

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи
УДК: 618.3-06:616.89

ИНАЯТОВ САМАНДАР ЗАКИРОВИЧ

**«ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И
ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С
ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ»**

5A7510101- АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание академической степени магистра

**Научный руководитель:
К.м.н.: асс. Собирова С.Э**

Самарканд-2016 г .

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И
ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С
ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)	8
1.1. Классификации эпилепсии	11
1.2. Ведение беременности, родов и послеродового периода, вопросы грудного вскармливания при эпилепсии.....	20
ГЛАВА 2.МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 . Общая характеристика пациенток с эпилепсией	30
2.2.1 . Методы исследования беременных с эпилепсией	39
2.2.2. Методы исследования плода и новорожденных, родившихся от женщин с эпилепсией	40
2.2.3. Методы статистической обработки результатов исследования.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1 . Динамика частоты эпилептических пароксизмов во время беременности и в раннем послеродовом периоде.....	42
3.2. Анализ причин развития эпилептического статуса во время беременности и в раннем послеродовом периоде.....	45
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
ВЫВОДЫ	69
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	71

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В ДИССЕРТАЦИИ

АФП-альфа-фетопротеин

ВГСП - вторично-генерализованные судорожные приступы

ВСД - вегето-сосудистая дистония

ГСП - генерализованные судорожные приступы

ДИ -доверительный интервал

ЗВУР - задержка внутриутробного развития

ЗЧМТ - закрытая черепно-мозговая травма

И Р - интерквартильный размах

ИФА - иммуноферментный анализ

КТ - компьютерная томография

М – медиана

МРТ - магниторезонансная томография

ППП - простые парциальные приступы

ПЭП - противочипилеитические препараты

РАО - реанимационно-анестезиологическое отделение

РДС - респираторный дистресс-синдром

РФС - ритмическая фотостимуляция

СЗРП - синдром задержки развития плода

СПП - сложные парциальные приступы

ФПН - фетоплацентарная недостаточность

ЦНС - центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Эпилепсия является одним из самых распространенных хронических заболеваний центральной нервной системы. Частота встречаемости эпилепсии в популяции и достигает 0,3-2%. По данным ILAE (Международной противоэпилептической лиги) , в России эпилепсией страдают около 500 тыс . человек при заболеваемости 54 тыс.в год. Женщины детородного возраста составляют в этой группе 25-40% [Bergen.C -2011г]. В настоящее время частота встречаемости эпилепсии у беременных составляет около 0,5 % (1случай на 200 беременностей) [В.А.Карлов, П.Н.Власов, В.А.Петрухин, В.И.Краснопольский. 2008].

В настоящее время в связи с внедрением новых нейровизуализационных методов диагностики (КТ . МРТ, ПЭТ) , ЭЭГ-видеомониторинга изменилась диагностика эпилепсии . Внедрение новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) позволило совершить определенный прорыв в лечении эпилепсии.

Несмотря на успехи в развитии эпилептологии , остается множество нерешенных вопросов в аспекте «эпилепсия и беременность». Известно, что имеющиеся при эпилепсии нарушения влияют на течение беременности и родов , развитие плода и состояние новорожденного. По данным разных авторов, беременность в 50-85% случаев не влияет на частоту припадков, в 5-50% случаев приводит к снижению их частоты, и в 10-35% случаев приводит к учащению приступов [В.А.Карлов 2012, Усоскин, В.И 2011.].

Огромную роль здесь играет проводимая противоэпилептическая терапия . Большое значение имеет риск развития врожденных аномалий у детей женщин , принимающих ПЭП в первом триместе беременности .

Одним из самых серьезных осложнений эпилепсии является эпилептический статус - такое состояние, когда припадки настолько часты, что сознание между ними не восстанавливается, и фактически окончание

одного приступа дает начало другому. Для практических целей следует считать, что длительный (более 30 минут) приступ или более трех ГСП, возникающих в течение 24 часов, являются состоянием, угрожаемым по развитию эпилептического статуса. Эпилептический статус, приводящий к выраженным гипоксическим изменениям в головном мозге и фетоплацентарном комплексе, является жизнеугрожающим состоянием, как для беременной женщины, так и для плода [Карлов .В.А. 2014, A.V.Delgado 2007]

Предполагается, что у женщин с эпилепсией чаще наблюдаются токсикозы беременности, несвоевременные роды (как преждевременные роды, так и перенашивание беременности) [R.Kalvianen, K.Vinikainen, S.Heinonen 2009.]. Вместе с тем, перинатальная смертность и частота проводимых по медицинским показаниям прерываний беременности несколько превышает среднестатистические показатели [Yerby, M.2005]. Также повышен риск развития кровотечений в родах и геморрагического синдрома у новорожденных, что связано с приемом ПЭП, влияющих на уровень факторов свертывающей системы крови за счет индукции печеночных ферментов [А.М.Нове 2009.].

