с самостоятельной отменой или снижением дозы исходного ПЭП. У пациенток из II группы приступы развивались в два раза чаще: 23,8% в I триместре, 42,9% во II триместре и 38,1% в III триместре. У 16,7% беременных ГСП регистрировались на протяжении всей беременности.

После развития ГСП все беременные были обследованы и консультированы неврологом, после чего при необходимости проводилась коррекция терапии. Наиболее часто коррекция ПЭП требовалась во II и III триместрах беременности, 19% пациенток требовалось увеличение дозы ПЭП, а 10% требовался переход к комбинированной терапии со второго триместра. В III триместре 21,4% беременных из II группы потребовалось увеличение дозы антиконвульсанта, а 4,8% был

добавлен второй ПЭП. Полученные данные согласовываются с мнением большинства авторов, занимающихся проблемой влияния беременности на течение эпилепсии.

В доступных литературных источниках имеются противоречивые данные о влиянии эпилепсии на течение беременности. При анализе собственных данных выявлено, что течение настоящей беременности было осложненным у всех беременных основных групп. Наиболее частым осложнением I и II триместра беременности являлись ранний токсикоз и угроза прерывания, но достоверных различий в исследованных группах не получено. В III триместре преобладающим осложнением в основных группах являлась угроза преждевременных родов. Однако с данным диагнозом в 30% наблюдений беременные госпитализировались после развития судорожного приступа. Частота прерывания беременности у беременных с эпилепсией широко дискутируется. По мнению большинства авторов, прослеживается четкая связь между развитием ГСП и госпитализацией в акушерский стационар.

Вторым осложнением по частоте встречаемости являлась ФПН, которая составила 15,3% в I группе и 19,1% во II группе, что на наш взгляд обусловлено более частыми генерализованными судорожными приступами, которые сопровождаются гипоксически-ишемическими нарушениями. Необходимо отметить, что у большинства беременных II группы регистрировалось 3 и более ГСП на протяжении беременности. Вопрос о взаимосвязи между количеством судорожных приступов и формировании плацентарной недостаточности не освещен в доступной литературе. Отеки, вызванные беременностью, выявлены с частотой от 28,6% до 45,8%, в то время как гестационная артериальная гипертензия и умеренная преэклампсия отмечены лишь у четырех беременных основных групп и у одной беременной из группы сравнения. По нашему мнению, низкий процент данного гестационного осложнения может быть связан с приемом противоэпилептических препаратов, что может послужить предпосылкой для дальнейших исследований в данной области.

При сравнительной характеристике результатов полученных нами общеклинических лабораторных показателей статистически достоверных различий с общепопуляционными выявлено не было.

Особую роль в формировании перинатальной патологии играют урогенитальные инфекции. При микроскопическом исследовании отделяемого на флору из цервикального канала у 57,6% беременных I группы выявлен кольпит, а у беременных II группы лишь у 35,7%. Наиболее часто при исследовании микрофлоры влагалищного отделяемого выделялись споры и мицелии грибов – у 13,6% I группы и у 4,8% II группы. У трех беременных II группы выявлены признаки бактериального вагиноза. При бактериологическом посеве из цервикального канала у 65,9% беременных патологической микрофлоры не выявлено. Наиболее частый рост патологической микрофлоры отмечен в I группе: в 18,7% выявлен рост *Candida albicans*, в 16,9% *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Во второй группе менее чем у 10% обследованных выявлен рост *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans*. При бактериологическом исследовании посевов мочи во II группе в 100% наблюдений патологической микрофлоры не выявлялось. В I группе у 6,8% выявлен рост условно-патогенной микрофлоры.

Серологические исследования у беременных с эпилепсией показали, что носительство Ig G к ВПГ 1 выявлено у большинства обследованных пациенток и составило более 80% в I группе и 100% во II группе. Маркеров острой фазы инфекции (Ig M) не было выявлено ни у одной беременной. Ig G к ВПГ 2 и ЦМВ у беременных I группы выявлялись в два раза реже, чем во второй группе.

При исследовании урогенитальных соскобов методом ПЦР у беременных I группы в 11,9% выявлен ВПЧ, ВПГ 1,2 выявлены у 3 (5,1%) беременных. Во II группе маркеры ВПГ 1,2 выявлены в 35,7% наблюдений, что в 7 раз чаще, чем в I группе. Также во второй группе в 28,6% наблюдений выявлена уреоплазма, в то время как в I группе лишь у 3,4%. В группе сравнения присутствие вируса или его ДНК выявлено у 1 (3,6%) беременной, а уреоплазменная инфекция у 3 (10,7%) пациенток.

