МИНИСТЕРСТВО ЗРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»

На правах рукописи

РЯЗАНЦЕВА
ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА

Беременность и эпилепсия: акушерские и перинатальные исходы, их связь с иммунологической реактивностью

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на
соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Новикова С.В.

Москва – 2018 год

Оглавление.

Список сокращений…….4-5

Введение……6-13

ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ БЕРЕМЕННЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ НА АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (Обзор литературы)

1.1 Эпидемиология эпилепсии……14-16

1.2 Нейроиммунологические нарушения у больных эпилепсией и их иммунокоррекция……..…16-19

1.3 Специфика эпилепсии у женщин…….19-22

1.4 Основные направления прегравидарной подготовки у женщин с эпилепсией……..22-29

1.5 Взаимовлияние течения беременности и эпилепсии……..29-33

1.6 Течение родов и послеродового периода у беременных с эпилепсией……..33-39

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Принцип деления пациенток на группы……..40-41

2.2 Клиническая характеристика обследованных беременных……...41-45

2.3 Клинико-лабораторное методы исследования……46-51

2.4 Статистическая обработка результатов……...51-52

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Взаимовлияние течения беременности и эпилепсии……..53-58

3.2 Результаты клинико-лабораторных методов исследования……..58-65

3.3 Течение родов и послеродового периода…….65-72

3.4 Течение послеродового периода……...72-73

3.5 Нейроиммунологические аспекты эпилепсии……..

3.5.1 Уровень антител к нейроспецифическим белкам у обследованных беременных……...74-76

3.5.2 Показатели гуморального иммунитета……76-80

3.6 Состояние новорожденных……...80-84

3.6.1 Оценка цитокинового профиля новорожденных от матерей с эпилепсией……84-87

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..…88-102

Выводы……103-104

Практические рекомендации……104-106

Список литературы……107-125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЭП – антиэпилептический препарат

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПР- врожденный порок развития

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГСП – генерализованный судорожный приступ

ГТКП – генерализованный тонико-клонический приступ

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДПА – длительная перидуральная аналгезия

ЗВУР – задержка внутриутробного роста

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ - 2 – интерлейкин - 2

ИЛ- 6 – интерлейкин – 6

ИНФ- интерферон

МРТ-магнитно-резонансная терапия

НСБ – нейроспецифический белок

ОБМ - основной белок миелина

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭП – противоэпилептический препарат

ПЭТ – противоэпилептическая терапия

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ФПН – фетоплацентарный комплекс

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

EURAP- европейский регистр беременности

GFAP - глиальный фибриллярный кислый протеин

Ig G – иммуноглобулин класса G

Ig M – иммуноглобулин класса M

MBP - основной белок миелина

NGF - фактор роста нервов

SB – spina bifida

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Среди больных эпилепсией от 25% до 40% составляют женщины детородного возраста. 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. (Ried S., Beck-Mannagetta G. 1996, Карлов В.А. и соавт. 2001).Увеличение числа беременных, страдающих эпилепсией, связано в первую очередь с внедрением новых антиэпилептических препаратов, которые лишены многих побочных свойств, повышением процента медикаментозной ремиссии, а также существенным улучшением качества жизни пациенток. Однако сведения о ведении беременности и родов при эпилепсии немногочисленны. Поэтому актуальность этой проблемы не вызывает сомнений.

У небеременных женщин по проблеме эпилепсии проведены многочисленные исследования. В настоящее время имеются данные о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией, что дает основание отнести это заболевание в группу иммунозависимых заболеваний с прогредиентным 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 роли повышения 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 (Васильева О.А., Липатова Л.В., Громов С.А., 2006).

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 перинатальной медицине инфекция является одним из наиболее признанных механизмов церебральных повреждений плода. Многочисленными исследованиями убедительно доказано, что перинатальная инфекция вызывает повреждения белого вещества мозга и соответственно моторные нарушения. Повреждения мозга при наличии инфекции связано с цитокинами. Тема распространенности вирусных инфекций у женщин с эпилепсией представляет большой интерес, особенно с учетом женского репродуктивного потенциала.

В литературе имеются данные об успешном применении в лечении эпилепсии, иммунокорригирующих препаратов: иммуноглобулинов, тималина, Т-активина, тимогена, тимоптина, циклоферона, полиоксидония (Крапивкин А.И., 2008, Громов С.А., 2003, Antozzi C., 2011). Иммунотерапия активизирует функцию фагоцитов и гуморальную защиту, нормализуя 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), позволяет 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. Воздействие антигенов трофобласта и плода во время беременности вызывают разные типы иммунного ответа. Ключевой чертой женской иммунной системы во время беременности является способность к развитию иммунологической толерантности. Антигенное воздействие через слизистые оболочки может эффективно индуцировать иммунную супрессию (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012). В связи с этим определенный интерес представляют особенности иммунологической реактивности у беременных, страдающих эпилепсией, их связь с клиническим течением заболевания во время беременности. Важным также следует считать уточнение влияния инфекционного фактора на течение эпилепсии во время беременности, на связь основного заболевания с развитием гестационных осложнений, с состоянием детей при рождении и в период ранней неонатальной адаптации. Это позволит определить новые возможности терапии с применением иммунокорригирующих препаратов у беременных с эпилепсией.

Степень разработанности темы исслдования

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 работы

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 проводимой 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 интерферонкорригирующей 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 исследования

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 и 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 иммунокоррекции.

Теоретическая и практическая значимость

Оптимизирована тактика ведения беременных с эпилепсией, разработаны показания к проведению иммунокорригирующей 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 интерферонкорригирующий препарат интерферон α2b 1 свече (500000 МЕ) в прямую всех кишку 2 раза в день через 12 часов в течение день 10 дней, долее по 1 свече 2 раза в день 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 проводились 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 нервов (NGF). Измерения проводились в условных единицах, где норма [- 40 - 0], гипо [↓ - 40], гипер [↑ 0]

У новорожденных выявляли клинические особенности и нарушения процессов ранней неонатальной адаптации, а также проведен анализ цитокинового статуса, уровней антител к нейроспецифическим белкам.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эпилепсия и лечение противоэпилептическими препаратами не является противопоказанием к беременности и 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 нейросенсибилизации и ВУИ у новорожденных. Несмотря на прогностически неблагоприятную ситуацию, связанную с лабораторным подтверждением наличия выраженной полинейросенсибилизации у беременных в начале II триместра, более тяжелое течение основного заболевания, включение в комплекс проводимого лечения препарата интерферона альфа2b человека предотвратило развитие тяжелых форм ВУИ и перинатального поражения ЦНС.

Личный вклад автора в проведенное исследование

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

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет математической обработки материала как параметрическими (t-критерий Стьюдента), так и непараметрическими методами (U-критерии Манна-Уитни, Уилкинсона, Колмогорова-Смирнова, Фишера, хи-квадрат). Различия распределений считали достоверными при $p<0,05$.

Апробация диссертации

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

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты диссертации внедрены в практику и активно используются в акушерских и поликлиническом отделениях ГБУЗ МО МОНИИАГ, родовспомогательных и терапевтических учреждениях Московской области. По материалам диссертации издано пособие для врачей Московской области, предназначенное для акушеров-гинекологов, неврологов, терапевтов и неонатологов.

Публикации

Основные положения работы были представлены и обсуждены в рамках междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Достижения современной науки – медицине подмосковья» (Москва, 2015 г.), III национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы

современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2015 г.), XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2016 г.), Междисциплинарной научно-практической конференции «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2016 г.), XVII Всероссийского научно-образовательный форума Мать и Дитя (Москва, 2016 г.), Первого Восточно-Европейский саммита акушеров-гинекологов и перинатологов (Москва, 2017 г.), IV национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2017 г.), XVIII Всероссийского научно-образовательный форума Мать и Дитя – конференция молодых ученых (Москва, 2017 г.) XVIII Всероссийского научно-образовательный форума Мать и Дитя (Москва, 2017 г.), 13th World Congress of Perinatal Medicine – постерный доклад (Сербия, г. Белград. 2017 год)

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, материал 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.

ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ БЕРЕМЕННЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ НА АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ.

(Обзор литературы)

1.1. Эпидемиология эпилепсии.

Эпилепсия известна с древнейших времен. В древней Греции и Риме эпилепсию называли "священной болезнью" и ассоциировали с волшебством и магией, считалось, что боги насылали болезнь на человека, ведущего неправедную жизнь. Уже в 400 г. до н.э. Гиппократом был написан первый трактат, посвященный эпилепсии "О священной болезни". Величайший врач древности полагал, что приступы провоцируются солнцем, ветрами и холодом, изменяющими консистенцию мозга. В эпоху средневековья эпилепсии боялись, как неизлечимой болезни, передающейся через дыхание больного во время приступа. В то же время перед нею преклонялись, так как многие великие люди, святые и пророки, болели эпилепсией.

В современном понимании эпилепсия — это хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся постоянной предрасположенностью к генерации приступов и их нейробиологическим, когнитивным, психологическим и социальным последствиям [48]. Фебрильные, неонатальные или острые симптоматические приступы, а также единственный судорожный приступ не относятся к эпилепсии. Эпилепсия считается одним из наиболее распространенных психоневрологических заболеваний и регистрируется с частотой до 1% в популяции. Согласно всемирным данным заболеваемости, около 5 миллионов человек в мире страдают в настоящее время эпилепсией, 500 миллионов человек тем или иным образом участвуют в решении проблем своих больных родственников и коллег [137]. В России по данным Минздрава РФ эпилепсия встречается с частотой от 1,1 до 8,9 случаев на 1000 человек [27]. Распространенность эпилепсии в Московской области составляет 3,9 на 1000 населения.

Этиологические аспекты эпилепсии до настоящего времени остаются дискуссионными. Среди основных факторов выделяют генетические, пре- и перинатальные поражения нервной системы, черепно-мозговые травмы, сосудистые заболевания головного мозга, дегенеративные поражения центральной нервной системы, инфекции.

Современные стандарты ведения больных эпилепсией, разработанные Международной противоэпилептической лигой, предусматривают использование Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов (1989), а также Международной классификации припадков (ILAE, Киото, 1981) в качестве основы при постановке диагноза и выборе тактики лечения. Согласно классификации, все эпилептические припадки подразделяются по характеру на парциальные (фокальные или локально обусловленные) и генерализованные.

При парциальных эпилептических припадках начальные клинические и электроэнцефалографические проявления свидетельствуют о вовлечении в эпилептический процесс одной области одного полушария головного мозга. Среди парциальных эпилептических припадков выделяют простые, протекающие при сохранном сознании, и сложные парциальные припадки, характеризующиеся нарушением сознания. При генерализованных эпилептических припадках начальные клинические и ЭЭГ-характеристики свидетельствуют о вовлечении в эпилептический процесс обоих полушарий головного мозга. По этиологическому принципу эпилепсии подразделяются на идиопатические, симптоматические и криптогенные. Идиопатическая эпилепсия – это наследственная форма. Основной ее причиной является генетически обусловленная каналопатия с диффузной мембранной нестабильностью. Существуют формы как с моногенным, так и с полигенным типом наследования. Идиопатическая эпилепсия развивается в детском, подростковом или юношеском возрасте, характеризуется чаще генерализованными приступами, отсутствием органической неврологической симптоматики, интеллектуальных расстройств и изменений на МРТ. Термин

"криптогенная" означает болезнь с не выявленной, скрытой этиологией. Симптоматическую эпилепсию считают следствием органического поражения головного мозга [48].

1.2. Нейроиммунологические нарушения у больных эпилепсией и их иммунокоррекция.

В настоящее время доказанным фактом является единство функционирования нервной и иммунной систем – главных регуляторных систем организма [31]. Образуя сложные взаимосвязи, нейроиммунная система участвует в формировании иммунного ответа и в процессах регуляции нервной деятельности, что создает надежность взаимодействия с одной стороны, а с другой, при нарушении функции одной системы возникают условия для патологии другой. Изменения клеточного и гуморального иммунитета при эпилепсии отмечались многими исследователями. Нарушения иммунологической реактивности у больных эпилепсией связывают с генетической детерминированностью, воздействием экзогенных факторов инфекционной природы, влиянием фармакотерапии, зависимостью от фаз эпилептического процесса, в частности, с гипоксически-ишемическим повреждением мозга вследствие судорожных припадков [32]. Накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о нейроэндокринных, биохимических и иммунологических нарушениях у больных эпилепсией. Так, в последние десятилетия получены многочисленные экспериментальные и клинические данные о роли провоспалительных факторов в патогенезе этого заболевания, в основе которых (понимаемого как воспалительный процесс в ЦНС) лежит повреждение гематоэнцефалического барьера, что вызывает целый каскад иммунозависимых реакций, приводящих как к индукции эпилептического синдрома, так и к его прогрессированию [12, 58].

Накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией. Проводимые клинико-нейровизуализационные исследования и сопоставление полученных данных

у пациентов с пароксизмальными расстройствами сознания свидетельствуют о тесной взаимосвязи функциональных и структурных нарушений, запускающих эпилептогенез [59]. Существует мнение о возможной взаимосвязи органических изменений головного мозга и нарушением иммунного гомеостаза, дисбаланс которого причастен к интимным процессам эпилептогенеза. Долгие годы мозг рассматривался как «иммунологически привилегированный» орган. Однако в настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что в основе многих нервно-психических заболеваний, включая эпилепсию, гораздо большее значение, чем предполагалось ранее, имеют иммунопатологические механизмы [39].

Большое значение в каскаде этих реакций, по мнению Vezzani A. (2005), принадлежит цитокинам – эндогенным медиаторам межклеточных взаимодействий, являющихся природными проконвульсантами (интрелейкин-1 бета (IL-1β), интрелейкин-6 (IL-6)) и антиконвульсантами (рецепторный антагонист интерлейкина 1 (RaIL-1)).

Иммунный дисбаланс проявляется клиническими синдромами вторичной иммунной недостаточности и лабораторными синдромами иммунодефицита с преимущественной недостаточностью клеточного звена и фагоцитарной функции лейкоцитов с явлениями аутосенсибилизации к мозговым нейроантигенам [31]. Иммунологические нарушения являются фоном для развития ряда иммунопатологических синдромов, среди которых 81% приходится на инфекционный синдром, проявляющийся частыми ОРВИ, хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, рецидивирующей герпесвирусной и папилломавирусной инфекцией, хроническими заболеваниями мочевыводящих путей и пр [80].

Литературные данные свидетельствуют об успешном применении иммунокорригирующих препаратов (иммуноглобулинов, тималина, Т-активина, тимогена, тимоптина, циклоферона, полиоксидония) в лечении психоневрологических заболеваний, включая эпилепсию [31]. Иммунотерапия способствует улучшению или нормализации иммунного

статуса: достоверно повышает количество Т-лимфоцитов, восстанавливает соотношение их субпопуляций, активизирует функцию фагоцитов и гуморальную защиту, нормализуя содержание иммуноглобулинов сывороточного спектра, снижает уровень нейросенсибилизации, что свидетельствует о регрессе аутоиммунного процесса, представляющего немаловажную патобиологическую сущность эпилептогенеза.

Для иммунного статуса больных эпилепсией характерно снижение общего количества зрелых Т-лимфоцитов и дисбаланс между субпопуляциями Т-клеток, накопление нейроантигенов в кровеносном русле усиливает недостаточность как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. При олиго - и полисенсибилизации к нейроантигенам количество общих Т-лимфоцитов снижается в 1,4 раза в сравнении с группой нейроантиген-негативных или моносенсибилизированных к нейроантигенам пациентов. Все основные показатели гуморального иммунитета при олигосенсибилизации к нейроантигенам несколько выше, чем при полисенсибилизации, и их значения превышают аналогичные показатели общей группы больных эпилепсией [58, 59].

Почти у 100% больных эпилепсией выявляется сенсибилизация иммунокомпетентных клеток к широкому спектру нейроспецифических антигенов: белку S-100, основному белку миелина, глиальному фибриллярному кислому протеину, что в условиях фагоцитарной недостаточности является отражением деструктивного процесса в миелиновых волокнах, отвечающих за проведение нервного импульса, трофику нейронов и сбалансированный электролитный обмен. При этом моносенсибилизация выявлена у 43,8% больных, два нейроантигена обнаружены у 32,6%, три – у 15,3%, все четыре исследуемых нейроспецифических антигена у 5,1% обследуемых [31, 58, 59].

Своеобразие нейроантигенного «пейзажа» у больных эпилепсией с различными вариантами течения заключается в следующем: белок S-100 выявляется у 90% больных эпилепсией, основной белок миелина у 30% и

47,5%. У пациентов с лучшим контролем приступов отмечается менее выраженная аутосенсибилизация [59].

Изучению иммунного статуса больных эпилепсией и принципам иммунотерапии с нарушенной функцией иммунной системы посвящено множество работ, однако в литературе отсутствую данные об изучении этой проблемы у беременных.

1.3. Специфика эпилепсии у женщин.

Физиологические, психологические и гормональные различия между женщиной и мужчиной обусловливают дифференцированный подход к лечению эпилепсии в зависимости от пола пациента. Эпилепсия и женщина — это особенный аспект проблемы, поскольку в биологическом плане организм женщины устроен чрезвычайно сложно, а эпилептические приступы и длительный прием ПЭП могут приводить к нарушениям в репродуктивной сфере женщины [2, 9, 10]. Специфика эпилепсии у женщин обусловлена рядом структурно-функциональных особенностей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с суточным и месячным циклическими ритмами, сопровождающимися многообразными изменениями в организме женщины; присущими только ей физиологическими периодами жизни: беременность, роды, лактация [16, 17, 20].

В своей повседневной жизни пациенты с эпилепсией регулярно испытывают сложности, связанные с заболеванием, в основном, это проблемы семейной жизни, снижение социальных и персональных амбиций, повышение уровня тревожности и депрессии, низкое самомнение по сравнению со здоровыми людьми [26, 62]. Больные эпилепсией люди реже вступают в браки, имеют сложности в формировании круга общения, чаще являются безработными [64]. Спонтанность и непредсказуемость появления эпилептических приступов, отсутствие самоконтроля во время приступа, спутанность сознания в послеприступном периоде являются причиной негативного отношения общества к пациентам с эпилепсией [108]. Даже в развитых странах

дискриминация больных эпилепсией была законодательно установлена. Так, в 17 штатах США до последнего времени больным эпилепсией запрещалось вступать в брак, такая ситуация длилась вплоть до 1956 года, последний штат отменил закон в 1980 году. Во времена нацисткой Германии всем больным эпилепсией проводилась принудительная стерилизация. В Соединенном Королевстве (Великобритании) запрет на браки с участием больных эпилепсией действовал до 1970 года. В Индии и Китае такой запрет действует до сих пор. В РФ до 2008 года все формы эпилепсии являлись показаниями к искусственному прерыванию беременности, что значительно усугубляло стигматизацию женщин. Ситуацию изменил принятый 05.12.07 приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 736 «Перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». В приложении к приказу определены формы эпилепсии, при которых беременность противопоказана – это эпилепсия с тяжелым течением, эпилептическим статусом, при наличии частых приступов, резистентных к противоэпилептической терапии [75,76].

Еще до недавнего времени в диагностике и лечении эпилепсии фактору пола не придавалось особого значения [41, 42]. В то же время, как тяжесть течения заболевания, ответ на лечение, побочные эффекты терапии, качество жизни пациентов с эпилепсией во многих случаях зависят от пола пациента. Анализ проведенных исследований позволяет выявить области физического, психологического и социального функционирования больных эпилепсией в зависимости от гендерных особенностей, которые представляют собой своего рода мишени для последующих исследований, особенно с учетом того, что все указанные состояния могут негативно влиять на качество жизни пациентов [60].

По мнению Железновой Е.В. и Михайлова В.А к числу проблем, наиболее значимых для больных эпилепсией женщин, относятся:

- вопросы вероятности передачи заболевания по наследству;

- риск осложнений беременности;
- потенциальное неблагоприятное влияние противоэпилептических препаратов на плод;
- тяжелые генерализованные судорожные приступы, являющиеся причиной различных травм при падении;
- косметические дефекты и увеличение массы тела как следствие нейроэндокринных изменений, в том числе в результате приема антиконвульсантов;
- нарушение когнитивных функций;
- повышение риска развития депрессии и тревоги [40].

По данным российских исследователей от 25% до 40% больных эпилепсией составляют женщины детородного возраста. Отмечено многократное возрастание числа беременностей и родов у женщин, больных эпилепсией, что обусловлено внедрением новых антиэпилептических препаратов, повышением процента медикаментозной ремиссии, а также существенным снижением стигматизации больных. У 13% женщин заболевание манифестирует в период беременности [52].

По данным разных авторов, не вызывает сомнение влияние эпилепсии на гормональный статус, процессы полового созревания, показатели фертильности. Женщины с эпилепсией имеют более низкие коэффициенты рождаемости, частые ановуляторные циклы [171]. Менструальные нарушения (аменорея, менометроррагия, олигоменорея) наблюдаются у 1/3 женщин с эпилепсией по сравнению с 12 – 14 % случаев в популяции; ановуляторный цикл у 1/3 по сравнению с 8 – 10 %; синдром поликистозных яичников (СПКЯ) у 10 – 20 % женщин с эпилепсией, что обусловлено сложностью взаимодействия эпилептического очага, эпилептического приступа и применяемого ПЭП на продукцию релизинг-тропных и стероидных гормонов, и уровень транспортных белков – концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны [21, 40, 42, 49, 133].

По мнению Жидковой И.А. (2010), большинство женщин, страдающих

эпилепсией и принимающих ПЭП, не имеют грубых нарушений репродуктивных функций. По данным автора, у 27% пациенток с эпилепсией на фоне противоэпилептической терапии наблюдается дисфункция яичников по типу олигоменореи, а в ряде случаев – функциональная гиперпролактинемия (15-27%), гипоэстрогения (26%), незначительное повышение уровня тестостерона (21%) [61]. Практического значения для менструальной функции данные гормональные изменения не имеют и коррекции не требуют. Автор также приводит данные о том, что СПКЯ не является характерным для женщин с эпилепсией, принимающих ПЭП, а нарушения менструального цикла носят обратимый характер [5, 41, 42, 43].

Несмотря на широко представленные в российской и зарубежной литературе данные об особенностях эпилепсии у женщин, отсутствует преемственность от решения гинекологических проблем к решению проблем акушерских.

1.4. Основные направления прегравидарной подготовки у женщин с эпилепсией.

Врожденные пороки развития плода (ВПР) – одно из самых опасных осложнений беременности, которое выходит на первое место среди причин, приводящих к детской инвалидности и смертности. ВПР возникают под действием разнообразных внутренних (наследственность, гормональные нарушения, биологическая неполноценность половых клеток и др.) и внешних (ионизирующее облучение, вирусная инфекция, недостаток кислорода, воздействие некоторых химических веществ, амниотические перетяжки и т.д.) факторов. Со второй половины XX века отмечается значительное учащение диагностики ВПР, особенно в развитых странах. Причины 40-60 % ВПР неизвестны, к ним применяют термин «спорадические дефекты рождения». Для 20 – 25% ВПР более вероятна «многофакторная» причина — комплексное взаимодействие многих небольших генетических дефектов и факторов риска окружающей среды. Остальные 10-13% ВПР связаны с воздействием среды. Только 12-25% ВПР

имеют чисто генетические причины.

