27. Hardt J., Gerbershagen H.U., Franke P. The symptom check-list, SCL-90-R: its use and characteristics in chronic pain patients. *Eur J Pain* 2000;4:137—48.

28. Sullivan M.J.L., Bishop S.R., Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological Assessment* 1995;7(4):524—32.

29. Jensen M.P., Turner J.A., Romano J.M. et al. The Chronic Pain Coping Inventory: development and preliminary validation. *Pain*

1995;60:203—16.

30. Bagby R.M., Taylor G.J., Parker J.D. The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale — II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res* 1994;38:33—40.

31. Taylor G.J. Alexithymia: concept, measurement, and implications for treatment. *Am J Psychiatry* 1984;141:725—32.

32. Osborne T.L., Jensen M.P., Ehde D.M. et al. Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psycho-

logical functioning in persons with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2007;127:52—62.

33. Turner J.A., Jensen M.P., Romano J.M. Do beliefs, coping, and catastrophizing independently predict functioning in patients with chronic pain? *Pain* 2000;85:115—25.

34. Ehde D.M., Jensen M.P. Feasibility of a cognitive-restructuring intervention for treatment of chronic pain in persons with disabilities. *Rehabil Psychiatry* 2004;49:254—8.

В.А. Петрухин¹, В.Л. Гришин¹, А.П. Мельников¹, П.Н. Власов², Г.Р. Дрожжина²

¹МОНИИАГ; ²кафедра нервных болезней лечебного факультета МГМСУ, Москва

Система гемостаза у новорожденных, матери которых принимали во время беременности противосудорожные препараты

Цель исследования — изучение частоты тромбогеморрагических осложнений и особенностей показателей системы гемостаза у новорожденных, матери которых во время беременности получали противосудорожные препараты (ПЭП).

Пациенты и методы. Проведено наблюдение за 187 новорожденными. Среди препаратов, которые принимали беременные, абсолютно преобладали вальпровая кислота и карбамазепин. Показатели системы гемостаза изучали в пуповинной крови у 16 доношенных новорожденных. Контрольную группу составили 11 доношенных новорожденных от матерей без эпилепсии, не принимавших во время беременности ПЭП.

По данным клинического наблюдения, тромбогеморрагические осложнения во всех 187 случаях отсутствовали. При изучении показателей системы гемостаза в 1-й и 2-й (контроль) группах выявлено пропорциональное снижение уровня как прокоагулянтов, так и физиологических антикоагулянтов, а также повышение содержания фактора Виллебранда. В целом показатели системы гемостаза в 1-й и 2-й группах новорожденных достоверно не отличались и соответствовали таковым у здоровых доношенных новорожденных.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, новорожденные, гемостазиологические показатели.

Контакты: Павел Николаевич Власов vpn_neuro@mail.ru

The hemostatic system in neonates whose mothers took antiepileptic agents during pregnancy

V.A. Petrukhin¹, V.L. Grishin¹, A.P. Melnikov¹, P.N. Vlasov², G.R. Drozhzhina²

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; ²Department of Nervous Diseases, Therapeutic Faculty, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Objective: to study the frequency of thrombohemorrhagic events and the specific features of hemostatic parameters in neonatal infants whose mother have received antiepileptic agents (AEA) during pregnancy.

Subjects and methods. One hundred and eighty-seven newborn infants were followed up. There was an absolute preponderance of valproic acid and carbamazepine among the drugs taken by the pregnant women. Hemostatic parameters were examined in the umbilical cord blood of 16 full-term neonates. A control group consisted of 11 full-term neonatal infants of non-epileptic mothers who had received no AEA during pregnancy. The clinical follow-up showed no thrombohemorrhagic events in all 187 cases. A hemostatic study revealed a proportional reduction in the levels of procoagulants and physiological anticoagulants and an increase in the content of von Willebrand factor in Groups 1 and 2 (a control group). Overall, the hemostatic parameters in Groups 1 and 2 of the newborns did not significantly differ from those in healthy full-term neonates.