В настоящее время эпилепсия, независимо от формы, типа приступов и степени компенсации, необоснованно считается показанием к оперативному родоразрешению [Т.Д.Вильневицкая, А.О.Буршинов, В.А.Гусев2012, Е.И.Гусев, Ю.Б.Белоусов 2008.]. При этом роды у рожениц с эпилепсией при плановой беременности протекают без особенностей. Суммарный риск развития генерализованного тонико-клонического припадка в родах и первых суток после не превышает 2-3% [Pennef, P 2013.]. Снижение потребности в антиконвульсантах после родов обуславливает вероятность развития интоксикации, что требует своевременной коррекции противосудорожных препаратов.

Одной из актуальных проблем остается вопрос о грудном вскармливании.

В настоящее время очень распространено мнение, что грудное вскармливание при эпилепсии у матери недопустимо из-за отрицательного влияния ПЭП на новорожденного. На самом деле, попадание антиконвульсантов в кровь плода во время беременности выше, чем с молоком матери [Hagg S, 2010,]. Современные антиконвульсанты, которые применяются в настоящее время в большинстве случаев, не оказывают негативного действия на новорожденного [French , J 2010.]. По данным литературы, частота асфиксии у детей, рожденных больными эпилепсией, значительно увеличена по сравнению с популяцией [Gaily, E. 2004.]. Отмечено более частое снижение у новорожденных показателей по шкале Апгар, вес новорожденных менее 2500 граммов, чаще встречаются уродства и пороки развития [Ушкалова, Е.А 2002, K.Fonager, H.Larsen, L.Pedersen, H.T. Sorensen 2011.] Таким образом, проблемы диагностики, терапии и профилактики, отсутствие единых принципов алгоритма ведения беременных неврологом и акушером-гинекологом делает актуальным изучение течения беременности и родов, состояние плода и новорожденного у женщин с эпилепсией.

Цель исследования - снизить частоту осложнений беременности у женщин с эпилептической болезнью.

Задачи исследования: 1 . Изучить особенности течения беременности и родов при эпилепсии, проследить динамику эпилептических приступов в гестационный и послеродовый периоды.

2. Исследовать причины рецидивов эпилептических приступов, развития эпилептического статуса во время беременности.

3. Определить критерии и прогноза беременности и родов при эпилепсии .

4. Провести анализ эффективности, оценить безопасность медикаментозной противоэпилептической терапии для беременных и новорожденных.

5. Изучить особенности состояния новорожденных от матерей с эпилепсией.

Научная новизна

Представлены результаты клинического течения эпилепсии - при беременности. Определена эффективность и безопасность противосудорожной терапии для беременных.

Даны результаты наблюдения за родившимися детьми у женщин с эпилепсией в раннем неонатальном периоде.

Практическая значимость

Проведенные исследования позволили уточнить возможности диагностики, особенности клиники и течения эпилепсии у беременных.

Выработаны практические рекомендации по ведению женщин с эпилепсией во время беременности, родов и послеродовом периоде. Внедрение в практику комплексного обследования беременных с эпилепсией в неврологических клиниках, семейных поликлиниках, родильных домах позволяет повысить эффективность профилактики развития осложнений эпилепсии в период беременности, снизить частоту осложнений у беременных и новорожденных.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение беременности и родов у женщин с эпилепсией не отличается от течения беременности у здоровых.

2. Неконтролируемое течение эпилепсии до беременности является фактором риска по развитию эпилептического статуса.

3. Эпилепсия с проводимой противосудорожной терапией не является показанием для прерывания беременности.

4. У беременных, страдающих эпилепсией, частота формирования врожденных пороков развития у новорожденных превышает таковую в здоровых. Этот факт необходимо учитывать и проводить профилактику плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода во время беременности и родов.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работ.

1. « ЭПИЛЕПСИЯ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН АЁЛЛАРДА ХОМИЛАДОРЛИК ВА ТУГРУКНИ ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИ ». // Тиббиётнинг долзарб муаммолари // Андижон -2015. - Р. 145-145.
2. «ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ ». //Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муаммолари республика илмий-амалий конференцияси // Бухоро -2015. - Р.36
3. « ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ ».// Биология ва тиббиёт муаммолари// Самарканд-2015. - Р. – 59-60

Апробация работы

Результаты работы доложены на заседании проблемной комиссии по акушерству и гинекологии СамМИ (2013- 2016), в материалах международной конференции.