Иммунологическая реактивность при различных осложнениях беременности изучена множеством авторов, однако вопросы особенности функционирования нейроиммунной системы у беременных с эпилепсией остаются открытыми. Как известно, взаиморегуляция нервной, эндокринной и иммунной системы определяет

надежность их совместной деятельности. Принимая во внимание вышеизложенное, оправдан анализ особенности функционирования системы нейроспецифических белков как маркеров изменений, происходящих в условиях гестационных перестроек у беременных с эпилепсией.

Проявление дисфункции выражается в повышенной чувствительности лимфоцитов к изучаемым нейроспецифическим белкам (рисунок 1).

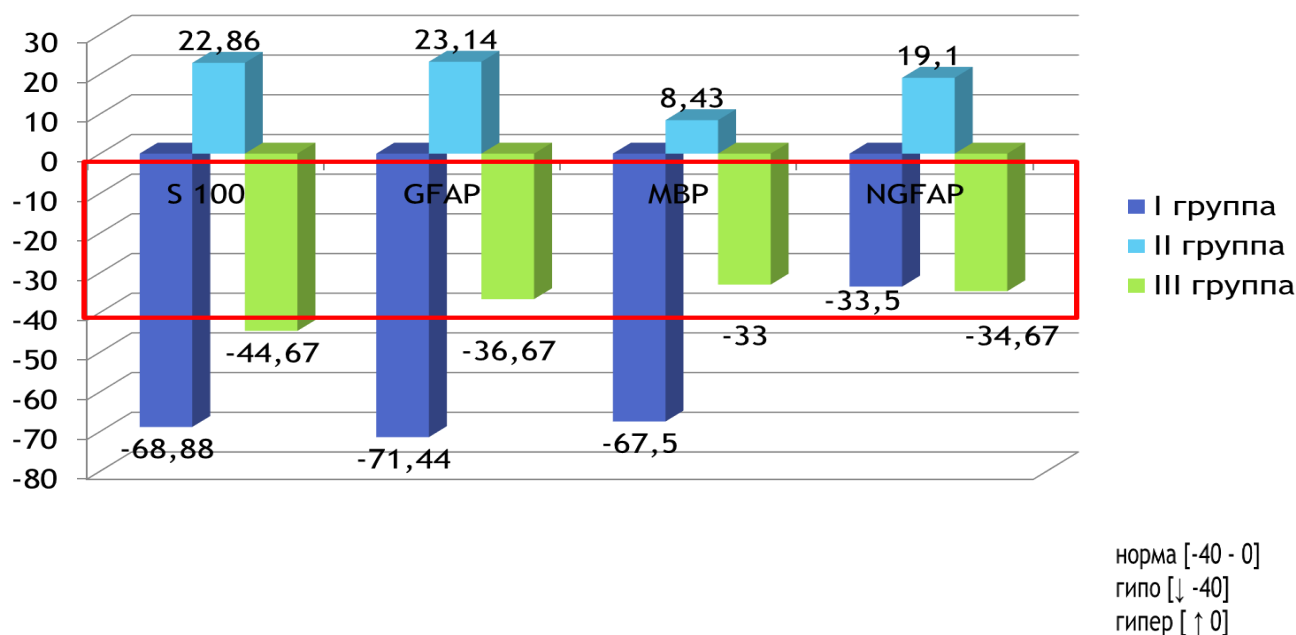


Рисунок 1. «Нейроантигенный пейзаж» беременных с эпилепсией.

В I группе выявлена гипосенсибилизация к белку S-100, глиальному фибриллярному кислому протеину, основному белку миелина. Показатель антител к фактору роста нервов находился в пределах референсных значений. Низкий уровень аутоантител можно рассматривать в качестве благоприятного прогноза в течение основного заболевания.

Во II группе выявляется сенсибилизация иммунокомпетентных клеток к белку S-100, глиальному фибриллярному кислому протеину, основному белку миелина, фактору роста нервов. Выявленная полинейросенсибилизация является отражением деструктивного процесса в миелиновых волокнах, отвечающих за проведение нервного импульса, трофику нейронов и сбалансированный электролитный обмен. Выявленная сенсибилизация к GFAP отражает нарушение проницаемо-

сти гемато-энцефалического барьера. При нарушении нормального функционирования астроцитов, шванновских клеток и олигодендроцитов страдают прежде всего тормозные процессы в ЦНС, что приводит к эпилептизации нейронов. Клиническими проявлениями данного процесса является срыв медикаментозной ремиссии эпилепсии и появление резистентных форм эпилепсии.