Key words: epilepsy, pregnancy, neonates, hemostasiological parameters.

Contact: Pavel Nikolayevich Vlasov vpn_neuro@mail.ru

По данным ВОЗ, эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических расстройств: частота этого заболевания в популяции может достигать 1%. У беременных эпилепсия наблюдается в 0,5—1% случаев [1, 2]; от женщин, страдающих эпилепсией, ежегодно рождается 0,3—0,4% всех детей в мире [3].

Последние десятилетия ознаменованы значительными достижениями в различных сферах эпилептологии. Разработаны клинические рекомендации по фармакотерапии эпилепсии, основанные на данных доказательной медицины. Благодаря повышению качества диагностики и внедрению в практику новых противосудорожных препаратов

(ПЭП) со значительно лучшей переносимостью повысился процент медикаментозной ремиссии, существенно улучшились качество жизни и адаптация больных эпилепсией. Все это привело к тому, что по сравнению с 80-ми годами прошлого столетия к 2001 г. частота беременностей и родов у больных эпилепсией в России возросла более чем в 4 раза [4]. Такая тенденция сохраняется и в настоящее время, что подтверждается материалами акушерских клиник МОНИИАГ и специализированных отделений по родо-вспоможению больным с психической патологией [5]. Существенно расширились диагностические возможности благодаря внедрению объективных неинвазивных методик динамического наблюдения за беременностью и развитием плода с возможностью мониторингирования ряда показателей.

Об актуальности проблемы свидетельствует появление большого количества публикаций как отечественных, так и зарубежных исследователей, рассматривающих различные аспекты ведения беременности и родов у данной категории женщин и влияния заболевания и приема ПЭП на их потомство.

Одной из серьезных проблем, обсуждаемых в литературе, является риск геморрагических осложнений в раннем послеродовом периоде у детей, матери которых во время беременности принимали ПЭП [2, 6]. К 90-м годам прошлого столетия, приблизительно за 40 лет, в мировой литературе было описано свыше 40 подобных наблюдений [7].

Патогенетические предпосылки дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) у новорожденных от матерей, длительно принимающих ПЭП, достаточно убедительны: циркулируя в организме ребенка, ПЭП, стимулирующие микросомальные ферменты печени (цитохром P450), взаимодействуют с витамином К, снижая эффективность последнего. Вследствие этого новорожденные от матерей, принимающих ПЭП, потенциально относятся к группе риска в отношении развития геморрагических осложнений в неонатальном периоде. Поэтому в соответствии с рекомендациями Американской академии педиатрии (1993) с целью профилактики данных осложнений рекомендовано назначать витамин К матерям с 36-й недели беременности, а новорожденному — сразу же после рождения. Аргументами против назначения витамина К беременным и новорожденным являются угроза развития тромбоза у матерей [2, 8] и новорожденных [9], а также повышение риска развития злокачественных новообразований у детей [10].

Система гемостаза новорожденного отражает процессы адаптации к родам и новым условиям жизни. Переходный период характеризуется: повышенной потерей жидкости с поверхности кожи; стрессовой гиперкатехоламинемией; переходным состоянием системной гемодинамики (т. е. временным функционированием фетальных шунтов); повышенным содержанием адренокортикотропного гормона, гормона роста, ангиотензина II (АТ II), альдостерона; физиологической полицитемией; притоком крови с повышенным содержанием кислорода в ранее ишемизированные отделы легких, мышц, мезентериальные сосуды; транзитной активацией гликолиза и ацидоза; повышенным эритроцитозом; гипербилирубинемией [11].