Профилактика ВПР – комплекс мер до наступления и во время беременности, направленный на устранение или, по крайней мере, существенное снижение риска формирования ВПР у плода. Формирование здоровья ребенка зависит как от наследственной информации, так и от факторов окружающей среды [8]. Причиной отклонений в процессе нормального внутриутробного развития могут быть как любые ксенобиотики, физические факторы, так и некоторые лекарственные средства, оказывающие в период беременности патогенный эффект на эмбрион и плод.

Прегравидарная подготовка у женщин с эпилепсией осуществляется в тесном сотрудничестве больной и ее родственников, невролога, акушера-гинеколога и генетика [19, 34] . Беременность у больных эпилепсией женщин должна планироваться. Основная цель, стоящая перед неврологом, заключается в достижении медикаментозной ремиссии заболевания. Оптимальная терапия эпилепсии до зачатия подразумевает использование монотерапии препаратом, обладающим наилучшим соотношением эффективность/тератогенез при данном эпилептическом синдроме. При возможности должны применяться минимальные дозировки ПЭП с целью предотвращения всех видов приступов, либо, если не удается элиминировать все припадки – попытаться исключить генерализованные приступы. Для исключения значительных колебаний концентрации препарата в крови рекомендуется более частый дробный прием, либо применение форм препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества, а также применение терапевтического лекарственного мониторинга.

Характер и тяжесть влияния эпилептических приступов на плод зависят от их типа [51]. Как правило, только генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) могут причинять непосредственный вред плоду. ГТКП вызывают лактатацидоз, передающийся плоду и способный вызвать у него брадикардию и преходящую асфиксию у плода [187, 188]. Пять и более

ГТКП, произошедших во время беременности, связаны со снижением вербального коэффициента интеллектуальности (IQ) у ребенка [97]. Неконтролируемые ГТКП считаются наиболее опасными для плода, чем применение ПЭП на протяжении всего периода гестации.

Рассматривая современные принципы лекарственной терапии, следует отметить, что лечению подлежат все беременные женщины с активной эпилепсией. ПЭП назначаются и корригируются неврологом-эпилептологом [11, 38].

Обобщая результаты мультицентровых исследований и данных европейского и британского регистров исходов беременности, можно с определенной долей уверенности говорить о том, что в настоящее время ни один из ПЭП не имеет преимуществ перед другими. Кроме того, выбор препарата до начала лечения, в первую очередь, осуществляется с учетом типа приступов и формы эпилепсии, а также индивидуальной переносимости ПЭП (фармакокинетический профиль), а так же его фармакокинетики [22, 23, 24].

Важным аспектом безопасной и эффективной фармакотерапии является проведение терапевтического лекарственного мониторинга концентрации ПЭП в плазме, как в преконцепционном периоде, так и во время вынашивания беременности, поскольку в эти периоды физиологические изменения в организме женщины оказывают существенное влияние на колебание уровня свободной и связанной с белками фракций принимаемых ПЭП [3, 7].

В 1960 году появились первые сообщения о связи между приемом ПЭП и врожденными аномалиями [156, 194]. Тератогенное действие ПЭП приводит к возникновению различных аномалий развития плода, причем характер ВПР определяется сроком беременности, химической структурой ПЭП, способностью их проникать через плацентарный барьер, дозой препарата, генетически обусловленной скорости его метаболизма в организме матери. Для каждого ПЭП существует определённая пороговая

доза тератогенного действия, обычно она на 1 – 3 порядка ниже летальной. Различия тератогенного действия у разных женщин, страдающих эпилепсией, связаны с особенностями всасывания, метаболизма, способности ПЭП распространяться в организме и проникать через плаценту.

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 [14, 185]. Чувствительность к тератогенному воздействию ПЭП зависит от стадии эмбрионального развития. Так у человека на стадии бластоцисты воздействие неблагоприятных (в том числе тератогенных) факторов приводит к гибели части бластомеров (клеток бластоцисты); при повреждении большого числа бластомеров зародыш гибнет, а при повреждении относительно небольшого количества бластомеров дальнейшее развитие не нарушается. Максимальная чувствительность к тератогенным факторам у эмбриона человека приходится на 18 – 60-е сутки развития, то есть период интенсивной клеточно-тканевой дифференциации и органогенеза. По окончании этого периода неблагоприятные воздействия обычно приводят не к ВПР, а к недоразвитию или функциональной незрелости органов плода.

Большинство ПЭП проникает через плаценту за счет диффузии или активного транспорта. Эффективность проникновения зависит от размера частиц (молекулярного веса), от растворимости в липидах, степени ионизации и связывания с белком, а также от толщины плацентарной мембраны и скорости кровотока в плаценте. Установлено, что при увеличении срока беременности прохождение лекарств через плаценту в кровоток плода становится более интенсивным. Специфическое эмбриотоксическое и тератогенное действие лекарственных средств на развитие плода происходит независимо от токсического действия в отношении материнского организма.

Управление по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения США (U. S. Food and Drug Administration, FDA) разработало

шкалу возможных рисков для плода из-за применения лекарств беременными женщинами. К группе А и В не относится ни один из антиконвульсантов, препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин, диазепам и фенобарбитал относятся к категории D, а к категории С – леветирацетам и ламотриджин.

Врожденные мальформации – это физический дефект, потенциально несовместимый с жизнью или приводящий к значительным функциональным расстройствам, требующий медицинского или хирургического вмешательства. К ним относят: анэнцефалию, микроцефалию, лицевые расщелины («волчья пасть», «заячья губа»), спинномозговые грыжи, spina bifida, урогенитальные аномалии, пороки сердца: незаращение овального отверстия, тетрада Фалло и другие [56, 152].

Применение вальпроатов и карбамазепина ассоциируется с развитием дефектов нервной трубки: аномалии центральной нервной системы, возникающей вследствие ошибочной закладки или аномального развития нервной трубки. Большинство исследователей определяют spina bifida (SB) как специфический дефект, связанный с приемом вальпроатов и карбамазепина [197]. Частота встречаемости SB при приеме вальпроатов во время беременности составляет 1 – 2%, а при приеме карбамазепина – 0,5% по сравнению с общей популяцией 0,05 – 0,3% [128].

Однако чаще встречаются микроаномалии – отклонения от нормальной морфологии (дизморфизмы), не представляющие угрозы для здоровья и не требующие какого-либо вмешательства. К ним относят краниофациальные: эпикант, гипертелоризм, вздернутый нос, низко посаженные ушные раковины, короткая шея; дистальные: гипоплазия дистальных фаланг. Они не являются строго специфичными для тех или иных АЭП и чаще возникают под влиянием «старых» антиэпилептических препаратов [44, 57].

С одной стороны, в настоящее время при использовании современных ПЭП и внедренной в повседневную клиническую практику государственной программы профилактики ВПР не выявлено четкой связи между частотой ВПР и приемом матерью ПЭП [93, 94, 95]. С другой стороны, показано, что

наиболее выраженным эмбриотоксическим действием обладают эпоксид-метаболиты ПЭП: свободные радикалы эпоксидов связываются с нуклеиновыми кислотами и протеинами. Негативно влияя на синтез дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот, они нарушают механизмы транскрипции и трансляции генетической информации, деления и миграции клеток плода. Низкий уровень эпоксид-гидролазы и ферментов, разрушающих свободные радикалы, так же является потенциально тератогенным фактором. Политерапия несколькими ПЭП ассоциирована с более высоким риском ВПР в сравнении с монотерапией [186, 189, 190].

Роль ишемии и реперфузии в повреждении тканей, например, в формировании ВПР нервной трубки активно обсуждается в последние годы [53]. Более высокий уровень ВПР продемонстрирован у женщин с эпилепсией без лечения и без контроля над эпилептическими приступами по сравнению со здоровыми женщинами. Комбинация гипоксии с тератогенным потенциалом ПЭП так же увеличивает риск ВПР [129, 192, 193].

Таблица №1. Частота врожденных пороков развития при приеме ротивоэпилептических препаратов

Противоэпилептический препарат	Частота врожденных пороков развития	
	по данным Европейского регистра (EURAP) [Tomson T. et al., 2011]	по данным Североамериканского регистра [Herndandez-Diaz S., et al., 2012]
Карбамазепин	3,4 - 8,7%	3,0%
Вальпроаты	5,6 - 24,2%	9,3%
Фенобарбитал	5,4 - 13,7%	5,5%
Топирамат		4,2%
Ламотриджин	2,0 - 4,5%	2,0%
Леветирацетам		2,4%
Фенитоин		2,9%
Окскарбазепин		2,2%
Габапентин		0,7%
Зонисамид		0
Клоназепам		3,1%

Снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови беременной на фоне приема ПЭП также является предиктором высокого риска ВПР у плода. В целом, дефицит фолатов может быть связан с наследственными нарушениями обмена фолиевой кислоты, алиментарными факторами (низкобелковая диета), нарушениями абсорбции и метаболизма фолиевой кислоты на фоне приема ПЭП или сопутствующими заболеваниями (хроническая почечная недостаточность, анемия, карциномы молочной железы, яичников и поджелудочной железы, гипотиреоз, псориаз и др.) [19].

Одна из первых публикаций о взаимосвязи между уровнем фолиевой кислоты в крови пациентов больных эпилепсией и приемом ПЭП датируется 1969 годом, когда O.N. Jensen и O.V. Olesen высказали гипотезу о том, что наличие нарушений обмена фолиевой кислоты до начала противоэпилептической терапии является причиной развития слабоумия, шизофреноподобного психоза и мегалобластной анемии у больных эпилепсией [36].

По данным проспективного моноцентрового исследования, проведенного в Швейцарии в 2011 году, с включением 2730 больных, получавших ПЭП, 170 больных эпилепсией, не получавших ПЭП, и 200 здоровых добровольцев, показало, что карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, примидон и вальпроаты приводили к наибольшему снижению уровня фолиевой кислоты в плазме крови. Фенобарбитал, прегабалин, примидон и топирамат приводили к наибольшему снижению цианокобаламина (витамина B12), а комбинированное снижение уровня фолиевой кислоты и цианокобаламина приводило к наиболее высокому уровню гомоцистеина в плазме крови [146].

Несмотря на большое число проведенных исследований биологический механизм, лежащий в основе связи между ПЭП и ВПР, до настоящего времени не известен. Некоторые ПЭП, включая карбамазепин, фенитоин и примидон, влияют на всасывание фолиевой кислоты [115]. Карбамазепин и

фенитоин индуцируют образование промежуточных эпоксидов, которые могут препятствовать синтезу ДНК и органогенезу. Тем не менее, не известно, зависит ли это от добавок фолиевой кислоты к пище во время планирования беременности и в течение первого триместра беременности [107].

Рандомизированные и нерандомизированные исследования роли и уровня фолиевой кислоты у женщин в общей популяции, опубликованные в 1990-х годах, проводились с использованием пероральных доз 4 мг/сут, 0,8 мг/сут, или 0,4 мг/сут [143, 155, 196]. В Великобритании женщинам с эпилепсией рекомендуется принимать дозу фолиевой кислоты 5 мг/сут на фоне приема ПЭП. В Канаде, США, Норвегии и Дании рекомендуется прием фолиевой кислоты до зачатия в дозе 4 – 5 мг/сут на фоне приема традиционных ПЭП и не менее 0,4 мг/сут на ранних сроках беременности вне зависимости от приема ПЭП [107, 196]. K.O. Nakken и соавт. (2006) на примере норвежской части исследования EURAP показали, что среди 263 беременных женщин около половины (48%) использовали дозу фолиевой кислоты 4 мг/сут на ранних сроках беременности, в том числе во время приема ПЭП [155].

В Российской Федерации пациенткам группы высокого риска рекомендован прием фолиевой кислоты в суточной дозе 4 – 5 мг/сут., однако рекомендуемое количество фолиевой кислоты для женщин с эпилепсией до настоящего времени находится на стадии бурной дискуссии [8, 30, 76].

1.5. Взаимовлияние течения беременности и эпилепсии.

В изучении вопросов влияния беременности на течение эпилепсии вовлечено достаточное количество исследователей, однако полученные данные противоречивы. Единогласным является мнение о первостепенном значении для женщин с эпилепсией хорошего контроля над эпилептическими приступами. С женщинами необходимо проводить планомерную работу на этапе прегравидарной подготовки, чтобы избежать самостоятельного снижения или отмены приема антиконвульсантов из-за боязни тератогенного

влияния на плод. Внезапное прекращение приема ПЭП может быть связано с риском материнской смертности.

Согласно рекомендациям по лечению женщин детородного возраста с эпилепсией, основная стратегия заключается в том, что во время беременности лечение осуществляется мототерапией минимально эффективными дозами антиэпилептического препарата, на котором достигнута ремиссия или контроль над ГСП [17, 47, 48, 52].

Исследованиями ряда авторов показано, что частота эпилептических приступов остается неизменной в течение беременности в большинстве наблюдений – у 63,6-70,5% женщин. В среднем у 66% пациенток приступов во время беременности не бывает. Учащение или уменьшение частоты эпилептических приступов наблюдается в одинаковых пропорциях в зависимости от срока беременности. Отмечено увеличение частоты приступов в течение второго триместра в 32% , в третьем - в 39% наблюдений [29, 182].

По данным европейского регистра, ГТКП регистрировались в 15,2% беременностей. При фокальных эпилепсиях не отмечают приступов 59,5% женщин. Ухудшение контроля над эпилептическими приступами в течение первого и второго триместров регистрируется у 15,8% беременных. Ухудшение контроля над приступами во II и III триместрах по сравнению с первым триместром более распространено на фоне терапии ламотриджином(19,9%), чем у тех, кто принимал карбамазепин (14,6%), фенобарбитал (11,7%) или вальпроаты (13,2%) [57, 106, 120].

Если эпилептических приступов не было в течение года до наступления беременности, то риск их возникновения во время беременности снижается на 50-70% [190]. Высока вероятность развития приступов в том случае, если они регистрировались во время предыдущей беременности. Риск развития приступов увеличивается во время родов или физической нагрузки. Эпилептические приступы более вероятны в I триместре беременности при увеличении лекарственной нагрузки (35%), чем без увеличения нагрузки

ПЭП (15,3%).

Увеличение уровня эстрогенов в I триместре беременности и перед родами может снижать уровень судорожного порога, поскольку возросшее содержание эстрогенов усиливает синтез печенью ряда веществ, повышающих активность цитохрома Р450 печени [45]. Это изменяет метаболизм лекарственных препаратов и приводит к снижению концентрации ПЭП в плазме. Прогестерон снижает перистальтику кишечника, препятствуя секреции слизистого секрета, снижение pH желудочного сока, и может повлиять на всасывание ПЭП. Физиологические изменения во время беременности также связаны с увеличением объема циркулирующей плазмы крови, повышением массы тела женщины, увеличением сердечного выброса, снижением моторики желудочно-кишечного тракта, изменением почечного кровотока и клубочковой фильтрации, изменением печеночного метаболизма, уменьшением уровня сывороточного альбумина, изменением связывания ПЭП с белками плазмы [166, 167, 168].

Низкая комплаентность беременной женщины к сотрудничеству с неврологом-эпилептологом и к соблюдению дозирования ранее подобранного ПЭП, изменение циркадного ритма и продолжительности ночного сна, тошнота, рвота и снижение уровня свободного (несвязанного) ПЭП являются основными факторами риска ухудшения контроля над эпилептическими приступами [84]. Изменение частоты эпилептических приступов во время беременности может также провоцироваться повышением ОЦК, гипервентиляцией, эмоциональными и психологическими проблемами, а также снижением концентрации ПЭП в сыворотке крови в результате рвоты, нарушения регулярности приема ПЭП, фармакокинетическими изменениями во время беременности, физиологическими изменениями, нарушениями цикла сон-бодрствование. Также следует учитывать, что ОЦК увеличивается на 30-50% за счет одновременного увеличения объема плазмы и числа эритроцитов. Это

приводит к увеличению сердечного выброса и, как результат, к уменьшению концентрации ПЭП в сыворотке крови за счет увеличения их объема распределения, скорости клубочковой фильтрации и почечного клиренса [82]. Изменяется также белковосвязывающая способность ПЭП. Это вызывает необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга на фоне фармакотерапии [3, 7, 87, 111].

В среднем, доза ПЭП увеличивается во время беременности в 26,0% наблюдений, добавление второго ПЭП при начальной монотерапии наблюдается в 2,6% всех беременностей [81]. Среднее увеличение суточной дозы ПЭП в период от I до III триместра беременности составило 5% для карбамазепина, 26% – ламотриджина, 11% – фенобарбитала, 6% – вальпроатов. Так, во время беременности на фоне монотерапии ламотриджином 35% женщин имели более высокую дозу препарата в III триместре гестации против первого, а на фоне приема фенобарбитал – 27,4%. Добавление второго ПЭП было более распространено при ведении беременностей на фоне терапии ламотриджином (4,6%) [1]. Чаще добавляются вальпроаты, клобазам, леветирацетам и клоназепам.

Эпилептический статус во время беременности отмечается в 0,6% наблюдений до 1 – 1,5% [106, 190]. По данным Европейского регистра EURAP за 2013 год в 48% случаев эпилептического статуса зарегистрирован статус ГТКП. Случаи материнской смертности при развитии эпилептических статусов отсутствовали. В большинстве европейских стран эпилептический статус во время беременности не является показанием к прерыванию беременности [182].

Таким образом, при анализе литературных данных, очевидны противоречивые сведения о влиянии беременности на течение эпилепсии, что возможно обусловлено отсутствием единой концепции и преемственности между неврологами и акушерами-гинекологами.

Анализ литературных данных свидетельствует, что частота гестационных осложнений у беременных с эпилепсией практически не

отличаются от популяционных. Но частота проводимых по медицинским показания абортов у больных эпилепсий превышают среднестатистические показатели. Вместе с тем, у беременных с эпилепсией повышен риск кесарева сечения и эклампсии.

S.Thomas и соавт. (2009), изучавшие течение беременности и родов у 643 женщин с эпилепсией по сравнению с таковыми в контрольной группе (18 272 беременных), сделали вывод об отсутствии серьезного риска при беременности и родах у женщин с эпилепсией [183].

В противоположность этому I. Borthen и соавт. (2011) приводят данные ретроспективного анализа по исходам беременности у 205 женщин с эпилепсией по сравнению с аналогичной группой здоровых беременных, свидетельствующие о высокой частоте акушерских осложнений в основной группе [109].

Несмотря широко представленные российские и зарубежные данные о гестационных осложнениях у беременных с эпилепсией, многие проблемы остаются открытыми и нерешенными. Таким образом, следует считать обоснованным дальнейшее исследование в этой области.

1.6. Течение родов и послеродового периода у беременных с эпилепсией.

Имеются единичные литературные данные об особенностях течения родов у беременных с эпилепсией. Некоторые авторы приводят данные об учащении в 5% случаев эпилептических приступов во время и после родов, что обусловлено гипервентиляцией, депривацией сна, болью и эмоциональным стрессом [186]. В то же время имеются данные о взаимосвязи течения родов и проводимой противоэпилептической терапией: на фоне приема карбамазепина и ламотриджина эпилептические приступы во время родов зарегистрированы лишь в 2,6% беременностей, на фоне приема фенобарбитала в 1,9% и в 1,4% наблюдений на фоне приема вальпроатов [106, 173].

Эпилепсия не является противопоказанием для родов через

естественные родовые пути [13, 15, 18, 23]. Однако немногочисленные публикации об исходах беременностей у женщин с эпилепсией выявили достоверное увеличение частоты кесарева сечения в 2 раза по сравнению с общепопуляционными показателями [162]. В настоящее время в мире наблюдается значительное увеличение частоты оперативного родоразрешения: путем кесарева сечения родоразрешается каждая четвертая беременная. В связи с этим центры по родовспоможению, занимающиеся ведением родов при эпилепсии расширяют показания к родам через естественные родовые пути.

По данным Архипова В.В. (2008), в 18/26 случаях беременные были родоразрешены абдоминальным путем по рекомендации невролога в связи с наличием выраженных изменений на ЭЭГ [4]. По данным Повереновой И.Е. (2011), роды через естественные родовые пути произошли в 34,4% наблюдений, в остальных наблюдениях проводилось плановое кесарево сечение [74]. Показаниями к кесареву сечению была акушерская патология (17 наблюдений), экстрагенитальные заболевания (5 пациенток), неблагоприятное течение эпилепсии (7 больных). Ни в одном из наблюдений самопроизвольных родов эпилептических приступов у пациенток в родах не возникло. При подготовке пациенток к родам через естественные родовые пути была выработана тактика однократного увеличения дозы принимаемых ПЭП в 1,5 – 2 раза к моменту развития регулярной родовой деятельности. Все беременности завершились рождением живого плода. Масса детей при рождении составила 3,2 ± 0,7 кг, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте – 7,3 и 7,8 баллов [55, 72,73,74].

По данным Перинатального Центра ГАУЗ РКБ МЗ Республики Татарстан, частота абдоминального родоразрешения у беременных с эпилепсией за 2011 составила 21% от всех экстрагенитальных заболеваний, явившихся основным показанием для кесарева сечения [83]. Статистически значимых различий по массе тела, росту, окружности

головки и груди у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией и детей, рожденных от соматически здоровых матерей, не было выявлено. Дмитриенко Д.В. и соавт (2014г) рекомендуют при выборе способа родоразрешения учитывать следующие принципы:

• плановая дородовая госпитализация беременной, страдающей эпилепсией, в акушерский стационар за 1 – 2 недели до предполагаемого срока родов;

• при отсутствии эпилептических приступов и акушерских противопоказаний возможно родоразрешение через естественные родовые пути;

• при сохранении эпилептических приступов (неполной клинико-электроэнцефалографической ремиссии эпилепсии) или при срыве спонтанной или фармакоиндуцированной ремиссии эпилепсии во время вынашивания настоящей беременности родоразрешение осуществляется путем операции кесарева сечения [35].

Методы обезболивания женщин с эпилепсией не отличаются от общепринятых, предпочтение отдается региональным методам анестезии [45]. Взаимодействие между анестетиками и ПЭП зависит от типа антиконвульсанта. Ферментиндуцирующие антиконвульсанты увеличивают распад опиоидов, миорелаксантов и ингаляционных анестетиков, что в свою очередь влияет на дозу лекарственных средств и продукцию токсических метаболитов. В условиях гипокапнии некоторые анестетики обладают эпилептогенным потенциалом, например петидины и их метаболиты с длительным периодом полураспада вызывают возбуждение ЦНС. Пропофол участвует в эпилептогенезе с миоклонической активностью и опистотонусом, но в то же время он эффективно купирует судорожные приступы, укорачивая время приступа по сравнению с метогескиталом.