В III группе уровень исследуемых антител находился в пределах референсных значений или отмечалось их сниженное количество.

С накоплением нейроантигенов в кровеносном русле усиливается недостаточность как клеточного, так и гуморального иммунитета. Показатели гуморального иммунитета в исследуемых группах соответствуют значениям средней нормы и сравнимы с показателями беременных из контрольной группы.

Оценка роли провоспалительных цитокинов на локальном и системном уровнях в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений имеет важное значение, характеризующее реактивность иммунной системы. Достоверных различий в концентрации провоспалительных цитокинов в исследуемых группах нами не выявлено.

Проведенный анализ интерферонового статуса показал, что во II группе отмечено значительное снижение уровней ИФН α и γ сывороточных по сравнению с показателями I и III групп (рисунок 2).

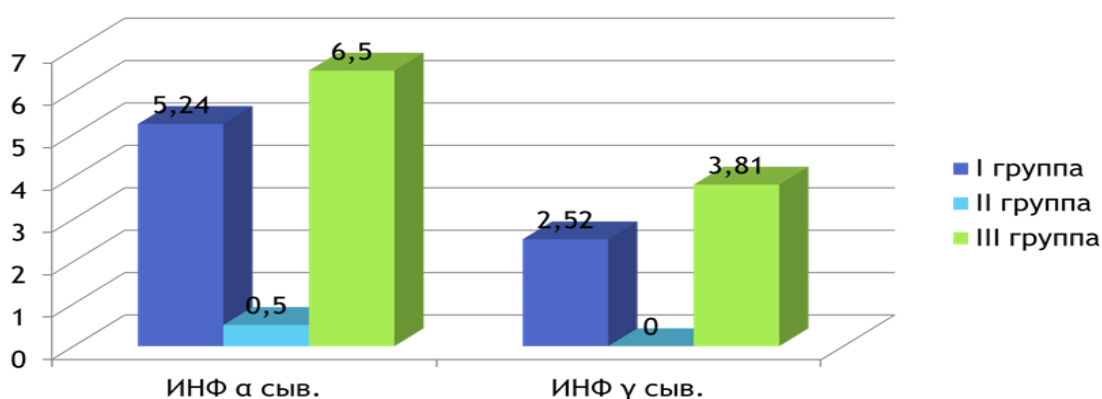


Рисунок 2. Интерфероновый статус беременных с эпилепсией.

В доступной литературе встречаются данные о том, что повышенный уровень аутоантител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови во время беременности оказывает повреждающее воздействие на организм плода. При снижении в динамике аутоантител прогноз состояния здоровья детей более благоприятный, чем при постоянно повышенном уровне аутоантител.

Для коррекции выявленных иммунологических изменений беременные II группы начиная со II триместра беременности получали интерферон альфа-2b по ранее обозначенной схеме.

Накануне родоразрешения беременным I и II группы проведено повторное исследование уровня антител к нейроспецифическим белкам и уровней интерферонов (рисунок 3).