Основными особенностями свертывающей системы крови здорового доношенного новорожденного являются: снижение уровня как прокоагулянтов (факторы II, VII, IX, XI, XII), так и физиологических антикоагулянтов (АТIII), протеина С, а также основных компонентов фибринолиза и

калликреин-кининовой системы (плазминоген, прекалликреин, кининоген с высокой молекулярной массой); тромбогенная направленность тромбоцитарного гемостаза (повышенная агрегация на ристоцитин) уравнивается низкой прокоагулянтной активностью, низкой адренилин-агрегацией, высокая фибринолитическая активность сочетается с высоким фактором Виллебранда.

Цель исследования — изучение частоты геморрагических осложнений и особенностей некоторых показателей системы гемостаза у новорожденных, матери которых во время беременности длительно принимали ПЭП.

Пациенты и методы. Наблюдали 187 новорожденных от матерей, страдающих эпилепсией и принимающих ПЭП. У 16 новорожденных этой группы исследовали систему гемостаза (1-я группа). Контрольную группу составили 11 новорожденных от здоровых матерей.

В обеих группах матери пренатально не получали витамин К. Матери новорожденных, страдающих эпилепсией, в исследуемой группе получали монотерапию: карбамазепин — 7 (43,75%); вальпроаты — 5 (31,25%); топирамат — 1 (6,25%); ламотриджин — 1 (6,25%); левитирацетам — 2 (12,5%).

В ходе исследования использовали клинический метод (данные анамнеза, оценка соматического и неврологического статуса) и изучение плазменно-коагуляционной системы гемостаза и функциональной активности тромбоцитов [12].

Гемостаз исследовали при помощи реагентов фирмы Dade Behring на аппарате фирмы Amelung KC10 А. Использовали 9 мл пуповинной крови.

Анализировали следующие показатели системы гемостаза: активность факторов протромбинового комплекса, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); активность факторов антитромбиновой системы — АТ III; содержание эндогенного гепарина; антиактивность Ха.

Функциональную активность тромбоцитов оценивали на агрегометре фирмы Chrono-Log.

При анализе полученных результатов использовали непараметрический метод Вилкоксона.

Для получения нормативных данных у взрослых и тестирования реагентов фирмы Dade Behring обследовали 20 здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 30 лет.

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов анализа (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни). Достоверными считали различия между группами при $p < 0,05$; тенденция к различию учитывалась при $p < 0,06—0,09$.

Результаты и их обсуждение. За последние годы в родильных отделениях МОНИИАГ наблюдались 187 матерей, страдающих эпилепсией, и их новорожденные. Во всех случаях тромбгеморрагических осложнений не отмечено [13].

Показатели плазменно-коагуляционной системы гемостаза представлены в табл. 1.

При анализе полученных данных установлено, что факторы протромбинового комплекса не отличались у новорожденных 1-й и 2-й (контроль) групп и находились в пределах 54—85%, что ниже значений аналогичных параметров у взрослых. АЧТВ было удлинено почти в 2 раза в обеих группах по сравнению с таковым у взрослых. Отмечена тенденция к снижению концентрации фибриногена у новорожденных по сравнению со взрослыми ($p < 0,08$).

Таблица 1. Показатели плазменно-коагуляционной системы гемостаза у новорожденных

Показатель	1-я группа (n=16)	2-я группа (контрольная; n=11)	Взрослые (норма, n=20)
Протромбин, %	78 (60—85)	70 (54—87)	95—105
АЧТВ, с	57,3 (43,4—76,5)	54 (44,8—70)	28—36
АТ III, %	63 (42,9—77,1)	54 (41—70)	87—114
Концентрация гепарина, ед/мл	0,07 (0,05—0,08)	0,1 (0,06—0,104)	0,08—0,12
Активность анти-Ха-фактора, ед/мл	0,09 (0,065—0,101)	0,1 (0,07—0,105)	0,15—0,25
Фибриноген, г/л	1,77 (1,65—2,64)	1,86 (1,52—2,45)	2,0—3,0

Следовательно, уровень плазменных факторов внешнего и внутреннего пути гемостаза, а также фибриногена был снижен, что может быть расценено как тенденция к гипокоагуляции по сравнению с аналогичными показателями у взрослых.