Низкая концентрация амидных местных анестетиков обладает противосудорожным эффектом, а высокая в свою очередь вызывает судорожные приступы. Увеличивается активность неполяризующих

миорелаксантов при приеме ПЭП.

Необходимо тесное сотрудничество между анестезиологом, неврологом и акушером-гинекологом [23]. Обеспечение эффективной анестезии способствует уменьшению беспокойства и гипервентиляции. Низкие дозы используемых анестетиков при эпидуральной аналгезии для обезболивания родов и при операции кесарева сечения позволяют избежать высокой плазменной концентрации местного анестетика. Выбор общей или регионарной анестезии при плановом оперативном вмешательстве определяется сочетанием материнских, плодовых и акушерских факторов. Постприступная и медикаментозно индуцированная сонливость, эпилептический статус является показанием для общей анестезии с ИВЛ [86].

В послеродовом периоде, как и во время беременности, важно обеспечение безопасности матери и ребенка при развитии эпилептических приступов [6]. Неизбежная депривация сна, обусловленная уходом за ребенком и ночными кормлениями, возможные пропуски приема ПЭП из-за усталости или низкой комплаентности матери к режиму дозирования ПЭП, могут увеличить риск срыва ремиссии или учащения эпилептических приступов. Кроме того, физические и эмоциональные проблемы в послеродовом периоде делают женщин, страдающих эпилепсией, особенно уязвимыми [121]. В исследовании J. Bagshaw и соавт. (2008), проведенном в Великобритании, показано, что женщины более обеспокоены рисками по уходу за своим ребенком, вопросами о возможности грудного вскармливания, в то время как вопросы противоэпилептической терапии их интересуют меньше [102].

Уровень ПЭП следует тщательно мониторировать в течение нескольких недель после родов [113, 175]. В течение этого периода концентрация ПЭП может постепенно увеличиваться. Послеродовое увеличение уровня энзим-индуцирующих ПЭП в плазме крови начинается примерно через 10 – 14 дней после родоразрешения [125]. Препараты, которые выводятся из организма почками, такие как леветирацетам, а также окскарбазепин и ламотриджин,

демонстрируют повышение концентрации в крови в раннем послеродовом периоде [135]. Таким образом, некоторые женщины требуют коррекции дозы ПЭП сразу после родоразрешения. В послеродовом периоде уровень большинства ПЭП в крови матери постепенно увеличивается и достигает исходного значения на 10 неделе после родоразрешения [184]. В ряде случаев, это может привести к достижению повышенной или токсичной концентрации ПЭП в сыворотке крови, поэтому концентрация ПЭП должна тщательно контролироваться в динамике с помощью терапевтического лекарственного мониторинга. При необходимости неврологом-эпилептологом проводится коррекция (снижение) дозы ПЭП.

Несмотря на высокую популярность грудного вскармливания, число женщин, прекращающих лактацию в связи с приемом ПЭП, остается высоким, однако в большинстве наблюдений прекращение грудного вскармливания неоправданно [99].

Все антиконвульсанты в той или иной степени проникают через плаценту и в грудное молоко. При резком снижении дозы некоторых ПЭП (фенобарбитал, примидон и бензодизепин) в случае прекращения грудного вскармливания существует риск развития неонатального абстинентного синдрома, однако данное осложнение не характерно при приеме ПЭП II и III поколения [55, 66, 126].

Уровень лекарственного препарата, проникающего в грудное молоко, составляет не более 1% от материнской дозы и у здоровых детей не вызывает неблагоприятных последствий [104, 110]. Грудное вскармливание рекомендуется прекратить только при появлении у ребенка признаков интоксикации (вялость, гипотония и плохое сосание) [23].

По профилю безопасности при грудном вскармливании ПЭП могут быть сгруппированы на 3 основных класса.

Низкий риск: ПЭП, безопасные для использования во время лактации (вальпроаты, карбамазепин и фенитоин совместимы с грудным вскармливанием). Фенобарбитал, бензобарбитал и примидон также

совместимы, хотя особое внимание стоит обратить на терапевтический лекарственный мониторинг уровня этих ПЭП в плазме крови матерей, возможно - и на измерение уровня ПЭП в плазме крови детей [150].

Средний риск: ПЭП с менее документированным профилем безопасности препарата в период лактации (умеренно безопасные). Габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, прегабалин, вигабатрин могут быть использованы в период лактации в низких терапевтических дозах. Состояние ребенка требует тщательного контроля и, при необходимости, исследования уровня ПЭП в сыворотке крови ребенка [96]. При приеме ламотриджина матерью желательно исследовать уровень тромбоцитов в крови у детей. Тиагабин и топирамат могут считаться совместимыми с грудным вскармливанием, несмотря на скудные данные, однако вопрос об их умеренной безопасности нуждается в уточнении.

Высокий риск: ПЭП, противопоказанные в период лактации. Этосуксимид следует использовать только в случаях отсутствия альтернативы и после информированного согласия матери. Использования зонисамида и непрерывного приема диазепама или клоназепам следует избегать [90]. Резюмируя, можно отметить, что большинство лекарств, применяемых для лечения эпилепсии, экскретируются в грудное молоко в небольших количествах.

Таким образом, в настоящее время удалось изменить распространенное мнение о необходимости множества запретов в отношении женщин с эпилепсией: беременность, роды через естественные родовые пути, лактация. Проведение качественных научных исследований по данной проблеме и распространение полученных данных нивелируют данные стереотипы. Однако течение эпилепсии у женщин имеет определенные особенности. При этом часто отсутствует преемственность при переходе от решения проблем гинекологических к проблемам акушерским. Нередко имеются «белые» пятна на этапе прегравидарной подготовки, многие вопросы ее проведения не

решены и широко обсуждаются. Большой пласт проблем связан с изучением взаимовлияния течения беременности и эпилепсии. Очевидна противоречивость представленных в литературе сведений, что обусловлено отсутствием единой концепции и преемственности между неврологами и акушерами. Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути, но это признается далеко не всеми акушерами и неврологами, что требует уточнения. Особого внимания заслуживает вопрос проведения противоэпилептической терапии, поскольку большинство лекарств, применяемых для лечения эпилепсии, обладает тератогенным эффектом. Также антиконвульсанты экскретируются в грудное молоко, что создает очередные медицинские и психологические сложности в период лактации. Достижения современной науки позволило установить, что большое значение при эпилепсии имеет нарушение функционирования иммунной системы. Это позволяет применить иммунотерапию у данного контингента пациентов. Однако сведения о проведении иммунокорригирующих мероприятий у беременных с эпилепсией отсутствуют. Без ответа эти вопросы оставаться не должны, что является предпосылкой для новых исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на базе акушерских отделений «ГБУЗ МО Московского областного НИИ акушерства и гинекологии» (руководители – д.м.н. Шугинин И.О. и д.м.н. Новикова С.В.), неонатологии (руководитель – к.м.н. Аксенов А.Н.), отделения анестезиологии и интенсивной терапии (руководитель – к.м.н. Упрямова Е.Ю.), поликлиническое отделение (руководитель д.м.н. профессор В.Е. Балан.) 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. Баринова И.В.), лабораторные исследования осуществлялись в клинико-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 .

2.1. Принцип деления пациенток на группы.

Под нашим наблюдением находилось 101 беременная с криптогенной эпилепсией из районов Московской области, направленные в поликлиническое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ за период с 2014 по 2016 годы. В исследование включались беременные с криптогенной эпилепсией. Критерием исключения являлась симптоматическая эпилепсия.

При сборе анамнеза особое внимание было уделено течению основного заболевания, характеру противоэпилептической 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 скринговое обследование беременных на наличие иммунологических маркеров нарушения мозгового кровообращения – антитела к нейроспецифическим

белкам: белок S-100, глиальный фибриллярный кислый протеин, основной белок миелина, фактор роста нервов.

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 интерферонкорригирующий препарат интерферонα2b 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).

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.

2.2. Клиническая характеристика обследованных беременных.

Возраст беременных в исследуемых группах составил от 23 до 30 лет (таблица № 2). Следует отменить, что достоверных различий по возрасту в исследуемых группах не выявлено, средний возраст во всех группах составил 27,7 ± 4,58 лет.

Таблица № 2. Распределение обследованных беременных в группах по возрасту.

Группа (общее число беременных)	Возраст, годы					
	До 22 лет		23 – 30		Старше 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа (N = 59)	12	20,4	31	52,5	16	27,1
II группа (N = 42)	4	9,5	29	69,1	9	21,4
III группа (N = 28)	3	10,7	19	67,9	6	21,4

Структура экстрагенитальных заболеваний, за исключением неврологической патологии, представлена на рисунке 1.

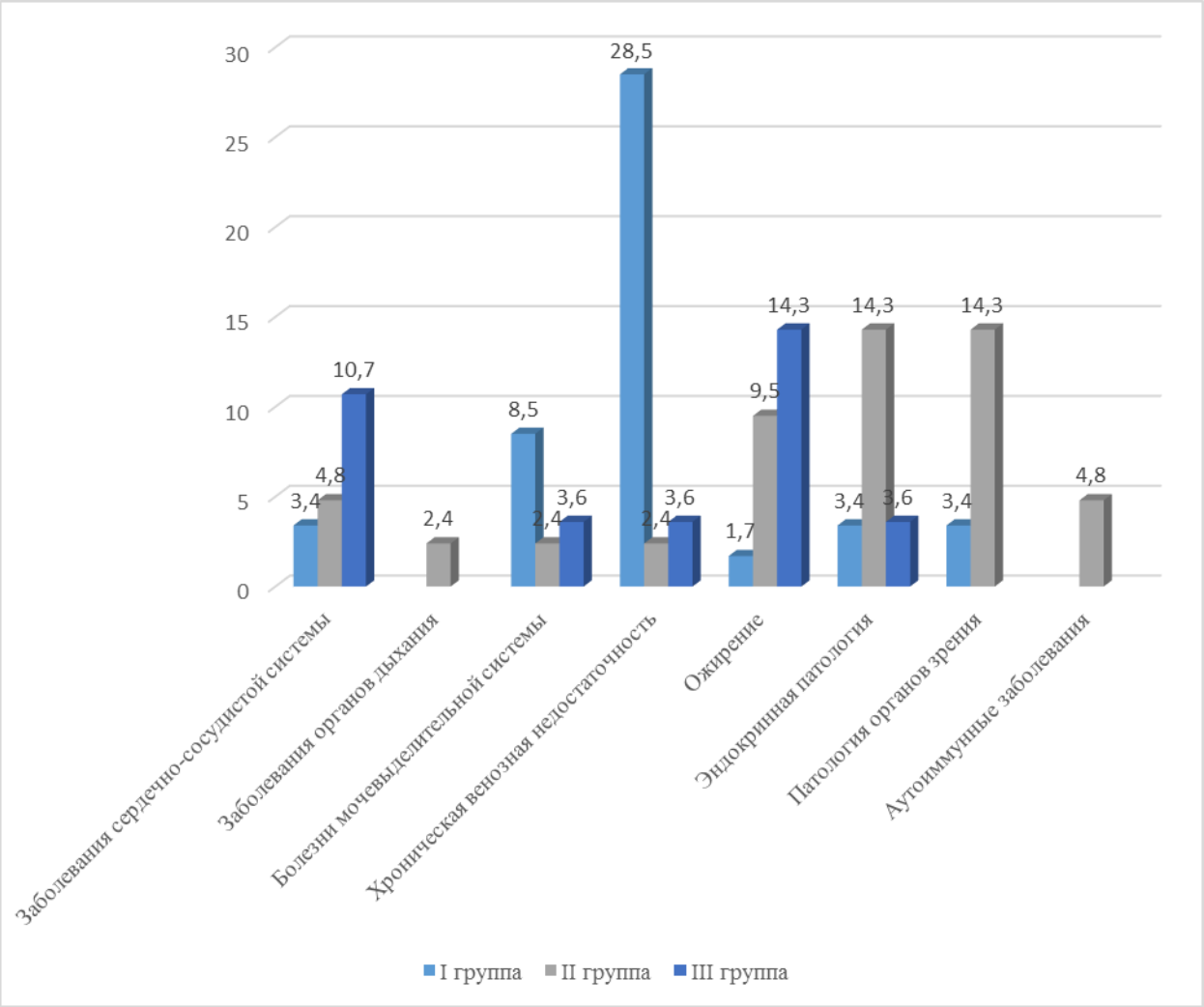


Рисунок 1. Структура экстрагенитальных заболеваний.

Наиболее частым экстрагенитальным заболеванием у пациенток I группы является хроническая венозная недостаточность. 8,5 % беременных страдали хроническим пиелонефритом, однако тяжелого течения этого заболевания, приводящего к нарушению функции почек не было. У 28,5% наблюдаемых пациенток выявлена хроническая венозная недостаточность, однако по данным литературы связи между эпилепсией и венозной патологией не отмечено.

Во II группе у 24 % беременных имелась эндокринная патология, в структуре эндокринопатий на первом месте находятся заболевания

щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузное или очаговое поражение щитовидной железы с эутиреозом или нарушением функции) и нарушение жирового обмена. У двоих (4,8%) беременных имелись аутоиммунные заболевания – системная красная волчанка и ревматоидный артрит.

Заболевания сердечно – сосудистой системы (синдром вегетативной дистонии, пролапс митрального клапана I степени) и патология органов зрения в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой.

Гинекологические заболевания выявлены у 54 (41,9%) беременных (рисунок 2). Обращает внимание высокая частота патологии шейки матки и СПКЯ.

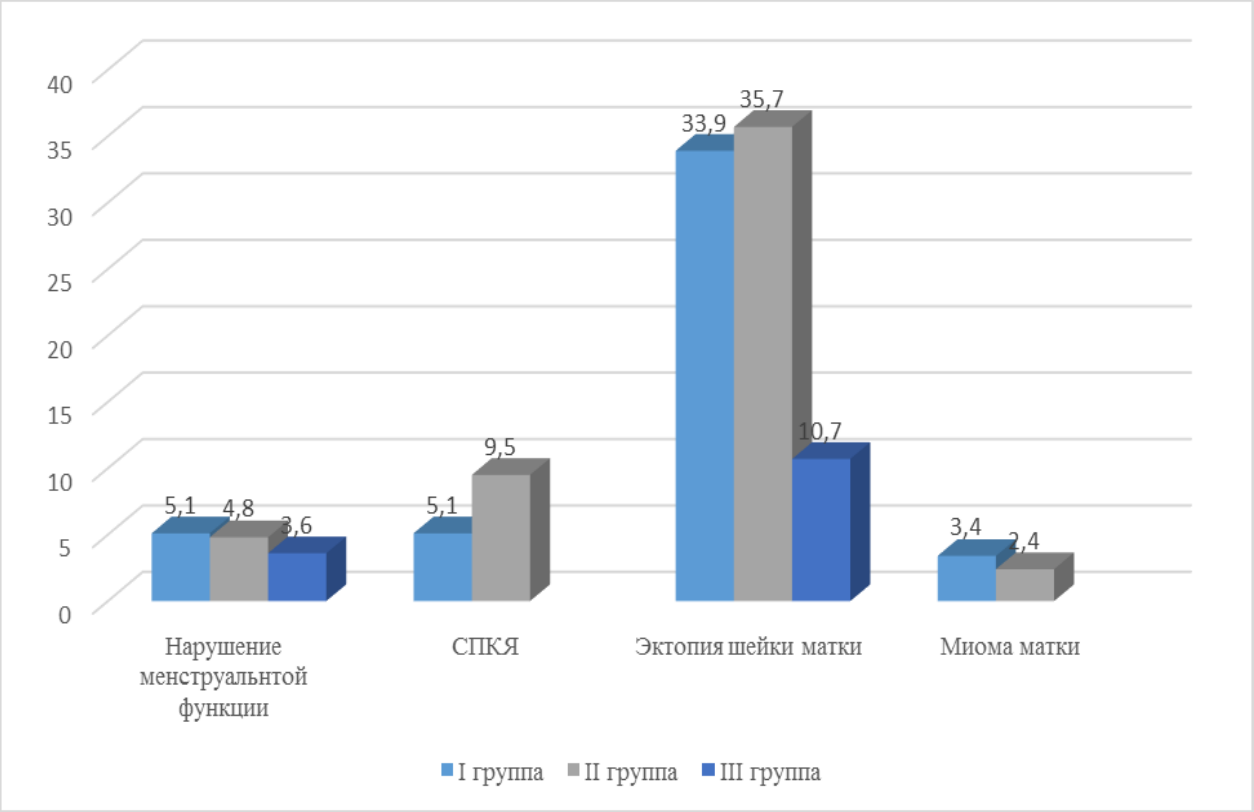


Рисунок 2. Структура гинекологических заболеваний.

В таблице № 3 представлен акушерский анамнез пациенток в исследуемых группах.

Таблица № 3. Количество беременностей у пациенток исследуемых групп.

Группа (общее число беременных)	Беременность по счету							
	I		II		III		IV и более	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа (N = 59)	27	45,7	18	30,5	10	20	5	10
II группа (N = 42)	16	38,1	15	35,7	6	19,4	-	-
III группа (N = 28)	15	53,6	7	25	3	10,7	3	10,7

В основных группах превалировали первобеременные женщины, которые составили в I группе 45,7 % и 38,1% во II группе. Акушерский анамнез у исследуемых пациенток был отягощен ранними потерями и искусственными абортами. Обращает на себя внимание высокая частота самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей во всех группах исследования, превышающие среднестатистические показатели в популяции (2 – 5% по данным Сидельниковой В.М.). У четырех пациенток предыдущие беременности закончились путем операции кесарева сечения, причем в двух наблюдениях основным показанием к плановому оперативному родоразрешению явилось наличие неврологического заболевания, а в одном наблюдении во время предыдущей беременности при сроке гестации 26 недель развился эпилептический статус, кома 3, отёк головного мозга и, учитывая тяжесть состояния, было произведено малое кесарево сечение (таблица № 4)

Таблица № 4. Исходы предыдущих беременностей.

Группа (общее число беременных)	Прерывание беременности						Роды					
	Искусственный аборт		Самопроизвольный выкидыш		Неразвивающаяся беременность		Самопроизвольные роды				Кесарево сечение	
							1		2 и более			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа (N = 59, всего беременностей 51)	19	37,2	6	11,8	7	13,8	15	29,4	3	5,9	1	1,9
II группа (N = 42, всего беременностей 35)	6	17,2	7	20	6	17,2	10	38,6	3	8,5	3	8,5
III группа (N = 28, всего беременностей 25)	10	35,7	-		5	17,9	8	28,6	2	7,2	-	

2.3. Клинико – лабораторное методы исследования.

При обследовании женщин использовались следующие методы:

1. Общеклинические методы
2. Ультразвуковые методы диагностики антенатального состояния плода
3. Лабораторные методы исследования:

- Клинический анализ крови
- Расширенный биохимический анализ крови
- Гормональный спектр фетоплацентарного комплекса (прогестерон, альфа-фетопротеин (АФП), эстриол, плацентарный лактоген)
- Оценка состояния системы гемостаза (АЧТВ, протромбиновый индекс (ПИ), фибриноген)
- ПЦР диагностика урогенитальных соскобов.
- 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 нервов (NGF). Измерения проводились в условных единицах, где норма [-40 - 0], гипо [↓ -40], гипер [↑ 0]

5. Бактериологические методы исследования.
6. Морфологическое исследование последов.
7.Статистические методы обработки материала.

Определение уровня антител к нейроспецифическим белкам в плазме крови. Нейроспецифические белки (НСБ)- биологически активные молекулы, специфичные для нервной ткани и выполняющие функцию,

характерную для нервной системы. Основным показанием к применению данного метода исследования явился мониторинг эффективности проводимого лечения, течения основного заболевания, а также прогноз развития гестационных осложнений. Исследование проводилось на базе отделения клинической и экспериментальной иммунологии ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана (руководитель член-корреспондент РАН, проф. С.Г. Морозов). Содержание антител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови определяли с помощью набора ИФА-НЕЙРО-АТ; ООО «Биофарм –тест».

Наиболее перспективным в диагностике на ранних стадиях патологических процессов, развивающихся в нервной ткани, оказалось направление, базирующееся на разработке методов определения в сыворотке крови различных нейроспецифических белков (НСБ) и аутоантител (ААТ) к ним. Данный метод основан на том, что любой патологический процесс в мозге приводит не только к гибели нервных клеток, но и к локализованному или генерализованному нарушению структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При этом содержащиеся внутри клеток нейроспецифические белки проникают через ГЭБ в венозную кровь, что делает возможным определение их в сыворотке при использовании высокочувствительных нейрохимических и нейроиммунологических методов.

Группа белков S-100 – наиболее универсальные из известных макромолекул, которые участвуют в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации, принимают участие в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты. Клинический интерес к белку S100 связан с применением его как маркёра повреждения мозга при травматическом поражении мозга, болезни Альцгеймера, инсульте и иных неврологических

расстройств, перинатальных гипоксически поражений ЦНС у детей, воспалительных заболеваний.

Глиофибриллярный кислый протеин (GFAP) – компонент астроцитарных глиоцитов. Его выявляют при опухолях центральной нервной системы (ЦНС) астроцитарного происхождения, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, ишемических и травматических поражениях ЦНС, а также при других нервно-психических заболеваниях у взрослых и детей старшего возраста. Определение GFAP в сыворотке крови используют для оценки тяжести повреждения клеточного пула, так как астроцитарные глиоциты являются ключевыми компонентами ГЭБ.

Основной белок миелина (ОБМ, MBP) – доминирующий структурный компонент мембраны миелинобразующих клеток. Он справедливо рассматривается сегодня, в качестве одного из наиболее информативных маркеров патологических состояний, сопровождающихся нарушением целостности миелиновой оболочки.Иммунохимический анализ ОБМ широко применяется в клинике демиелинизирующих заболеваний с целью оценки остроты процесса и вероятности возникновения рецидивов. Комплексная оценка уровня ОБМ и анти-ОБМ-антител в биологических жидкостях человека открывает возможность детального анализа процессов, сопровождающихся нарушением миелинизации. Прогностическая значимость ОБМ и анти-ОБМ-антител в качестве маркеров, отражающих состояние белого вещества головного мозга, отмечается при травматическом повреждении головного мозга, воспалительных и опухолевых процессах в нервной ткани, преимущественно затрагивающих ее глиальный компонент.

Фактор роста нервов (NGF) — небольшой секретируемый белок, поддерживающий жизнеспособность нейронов, стимулирующий их развитие и активность. Главной функцией NGF является реализация регенераторных процессов восстановления и активации компенсаторных возможностей нейроглиального окружения. Фактор роста нервов представляет наибольший интерес среди нейротрофинов в качестве маркера для оценки

неврологического дефицита, он широко экспрессируется в различных тканях, может оказывать нейротрофический эффект на поврежденные нейроны и содействовать нейрогенезу. Кроме того, очень важно, что глиальные клетки стимулируют нейротрофиновые рецепторы, и определенный уровень NGF в крови является показателем нормальной функцией глии.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Выделение ДНК проводили с помощью двух сертифицированных коммерческих наборов фирм ООО НФЦ «Гентех» (пробоподготовка универсальная и реамикс) и ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора («ДНК-сорб-А-М» б «ДНК-сорб-В», «ДНК-сорб-С»).