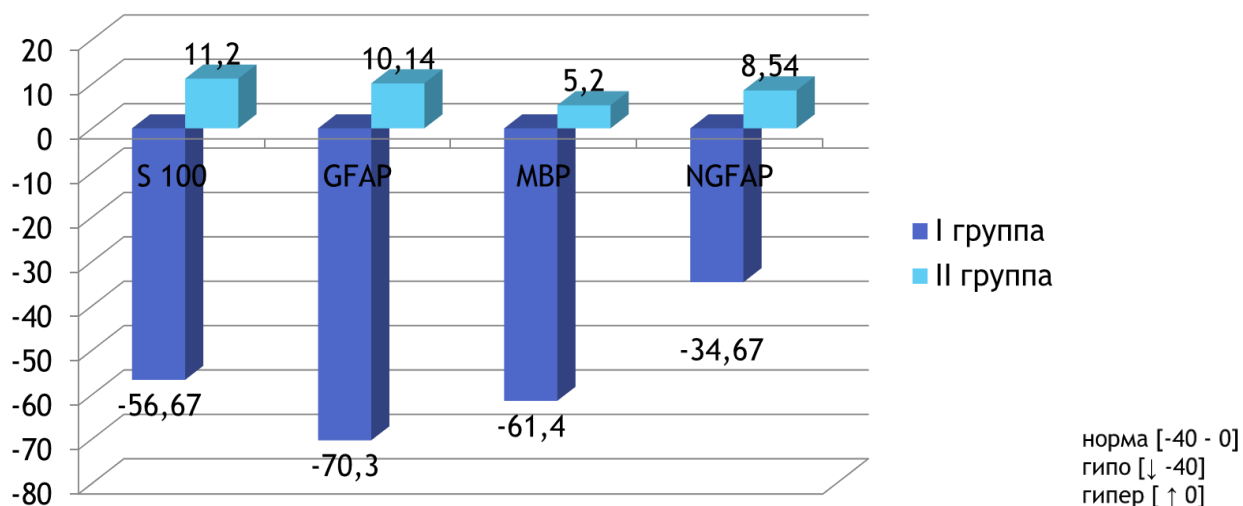


Рисунок 3. «Нейроантигенный пейзаж» беременных с эпилепсией в динамике.

«Нейроантигенный пейзаж» I группы, свидетельствует о сохранении гипосенсибилизации к исследуемым нейроспецифическим белкам. При исследовании сенсибилизации к нейроспецифическим белкам у пациенток, получавших интерферон-корректирующую терапию интерфероном альфа-2b, отмечены положительные сдвиги к снижению полинейросенсибилизации. Несмотря на то, что показатели уровня антител не достигли референсных значений, отмечено снижение полинейросенсибилизации к исследуемым нейроспецифическим белкам в 2–2,5 раза по сравнению с исходными значениями. Понижение в динамике исходно повышенных

уровней антител благоприятно для прогноза состояния новорожденных и детей раннего возраста.

Результаты исследования интерферонового статуса в динамике (рисунок 4) свидетельствовали о тенденции к снижению уровня ИФН α и γ сыв. в I группе и к повышению уровня ИФН α и γ сыв. во II группе. При этом во II группе повышение уровней интерферонов клинически значимо ($p < 0,05$).

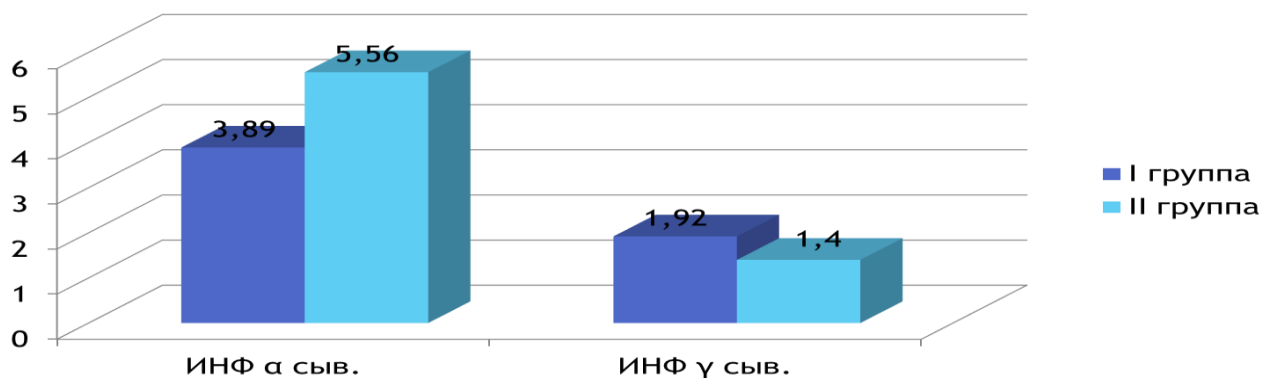


Рисунок 4. Интерфероновый статус беременных с эпилепсией в динамике.

Таким образом, под влиянием терапии интерфероном альфа-2b отмечены отчетливые сдвиги иммунного статуса беременных с эпилепсией. Иммунотерапия способствует снижению уровня нейросенсибилизации и достоверно повышает содержание интерферонов в сыворотке крови.

В условиях акушерских клиник ГБУЗ МО МОНИИАГ родоразрешены все беременные, обследуемых групп (129). В отечественной и зарубежной литературе нет единого мнения относительно соотношения числа срочных и преждевременных родов у женщин с эпилепсией. Показанием для досрочного родоразрешения (36 недель гестации) в I группе послужили выявленные при УЗИ признаки гемолитической болезни плода, во II группе произошло преждевременное излитие околоплодных вод и спонтанное развитие регулярной родовой деятельности при сроке гестации 36–37 недель.