Противосвертывающую систему оценивали по показателям антитромбина III, концентрации гепарина и активности анти-Ха-фактора.

Не установлено различий между 1-й и 2-й (контроль) группами по активности антитромбина III. Однако эти показатели у новорожденных были приблизительно на 20% ниже, чем у взрослых.

Концентрация гепарина оказалась одинаковой как у взрослых, так и у детей. Вместе с тем активность анти-Ха-фактора была неотличима в исследуемой и контрольной группах детей, но достоверно ниже, чем у взрослых ($p < 0,05$).

Сравнение плазменно-коагуляционной системы гемостаза в 1-й группе в зависимости от того, какой ПЭП во время беременности принимала мать (ферментоиндуктор — карбамазепин или ферментингибитор — вальпроаты), достоверных отличий в показателях системы гемостаза не выявило.

Таким образом, антикоагулянтная система детей оказалась функционально адекватна плазменным факторам свертывающей системы. Сниженному уровню коагулянтов соответствовал сниженный уровень активности антикоагулянтов. Система была сбалансирована и находилась в состоянии относительной нормы коагуляции не зависимо от приема матерью фермент-индуцирующих ПЭП.

Особый интерес представляет исследование функциональной активности тромбоцитов у новорожденных (табл. 2).

В 1-й группе была недостоверно снижена агрегационная активность тромбоцитов на АДФ, и этот показатель оказался ниже, чем у взрослых.

Агрегация в ответ на коллаген колебалась в значительных пределах, что можно расценивать как следствие, связанное с родами и возможным попаданием коллагена в кровоток. Агрегация на ристоцетин (кофактор Виллебранда) показала повышенную активность примерно на 15—20% по сравнению со взрослыми как в 1-й, так и во 2-й (контроль) группах. Агрегация на адреналин была крайне низкой, что, по-видимому, было связано с истощением симпатoadrenalовой системы во время родов у ребенка. Все показатели агрегации не зависели от типа принимаемого ПЭП.

Таким образом, к моменту рождения тромбоцитарный компонент гемостаза защищает сосудистую стенку ребенка от повышенной проницаемости вследствие повышенной активности фактора Виллебранда.

Работы, посвященные изучению возможной связи между приемом ПЭП матерями во время беременности и геморрагическими осложнениями у новорожденных, появились в печати в 70-е годы. И хотя нет достаточной доказательной базы, во многих странах, в том числе в США, существует рутинная практика назначения витамина К данной категории новорожденных.

В 2002 г. Е.Кааја и соавт. [14] провели первое научно обоснованное исследование влияния ПЭП-ферментоиндукторов, принимаемых матерями во время беременности, на риск геморрагических осложнений у новорожденных. Под наблюдением было 667 новорожденных. Контрольную группу составили 1334 новорожденных. Матерям во время беременности не назначали витамин К, но все дети при рождении получили витамин К₁ в дозе 1 мг внутримышечно. Геморрагические осложнения наблюдались в исследуемой группе в 5 (0,7%) случаях, в контрольной группе — также в 5 (0,4%). Регрессионный анализ выявил, что случаи геморрагий связаны с рождением на сроках менее 32 нед гестации либо со злоупотреблением алкоголем, но не с использованием ПЭП.