В работе были использованы набор реагентов для выявления нуклеотидных последовательностей методом ПЦР «ГерпАм» научно-производственной фирмы ООО НПФ «Гентех» (Москва), а также ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора «АмлиСенс HSV 1, 2 типов» согласно инструкции фирмы производителя. Амплификация проводилась с использованием термоциклера «Терцик» («ДНК-Технология») при определенной температурной программе, согласно рекомендации производителя тест-систем.

Чувствительность набора составляет 10 копий возбудителя в реакции, что приблизительно соответствует 1000 копий ДНК на 1 мл биологической жидкости.

Бактериологическое исследование проводилось путем посева исходных материалов на кровяной агар (для выделения штаммов стрептококка), на молочнокислый агар (для выявления штаммов стафилококка), на среду Эндо-Росселя – для выявления кишечной флоры. Осуществляли идентификацию выделенных микроорганизмов на видовой состав, определяя их чувствительность к антибиотикам.

Анализ интерферонового статуса (ИФС) (определение «свободных» форм человеческих интерферонов и интерлейкинов в образцах плазмы)

Для оценки ИФС проводили количественный анализ циркулирующих цитокинов ИНФα и ИНФγ в сыворотках крови пациентов. Анализировали спонтанную продукцию данных цитокинов методом иммуноферментного анализа. Использовали тест-систему ProConIFplus (Санкт-Петербург) и BiosourceIFNγ (Бельгия) в соответствии с инструкциями фирм производителей.

Кровь, собранную в асептических условиях в пробирки, содержавшие 25 Ед/мл гепарина, разводили в 10 раз средой культивирования (RPMI-1640 с 5% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) +гентамицин) и инкубировали 18-20 ч при 37°С в атмосфере 5% CO_2.

Чувствительность тест-систем для иммуноферментного определения ИНФα составляла 0-5 пкг/мл, для определения ИНФγ 0-3пкг/мл.

Инструментальные методы исследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) было выполнено на аппарате Medison accuvix V20 с использованием датчиков в режиме двухмерной визуализации трансабдоминальным сканированием с частотой 2-6 МГц и трансвагинальным исследованием с частотой датчика 4-9 МГц. Эхографическое исследование выполняли с целью определения положения и предлежания плода в матке, определения основных фетометрических показателей плода. При ультразвуковой плацентометрии определяли локализацию, толщину, структурные особенности и степень зрелости плаценты. Кроме того, определяли количество околоплодных вод путем измерения максимального вертикального размера свободного кармана амниотической жидкости, эхоструктуру околоплодных вод. Допплерометрическое исследование плодово-плацентарного кровотока и гемодинамики плода проводили в нисходящей части грудного отдела аорты и артерии пуповины, находящейся в свободной петле пуповины.

После родов УЗИ проводилось на 3 – 5 сутки. Сонографическая характеристика внутренних половых органов проводилась по стандартному

протоколу: расположение матки, ее размеры, объем, контуры, эхоструктура миометрия. наличия патологических образований.

Морфологическое исследование. Проводилась макроскопическая оценка последа. Определялся размер плаценты, место прикрепления пуповины. Оценивалась длина пуповины, ее толщина и извитость. При осмотре плаценты обращалось внимание на строение, толщину, наличие петрификатов, жировых перерождений, оценивалось состояние плодовой и материнской поверхностей, наличие участков отслойки, состояние плодных оболочек, их цвет. Для приготовления микроскопических препаратов использовались стандартные методики формалиновой фиксации и парафиновой заливки отдельных участков плаценты и пуповины. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону. При гистологическом исследовании определяли степень зрелости плаценты и особенности ее строения. Оценка состояния компенсации плаценты основывалась на вычислении плацентарно-плодового индекса.

2.4. Статистическая обработка результатов.

Полученные в ходе обследования пациенток и новорожденных данные были внесены в специально разработанную «Карту обследования беременной с эпилепсией». В карты внесены подробные сведения общего, гинекологического и акушерского анамнеза, данные о настоящей беременности, результаты дополнительных исследований, сведения о родах и новорожденном в раннем неонатальном периоде.

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). Это является следствием достаточно сложных взаимосвязей

между процессами, происходящими в организме человека, а, следовательно, измеряемыми параметрами, и сравнительно небольших объемов выборок.

Адекватными характеристиками любого распределения изучаемых величин являются их медиана и квартили. Медиана соответствует самой центральной точке распределения, по обе стороны от которой расположены равные количества измерений. Квартили (нижний и верхний) являются, соответственно, серединами верхней и нижней половины распределения, т.е. отделяют по 25% измерений, прилежащих к медиане. Тем самым медиана соответствует наиболее характерному значению, а квартили указывают пределы отклонения измеренной величины. Такое описание позволяет учесть асимметричность отклонений, характерную, в частности для некоторых гормонов.

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 $p<0,05$. Вычисления проводили с использованием персонального компьютера IBMPC и пакета стандартных и оригинальных статистических программ.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1. Взаимовлияние течения беременности и эпилепсии.

Одной из задач нашего исследования явилось изучение влияния беременности на течение основного заболевания. Первостепенное значение для женщин с эпилепсией имеет хороший контроль над эпилептическими приступами. Характер исходной противоэпилептической терапии представлен в таблице № 5.

Таблица № 5. Исходная противоэпилептическая терапия.

Характер терапии	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Монотерапия	45	76,3	29	69,1		
Комбинированная терапия	12	20,3	13	30,9		
Без терапии	2	3,4			28	100

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. Нельзя исключать и тот фактор, что во время беременности некоторые женщины могут уменьшить или отменить прием антиконвульсантов в порядке самолечения. Среди обследованных нами пациенток 3 беременные самостоятельно отменили получаемый ПЭП, а одна снизила дозировку после установления факта беременности.

Наиболее часто в режиме монотерапии использовались традиционные антиконвульсанты: карбамазепин и вальпроевая кислота. Из современных конвульсантов у 28,4 % наблюдаемых применялся леветирацетам (рисунок 3). По данным ряда авторов тератогенный эффект вальпроатов прямо пропорционален дозам: дозировка препаратов вальпроевой кислоты выше 1000 мг/сутки повышают риск тератогенности в 3 раза и более. Среди

обследованных пациенток 14 (11%) беременных получали вальпроаты в дозировке 1000 мг и более в сутки в режиме монотерапии или в комбинации с другими антиконвульсантами на этапе зачатия.

При необходимости комбинированной терапии наиболее часто использовалась комбинация традиционных антиконвульсантов с современными препаратами. Одна из наблюдаемых нами пациенток из II группы получала три антиконвульсанта: Леветирацетам, Окскарбазепин и Клоназепам.

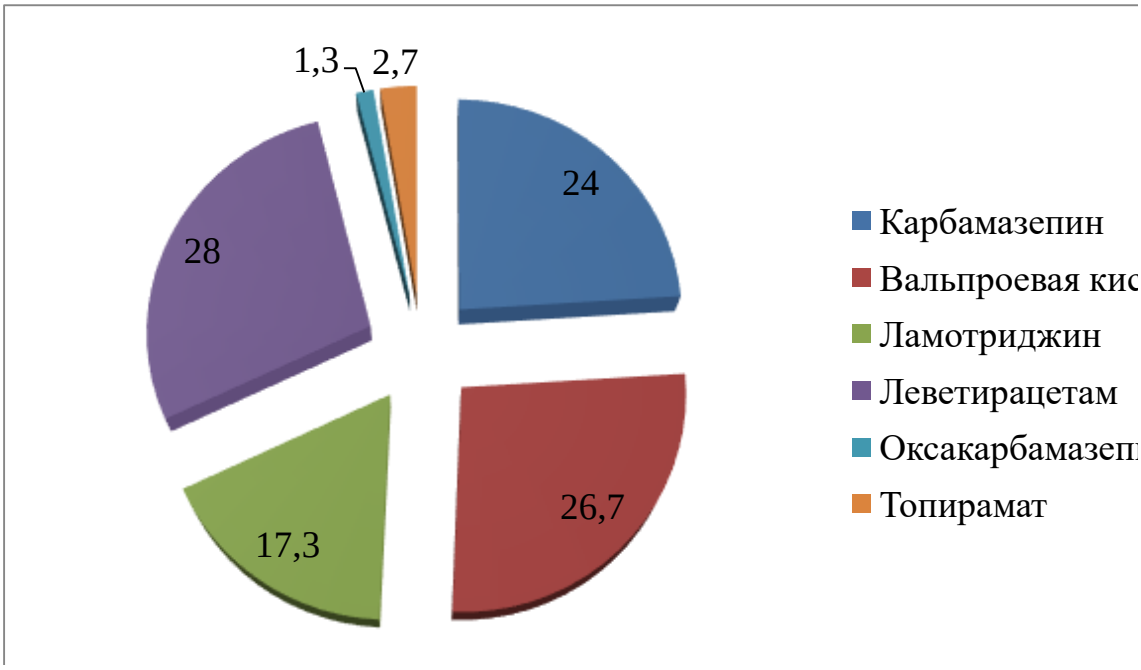
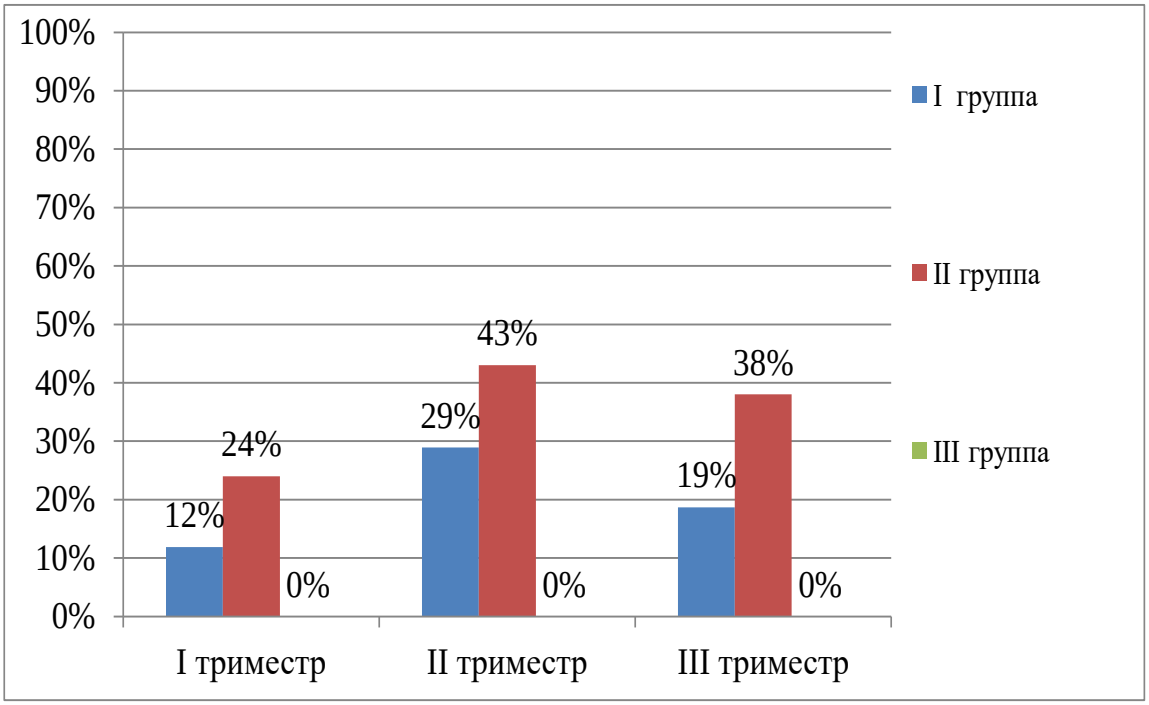


Рисунок 3. Группы антиконвульсантов при монотерапии.

Одним из показателей, влияющих на исход беременности у пациенток с эпилепсией, является контроль над судорожными приступами. Динамика судорожных приступов в исследуемых группах представлена на рисунке 4.

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 (рисунок 4).



Примечание. В группе сравнения приступов во время беременности не отмечено.

Рисунок 4. Судорожные приступы во время беременности.

В I группе приступы регистрировались в I триместре у 11,9 % беременных, во II и III третьем триместре 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 с частотой 23,8 % в I триместре, 42,9 % во II триместре и 38,1 % в III третьем триместре, у 16,7 % беременных ГСП регистрировались на протяжении всей беременности, что практически в два раза чаще, чем в I группе.

После развития ГСП все беременные были обследованы и консультированы неврологом, после чего при необходимости проводилась коррекция терапии. В таблице № 6 представлено изменения ПЭТ на протяжении всей беременности.

Таблица № 6. Изменения дозировок ПЭП в течение беременности.

	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)	
	абс.	%	абс.	%
I триместр				
увеличение дозы ПЭП +препарат	4	6,8	3	7,2
самостоятельное снижение дозы	5	8,5		
самостоятельная отмена	2	3,4	2	4,8
II триместр				
увеличение дозы ПЭП +препарат	11 3	18,7 5,1	8 4	19 9,5
самостоятельное снижение дозы			1	2,4
III триместр				
увеличение дозы ПЭП +препарат	4	6,8	9 2	21,4 4,8

Таким образом, наиболее часто коррекция ПЭП требовалась во втором и третьем триместрах беременности, 19% пациенткам требовалось увеличение дозы ПЭП, а 10% требовался переход к комбинированной терапии со второго триместра. В третьем триместре 21,4% беременным из II группы потребовалось увеличение дозы антиконвульсанта, а 4,8% был добавлен второй ПЭП.

Анализ представленных данных показывает, что у беременных II группы отмечено более тяжелое течение основного заболевания,

превалировали фармакорезистентные формы эпилепсии, требующие более частого изменения режима проводимой ПЭТ, чем у беременных из I группы.

Течение настоящей беременности было осложненным у всех беременных основных групп (таблица № 7)

Таблица № 7. Осложнения беременности у обследованных пациенток.

Осложнения	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранний токсикоз	16	27,1	8	19,1	12	42,9
Угроза прерывания	22	37,3	16	38,1	10	35,7
Угроза преждевременных родов	21	35,6	10	23,8	3	10,7
Отеки, вызванные беременностью	27	45,8	16	38,1	8	28,6
Гестационная артериальная гипертензия	2	3,4	2	4,8	-	
Умеренная преэклампсия	-		-		1	3,6
ФПН	9	15,3	8	19,1	4	14,3
Анемия	9	15,3	12	28,6	5	17,9
ГСД	1	1,7	1	2,4	-	
Гестационный пиелонефрит	2	3,4			-	

Согласно приведенным данным наиболее частым осложнением I и II триместра беременности являлись ранний токсикоз и угроза прерывания беременности, но достоверных различий в исследованных группах и группе

сравнения не было выявлено. В III триместре преобладающим осложнением в I группе являлась угроза преждевременных родов. Во II группе угроза преждевременных родов отмечена у 23,8% беременных, однако с диагнозом «угроза прерывания беременности» в 30% наблюдений беременные были госпитализированы после развития судорожного приступа. Вторым осложнением по частоте встречаемости является ФПН, которая также более выражена во II группе беременных – 19,1 % и 15,3 % в I группе, что обусловлено более частыми генерализованными судорожными приступами, которые сопровождаются гипоксически – ишемическими нарушениями. 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. Диагностика и лечение акушерских осложнений проводилась по стандартным схемам.

3.2. Результаты клинико-лабораторных методов исследования.

Всем 129 пациенткам были проведены общепринятые методы лабораторного обследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, биохимический анализ крови с оценкой печеночных ферментов, посевы из различных локусов, а также гормональный спектр фетоплацентарного комплекса.

По данным, представленным в таблице № 8, не выявлено существенных различий в показателях клинического анализа крови в исследуемых группах.

Таблица № 8. Показатели клинического анализа крови.

	I группа (N = 59)	II группа (N = 42)	III группа (N = 28)
Гемоглобин, г/л	121,9 ± 1,47	117,03 ± 2,23	123,07 ± 2,49
Эритроциты, 10^{12}/л	3,89 ± 0,09	3,87 ± 0,07	4,07 ± 0,07*
Лейкоциты 10^9/л	12,41 ± 0,71*	10,17 ± 0,57*	9,21 ± 0,46
Тромбоциты 10^9/л	200,26 ± 8,47	219,88 ± 8,47	209,93 ± 9,44

* статистическая значимость заличий $p<0,05$

Обращает на себя внимание статистически значимо повышенное содержание уровня лейкоцитов в I группе. Мы расцениваем это не как фактор риска инфекционных осложнений, а как наличие физиологического лейкоцитоза, что вероятно во время беременности

В таблицах № 9 и № 10 представлены данные биохимического анализа крови и показателей системы гемостаза. Существенных различий в показателях не выявлено.

Таблица № 9. Показатели системы гемостаза.

Показатель	I группа (N = 59)	II группа (N = 42)	III группа (N = 28)
АЧТВ, сек	31,35 ± 1,3	29,5 ± 0,83	28,96 ± 0,57
ПИ,%	98,78 ± 2,96	106,64 ± 5,45	101,86 ± 3,18
Фибриноген, г/л	4,14 ± 0,13	3,62 ± 0,20	4,15 ± 0,16

Таблица № 10. Показатели биохимического анализа крови.

	I группа (N = 59)	II группа (N = 42)	III группа (N = 28)
Общий белок, г/л	59,12 ± 0,80	60,09 ± 0,95	61,13 ± 0,66
Общий биллирубин, мкмоль/л	7,33 ± 0,49	7,24 ± 0,54	8,40 ± 0,69
АЛТ, Ед/л	17,39 ± 2,40	12,35 ± 2,43	15,54 ± 2,56
АСТ, Ед/л	24,35 ± 1,58	21,07 ± 2,66	22,76 ± 3,61
Щелочная фосфотаза, Ед/л	138,81 ± 17,56	176,75 ± 21,28	123,02 ± 17,05
Глюкоза, ммоль/л	3,93 ± 0,14	3,94 ± 0,11	3,88 ± 0,16
Мочевина, ммоль/л	2,18 ± 0,16	2,76 ± 0,17	2,78 ± 0,19
Креатинин, мкмоль/л	56,29 ± 3,03	63,59 ± 2,89	64,6 ± 1,41
Fe, мкмоль/л	17,18 ± 2,53	17,53 ± 2,14	14,7 ± 4,15
Ca, ммоль/л	2,27 ± 0,06	2,28 ± 0,06	2,22 ± 0,10
Mg, ммоль/л	0,7 ± 0,02	0,69 ± 0,03	0,66 ± 0,03
Na, ммоль/л	136,8 ± 0,52	137,0 ± 0,78	137,96 ± 0,67
K, ммоль/л	4,32 ± 0,11	4,34 ± 0,09	4,38 ± 0,08
Cl, ммоль/л	106,01 ± 0,79	105,61 ± 0,66	105,87 ± 0,64

Определение уровня гормонов ФПК для диагностики состояния фетоплацентарного комплекса проводилось в течение всей беременности. При исследовании в I триместре беременности при угрозе прерывания беременности отмечено снижение уровня прогестерона. В более поздние сроки во всех группах исследования у пациенток с ФПН и хронической гипоксией плода отмечено сниженная концентрация плацентарного лактогена. Однако достоверно значимых различий в показателях уровней гормонов ФПК между группами не вывлено (таблица № 11)

Таблица №11. Содержание гормонов фетоплацентарного комплекса и АФП.

Показатель	I группа (N = 59)	II группа (N = 42)	III группа (N = 28)
Плацентарный лактоген, мкг/л	16,7 ± 1,34	15,0 ± 1,35	15,7 ± 1,36
Прогестерон, нмоль/л	273 ± 6,8	271 ± 12,7	275 ± 13,1
Эстриол, нг/мм	19,8 ± 1,2	20,3 ± 0,7	21,2 ± 1,9
Альфа-фетопротеин, МЕ/мл	152 ± 17,3	151,5 ± 21,6	150,4 ± 17,19

При микроскопическом исследовании мазков на флору из цервикального канала и влагалища у 57,6 % беременных I группы выявлен кольпит, а у беременных II группы лишь у 35,7% (таблица №12). 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.

Таблица №12. Результаты исследования влагалищной флоры

Показатель	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество лейкоцитов						
до 10	25	42,4	27	64,3	14	50
более 10	34	57,6	15	35,7	14	50
Микрофлора						
палочковая	17	28,8	23	54,7	15	53,6
смешанная	30	50,8	15	33,3	10	35,7
кокковая	4	6,9				
ключевые клетки	-		3	7,2		
споры и мицелии грибов	9	13,6	2	4,8	3	10,7

При бактериологическом посеве из цервикального канала у 65,9 % беременных роста не выявлено (таблица №13).

Таблица №13. Результаты бактериологического исследования посева из цервикального канала

Показатель	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Candida albicans	11	18,7	3	7,2	5	17,8
Staphylococcus aureus и Staphylococcus epidermidis	10	16,9	3	7,2	3	10,7
Enterococcus faecalis	1	1,7	2	4,8	1	3,6
Роста нет	37	62,7	34	80,8	19	67,9

Наиболее раза частый роли рост патологической была микрофлоры выше отмечен всех в I группе: в 18,7% выявлен всех рост Candida albicans, в 16,9% Staphylococcus aureus и epidermidis. Во второй раза группе один в 7,2 % отмечен фазы рост Staphylococcus aureus и Staphylococcus epidermidis и с такой дозу же частотой ряде выявлялась срок Candida albicans. В группе этим сравнения раза у 17,8% беременных себя выявлен ряда кандидозный доза кольпит, а у 10,7 % выявлен иным рост Staphylococcus aureus и Staphylococcus epidermidis

При исследовании посевов мочи во II группе у 100% беременных роста не выявлено. В I группе у 6,8 % выявлен рост условно-патогенной микрофлоры (таблица № 14).

Таблица №14 . Результаты бактериологического исследования мочи

Показатель	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Роста нет	55	93,2	42	100	24	85,6
Escherichia coli	2	3,4			1	3,6
Enterococcus faecalis	1	1,7			2	7,2
Staphylococcus aureus и epidermidis	1	1,7			1	3,6

Исследование сывороток крови, показало, что lgG к ВПГ $_1$ выявлены у 83,1% I группы и у 100% беременных II группы. Маркеров острой фазы инфекции (lgM) не выявлены ни в одном из наблюдений. lgG к ВПГ $_2$ иЦМВ у беременных I группы выявлены у 20,3 % и 23,7% соответственно, что в два раза ниже, чем во второй группе (таблица № 15).

Таблица № 15. Результаты ИФА.