Руководствуясь тем, что эпилепсия не является абсолютным противопоказанием к родам через естественные родовые пути, среди всех обследованных 82,9% (107) беременных родоразрешены через естественные родовые пути. Процент са-

мопроизвольных родов в I группе составил 83%, в II группе – 76,2%, в группе сравнения – 82,2%. Осложненное течение родов отмечалось у 13 рожениц: аномалии родовой деятельности выявлены у 5,1% в I группе и у 7,2% в II группе. У трех рожениц роды осложнились начавшейся острой гипоксией плода, в связи с чем проведено оперативное родоразрешение.

Превышения допустимой кровопотери и кровотечений в раннем послеродовом периоде в обеих группах не отмечено.

Обезболивание родов у женщин с эпилепсией не отличалось от общепринятого. В 73 (68%) наблюдениях при самопроизвольных родах применялось медикаментозное обезболивание. Роды под ДПА были проведены у 7 (7%) пациенток. Комбинированная аналгезия (ДПА в сочетании с наркотическими анальгетиками) применена у 27 (25,2%) рожениц с эпилепсией. Данный метод аналгезии был применен у беременных с сохраняющимися судорожными приступами в III триместре беременности в I и II группах. Преимуществом данного метода обезболивания является достижение максимального анальгезирующего, седативного и спазмолитического эффекта.

Данные приведенные Архиповым В.В. (2008), Повереновой И.Е. (2011), Хасановым А.А. (2011) свидетельствуют, о том, что в 60–70% наблюдений беременные с эпилепсией родоразрешены путем операции кесарева сечения в связи с тяжестью основного заболевания. Собственные результаты показали, что процент абдоминального родоразрешения в исследуемых группах составил: в I группе 17%, во II группе 21,4%, в группе сравнения 10,7%. В плановом порядке произведено 54,5% операций, наиболее часто плановое родоразрешение в I группе проводилось в интересах плода: тазовое предлежание и ВПР. В связи с наличием эпилепсии, согласно заключению невролога, три беременные из II группы были родоразрешены абдоминальным путем.

Проведенный анализ клинического состояния новорожденных показал, что во всех группах в подавляющем большинстве наблюдений дети родились с весом от 2100 до 4250 грамм. Частота рождения новорожденных со ЗВУР I–II степени была несколько выше в I и III группах (21,6% и 21,5%) по сравнению со II группой

(16,9%), однако эти различия не были статистически значимы. Гипотрофия различной степени встречалась с одинаковой частотой во всех группах исследования. Объяснением полученного факта может служить вывод Rauchenzauner M. (2011), что наличие одного и более генерализованного судорожного приступа и применение политерапии приводит к вероятности низкого веса и роста ребенка при рождении. В удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8 баллов на первой минуте родились 85% новорожденных, в состоянии асфиксии средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар на первой минуте 5 – 6 баллов) родились трое детей. Хроническая внутриутробная гипоксия и острая гипоксия в родах имели место в 17 наблюдениях, с большей частотой в I группе (15%) по сравнению со II (11,9%) и III (10,7%) группами, но без статистически значимых различий. На 5 минуте оценка состояния по шкале Апгар у всех детей составила 8 и 9 баллов.

Для оценки иммунного статуса новорожденных проведен анализ уровня иммуноглобулинов и продукции у них цитокинов, принимающих участие в межклеточных взаимодействиях и позволяющих оценить эффекторные функции врожденного и адаптивного иммунитета. В целом по уровню иммуноглобулинов по группам новорожденные практически не различались. Отмечено более высокое содержание уровня ИФН α у новорожденных во II группе – 15,09 пк/мл, в то время как в I и III группах уровень ИФН α составил 10,22 и 13,39 пк/мл соответственно. Аналогичный вывод можно сделать для ИФН γ сыв. В I группе – 1,43 пг/мл, II группа – 4,69 пг/мл, III группа – 1,72 пг/мл ($p < 0,05$). Обращает внимание, что во всех наблюдениях уровень анализируемых интерферонов коррелировал с аналогичными показателями у матери. При исследовании уровня ИЛ-2 выявлено более высокое содержание исследуемого интерлейкина во II группе – 501,14. по сравнению с I и III группами 369,67 и 404,43 соответственно. Уровни ИЛ-6 у новорожденных от матерей, не получавших иммунокорректирующую терапию, превышали таковые у новорожденных II группы.

Исследования уровня нейроспецифических белков у новорожденных исследуемых групп не выявил выраженной сенсibilизации ко всем исследуемым белкам (рисунок 5).