Практическое внедрение результатов

Методика ведения женщин с эпилепсией во время беременности и в послеродовом периоде внедрена в практику родильного отделения клиники СамМИ в практическую работу женских консультаций г. Самарканда, Областного перинатального центра, родильных домов №1,3 г. Самарканда. Представленные в диссертации материалы, выводы и практические рекомендации используются на лекциях, семинарах, практических занятиях на кафедрах акушерства – гинекологии СамМИ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 80 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав с описанием результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Диссертация иллюстрирована 10 рисунками, 10 таблицами. Список литературы включает 80 отечественных и 29 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)

1.1 Классификации эпилепсии.

Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание головного мозга, для которого характерны повторные непровоцируемые приступы нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, психических и (или) мыслительных функций , возникающие вследствие чрезмерных нейронных разрядов [К.Ю.Мухин 2010]. Согласно данным Kurtzken J- F . (2012) , в США распространенность эпилепсии составляет 6500 человек на 100 тыс. населения, заболеваемость эпилепсией - 50 на 100 тыс. населения в год. В популяции частота эпилепсии достигает 1%, при этом 25 - 40 % из них составляют популяционных исследований свидетельствуют о том, что эпилепсия у мужчин и женщин встречается с одинаковой частотой. Однако у женщин это заболевание имеет ряд особенностей, связанных с фертильным и функциями , что нашло отражение в большом числе публикаций отечественных и зарубежных авторов. Общеизвестно , что некоторые виды эпилепсии встречаются преимущественно у лиц женского пола: детская абсансная, ювенильная миоклоническая, фотосенситивная генерализованная. По мнению ряда авторов [К.Ю.Мухин 2010, Н.Ю.Перунова 2006], фотосенситивность у девочек встречается в 1.5 раза чаще, чем у мальчиков . Такие же зависимости от пола формы эпилепсии , как синдромы Ретта и Айкарди , также встречаются только у девочек [П.Н.Власов 2007] . Паттерн судорожных припадков может меняться в период менархе, менопаузы , менструального цикла и беременности. Сочетание беременности эпилепсии в настоящее время не считается большой редкостью. Эпилепсия - одно из наиболее распространенных хронических заболеваний , с которым приходится иметь дело акушерам . Частота эпилепсии составляет 1 случай на 200 беременных женщин, т. е. в 0.5% случаев всех беременностей [I.Nulman 2009] . По данным Ried , Beck-

Mannagetta (2010), среди беременных женщин страдающих эпилепсией у 13% манифестация заболевания приходится на период беременности, а у 14% припадки наблюдаются исключительно во время беременности (так называемая гестационная эпилепсия). В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа беременных женщин страдающих эпилепсией. По сравнению с 80-м годами и прошлого столетия отмечено 4-кратное увеличение их количества [В.А.Карлов 2013].

До сих пор отсутствуют эпидемиологические данные, которые отражали бы истинную частоту эпилепсии у беременных. Это очевидно при знакомстве с данным и литературы [I.Nulman 2009]. Неврологи очень редко сообщают о сочетании эпилепсии и беременности. В России около 0,1-0,5% беременных женщин имеют эпилептические приступы [В.М.Трошин 2009].

Это в свою очередь недостатки диспансерного наблюдения больных с эпилепсией. Отсутствие этапа планирования беременности у женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией, сформировало мнение о недопустимости продолжения беременности у любой больной с эпилепсией. В возникающей на этой почве конфликтной ситуации некоторым больным удается сохранить беременность и родить ребенка.

Эпилепсия имеет не только клинический но и социальный аспект. В связи с многочисленными предрассудками, существующим в обществе, диагноз эпилепсии тяжело переносится пациентом и его родственниками. Однако в отличие от мужчин, у которых эти переживания относятся к самой личности больного, у женщин установление диагноза эпилепсии порождает ряд проблем. Психический склад пациенток, как впервые заболевших, так и длительно страдающих эпилепсией, отличается высокой чувствительностью к социальной дискриминации в связи с болезнью и связанными с ней ограничениями семейного, социального и профессионального статуса, а также с формированием чувства определенной ущербности, развитием психогенных реакций и депрессий.