Показатель	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВПГ 1 lgG lgM	 49 -	 83,1	 42 -	 100	 17 -	 60,7
ВПГ 2 lg G lgM	 12 -	 20,3	 17	 40,5	 5	 17,9
ЦМВ lg G lgM	 14 -	 23,7	 20 -	 47,6	 6 -	 21,4

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 у 15 (35,7%) беременных выявлены маркеры $ВПГ_{1,2}$, что значительно выше чем у беременных I группы. Также во второй группе в 28,6% наблюдение выявлена уреаплазма, в то время как в I группе лишь у 3,4 %. В группе сравнения присутсвие вируса или его ДНК выявлено у 1 (3,6%) беременной, а уреаплазменная инфекция у 3 (10,7%) пациенток (таблица № 16)

Таблица №16. Результаты ПЦР

Показатель	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВПГ 1,2	3	5,1*	15	35,7*	1	3,6
ВПЧ	7	11,9*	2	4,8*	2	7,2
Уреаплазмы	2	3,4*	12	28,6*	3	10,7
Микоплазмы	-		1	2,4	1	3,6
Хламидии	-		2	4,8	1	3,6

***** статистическая значимость заличий $p<0,05$

Данные УЗИ.

Всем беременным исследуемых групп при поступлении в стационар было произведено ультразвуковое исследование, полученные данные представлены в таблице № 17 .

Таблица № 17. Результаты ультразвукового исследования.

Параметр	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синдром задержки роста плода: I степень II степень III степень	 10 1	 17 1,7	 5 1	 11,9 2,4	 2	 7,2
Маловодие	8	13,6	6	14,3	3	10,7
Многоводие	12	20,3	7	16,7	6	21,4
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	17	28,8	15	35,7	8	28,6

Задержка внутриутробного роста плода в I группе выявлена у 18,7% беременных, во II группе у 14,3% пациенток. В группе сравнения ЗВУР выявлен у 2 (7,2%) беременных. Обращает внимание высокий процент нарушений маточно-плацентарного кровотока, выявленного при допплерометрии: 28,8% в I и III группах и 35,7% во II группе.

3.3 Течение родов и раннего послеродового периода.

В условиях акушерских клиник ГБУЗ МОНИИАГ родоразрешены все беременные, обследуемых групп (129). Гестационный срок родов в исследуемых группах у подавляющего числа беременных составил 39-40 недель. До 37 недель произошли роды у двух беременных. Гестационный срок родов в исследуемых группах представлен в таблице № 18.

Таблица №18. Гестационный срок родов.

Группы	Гестационный срок родов, недели							
	до 37 недель		37 – 38 недель		38 – 40 недель		более 40 недель	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа (N = 59)	1	1,7	4	6,8	37	62,7	17	28,9
II группа (N = 42)	1	2,4	4	9,5	26	61,9	11	26,3
III группа (N = 28)	-		1	3,6	26	92,8	1	3,6

Показанием для досрочного родоразрешения (36 недель гестации) в I группе явились признаки гемолитической болезни плода, выявленные при УЗИ, в связи с чем в интересах плода проведено плановое абдоминальное родоразрешение. Во II группе произошло преждевременное излитие околоплодных вод и спонтанное развитие регулярной родовой деятельности при сроке гестации 36 – 37 недель.

Представлены данные о методе родоразрешении пациенток в исследуемых группах (таблица № 19). Руководствуясь тем, что эпилепсия не является абсолютным противопоказаниям к родам через естественные родовые пути, среди всех обследованных 82,9 % (107) беременных, родоразрешены через естественные родовые пути. Процент самопроизвольных родов в I группе составил 83%, в II группе 76,2%, в группе сравнения 82,2%.

Таблица №19. Методы родоразрешения.

	I группа (N = 59)		II-А подгруппа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Самопроизвольные роды	49	83	32	76,2	23	82,2
Вакуум-экстракция	-		1	2,4	2	7,1
Кесарево сечение	10	17	9	21,4	3	10,7

В I группе у 42 (71%) беременных отмечено спонтанное развитие регулярной родовой деятельности, с целью родовозбуждения 12 (20%) произведена амниотомия, родовозбуждение окситоцином при дородовом излитии околоплодных вод проводилось 3 (5%) родильницам. Спонтанное развитие регулярной родовой деятельности отмечено у 25 (75,8%) пациенток во II группе, родовозбуждение путем амниотомии произведено 8 (24,2%), путем применения внутривенного капельного введения окситоцина – трем (9,1 %). У одной обследованной из I группы произошли срочные самопроизвольные роды с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения, которое ей было произведено в связи с эпилепсией.

Основным показанием к родовозбуждению в исследуемых группах явилось наличие экстрагенитальной патологии, так как по современным представлением беременным с эпилепсией показано программированное родоразрешение.

Длительность самопроизвольных родов в I группе в среднем составила 8 часов 5 минут (от 3 час. 45 мин. до 16 час. 10 мин): первого периода – 7 час. 46 мин (3 час. 35 мин – 15 час. 30 мин.), второго - 17 мин. (5 мин. – 1 час. 15 мин.), третьего 07 мин. (05 мин. – 30 мин.)

Длительность самопроизвольных родов в II группе в среднем составила 7 час 25 минут (от 2 час. 30 мин. до 15 час. 25 мин): первого периода – 7 час. 6 мин (2 час. 15 мин.-14 час. 30 мин.), второго – 16 мин. (05 мин. – 55 мин.), третьего 07 мин. (05 мин. – 30 мин.)

В группе сравнения общая продолжительность родов в среднем составила 8 час. 10 мин. (4 час. 20 мин. – 14час.): первого периода 7 час.44 мин. (3час. 45 мин – 13 час. 40 мин.), второго 20 мин (05 мин. – 60 мин.), третьего 08 мин (05мин. – 30 мин.).

Осложненное течение родов отмечалось у 13 родильниц: аномалии родовой деятельности (первичная и вторичная слабость, дистоция шейки матки) выявлены у 5,1 % в I группе, у 7,2% в II группе. У трех родильниц роды осложнились начавшейся острой гипоксией плода, в связи, с чем роды были закончены оперативным путем.

Оперативное влагалищное родоразрешение применялось по показаниям со стороны матери и плода. Так, одной пациентке II группы в связи с острой гипоксией плода произведена вакуум-экстракция плода, двум пациенткам из группы сравнения произведена вакуум-экстракция в связи со слабостью потуг. Осложнений во время оперативных вагинальных родов не отмечено.

Кровопотеря в родах в среднем составила 200±50 мл. Превышения допустимой кровопотери и кровотечений в раннем послеродовом периоде в обеих группах не отмечено. Судорожных приступов во время родов зарегистрировано не было.

Клинический случай 1.

Первобеременная Б. 29 лет история родов 807/361, впервые консультирована в НКО МОНИИАГ при сроке гестации 24 недели в связи с учащением вторично-генерализованных судорожных приступов (ВГСП).

Из анамнеза: страдает эпилепсией с детства, медикаментозная ремиссия в течение 2-х лет. Беременность наступила на фоне приема Депакин-хроно 500 мг 2 раза в сутки, который отменила самостоятельно в

первом триместре. В связи с возобновлением приступов продолжила прием Депакин-хроно в прежней дозировке, однако, учитывая недостаточный эффект от лечения, к проводимой терапии был добавлен второй ПЭП - прегабалин. В дальнейшем течение беременности без осложнений.

Госпитализирована в акушерский стационар в плановом порядке при сроке 38 недель гестации 03.03.15, где вечером развился ВГСП из-за пропуска очередного приема препарата, купирован применением седативных препаратов. Родоразрешена в плановом порядке 05.03.15, роды велись через естественные родовые пути под ДПА и медикаментозной седацией; девочка массой 3050 грамм, оценка состояния по шкале Апгар 7 и 8 баллов. Течение послеродового периода без осложнений, выписана домой с ребенком на 5 сутки. В настоящее время переведена на монотерапию Депакин-хроно в первоначальной дозировке.

Обезболивание родов у женщин с эпилепсией не отличалось от общепринятого (таблица № 20).

Таблица № 20. Обезболивание родов.

	I группа (N = 49)		II-А подгруппа (N = 33)		III группа (N = 25)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Медикаментозное обезболивание	37	75,5	23	69,7	20	80
Длительная перидуральная аналгезия (ДПА)	1	2	3	9,1	3	12
Комбинированная аналгезия (медикаментозное +ДПА)	11	22,5	7	21,2	2	18

В 73 (68%) наблюдений при самопроизвольных родах применялось медикаментозное обезболивание с использованием наркотических анальгетиков в сочетании со спазмолитическими и седативными препаратами. Роды под ДПА были проведены у 7 (7%) родоразрешенных пациенток.

Комбинированная аналгезия (ДПА в сочетании с наркотическими анальгетиками) была применена у 20 (15,5%) рожениц с эпилепсией. Данный метод аналгезии был применен у большинства беременных с сохраняющимися судорожными приступами в 3 триместре беременности в I и II группах. Преимуществом данного метода обезболивание является достижение максимального седативного и спазмолитического эффекта.

Процент абдоминального родоразрешения в исследуемых группах составил: в I группе 17 %, во II группе 21,4%, в группе сравнения 10,7 % . Показания к кесареву сечению представлены в таблице № 21. В плановом порядке было 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 трое беременных из II группы были родоразрешены абдоминальным путем. 10 операций проведено в экстренном порядке по показаниям со стороны матери или плода: в 2 наблюдениях в связи с начавшейся острой гипоксией плода и в восьми в связи с аномалиями родовой деятельности, не поддающихся медикаментозной коррекции.

Таблица № 21. Показания к абдоминальному родоразрешению.

	I группа (N = 10)		II-А подгруппа (N = 9)		III группа (N = 3)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рубец на матке после кесарева сечения с истончением			1	11,1		
Тяжесть основного заболевания			3	33,3		
Выраженное варикозное расширение вен наружных половых органов	1	10				
Отсутствие биологической готовности к родам	1	10			2	66,7
Показания со стороны плода (тазовое предлежание, Spina bifida, гемолитическая болезнь плода)	3	30				
Начавшаяся острая гипоксия плода			1	11,1	1	33,3
Аномалии родовой деятельности	5	50	4	44,5		

Проведенный анализ собственных данных о методах обезболивания рожениц с эпилепсией свидетельствует о применении спинальной анестезии при абдоминальном родоразрешении у 99,2%, лишь в одном наблюдении в III группе в связи с острой гипоксией плода применялась общая анестезия с ИВЛ.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что несмотря на наличие тяжелой неврологической патологии, отсутствие полной медикаментозной ремиссии основного заболевания у части беременных в большинстве случаев осложнений в родах отмечено не было.

3.4 Течение послеродового периода

У 97,7 % из числа всех родильниц отмечено нормальное течение послеродового периода, что говорит о правильно выбранной тактике профилактики кровотечений, гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений.

Таблица № 22. Течение послеродового периода.

	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальное	57	96,6	41	97,6	28	100
Осложненное: эндометрит гематометра	 - 2	 3.4	 - 1	 2,4	 -	

У 3 родильниц (2,3 %) послеродовый период осложнился гематометрой, в связи с чем было произведено выскабливание стенок послеродовой матки.

Вторым «критическим периодом» в плане декомпенсации эпилепсии является пуэрперий, что связано с неизбежной депривацией сна, обусловленной уходом за ребенком и ночными кормлениями, возможные пропуски приема ПЭП из-за усталости или низкой комплаентности матери к

режиму дозирования ПЭП. Ни у одной из родильниц судорожных приступов не отмечено. Грудное вскармливание проводилось в 98,5 % наблюдений (у 127 родильниц). Две родильницы с сохраняющимися судорожными приступами на политерапии подавили лактацию из-за страха нежелательных явлений у ребенка в связи с приемом ПЭП.

Морфологическое исследование последа

У пациенток каждой группы проводилось морфологическое исследование последа. Результаты проведенных патоморфологических исследований представлены в таблице 23. Морфологические признаки восходящей инфекции отмечены в группе I у 8 (13,6%), а в группе II – у 17 (40,5%). Признаки гематогенной инфекции обнаружены в 4 последах (6,8%) из группы I и 7 (16,7%) из II группы. Признаки хронической плацентарной недостаточности обнаружены и в I, и во II группах: 9 – 15,3% и 6 – 14,3% соответственно.

Таблица № 23. Результаты морфологического исхода последа

	I группа (N = 59)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ФПН	9	15,3	6	14,3	1	3,6
Амниотическая инфекция	8	13,6	17	40,5	4	14,3
Гематогенная инфекция	4	6,8	7	16,7	1	3,6

Восходящий путь инфицирования плодного пузыря характеризовался инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами матери, распространяющейся по направлению к амниотической полости. Наиболее характерным признаком гематогенных инфекций служило инфекционное повреждение сосудов децидуальной оболочки и хориального эпителия ворсин. Трансмембранное инфицирование околоплодной среды, обуславливающее развитие воспалительных изменений в плодных оболочках, плаценте и пуповине, имеет патогенетическую связь с внутриутробной инфекцией.

3.5. Нейроиммунологические аспекты эпилепсии.

3.5.1. Уровень антител к нейроспецифическим белкам у обследованных беременных.

Нейроэндокринная и иммунная системы в организме человека представляет собой единую интегративную функциональную систему. Взаимосвязь нервной и иммунной систем базируются на способности к формированию памяти, саморегуляции и ведущей роли в процессе обеспечения гомеостаза и адаптации, обеспечивая надежность межсистемных отношений. Накопленные данные о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией позволило отнести этот вид патологии в группу иммунозависимых заболеваний с прогредиентным течением. Важным аспектом является изучение роли нейроспецифических белков в течение основного заболевания. Проведено исследование уровней антител к основным НСБ: белок S-100, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP); основной белок миелина (MBP); фактору роста нервов (NGF).

В I группе выявлена гипосенсибилизация к белку S-100, глиальному фибриллярному кислому протеину, основному белку миелина. Показатель антител к фактор роста нервов находился в пределах референсных значений. Низкий уровень аутоантител можно рассматривать в качестве благоприятного прогноза в течение основного заболевания (рисунок 5)

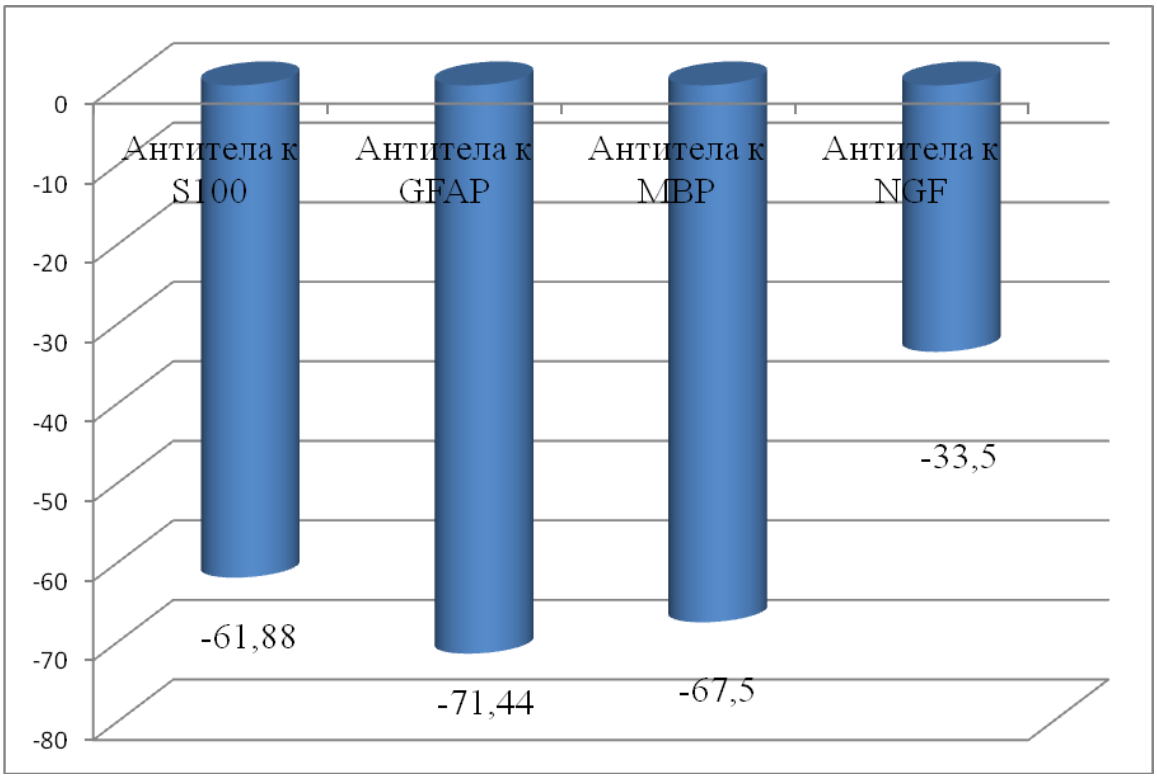


Рисунок 5. «Нейроантигенный пейзаж» у беременных I группы.

Во II группе выявляется сенсибилизация иммунокомпетентных клеток к широкому спектру нейроспецифических белков – 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 проницаемости 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 проявления данного процесса является срыв медикаментозной ремиссии эпилепсии и появление резистентных форм эпилепсии.

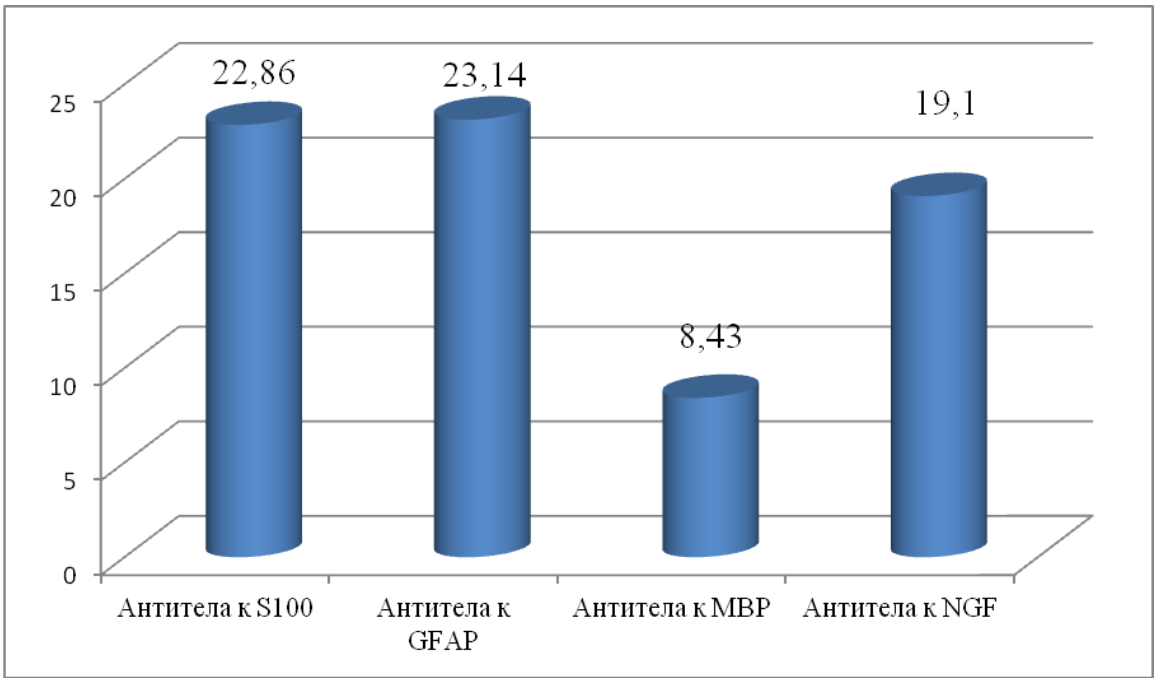


Рисунок 6 «Нейроантигенный пейзаж» у беременных II группы

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

С накоплением нейроантигенов а кровеносном русле усиливается недостаточность как клеточного так и гуморального иммунитета. Для оценки иммунного статуса в исследуемых группах проводилось определение уровней иммуноглобулинов, интерлейкинов и интерферона.

3.5.2. Показатели гуморального иммунитета

Показатели гуморального иммунитета в исследуемых группах соответствуют значениям средней нормы и сравнимы с показателями беременных из контрольной группы (таблица № 24).

Таблица № 24. Содержание иммуноглобулинов A, G и M у беременных.

	I группа (N = 59)	II группа (N = 42)	III группа (N = 28)
Ig A, г/л	1,8 ± 0,16	1,97 ± 0,21	1,73 ± 0,29
Ig G, г/л	13,8 ± 0,86	13,66 ± 1,39	12,14 ± 0,87
Ig M, г/л	1,26 ± 0,09	1,28 ± 0,12	1,36 ± 0,28

Оценка роли провоспалительных цитокинов на локальном и системном уровнях в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений имеет важное значение, характеризующее реактивность иммунной системы. В таблице № 25 представлена концентрация ИЛ 2 и ИЛ6 в исследуемых группах.

Таблица № 25. Содержание интерлейкинов

Показатель	I группа (N=59)	II группа (N=42)	III группа (N=28)
ИЛ 2	280,51±63,12	358,5±90,36	419,67±132,87
ИЛ 6	41,3±19,71	43,35±37,39	23,23±13,15

Как следует из приведенных данных достоверных различий в концентрации провоспалительных цитокинов в исследуемых группах не выявлено.

Проведенный анализ интерферонового статуса показал, что во II группе отмечено значительное снижение уровней ИФН и γ сывороточных по сравнению с показателями I и III групп (таблица № 26)

Таблица № 26. Содержание интерферонов

Показатель	I группа (N = 59)	II группа (N = 42)	III группа (N = 28)
ИФН α сыв	5,24 ± 0,19*	0,50 ± 0,19*	6,5 ± 4,16*
ИФН сыв	2,52 ± 0,29*	0 ± 0*	3,81 ± 1,72*

* статистическая значимость заличий $p<0,05$

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 снижения уровня сенсибилизации к нейроспецифическим белкам и коррекции выявленных иммунологических изменений беременные II группы начиная со II триместра беременности получали интерферон альфа-2b по 1 свече (500000 МЕ) в прямую кишку 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней, долее по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю (всего 5 лечебных дней).

Накануне родоразрешения беременным I и II группы проведено повторное исследование уровня антител к нейроспецифическим белкам и состояние интерферонового статуса.

«Нейроантигенный пейзаж» I группы, не получавшей иммуномодулирующей терапии представлен на рисунке 7. Полученные данные свидетельствуют о сохранении гипосенсибизации к исследуемым нейроспецифическим белкам.