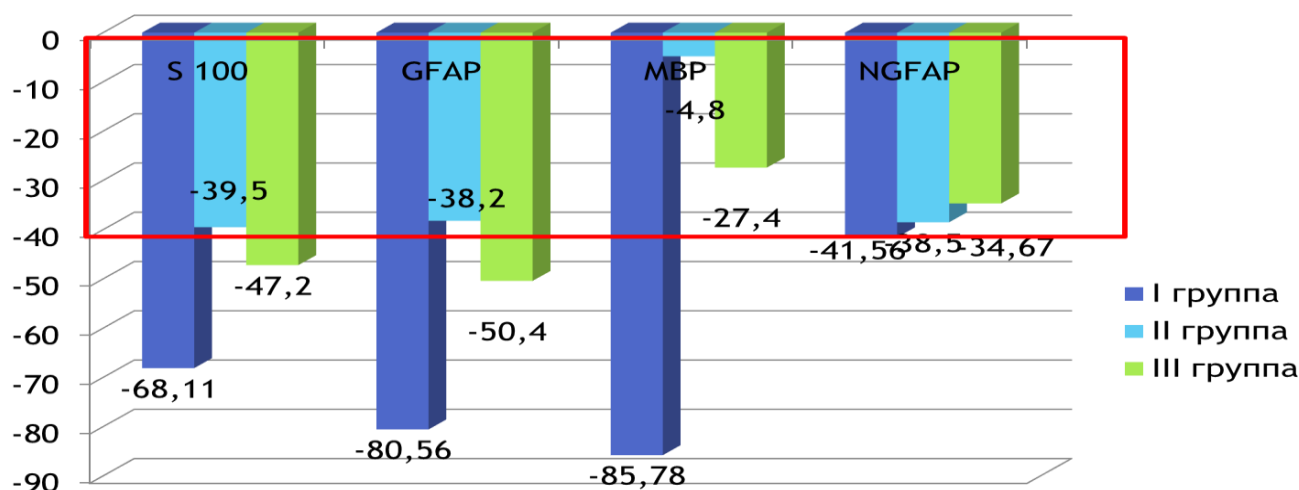


Рисунок 5. «Нейроантигенный пейзаж» новорожденных.

При исследовании нейросенсибилизации у детей I группы выявлена значительная гипосенсибилизация к нейроспецифическим белкам, что может свидетельствовать об «истощении» иммунной системы у новорожденных и создает предпосылки к формированию вторичного иммунодефицита у детей.

У новорождённых II группы, уровень нейроспецифических белков находился в пределах референсных значений, что противоположно выявленной полинейросенсибилизации у матерей. В группе сравнения уровень нейроспецифических белков у детей также находился в пределах нормативных значений, что сопоставимо с аналогичными показателями у матерей.

Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что антенатальная иммунокоррекция, проводимая со II триместра беременности, играет существенную роль в предотвращении развития нейросенсибилизации и клинических проявлений ВУИ у новорожденных. Несмотря на прогностически неблагоприятную ситуацию, связанную с лабораторным подтверждением наличия выраженной полинейросенсибилизации у беременных в начале II триместра беременности, более тяжелое течение основного заболевания, включение в комплекс проводимого лечения интерферона альфа-2b предотвратило развитие тяжелых форм ВУИ и перинатального поражения ЦНС.

ВЫВОДЫ

1. Основными гестационными осложнениями у беременных с эпилепсией явились плацентарная недостаточность (16,3%), кровотечение в послеродовом периоде (1,6%), аномалии родовой деятельности (15,5%), что сопоставимо в основных группах и группе сравнения. Высокая частота угрозы прерывания беременности в 30% наблюдений необоснована и связана с госпитализацией в акушерский стационар после развития судорожного приступа. Родоразрешение и обезболивание родов у беременных с эпилепсией следует проводить по акушерским показаниям.
2. Анализ динамики судорожных приступов во время беременности показал: у 52 (51,5%) беременных приступы не регистрировались на протяжении всей беременности. Учащение приступов наблюдалось у каждой четвертой беременной, как правило, во II и III триместрах (26,3% и 22,5% соответственно).
3. У беременных с сохраняющимися судорожными приступами выявлена полинейросенсибилизация к нейроспецифическим белкам и сниженный уровень ИФН α и γ сывороточных. У беременных с гипосенсибилизацией к НСБ показатели интерферонового статуса были в пределах нормы, приступы по триместрам регистрировались в 11,9%, 28,9% и 18,7% наблюдений соответственно. При полинейросенсибилизации к нейроспецифическим белкам уровень интерферонов был снижен, а приступы по триместрам регистрировались в 2 раза чаще: 23,8%, 42,9% и 38,1% соответственно. По состоянию цитокинового профиля значимых различий не выявлено.
4. Применение интерферонкорректирующей терапии интерфероном альфа-2b у беременных с эпилепсией и полинейросенсибилизацией приводит к снижению уровня сенсibilизации к исследуемым нейроспецифическим белкам в 2–2,5 раза по сравнению с исходными значениями, а также к клинически значимому повышению уровней интерферонов ($p < 0,05$).
5. Анализ состояния детей при рождении и в период ранней неонатальной адаптации свидетельствует о том, что признаки малых форм ВУИ у детей от матерей I группы выявлены в 16,7% наблюдений, из группы сравнения в 7,2%, а среди