Таблица 2. Функциональная активность тромбоцитов у новорожденных

Показатель	1-я группа (n=16)	2-я группа (контрольная; n=118)	Взрослые (норма, n=20)
АДФ, мА %	46 (26,5—67)	61 (38—70)	69—88
Коллаген, мА %	71 (2,5—73,5)	13 (1—70)	70—94
Ристоцетин, мА %	91 (85,5—92,5)	97 (91—98)	68—78
Адреналин, мА %	5 (1—6)	6 (4,5—42)	78—88

В 2004 г. S. Choulіka и соавт. [15] исследовали целесообразность назначения витамина К в качестве дородовой профилактики беременным женщинам, принимающим ПЭП. Ретроспективно была рассмотрена медицинская документация 204 новорожденных, матери которых во время беременности получали ПЭП, контрольную группу составили 77 новорожденных. Как в основной, так и в контрольной группах новорожденных геморрагических осложнений не наблюдалось. Тенденции к повышению риска геморрагий были сопоставимы в обеих группах — 12 (7,1%) детей в исследуемой и 10 (12,9%) в контрольной группе. Дородовое назначение витамина К не проводили, кроме 1 женщины, страдающей эпилепсией.

В 2009 г. Американская академия неврологии обновила свои рекомендации по ведению женщин, страдающих эпилепсией, во время беременности. С.Л. Harden и соавт. [16] провели сравнительный анализ работ, опубликованных в 1985—2007 гг. и посвященных риску геморрагических осложнений у новорожденных от матерей, страдающих эпилепсией и принимающих ПЭП. Литературный поиск выявил 10 статей по данной тематике: 8 из них отнесены к классу 4, 1 — к классу 2 [14], 1 — к классу 3

[15]. Аналитической группой был сделан вывод об отсутствии достоверной связи риска неонатальных геморрагий с приемом ПЭП, однако значительный риск, по мнению авторов метаанализа, возможен. Геморрагии наблюдались в основном у недоношенных детей, что само по себе является фактором риска. Авторы делают заключение, что в настоящее время нет достаточных данных, в соответствии с которыми можно подтвердить либо опровергнуть необходимость назначения витамина К во время беременности матерям, страдающим эпилепсией и принимающим ПЭП, с целью предотвращения геморрагических осложнений у новорожденных [16].

Таким образом, проведенное исследование показало, что длительный прием ПЭП различных групп не оказывает существенного влияния на показатели системы гемостаза новорожденного в момент родов. У женщин, страдающих эпилепсией и принимающих ПЭП, при нормально протекающей, физиологической беременности и у здоровых доношенных новорожденных профилактика геморрагических осложнений витамином К не требуется, тем более, что К₁-форма витамина К в России не доступна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nulman I., Lasko D., Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999;57(4):535—44.
2. Ried S., Beck-Mannagetta G. *Epilepsy, pregnancy and the child*. Blackwell Science, 1996;82 p.
3. Tomson T. *Epilepsy and pregnancy*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, 1997;215 p.
4. Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А. и др. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ N 2001/130;15 с.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Рук-во для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010;720 с.
6. Minkoff H., Schaffer R.M., Delke I., Grunebaum A.N. Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. *Obstet Gynecol* 1985;65(Suppl. 3):225—43.
7. Moslet U., Hansen E.S. A review of vitamin K, epilepsy and pregnancy. *Acta Neurol Scand* 1992;85:39—43.
8. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001;48 с.
9. Чупурова А.В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии. Бюлл СО РАМН 2005;4:13—9.
10. Astedt B. Antenatal drugs affecting vitamin K status of the fetus and the newborn. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:364—70.
11. Шабалов Н.П. Неонатология Т.2. 4-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2006;656 с.
12. Руководство по гематологии. Т.3. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2005;416 с.
13. Власов П.Н., Дрожжина Г.Р., Петрухин В.А. и др. Особенности системы гемостаза у новорожденных, матери которых страдают эпилепсией. Материалы конгресса с международным участием «Российская эпилептология в современном мире», СПб., 2010;18—9.
14. Kaaja E., Kaaja R., Matila R. et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002;58:549—53.
15. Choulіka S., Grabowski E., Holmes L.B. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:882—3.
16. Harden C.L., Penell P.B., Koppel B.S. et al. Management issues for women with epilepsy — Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, Folic Acid, Blood Levels, and Breast-Feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1247—55.