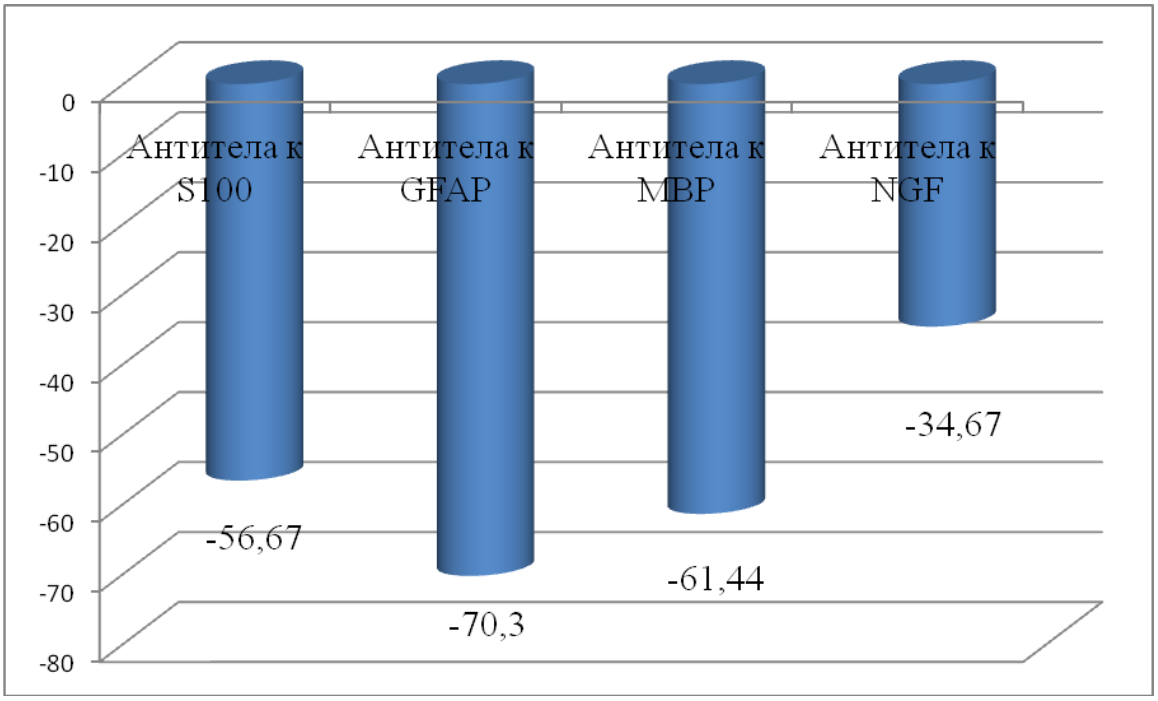


Рисунок 7. «Нейроантигенный пейзаж» беременных I группы в динамике.

При исследовании сенсибилизации к нейроспецифическим белкам у пациенток, получавших иммуномодулирующую терапию интерфероном альфа-2b, отмечены положительные сдвиги к снижению

полинейросенсибилизации. Несмотря на то, что показатели уровня антител не достигли референсных значений, отмечено снижение уровня нейросенсибилизации к исследуемым нейроспецифическим белкам в 2-2,5 раза по сравнению и исходными значениями. Понижение в динамике исходно повышенных уровней антител благоприятно для прогноза состояния новорожденных и детей раннего возраста.

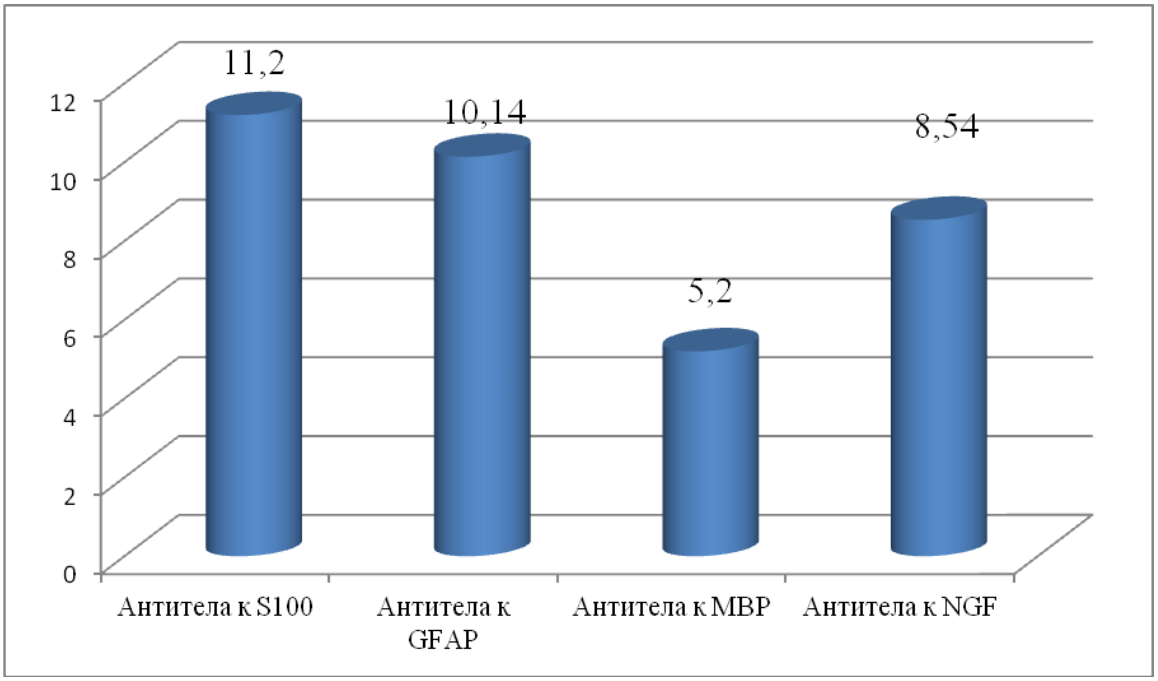


Рисунок 8. «Нейроантигенный пейзаж» беременных II группы в динамике.

Результаты исследования интерферонового статуса в динамике 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 было клинически значимым по сравнению с исходным($p<0,05$). (таблица № 27)

Таблица №27. Содержание интерферона в динамике

Показатель	I группа (N = 59)	II группа (N = 42)
ИФН α сыв	3,89 ± 0,92	5,56 ± 0,29
ИФН γ сыв	1,92 ± 0,79	1,40 ± 0,5

Таким образом, под влияние интерферонкорригирующей 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.

3.6 Состояние новорожденных

Для оценки эффективности виферонотерапии проведен анализ клинического состояния, нейросенсибилизации и цитокинового статуса новорожденных, родившихся у матерей с эпилепсией.

Проведенный анализ клинического состояния новорожденных (таблица № 28) 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.

В удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8 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. Проявления локального геморрагического синдрома в виде кожных петехиальных кровоизлияний встречались во всех группах с одинаковой частотой.

Таблица № 28. Состояние новорожденных.

Всего 130 детей (одна двойня)

	I группа (N = 60)		II группа (N = 42)		III группа (N = 28)	
Масса тела, грамм	Med 3200 (q_1 2740 q_2 4250)		Med 3300 (q_1 2100 q_2 4070)		Med 3400 (q_1 2840 q_2 4040)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЗВУР I степени II степени III степени	 4 9	 6,7 15	 2 5	 4,8 11,9	 5 1	 17,9 3,6
Гипотрофия I степени II степени III степени	 4 1 1	 6,7 1,7 1,7	 3 1	 7,2 2,4	 2	 7,2
ВПР	2	3,4	-			
Оценка состояния по шкале Апгар на 1-ой минуте 8 7 6 5	 50 9 1	 83,3 15 1,7	 36 5 1	 85,7 11,9 2,4	 24 3 - 1	 85,7 10,7 3,6
Оценка состояния по шкале Апгар на 5-ой минуте 9 8 7	 51 9	 85 15	 36 6	 85,7 14,3	 24 3 1	 85,7 10,7 3,6
Локальный геморрагический синдром	12	20	7	16,7	6	21,4
Внутриутробная инфекция(по сумме анамнестических и клинико-лабораторных)	10	16,7*	2	4,8*	2	7,2*

* статистическая значимость заличий $p<0,05$

Врожденные пороки развития в виде Spina bifida поясничного отдела позвоночника (клинический случай №2) и аномалии строения наружных половых органов были выявлены у двух новорожденных I группы.

Клинический случай №2.

Беременная Ф, 33 лет история родов 2385/1025, впервые обратилась в поликлиническое отделение МОНИИАГ при сроке 37-38 недель гестации и была экстренно госпитализирована в акушерское обсервационное отделение.

Диагноз при поступлении: Беременность 37 – 38 недель. Тазовое предлежание. ВПР плода: Spina bifida в крестцово-копчиковом отделе позвоночника. Синдром Арнольда-Киари. Деформация стоп. Криптогенная эпилепсия с частыми парциальными и вторично-генерализованными судорожными приступами пробуждения, медикаментозная ремиссия.

Из анамнеза: с 20 лет возникли судорожные приступы при пробуждении, до 2011 года терапию не получала. С 2011 года назначена терапия финлепсином 400 – 400 мг и фенобарбиталом 100 мг в сутки. На фоне терапии отмечена стойкая ремиссия.

Акушерский анамнез: I беременность в 2008 году срочные самопроизвольные роды, девочка 4150г, здорова. Во время беременности сохранялись генерализованные приступы 1– 2 раза в месяц, ПЭП не получала.

II беременность данная, не планировалась, наступила на фоне приема ПЭП (финлепсин 800 мг и фенобарбитал 100 мг в сутки), приступов на фоне проводимой терапии не было. Прегравидарной подготовки не проводилось. УЗИ+ИФА скрининг I триместра не проводился. В 28 недель при УЗИ выявлен ВПР плода: Spina bifida в крестцово-копчиковом отделе позвоночника. Синдром Арнольда-Киари. Деформация стоп. Родоразрешена в плановом порядке путем операции кесарево сечение 09.11.15. Мальчик массой 2990 грамм, оценка состояния по шкале Апгар 7 и 8 баллов (рисунок 9 и 10). После рождения ребенок переведен в хирургическое отделение Научного центра здоровья детей.

Рисунок 9.Spina bifida в крестцово-копчиковом отделе позвоночника

Рисунок 10. Деформация стоп.

Причина развития ВПР у плода в данном клиническом случае может быть обусловлена неверной тактикой профилактики ВПР на стадии планирования беременности.

Таким образом, состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с эпилепсией, зависело от проведения антенатальной иммунокоррекции интерфероном альфа2-b, начиная со второго триместра беременности. Несмотря на более тяжелое течение основного заболевания и выраженную полинейросенсибилизации у матерей II группы состояние здоровья их новорожденных в раннем неонатальном периоде было лучше за счет более низкой частоты хронической внутриутробной гипоксии, ВУИ и ЗВУР по сравнению с детьми от матерей, не получавших интерферонокоррекции.

3.6.1. Оценка цитокинового профиля у новорожденных от матерей с эпилепсией.

Для оценки иммунного статуса новорожденных проведен анализ уровней иммуноглобулинов и продукции цитокинов, принимающих участие в межклеточных взаимодействиях и позволяющих оценить эффекторные функции врожденного и адаптивного иммунитета. Полученные данные приведены в таблице № 29.

Таблица №29. Показатели иммунного статуса у новорожденных.

Показатель	I группа (N = 60)	II группа (N = 42)	III группа (N = 28)
Ig A, г/л	1,56 ± 0,86	0,01 ± 0,01	1,91 ± 1,35
Ig G, г/л	15,65 ± 0,84	14,51± 0,77	14,84 ± 1,46
Ig M, г/л	0,29 ± 0,04	0,3 ± 0,02	0,26 ± 0,04
ИЛ 2	369,67 ± 40,85*	501,14 ± 14,88*	404,43 ± 68,36
ИЛ 6	48,23 ± 40,42	23,81 ± 14,88	41,63 ± 34,3
ИФН α сыв	10,22 ± 2,38	15,09 ± 2,04	13,39 ± 3,02
ИФН γ сыв	1,43 ± 0,87*	4,69 ± 1,39*	1,72 ± 1,20

* статистическая значимость заличий $p<0,05$

При анализе уровней иммуноглобулинов обращает на себя внимание повышение уровней IgA у новорожденных I и III групп по сравнению с детьми II группы. Статистически значимых различий в содержании IgM и IgG у новорожденных изучаемых групп выявлено не было. Содержание ИЛ-2, который является фактором роста лимфоцитов, было снижено у новорожденных I и III групп по сравнению с детьми II группы, причем различия этого показателя между I и II группами были статистически значимы. У новорожденных II группы было снижено содержание ИЛ-2 по сравнению с детьми I и III групп без статистической значимости различий. Содержание ИФН α в сыворотке пуповинной крови статистически значимо не отличалось во всех изучаемых группах, однако имелась тенденция к увеличению этого показателя во II группе. Содержание ИФН γ было повышено в сыворотке пуповинной крови новорожденных II группы по сравнению с детьми I и III групп со статистической значимостью различий этого показателя в I и II группах.

В целом, иммунный статус у новорожденных, родившихся у матерей с эпилепсией, не получавших интерферонокоррекции во время беременности характеризовался провоспалительной направленностью иммунного ответа, что коррелирует с более высокой частотой ВУИ у новорожденных I и III групп по сравнению со II группой.

Очевидно, что в целом по группам содержание уровней иммуноглобулинов у новорожденных обеих групп практически не различался. Отмечено более высокое содержание уровня ИФНα 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. Аналогичный вывод можно сделать для ИФНγ сыв. (I группа – 1,43пг/мл, II группа – 4,69 пг/мл, III группа – 1,72 пг/мл). Обращает внимание, что во всех наблюдениях уровень анализируемых интерферонов коррелировал с аналогичными показателями у матери.

При исследовании уровня ИЛ-2 выявлено статистически значимое более высокое содержание (501,14) исследуемого интерлейкина у новорожденных II группы, по сравнению с I и III группами (369,67 и 404,43 соответственно). Уровни ИЛ-6 у новорожденных от матерей не получавших иммунокорригирующую терапию, превышали таковые у новорожденных II группы.

Анализ исследования содержания нейроспецифических белков в сыворотке пуповинной крови у новорожденных исследуемых групп не выявили выраженной сенсибилизации ко всем исследуемым белкам (рисунок 9).

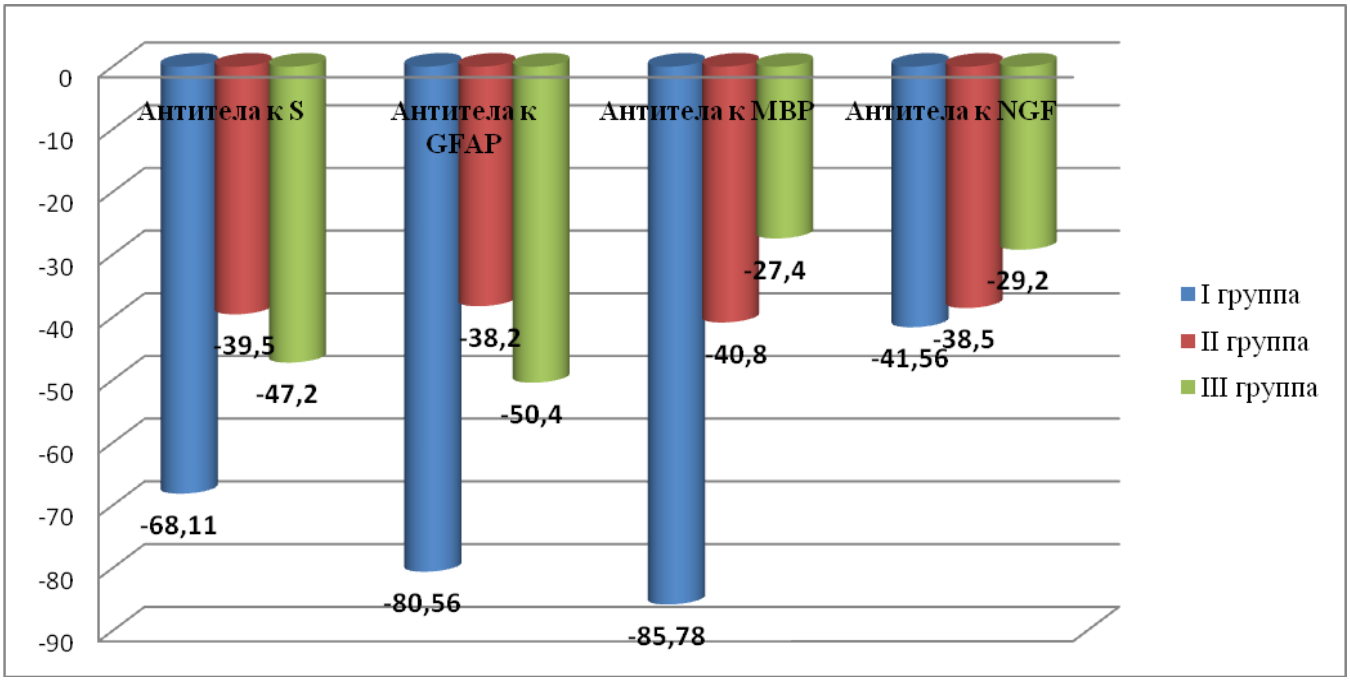


Рисунок 9.Уровень нейроспецифических белков у новорожденных.

При исследовании нейросенсибилизации у детей I группы выявлена значительная гипосенсибилизация к нейроспецифическим белкам (или угнетение продукции изучаемых нейроспецифических антител), что может свидетельствовать с одной стороны, об «истощении» иммунной системы у новорожденных и создает предпосылки к формированию вторичного иммунодефицита в более старшем возрасте. С другой стороны, это может свидетельствовать о нарушении процессов нейроиммунорегуляции, которые

могут по мере роста и развития ребенка привести к формированию нарушений неврологического статуса и высшей нервной деятельности.

Возможно, что по мере роста и развития ребенка выявятся и другие нарушения, касающиеся высшей нервной деятельности. Это может послужить предпосылкой дальнейших исследований в данной области.

У новорождённых II группы, уровень нейроспецифических белков находился в пределах референсных значений, что противоположно выявленной полинейросенсибилизации у матерей. Учитывая тяжесть эпилепсии у матерей II группы, полинейросенсибилизацию, как лабораторный показатель тяжести и остроты процесса, полученные показатели нейроспецифических антител у новорожденных позволяют сделать вывод об эффекте антенатальной иммунокоррекции после инферонотерапии матерей во время беременности. У новорожденных группы сравнения уровни нейроспецифических антител находились в пределах нормативных значений и были сопоставимы с аналогичными показателями у матерей.

В группе сравнения уровень нейроспецифических белков у детей также находился в переделах нормативных значений и был сопоставим с аналогичными показателями у матерей.

Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что включение в комплекс терапии беременных с эпилепсией интерферона альфа2 b со II триместра беременности способствуетантенатальнойиммунокоррекции плода, что играет существенную роль в предотвращении развития нейросенсибилизации и ВУИ у новорожденных. Несмотря на прогностически неблагоприятную ситуацию, связанную с лабораторным подтверждением наличия выраженной полинейросенсибилизации у беременных в начале II триместра, более тяжелое течение основного заболевания, включение в комплекс проводимого лечения интерферона альфа-2b предотвратило развитие тяжелых форм ВУИ и перинатального поражения ЦНС.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Эпилепсия считается одним из наиболее распространенных психоневрологических заболеваний и регистрируется с частотой до 1% в популяции. Согласно всемирным данным заболеваемости, около 5 миллионов человек в мире страдают в настоящее время эпилепсией, 500 миллионов человек тем или иным образом участвуют в решении проблем своих больных родственников и коллег [137]. В России по данным Минздрава РФ эпилепсия встречается с частотой от 1,1 до 8,9 случаев на 1000 человек [27]. Распространенность эпилепсии в Московской области составляет 3,9 на 1000 населения.

В настоящее время доказанным фактом является единство функционирования нервной и иммунной систем – главных регуляторных систем организма [31]. Образуя сложные взаимосвязи, нейроиммунная система участвует в формировании иммунного ответа и в процессах регуляции нервной деятельности, что создает надежность взаимодействия с одной стороны, а с другой, при нарушении функции одной системы возникают условия для патологии другой. В последние десятилетия получены многочисленные экспериментальные и клинические данные о роли провоспалительных факторов в патогенезе этого заболевания, в основе которых (понимаемого как воспалительный процесс в ЦНС) лежит повреждение гематоэнцефалического барьера, что вызывает целый каскад иммунозависимых реакций, приводящих как к индукции эпилептического синдрома, так и к его прогрессированию [12, 58].

Нами было обследовано 129 беременных с эпилепсией, которые в зависимости от иммунологической реактивности были разделены на 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 интеферонкорригирующий препарат

интерферон α2b по 1 свече (500000 МЕ) в прямую кишку 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней, долее по 1 свече 2 раза в день 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.

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

Возраст беременных в исследуемых группах составил от 23 до 30 лет. Следует отменить, что достоверных различий по возрасту в исследуемых группах не выявлено, средний возраст во всех группах составил 27,7 ± 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 (аутоиммунный тиреоидит, диффузное или очаговое поражение щитовидной железы с эутиреозом или нарушением функции) и нарушение жирового обмена. У двоих (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.

Гинекологические заболевания выявлены у 54 (41,9%) беременных. По мнению Жидковой И.А. (2010) у пациенток с эпилепсией на фоне противоэпилептической терапии наблюдается дисфункция яичников и СПКЯ

[61]. Среди наших беременных также выявлены высокая частота СПКЯ и патология шейки матки.

Анализ акушерского анамнеза показал, что в основных группах превалировали 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, а в одном наблюдении во время предыдущей беременности при сроке гестации 26 недель развился эпилептический статус, кома 3, отёк головного мозга и, учитывая тяжесть состояния, было произведено малое кесарево сечение.

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 [11, 38]. 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 [14, 185]. 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. Нельзя исключать и тот фактор, что во время беременности некоторые женщины могут уменьшить или отменить прием антиконвульсантов в порядке самолечения. Среди обследованных нами пациенток 3 беременные самостоятельно отменили получаемый ПЭП, а одна снизила дозировку после установления факта беременности.

Наиболее часто в режиме монотерапии использовались традиционные антиконвульсанты: карбамазепин и вальпроевая кислота. Из современных конвульсантов у 28,4 % наблюдаемых применялся леветирацетам. По данным ряда авторов тератогенный эффект вальпроатов прямо пропорционален дозам: дозировка препаратов вальпроевой кислоты выше 1000 мг/сутки повышает риск тератогенности в 3 раза и более. Среди обследованных пациенток 14 (11%) беременных получали вальпроаты в дозировке 1000 мг и более в сутки в режиме монотерапии или в комбинации с другими антиконвульсантами на этапе зачатия. При необходимости комбинированной терапии наиболее часто использовалась комбинация традиционных антиконвульсантов с современными препаратами. Одна из наблюдаемых нами пациенток из II группы получала три антиконвульсанта: Леветирацетам, Окскарбазепин и Клоназепам.

Контроль над судорожными приступами является одним из показателей, влияющих на исход беременности у пациенток с эпилепсией. [17,47,106]. 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 втором и

третьем триместрах беременности, 19 % пациенток требовалось увеличение дозы ПЭП, а 10% требовался переход к комбинированной терапии со второго триместра. В третьем 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 [57, 106, 120].