новорожденных от матерей II группы, получавших интерферонагральфа-2b, признаки ВУИ выявлены у 4,8% детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ведение беременности, родов и послеродового периода проводится по стандартным акушерским протоколам.
2. У беременных с эпилепсией и лабораторным подтверждением наличия выраженной полинейросенсибилизации, начиная со II триместра показано проведение интерферонкорректирующей терапии интерфероном альфа-2b по 1 свече (500 000 МЕ) в прямую кишку 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней, далее по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю (всего 5 лечебных дней).
3. Предложен новый алгоритм наблюдения за беременными с эпилепсией с учетом особенностей иммунологической реактивности и проведения иммунокоррекции:

Женщина с эпилепсией, медикаментозной ремиссией > 2-3 лет.
Планирование беременности совместно с неврологом-эпилептологом и акушером-гинекологом.
Прегравидарная подготовка: психопрофилактика, комплаентность к лечению, препараты фолиевой кислоты 3-5 мг в сутки за 3 месяца до предполагаемого зачатия.

- Планирование беременности оптимально на монотерапии и / или минимально эффективных дозах ПЭП.
- Исследование концентрации ПЭП в крови;
- Продолжить прием фолиевой кислоты 3-5 мг в I триместре беременности.
- Консультация генетика.

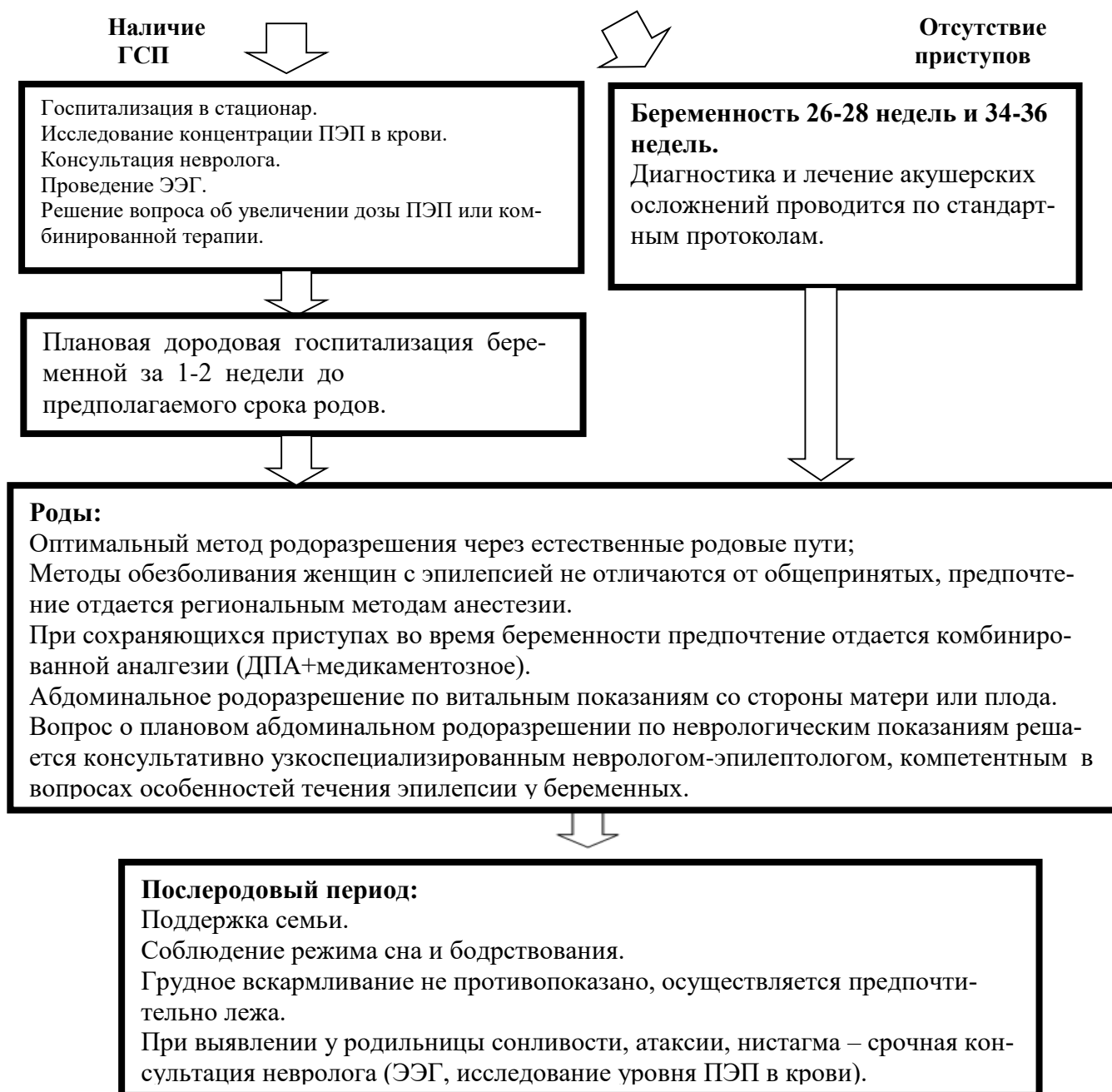
Беременность 10-12 недель и 18-20 недель.
Контроль приступов и ЭЭГ.
Исследование концентрации ПЭП в крови по показаниям.
УЗИ экспертного уровня для исключения пороков развития плода.
Пренатальная инвазивная диагностика по показаниям после консультации генетика.

Беременность 14-22 недели.
Исследование уровней антител к основным НСБ: белок S-100, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP); основной белок миелина (MBP); фактор роста нервов (NGF).

Выявлена
сенсibilизация

Интерферон альфа-2b по 1 свече (500000 МЕ) в прямую кишку 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней, далее по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю (всего 5 лечебных дней).

Нормальное или сниженное
содержание антител



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цивцивадзе Е.Б., Петрухин В.А., Новикова С.В., Власов П.Н., Рязанцева Е.В., Климова И.В. Беременность при эпилепсии: тактика ведения и родоразрешения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 5. – С. 69–79.

(перечень ВАК РФ).

2. Петрухин В. А., Рязанцева Е. В., Цивцивадзе Е. Б., Власов П. Н., Новикова С. В. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией.// Доктор.Ру. – 2017. – № 14 (143). – С. 22–27 (перечень ВАК РФ).

3. Цивцивадзе Е.Б., Рязанцева Е.В., Новикова С.В., Бочарова И.И., Климова И.В. Беременность и эпилепсия: акушерские и перинатальные исходы. // Фундаментальные аспекты психического здоровья. – 2017. – № 2 – С.122–126 (**перечень ВАК РФ**).

4. Новикова С.В. Эпилепсия у беременных: акушерские и перинатальные исходы / Новикова С.В. Цивцивадзе Е.Б. Рязанцева Е.В. Власов П.Н. // Сборник тезисов междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Достижения современной науки – медицине подмосковья». Москва, 2015. – С.33–34.

5. Новикова С.В. Новый взгляд на применение иммунокорректирующей терапии у беременных с эпилепсией / Новикова С.В. Цивцивадзе Е.Б. Рязанцева Е.В. Федотова А.В.// Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2016. – С. 108–109.

6. Новикова С.В. Клинико-диагностические аспекты сочетанных вирусных инфекций / Новикова С.В. Цивцивадзе Е.Б. Рязанцева Е.В. Игнатъева М.А.// Материалы IX регионального научного форума «Мать и Дитя». Сочи, 2016. – С.54–55.

7. Краснопольский В.И. Алгоритм наблюдения за беременными с эпилепсией / Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Новикова С.В., Петрухин В.А., Шугинин И.О., Власов П.Н., Будыкина Т.С., Бочарова И.И., Аксенов А.Н., Микаелян А.В., Бирюкова Н.В., Ефанов А.А., Федотова А.В., Цивцивадзе Е.Б., Самко А.А., Климова И.В., Упрямова Е.Ю., Рязанцева Е.В., Игнатъева М.А.// Информационно-методическое письмо. – Москва, 2016. – 14 с.

8. Цивцивадзе Е.Б. Эпилепсия и беременность: современные направления современных исследований / Цивцивадзе Е.Б., Новикова С.В., Рязанцева Е.В., Бирюкова Н.В.// Тезисы IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». Санкт-Петербург, 2018. – С.25–26.