В доступных литературных источниках имеются противоречивые данные о влиянии эпилепсии на течение беременности [14, 22, 23, 86, 183, 109]. 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% беременные госпитализировались после развития судорожного приступа. Частота прерывания беременности у беременных с эпилепсией широко дискутируется в публикациях, по мнению большинства авторов, прослеживается четкая связь между развитием ГСП и госпитализацией в акушерский стационар [106].

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.

Ряд авторов предполагают, что одним из частых осложнений у беременных с эпилепсией является мегалобластная анемия [154, 162]. Развитие данного осложнения связывают с нарушением абсорбции и метаболизма витамина В12 и фолиевой кислоты [36].

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. В процессе исследования смешанный характер инфекции выявлен у всех беременных. 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. В группе сравнения у 17,8% беременных выявлен кандидозный кольпит, а у 10,7 % выявлен рост Staphylococcus aureus и Staphylococcus epidermidis. 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 сывороток крови у беременных с эпилепсией показал, что носительство lgG к ВПГ $_1$ выявлено у большинства обследованных пациенток и составил более 80% в I группе и 100% во II группе. Маркеров острой фазы инфекции (lgM) не было выявлено ни у одной беременной. lgG к ВПГ $_2$ иЦМВ 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 выявлены маркеры ВПГ1,2 выявлены в 35,7% наблюдений, что в 7 раз выше, чем в I группе. Также во второй группе в 28,6% наблюдение выявлена уреаплазма, в то время как в I группе лишь у 3,4 %. В группе сравнения присутсвие вируса или его ДНК выявлено у 1 (3,6%) беременной, а уреаплазменная инфекция у 3 (10,7%) пациенток.

Естественно предположить, что особое значение имеет состояние иммунного гомеостаза и неспецифическая резистентность организма. 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 [59].

Накопленные данные о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией позволило отнести этот вид патологии в группу иммунозависимых заболеваний с прогредиентным течением [31, 58].

Для иммунного статуса больных эпилепсией характерны как количественные, так и функциональные изменения иммунного гомеостаза. Проявление дисфункции выражается в повышенной чувствительности лимфоцитов к изучаемым нейроспецифическим белкам. В I группе выявлена гипосенсибилизация к белку S-100, глиальному фибриллярному кислому протеину, основному белку миелина. Показатель антител к фактор 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 широкому спектру нейроспецифических белков – 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 проницаемости 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 проявления 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 а кровеносном русле усиливается недостаточность как клеточного так и гуморального иммунитета. Для оценки иммунного статуса в исследуемых группах проводилось определение уровней иммуноглобулинов, интерлейкинов и интерферона.

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 значения, 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 и γ сывороточных по сравнению с показателями I и III групп.

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.

Таким образом, выявленные клинико-лабораторные корреляции и прогностические критерии на основании изучения ряда микробиологических характеристик, особенностей функционирования системы нейроспецифических белков и показателей интерферонового статуса позволяют уточнить некоторые механизмы развития акушерских и перинатальных исходов, разработать и обосновать комплекс лечебно-профилактических мероприятий для беременных с эпилепсией.

Для коррекции выявленных иммунологических изменений беременные II группы начиная со II триместра беременности получали интерферон альфа-2b по 1 свече (500000 МЕ) в прямую кишку 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней, долее по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю (всего 5 лечебных дней).

Накануне родоразрешения беременным I и II группы проведено повторное исследование уровня антител к нейроспецифическим белкам и состояние интерферонового статуса. «Нейроантигенный пейзаж» I группы, свидетельствут о сохранении гипосенсибизации к исследуемым нейроспецифическим белкам. При исследовании сенсибилизации к нейроспецифическим белкам у пациенток, получавших интерферонкорригирующую терапию интерфероном альфа-2b, отмечено положительные сдвиги к снижению полинейросенсибилизации. Несмотря на то, что показатели уровня антител не достигли референсных значений, отмечено снижение уровня нейросенсибилизации к исследуемым нейроспецифическим белкам в 2 – 2,5 раза по сравнению и исходными значениями. Понижение в динамике исходно повышенных уровней антител благоприятно для прогноза состояния новорожденных и детей раннего возраста.

Результаты исследования интерферонового статуса в динамике 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 было клинически значимым по сравнению с исходным($p<0,05$).

Таким образом, под влияние интерферонкорригирующей 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 МОНИИАГ родоразрешены все беременные, обследуемых групп (129). Гестационный срок родов в исследуемых группах у подавляющего числа беременных составил 39 – 40 недель. До 37 недель произошли роды у двух беременных.

В отечественной и зарубежной литературе нет единогласного мнения относительно соотношения числа срочных и преждевременных родов у женщин с эпилепсией [18, 23, 97]. По нашим данным показанием для досрочного родоразрешения (36 недель гестации) в I группе явилось выявленные при УЗИ признаки гемолитической болезни плода, в связи с чем в интересах плода проведено плановое абдоминальное родоразрешение. 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 противопоказаниям к родам через естественные родовые пути, среди всех обследованных 82,9 % (107) беременных, родоразрешены через естественные родовые пути. Процент самопроизвольных 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 (первичная и вторичная слабость, дистоция шейки матки) выявлены у 5,1 % в I группе, у 7,2% в II группе. У трех родильниц роды осложнились начавшейся острой гипоксией плода, в связи с чем роды были закончены оперативным путем.

Оперативное влагалищное родоразрешение применялось по показаниям со стороны матери и плода. Так, одной пациентке II группы в связи с острой гипоксией плода произведена вакуум-экстракция плода, двум пациенткам из группы сравнения произведена вакуум-экстракция в связи со слабостью потуг. Осложнений во время оперативных вагинальных родов не отмечено.

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

Обезболивание родов у женщин с эпилепсией не отличалось от общепринятых. В 73 (68%) наблюдений при самопроизвольных родах применялось медикаментозное обезболивание с использованием

наркотических анальгетиков в сочетании со спазмолитическими и седативными препаратами. Роды под ДПА были проведены у 7 (7%) родоразрешенных пациенток. Комбинированная аналгезия (ДПА в сочетании с наркотическими анальгетиками) была применена у 20 (15,5%) рожениц с эпилепсией. Данный метод аналгезии был применен у большинства беременных с сохраняющимися судорожными приступами в 3 триместре беременности в I и II группах. Преимуществом данного метода обезболивание является достижение максимального анальгезирующего, седативного и спазмолитического эффекта.

Данные приведенные Архиповым В.В. (2008), Повереновой И.Е. (2011), Хасановым А.А. (2011) свидетельствуют, что в 60-70% беременные с эпилепсией родоразрешены путем операции кесарева сечения в связи с тяжестью основного заболевания [4, 74, 83]. Наши 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. 10 операций проведено в экстренном порядке по показаниям со стороны матери или плода: в 2 наблюдениях в связи начавшейся острой гипоксией плода и в восьми в связи с аномалиями родовой деятельности, не поддающихся медикаментозной коррекции.

Проведенный анализ собственных данных о методах обезболивания рожениц с эпилепсией свидетельствует о применении спинальной анестезии при абдоминальном родоразрешении 99,2%, лишь в одном наблюдении в III группе в связи с острой гипоксией плода применялась общая анестезия с ИВЛ.

Анализируя полученные данные следует отметить, что несмотря на наличие тяжелой неврологической патологии, отсутствие полной

медикаментозной ремиссии основного заболевания у части беременных в большинстве случаев осложнений в родах отмечено не было.

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 длинны ребенка при рождении [172].

В удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8 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.

Проявления локального геморрагического синдрома в виде кожных петехиальных кровоизлияний встречались во всех группах с одинаковой частотой.

Врожденные пороки развития в виде Spina bifida поясничного отдела позвоночника и аномалии строения наружных половых органов были выявлены у двух новорожденных I группы.

Таким образом, состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с эпилепсией, зависело от проведения антенатальной иммунокоррекции интерфероном альфа2-b, начиная со второго триместра беременности. Несмотря на более тяжелое течение основного заболевания и

выраженную полинейросенсибилизации у матерей II группы состояние здоровья их новорожденных в раннем неонатальном периоде было лучше за счет более низкой частоты хронической внутриутробной гипоксии, ВУИ и ЗВУР по сравнению с детьми от матерей, не получавших интерферонокоррекции.

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 группам содержание уровней иммуноглобулинов у новорожденных практически не различался. Отмечено более высокое содержание уровня ИФНα 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. Аналогичный вывод можно сделать для ИФНγ сыв. (I группа – 1,43пг/мл, II группа – 4,69 пг/мл, III группа – 1,72 пг/мл). Обращает внимание, что во всех наблюдениях уровень анализируемых интерферонов коррелировал с аналогичными показателями у матери.

При исследовании уровня ИЛ-2 выявлено статистически значимое более высокое содержание (501,14) исследуемого интерлейкина у новорожденных II группы, по сравнению с I и III группами (369,67 и 404,43 соответственно). Уровни ИЛ-6 у новорожденных от матерей не получавших иммунокорригирующую терапию, превышали таковые у новорожденных II группы.

Исследования уровня нейроспецифических белков у новорожденных исследуемых групп не выявил выраженной сенсибилизации ко всем исследуемым белкам. 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. Возможно, что по мере роста и развития ребенка

выявятся и другие нарушения, касающиеся высшей нервной деятельности. Это может послужить предпосылкой дальнейших исследований в данной области.

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 переделах 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, 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 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 угроза 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 2 и 3 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% 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 интерферонкорригирующей терапии интерфероном альфа-2b у беременных с эпилепсией с полинейросенсибилизацией приводит к снижению уровня сенсибилизации к исследуемым нейроспецифическим белкам в 2-2,5 раза по сравнению с исходными значениями, а также к клинически значимому повышению уровня интерферонов ($p<0,05$).

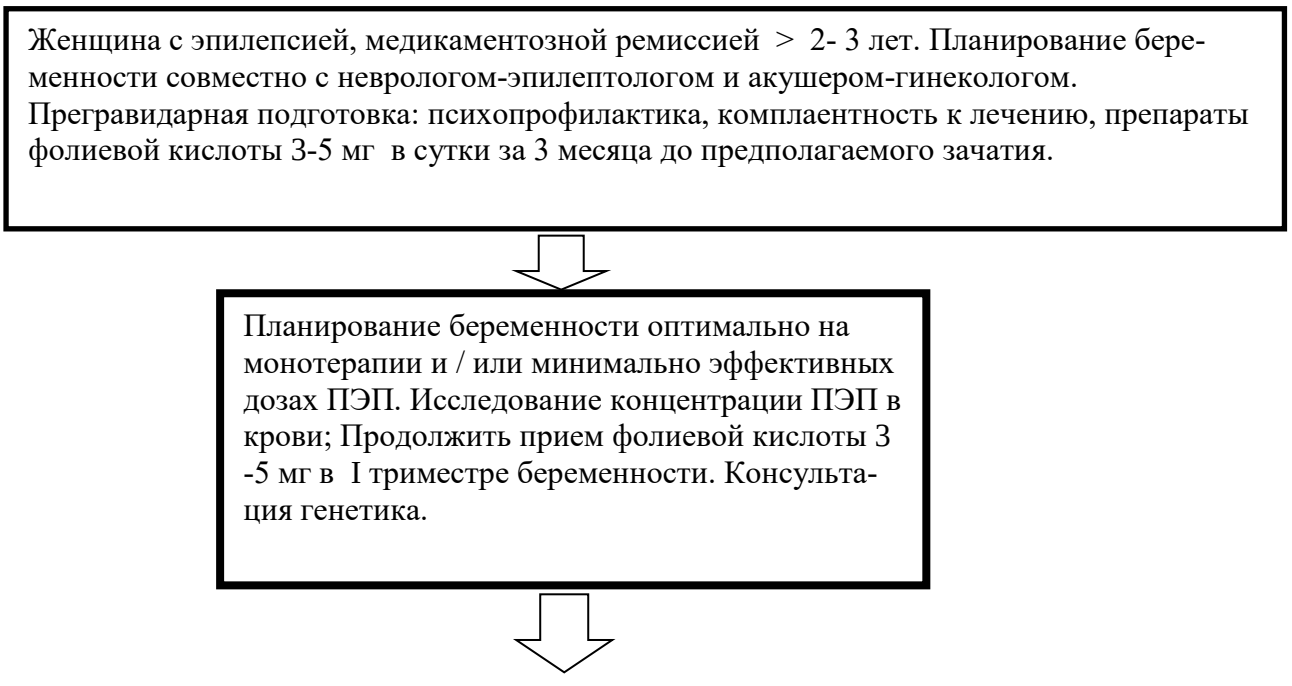
5. Анализ состояния детей при рождении и в период ранней неонатальной адаптации свидетельствует о том, что признаки малых форм ВУИ у детей от матерей I группы выявлены в 16,7% наблюдений, из группы сравнения в 7,2%, а среди новорожденных от матерей II группы, получавших интерферон альфа-2b , признаки ВУИ выявлены у 4,8% детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ведение беременности, родов и послеродового периода по стандартным акушерским протоколам.

2. У беременных с эпилепсией с лабораторным подтверждением наличия выраженной полинейросенсибилизации, начиная со II триместра показано проведение интерферонкорригирующей терапии интерфероном альфа-2b по 1 свече (500000 МЕ) в прямую кишку 2 раза в день через 12 часов в течение 10 дней, долее 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:



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.
Исследованиеуровней антител к основным НСБ: белок S-100, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP); основной белок миелина (MBP); фактор роста нервов (NGF).

Выявлена сенсибилизация

Нормальное или сниженное содержание антител

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

Наличие ГСП

Отсутствие приступов

Госпитализация в стационар.
Исследование концентрации ПЭП в крови.
Консультация невролога.
Проведение ЭЭГ.
Решение вопроса об увеличении дозы ПЭП или комбинированной терапии.

Беременность 26-28 недель и 34-36 недель.
Диагностика и лечение акушерских осложнений проводится по стандартным протоколам.

Плановая дородовая госпитализация беременной за 1-2 недели до предполагаемого срока родов.

Роды:
Оптимальный метод родоразрешения через естественные родовые пути;
Методы обезболивания женщин с эпилепсией не отличаются от общепринятых, предпочтение отдается региональным методам анестезии.
При сохраняющийся приступах во время беременности предпочтение отдается комбинированной аналгезии (ДПА+медикаментозное).
Абдоминальное родоразрешение по витальным показаниям со стороны матери или плода.
Вопрос о плановом абдоминальном родоразрешении по неврологическим показаниям решается консультативно узкоспециализированным неврологом-эпилептологом, компетентным в вопросах особенностей течения эпилепсии у беременных.

Послеродовый период:
Поддержка семьи.
Соблюдение режима сна и бодрствования.
Грудное вскармливание не противопоказано, осуществляется предпочтительно лежа.
При выявлении у родильницы сонливости, атаксии, нистагма – срочная консультация невролога (ЭЭГ, исследование уровня ПЭП в крови).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян Г.Н. Ламотриджин в лечении эпилепсии у женщин// Врач. Фармакология. – 2007 -№ 5 - с. 44-46

2. Адамян Л.В., Кунькина Ю.Б., Жидкова И.А. Казначеева Т.В. Моллекуляриые механизмы влияния эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивную систему женщины (обзор литературы) // Проблемы репродукции.- 2009. - Том 15 (2) - С. 13 - 17.

3. Архипов В.В., Хайруллина Ф.Л., Радутный В.Н. Течение беременности и родов у женщин с эпилепсией // Медицинский альманах.- 2008 -№ 4 – с 72-74.

4. Ашурова Г.С. Репродуктивное здоровье женщин, страдающих эпилепсией: Автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.01/ Ашурова Гулбахор Сангиллоевна. - Таджикистан, 2012.

5. Белов В.Г., Туманова Н.Н. Нервно-психические расстройства у женщин в послеродовом периоде// Ученые записки Санкт-Петербургского Государственного института психологии и социальной работы. – 2008. –Том 9 (1) - с. 50-55.

6. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Тищенкова И.Ф., Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов в реальной практике // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013- том 5 (3) – с. 6-16

7. Бицадзе В. О., Макацария А. Д. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода // Фарматека. - 2007 - № 1 – с. 26-28.

8. Бочкарева Е.В., Холодова И.Н., Коваль Г.С., Ильенко Л.И., Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивную функцию женщин и состояние здоровья детей, родившихся у женщин с эпилепсией: основные факторы риска (обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. – 2011 – том 6 (4) – с. 27-46.

9. Брагинская С.Г., Карлов В.А., Жидкова И.А., Кунькина Ю.Б., Златорунская М.А., Казначеева Т.В., Кожокару А.Б. Репродуктивный

потенциал женщин, страдающих эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009 –109(11) – с. 31-36.

10. Бурд С.Г., Бадалян О.Л., Чуканова А.С. и др. Современные принципы противоэпилептической терапии взрослых // Лечащий врач – 2008 – 8 – с. 40-44.

11. Васильева О.А., Липатова Л.В., Громов С.А. К вопросу о нейроиммунных расстройствах и их роли в терапии больных с резистентными формами эпилепсии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2006 – 41 - с. 64-66.

12. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния – 2011 - 3(4) – с. 45-46.

13. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния - 2009 - 1(1) – с. 8-13.

14. Власов П.Н. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности // Альманах клинической медицины – 2001 – 4 – с. 251-254.

15. Власов П.Н. Фармакогормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщин: обзор литературы // Журнал неврология и психиатрия – 2006 - 106(1) – с. 47-52.

16. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. М, 2000 - с. 324.

17. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния - 2011 – 4 – с. 45-44.

18. Власов П.Н. Планирование и ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией // Лечащий врач - 2004 – 6 – с. 66-68.

19. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. Москва, 2001.

20. Власов П.Н., Карлов В.А., Кушлинский Н.Е. Фармако-гормональные взаимоотношения при применении карбамазепина и вальпроевой кислоты у

больных эпилепсией женщин детородного возраста // Журнал неврология и психиатрия - 2001 - 101(11) – с. 26-30.

21. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. и др. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных // Фарматека – 2005 – 9 – с. 38-43.

22. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2013 – 1 – с. 13-17.

23. Власов П.Н., Петрухин В.А. Терапия эпилепсии при подготовке к беременности и ее ведение // Современная терапия в психиатрии и неврологии – 2013 - 3-4 – с. 32-38.

24. Власов П.Н., Петрухин В.А., Наумова Г.И. Сопутствующая патология со стороны женской половой сферы и беременность при эпилепсии // Качественная клиническая практика – 2005 – 3 – с. 52-60.

25. Воробьева О.В., Скрипкин А.Ю. Депрессия у пациентов, страдающих эпилепсией (особенности феноменологии и подходы к лечению) // Лечебное дело – 2010 – 2 – с. 96-104.

26. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е, Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии в России // Журнал неврологии фазы и психиатрии ряда им. С.С. Корсакова. Приложение Эпилепсия – 2006 – 1 – с. 3-7

27. Горанский Ю.И. Неврология акушерства: особенности гестационного периода при эпилепсии // Международный неврологический журнал – 2012 - 6(52) – с. 140-144.

28. Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М. и др. Клинико-электроэнцефалографические предикторы учащения генерализованных судорожных приступов в гестационном и постгравидарном периодах // Бюлютень сибирской медицины – 2013 - 12(5) – с. 24-30.

29. Гродницкая Е.Э. Фолацин в профилактике дефектов нервной трубки // Журнал акушерства и женских болезней – 2010 - LIX(3) – с. 87-91.

30. Громов С.А. , Хоршев С.К., Бессмельцев С.С. Нейроиммунологические механизмы доклинического эпилептогенза и их коррекция циклофероном //

Журнал неврологии фазы и психиатрии ряда им. С.С. Корсакова. – 2003 – 12 – с. 34 - 38.

31. Громов С.А., Липатова Л.В.. Диагностика клинико-нейроиммунологических нарушений у больных эпилепсией с синдромом энцефалопатии, их иммунокорекция и лечение: методические рекомендации. НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Санкт- Петербург, 2010. — 27 с.

32. Гусев Б.И., Гехт А.Б., Лебедева А.В. Протокол ведения больных эпилепсия // Проблемы стандартизации в здравоохранении - 2008 – 1 – с. 126-129.

33. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Алгоритм планирования беременности у женщин, страдающих эпилепсией // Проблемы женского здоровья – 2012 - 7(1) – с. 47-50.

34. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Тератогенное влияние противоэпилептических препаратов // Материалы VII Всероссийской конференции Проблемы женского здоровья и пути их решения – 2013 с. 30-32.

35. Доброхотова Ю.Э., Судакова Г.Ю., Джатдоева Ф.А. Эффективность фолиевой кислоты в комплексном лечении беременных, страдающих эпилепсией // Проблемы репродукции – 2009 – 2 – с. 101-103.

36. Додхоева М.Ф., Ашурова Г.С. Ведение беременных пациенток, страдающих эпилепсией // Доклад Академии наук Республики Таджикистан – 2011 - 54(7) – с. 588-593.

37. Душанова Г.А., Зулфикарова Э.Т., Чумаков С.А., Туксанбаева Г.У. Возможности планирования беременности у женщин с эпилепсией. // Современная медицина: актуальные вопросы - 2013 – 19 – с. 28-37.

38. Евсеев В.А., Миковская О.И. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дизрегу-ляция, перспективы адаптивной иммунотерапии // Журнал неврологии и психиатрии - 2002 - 5 – с. 60 - 64.

39. Железнова Е.В., Калинин В.В. Роль половых гормонов в развитии аффективных расстройств при эпилепсии у женщин // Журнал неврологии и

психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2012 – 6 – с. 49-57.

40. Жидкова И.А, Карлов В.А., Адамян Л.В. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины: Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты// Palmarium Academic Publishing - 2012 – с. 288.

41. Жидкова И.А. Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье женщины: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2010.

42. Жидкова И.А., Карлов В.А. Эпилепсия и беременность: аспекты взаимного влияния, оптимизация фармакотерапии // Военно-медицинский журнал – 2007 - 328(10) – с. 64-65.

43. Зенков Л.Р. Утяжеление эпилепсии вследствие противосудорожной фармакотерапии // Неврологический журнал – 2005 - 10(4) – с. 4-8.

44. Златорунская М.А. Оптимизация ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эпилепсией: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2010.

45. Карлов В.А. Антиэпилептические препараты и эпилептические припадки // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 2006 - 4 – с. 21.

46. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2004 - 104 (8) – с. 28.

47. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва, 2010 – 720 с.

48. Карлов В.А. Эпилепсия у женщин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006 – 106 с. 41.

49. Карлов В.А. Ключевые вопросы и проблемы эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003 – 103 (3) – с. 4-8.

50. Карлов В.А., Адамян Л.В., Жидкова И.А. Эпилепсия и материнство // Новая Аптека - 2009 - 3 – с. 89-93.

51. Карлов В.А., Власов П.Н., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности //

Методические указания. Москва - 2001.

52. Карпов С.М., Шевченко П.П., Усачева М.Н., Цыганова В.Г. Современные представления об эпилепсии в период беременности // Успехи современного естествознания – 2013 – 9 – с. 126-127.

53. Ким А.Р., Гехт А.Б., Доброхотова Ю.Э. и др. Оценка электроэнцефалограмм у беременных с эпилепсией // Проблемы репродукции – 2008 – 1 – с. 85-89.

54. Киселева Л.Г., Калинина Л., Чумакова Г.Н. Влияние противосудорожной терапии матери на состояние плода и новорожденного // Врач-аспирант – 2011 - 45(2.2) – с. 363-372.

55. Кожокару А.Б., Карлов В.А., Жидкова И.А., Серкина А.В. Стигмы дизэмбриогенеза и физическое развитие у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния – 2010 - 2(2) – с. 25-31.

56. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями // Клиническая неврология – 2010 – 1 – с. 17-21.

57. Липатова Л. В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания // Эпилепсия и пароксизмальные состояния - 2010 - с. 20—31.

58. Липатова Л.В. Громов С.А. Нейроиммунолоигические механизмы эпи лепсии. // Контролируемая эпилепсия – 2004 – с. 46–88.

59. Меликян Э.Г., Гехт А.Б. Гендерные особенности качества жизни больных эпилепсией // Психическое здоровье – 2010 – 10 – с. 71-79.

60. Меньшикова Н.С., Серова О.Ф., Власов П.Н. Эпилепсия и ее влияние на функцию яичников.// Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007- 7 (4) – с. 40–43.

61. Михайлов В.А., Громов С.А., Ерошина Е.С. Эпилепсия у женщин: социально-психологический аспект, качество жизни, вопросы семейной реабилитации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 2007

- 107(10) с. 61-64.

62. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Прием антиэпилептических препаратов и грудное вскармливание младенцев. В книге : Эпилептология детского возраста. Под ред. проф. А.С. Петрухина. Москва: Медицина, 2000 – с. 588-595.

63. Одинцова Г.В., Сайкова Л.А. Социальные аспекты женской эпилепсии // Социальные исследования – 2012 - 335(3) – с. 116-119.

64. Перукка Э. Усугубление приступов на фоне приема противоэпилептических препаратов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2005 – с. 105(9) – с. 61-63.

65. Перукка Э. Фармакотерапия эпилепсии у женщин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005 - 105(11) – с. 60-62.

66. Петрухин В.А., Гришин В.Л., Мельников А.П., Власов П.Н., Дрожжина Г.Р. Система гемостаза у новорожденных, матери которых принимали во время беременности противоэпилептические препараты // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика– 2011 – 2 – с. 46-49.

67. Пилюгина М.С., Шнайдер Н.А. Современный подход в лечении эпилепсии // Вестник Российское военно-медицинской академии – 2009 - 1(25) Приложение, ч. II – с. 613-614.

68. Пилюгина М.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Современные подходы к фармакотерапии у больных эпилепсией. Вестник новых медицинских технологий – 2009 – XVI – с. 132-133.

69. Пилюгина М.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А. Профилактика нежелательных лекарственных реакций у больных эпилепсией, получающих препараты вальпроевой кислоты // Академический журнал Западной Сибири – 2010 – 4 – с. 41-42.

70. Повереннова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А., Муромцева Е.К., Бекетова Е.М. Результаты лечения эпилепсии в различных возрастных группах. Фарматека – 2011 – 19 – с. 85-89.

71. Повереннова И.Е., Якунина А.В., Постнова Е.Н. Эпилепсия и

беременность // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Эпилепсия – 2008 – 3 – с. 41-47.

72. Повереннова И.Е., Якунина Л.В., Постнова Е.Н. Проблема беременности и рождения здоровых детей у женщин, страдающих эпилепсией // Альманах клинической медицины – 2006 – 13 – с. 47-49.

73. Поверенова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А. и др. Оптимизация тактики ведения женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией // Медицинский альманах - 2011 - 14(1) – с. 180-183.

74. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. N 736 "Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности" (с изменениями и дополнениями).

75. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»".

76. Прусакова О.И. Ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией // Репродуктивное здоровьое в Беларуси – 2010 - 4(10) – с. 52-57.

77. Прусакова О.И., Занько С.Н., Наумова Г.И., Власов П.Н. Особенности акушерско-гинекологического консультирования беременных, страдающих эпилепсией // Охрана материнства и детсва – 2007 - 2(10) – с. 71-77.

78. Рекомендации Экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии // Журнал неврология и психиатрия – 2011 - 5(2) – с. 23–25.

79. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А.. Неврология и нейронауки - прогноз развития // Анналы неврологии - 2007 - 1 - с. 5-7

80. Утхунова Ю.М. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, страдающих эпилепсией, в зависимости от схем применения антиконвульсантов: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М

2006.

81. Фармакотерапия отдельных состояний при беременности. Под ред. Н. Володина, Ю. Белоусова, С. Зырянова. Москва: Миклош, 2011 - 178с. .

82. Хасанов А.А., Галимова И.Р., Яковлев Н.В., и др. Редкое осложнение беременности при эпилепсии // Практическая медицина – 2012 - 8(64) – с. 119-120.

83. Школьник В.М., Бараненко А.Н., Кальбус А.И., Корниенко Л.Г. Беременность и эпилепсия // Международный неврологический журнал – 2010 – 6 (36) – с. 135-137.

84. Шнайдер Н.А. Факторы риска синдрома внезапной смерти при эпилепсии // Вестник клинической больницы. - 2012 – 3 – с. 93-96.

85. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Егорова А.Т., Елизарьева Т.Ю. Ведение беременности у женщин с эпилепсией // Федеральный справочник Здравоохранение России – 2012 - 13 – с. 301-306.

86. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Садыкова А.В. и соавт. Роль клинического фармакомониторинга антиконвульсантов при терапии активной эпилепсии: пилотное исследование. Медицина Сибири: новые технологии диагностики, лечения и профилактики, этические аспекты. Материалы III Сибирского Конгресса Человек и лекарство (лекции, статьи, тезисы докладов). Т. 2. Красноярск – 2009 – с. 207-210.

87. Шнайдер Н.А., Дроздова Л.Н. О риске развития побочных эффектов при терапии эпилепсии депакином // Актуальные проблемы неврологии и нейрофизиологии: Сборник научных статей - 2000 – с. 1-6.

88. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Персонализированный подход к выбору дозы вальпроевой кислоты // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике – 2011 – 16 – с. 114-118.

89. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема антиконвульсантов у больных эпилепсией // Клиническая фармакология и

терапия – 2010 – 6 – с. 180-184.

90. Шнайдер Н.А., Шевченко О.И., Россиев Д.А., Шульмин А.В., Дмитренко Д.В. Состояние медицинской помощи больным эпилепсией во взрослой популяции города Красноярска // Клиническая эпилептология - 2009 – 1 – с. 85-91.

91. Экстрагенитальная патология беременность. Под ред. Логутовой. Л.С. Москва: Литтера, 2013 – 544 с..

92. Якунина А.В. Беременность на фоне эпилепсии // Врач – 2010 – 9 - с. 13-15.

93. Якунина А.В. Тератогенное влияние противоэпилептических препаратов: изучение проблемы через призму общепопуляционного исследования врожденных пороков развития // Аспирантский вестник Поволжья – 2010 - 7-8 – с. 74-77.

94. Якунина А.В., Романова Т.В., Хивинцева Е.В. Влияние экстрагенитальной неврологической патологии на ведение беременности и родов // Практическая медицина – 2012 – 57 – с. 145-148.

95. Abe K., Hamada H., Yamada T., Obata-Yasuoka M., Minakami H., Yoshikawa H. Impact of lanning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes // Seizure – 2014- 23 (2) – p. 112-116.

96. Adab N., Kini U., Vinten J. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy // Neurology Neurosurgia Psychiatry – 2004 – 75 – p. 1575-1583.

97. Agarwal P., Mehndiratta M.M., Antony A.R., Kumar N., Dwivedi R.N., Sharma P., Kumar S. Epilepsy in India: nuptiality behaviour and fertility // Seizure - 2006 – 15 (6) – p. 409-415.

98. Alsdorf R., Wyszynski D.F. Teratogenicity of sodium valproate // Expert Opin Drug Saf - 2005 – 4 (2) – p. 345-353.

99. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk // Pediatrics – 2005 - 115(2) – p. 496-506.

100. Anderson G.D. Pregnancy-related changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach // Clinical Pharmacokinetica – 2005 - 449(10) – p. 989–1008.

101. Antozzi C. Immunotherapy // Epilepsy – 2004 – 3 – p. 20.

102. Bagshaw J., Crawford P., Chappell B. Problems that mothers' with epilepsy experience when caring for their children // Seizure – 2008 - 17(1) – p. 42-48.

103. Banach R., Boskovic R., Einarson T., Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies // Drug Saf - 2010 – 33(1) – p. 73-79.

104. Bar-Oz B., Nulman I., Koren G., Ito S. Anticonvulsants and breastfeeding: a critical review // Paediatr. Drugs – 2000 - 2(2) – p. 113–126.

105. Battino D., Tomson T., Bonizzoni E. et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry// Epilepsia – 2013 - 54(9) – p. 1621-1627.

106. Battino D., Tomson T., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Sabers A., Perucca E., Vajda F. EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry// Epilepsia - 2013 – 54 (9) – p. 1621-1627.

107. Berry R.J., Li Z., Erickson J.D. et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention // The New England Journal of Medicine – 1999 - 341(20) – p. 1485–1490.

108. Berto P. Quality of life in patients with epilepsy and impact of treatments// Pharmacoeconomics – 2002 - 20(15) – p. 1039-1059.

109. Borthen I., Eide M., Daltveit A., Gihus N. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study // BJOG – 2011 - 118(8) – p. 956–965.

110. Breastfeeding report card-United States, 2011. Centers for Disease Control and Prevention – 2011 - p. 1-4.

111. Brodtkorb E., Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy // Seizure – 2008 - 17(2) – p. 160-165.

112. Chaudron L.H., Jefferson J.W. Mood stabilizers during breastfeeding: a review // Journal of Clinical Psychiatry – 2000 - 61(2) – p. 79-90.

113. Chen L., Liu F., Yoshida S., Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? // Psychiatry and Clinical Neurosciences - 2010 - 64(5) – p. 460–468.

114. Crawford P., Appelton R., Betts T. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy // Seizure - 1999 - 8(4) – p. 201-217.

115. Dansky L.V., Rosenblatt D.S., Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy // Neurology – 1992 - 42(5) – p. 32–42.

116. Dean J.C., Hailey H., Moore S.J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth // Journal of Medical Genetics – 2002 - 39(4) – p. 251-259.

117. Emes R. D., Clifford H., Haworth K. E. Antiepileptic drugs and the fetal epigenome // Epilepsia - 2013 - 54(1) – p. 16–19.

118. Eriksson K., Viinikainen K., Monkkonen A. Children exposed to valproate in utero: population based evaluation of risk and confounding factors for long-term neurocognitive development // Epilepsy – 2005 - 65(3) – p.189-200.

119. Fairgrieve S.D., Jackson M., Jonas P. et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy // British Medical Journal – 2000 - 321 (7262) – p. 675–674.

120. Fotopoulou C., Kretz R., Bauer S. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period // Epilepsy Research – 2009 - 85(1) – p. 60-64.

121. Galanti M., Newport D.J., Pennell P.B. et al. Postpartum depression in women with epilepsy: influence of antiepileptic drugs in a prospective study // Epilepsy and Behavior – 2009 - 16(3) – p. 426-430.

122. Gedzelman E., Meador K. J. Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy

during Pregnancy // Therapeutic Advances in Drug Safety – 2012 - 3(2) – p. 71-87.

123. Gentile S. Topiramate in pregnancy and breastfeeding // Clinical Drug Investigation – 2009- 29(2) – p. 139–141.

124. Ghodke-Puranik Y., Thorn C.F., Lamba J.K. et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics // Pharmacogenetics and genomics – 2013 - 23 (4) – p 236-241.

125. Hagg S., Spigset O. Anticonvulsant use during lactation // Drug Safety – 2000 - 22(6) – p. 25–440.

126. Hale T.W., Hartmann P. The transfer of medications into human milk. In Hale & Hartmann's Textbook of Human Lactation // Texas: Hale Publishing Amarillo. Antidepressants and antipsychotics – 2007, p. 535-556.

127. Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y. et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society // Neurology – 2009 - 73(22)- p. 126–132.

128. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M., Mitchell A.A. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy // American Journal of Epidemiology – 2001 - 153(10) – p. 961–968.

129. Herndandez-Diaz S., Smith C.R., Shen A. et al. Comparative Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy // Neurology – 2012 - 78(21) – p. 1692-1699.

130. Herzog A. G. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment // Seizure – 2008 – 17 – p. 151—159.

131. Hvas C.L., Henriksen T.B., Ostergaard J.R., Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birth weight // British Journal of Obstetrics and Gynaecology – 2000 – 107 - p. 896-902.

132. Irshaid Y.M., Hamdi A.A., Al Homrany M. Evaluation of therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs // International Journal of Clinical Pharmacology

and Therapeutics - 2003 - 41 (3) – p. 126-131.

133. Isojarvi J., Tauboll E., Herzog A. Effect on antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy // CNS Drugs – 2005 – 19 – p. 207-223.

134. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women // The New England Journal of Medicine – 2000 - 43(2) – p. 118-126.

135. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation // Epilepsia – 2005 - 46(5) – p. 775-777.

136. Kaindl A.M., Asimiadou S., Manthey D. et al. Antiepileptic drugs and the developing brain // Cellular and Molecular Life Sciences – 2006 - 63(4) – p. 399–413.

137. Kale R. The treatment gap // Epilepsia – 2002 - 43(6) – p. 31-33.

138. Kalviainen R., Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during, pregnancy// Neurology – 2006 – 67 (4) – p. 59-63.

139. Kariuki J.G., Joshi M.D., Adam A.M., Kwasa T.O., Machoki M. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy // East African Medical Journal - 2008 – 85 (7) – p. 341-346.

140. Katz O., Levy A., Wiznitzer A., Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population based study // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine - 2006 - 19(1) – p. 21–25.

141. Kelly V.M., Nelson L.M., Chakravarty E.F. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy // Neurology – 2009 – 73 (22) – p. 1831-1836.

142. Kirke P.N., Mills J.L., Molloy A.M. et.al. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study // BMJ – 2004 - 328(7455) - p. 1535-1536.

143. Kjaer D., Horvath-Puho E., Christensen J. et.al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case–control study // BJOG – 2008 - 15(1) - 98–103.

144. Klein A. The Postpartum Period in Women with Epilepsy // Neurologic Clinics – 2012 - 30(3) – p. 867-875.

145. Krasowski M. D. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications // Pharmaceuticals – 2010 - 3(6) – p. 1909-1935.

146. Linnebank M., Moskau S., Semmler A. et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels // Annals of Neurology – 2011 – 69 (2) – p. 352–359.

147. Matok I., Gorodischer R., Koren G. et al. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations // British Journal of Clinical Pharmacology – 2009 - 68(6) – p. 956–962.

148. Mawer G., Briggs M., Baker G.A., Bromley R., Coyle H., Eatock J., Kerr L., Kini U., Kuzmyshcheva L., Lucas S.B., Wyatt L., Clayton-Smith J. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study Liverpool & Manchester Neurodevelopment Group // Seizure – 2010 – 19 (2) – p. 112-119.

149. Meador K. Anatomical and behavioral effects of in utero exposure to antiepileptic drugs // Epilepsy Currents – 2005 – 5 (6) – p. 212-216.

150. Meador K.J. Baker G.A., Browning N. et al.: NEAD Study Group. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs // Neurology – 2010 - 75(22) - 1954-1960.

151. Meijer W.M, De Walle H.E., Kerstjens-Frederikse W.S., De Jong-van den Berg L.T. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists // Reproductive Toxicology – 2005 - 20(2) – p. 203–207.

152. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry – 2006 - 77(2) – p. 193–198.

153. Mukherjee A. Women with epilepsy. In: Rajshekhar V, Bhattacharyya KB, editors. Progress in clinical neurosciences. New Delhi: Indraprastha Press – 2009 – p. 171-179.

154. Najafi M.R., Sonbolestan F., Sonbolestan S.A., Zare M., Mehvari J., Meshkati S.N. The course and outcome of pregnancy and neonatal situation in epileptic women // Advanced Biomedical Research – 2012 – 1 – p. 4.

155. Nakken K.O., Lillestolen K.M., Tauboll E. et al. Epilepsy and pregnancy—drug use, seizure control, and complications // Tidsskrift for Den Norske Laegeforening – 2006 - 126(19) – p. 2507–25010.

156. Oguni M., Osawa M. Epilepsy and pregnancy // Epilepsia – 2004 – 45 (8) – p. 37-44.

157. Ohman I., Beck O., Vitols S., Tomson T. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy // Epilepsia – 2008 - 49(6) – p. 1075–1080.

158. Ohman I., Vitols S., Luef G. et al. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations // Epilepsia – 2002 - 43(10) – p. 1157-1160.

159. Ohman I., Vitols S., Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? // Epilepsia – 2005 - 46(10) – p. 1621–1624.

160. Ohman I., Vitols S., Tomson T., et al. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy // Epilepsy Research – 2009 - 87(2-3) – p. 124-129.

161. Orny A. Valporic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and the fetus? // Reproductive Toxicology – 2009 - 28(1) – p. 1–10.

162. Othman N.H., Rahman A.F. Obstetric and birth outcomes in pregnant women with epilepsy: A hospital-based study // Annals of Indian Academy of Neurology: – 2013 – 16 (4) – p. 534-537.

163. Oyen N., Vollset S.E., Eide M.G. Maternal epilepsy and offsprings' adult intelligence: a population-based study from Norway // Epilepsia – 2007 – 48 – p. 731-1738.

164. Palac S., Meador K.J. Antiepileptic drugs and neurodevelopment: an update // Current Neurology and Neuroscience Reports – 2011 - 11(4) - p. 423-427.

165. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al.: Antiepileptic drugs-best

practices guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies // Epilepsia – 2008 - 49(7) – p.1239–1276.

166. Pennell P. B. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation // Neurology – 2003 - 61(2) – p. 35-42.

167. Pennell P.B. Pregnancy in women who have epilepsy // Neurologic Clinics – 2004 - 22(4) – p. 799—820.

168. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs // Lancet Neurology – 2005 – 4 (11) – p. 781-786.

169. Piontek C.M., Baab S., Peindl K.S. et al. Serum valproate levels in 6 breastfeeding mother-infant pairs // Journal of Clinical Psychiatry – 2000 - 61(3) – p. 170–172.

170. Rasalam A.D., Hailey H., Williams J.H.G. et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorders // Developmental Medicine & Child Neurology – 2005 - 47(8) – p. 551-555.

171. Rasgon N.L., Altshuler L.L., Gudeman D. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report // Journal of Clinical Psychiatry – 2000 – 61 – p. 173-178.

172. Rauchenzauner M., Kiechl-Kohlendorfer U., Rostasy K., Luef G. Old and new antiepileptic drugs during pregnancy and lactation–report of a case // Epilepsy Behav - 2011 - 20(4) – p. 719–720.

173. Richmond J.R., Krishnamoorthy P., Andermann E., Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective // American Journal of Obstetrics & Gynecology – 2004 – 190 (2) – p. 371–379.

174. Rothenberg S.P., Da Costa M.P., Sequeira J.M. et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect // The New England Journal of Medicine – 2004 - 350 (2) – p. 134–142.

175. Sabers A., Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation // Current Opinion in Neurology – 2009 – 22 – p 2.

176. Salgado P.C., Souza E.A. Impact of epilepsy at work: evaluation of quality

of life // Arq Neuropsiquiatr – 2002 – 60 (2-B) – p. 442-445.

177. Saruwatari J., Ishitsu T., Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy // Pharmaceuticals – 2010 – 3 – p. 2709-2732.

178. Schiavetti B., Clavenna A., Fortinguerra F. et al. Psicofarmaci in Allattamento. Roma: Guida pratica basata sulle evidenze // Il Pensiero Scientifico Editore - 2007.

179. Shorvon S.D., Tomson T., Cock H.R. The management of epilepsy during pregnancy - Progress is painfully slow // Epilepsia – 2009 - 50 – p. 973-974.

180. Suitor C.W., Bailey L.B. Dietary folate equivalents: interpretation and application // Journal of The American Dietetic Association – 2000 - 100 (1) – p. 88-94.

181. Sukumaran S.C., Sarma P.S., Thomas S.V. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy // Neurology – 2010 - 75 – p. 1351-1355.

182. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy // Neurology – 2006 – 66 – p. 353-360.

183. Thomas S.V., Nair R.R., Jose M., Sarma P.S. Risk of major congenital malformations in the offsprings of women with epilepsy is not related to family history// Epilepsy Research – 2009 – 83 (1) – p. 52-57.

184. Tomson T., Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium// Clinical Pharmacy - 2007 - 46(3) – p. 209–219.

185. Tomson T., Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs // Current Opinion in Neurology – 2005 - 18(2) – p. 135-140.

186. Tomson T., Battino D., Bonnizoni E. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry // The Lancet Neurology – 2011 - 10(7) – p. 609-617.

187. Tomson T., Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy // The BMJ – 2007 - 335(7623) – p. 769–773.

188. Turner K., Piazzini A., Franza A. Postpartum depression in women with

epilepsy versus women without epilepsy// Epilepsy and Behavior - 2006 – 9 (2) – p. 293-297.

189. Vajda F. J., Hitchcock A., Graham J. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy // Epilepsia - 2010 - 51(5) – p. 805-810.

190. Vajda F.J., Hitchcock A., Graham J. Seizures control in anti-epileptic drug-treated pregnancy // Epilepsia – 2008 - 49(1) – p. 172-175.

191. Verbeek M.M., de Jong D., Kremer H.P.H. Brain-specific proteins in cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurodegenerative diseases // Annals of Clinical Biochemistry – 2003 – 40(1) – p. 25-40.

192. Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A. Antiepileptic Drugs, sex hormones, and PCOS // Epilepsia - 2011 - 52 (2) – p. 199-211.

193. Verrotti A., Tana M., Pelliccia P. Recent advances on neural tube defects with special reference to valproic acid // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets - 2006 - 6(1) – p. 25-31.

194. Viinikainen K., Heinonen S., Eriksson K., Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy // Epilepsia - 2006 - 47 – p. 186-192.

195. Westin A.A., Helde G., Nakken K.O. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy // Seizure – 2008 - 17(2) –p. 192-198.

196. Wilson R.D., Davies G., Desilets V. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2003 - 25(11) - p. 959–973.

197. Yerby M. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy // Nuerology - 2000 – 55 (1) – p. 21-31.

198. Zaccara G., Gangemi P.F., Cincotta M. Central Nervous System Adverse Effects of New Antiepileptic Drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies // Seizure – 2008 -17(5) –p. 405-421.

199. Zhao M., Yang L., Wei Y. A case report of monitoring on carbamazepine in breastfeeding woman // Beeijing Da Xue Xue Bao – 2010 - 42(5) – p. 602–603.