Социальные аспекты проблемы у женщин могут быть следующими: можно ли выходить замуж, можно ли иметь детей, каков риск возникновения эпилепсии у детей. [В.А.Карлов 2010]. Одним из актуальных остается и нейроэндокринный аспект женской эпилепсии. Эффективность антиконвульсантов, особенно при создании новых поколений противоэпилептических средств, оценивается не только по влиянию на частоту и тяжесть припадков, но и в отношении безопасности, в том числе с учетом возможных влияний на организм беременной женщины, на плод и развитие ребенка, а также на эндокринную систему [L.D.Holmes 2012]. Наиболее значимым для пациенток и их родственников является круг вопросов о влиянии эпилепсии и противосудорожной терапии на половое развитие, сексуальность, менструальный цикл, контрацепцию, фертильность, репродуктивную функцию, развитие плода, течение родов и послеродового периода, лактацию, а также на состояние больной в периоде менопаузы. S. Svalheim и соавт. (2003) установили, что частота нарушений менструального цикла у женщин, страдающих эпилепсией, достигает 48% по сравнению с 30,7% в популяции. В современных работах получила развитие и такая проблема, как катамениальная эпилепсия, для которой характерна приуроченность приступов к менструальному или перименструальному периодам. По данным разных авторов, катамениальная эпилепсия встречается в 10-72% наблюдений [MJ.Brodie. A.W.Yuen 2010]. Исследования P. Klein и соавт. показали, что у женщин с эпилепсией увеличен риск преждевременного снижения функций яичников. У 14% женщин с эпилепсией в возрасте 40 лет отмечается преждевременная перименопауза или менопауза. Высокая частота различных нейроэндокринных нарушений приводит к снижению фертильности у рассматриваемой категории больных. По данным S. Ried (2006), фертильность при эпилепсии у женщин снижена вдвое, по сравнению с популяционной. К обуславливающим это факторам автор относит ранний дебют заболевания, парциальные формы эпилепсии,

неблагоприятные социально-экономические условия, гормональные и хромосомные нарушения. У женщин с эпилепсией возрастает также частота индуцированных аборт, повышается риск кровотечений, перинатальная смертность возрастает в 1,2-2 раза, а роды часто осложняются необходимостью кесарева сечения вследствие обострения эпилепсии. Ряд исследований последних десятилетий посвящен влиянию половых гормонов на судорожную готовность нейронов. Отмечены значительный антиконвульсивный эффект прогестинов и в меньшей степени - андрогенов, а также эпилептогенные свойства эстрогенов [Л.О.Бадалян 2009]. Также получены новые данные при сопоставлении клинических и электроэнцефалографических изменений в динамике менструального цикла при катамениальной эпилепсии [В.А.Карлов 2008].

До недавнего времени не существовало четких научных знаний об особенностях течения эпилепсии у беременных женщин и о влиянии эпилептических приступов на плод [M.S.Yerby 2004]. В настоящее время в связи с появлением новых ПЭП отдельные формы эпилепсии стали относиться к потенциально излечимым заболеваниям. Совершенно очевидно, что эпилепсия в подавляющем большинстве случаев не является противопоказанием для беременности [M.S.Yerby 2012]. Примерно 1% всех беременных женщин болеет эпилепсией, и у 0.13% беременных женщин первые эпилептические приступы появляются именно во время беременности [Е.А. Ушкалова 2009]. Взгляд на беременность у женщины, страдающей эпилепсией, стал более оптимистичным. Однако девушка с эпилепсией, вступая во взрослую жизнь, должна представлять себе реально существующие проблемы в этой области и адекватно оценивать степень риска.

Современная концепция лечения эпилепсии, направленная на повышение качества жизни пациентов, привела к тому, что все большее количество женщин с эпилепсией решаются на рождение ребенка. Это, безусловно, вызывает ряд проблем. Медицинские аспекты проблемы

эпилепсии у женщин применительно к функции деторождения можно разделить на следующие:

- вопросы планирования беременности, контрацепция,
- определение наличия противопоказаний к беременности преэпилепсии
- влияние беременности на течение эпилепсии,
- влияние эпилепсии на течение беременности и родов,
- вероятность развития эпилепсии у ребенка при наличии эпилепсии у матери, а также отца, sibса, влияние эпилептических приступов на плод и состояние новорожденного,
- риск тератогенного действия антиконвульсантов,
- тактика наблюдения беременной женщины с эпилепсией,
- тактика лечения эпилепсии антиконвульсантами во время беременности,
- особенности течения родов у женщин с эпилепсией,
- прием противосудорожных препаратов матерью во время грудного вскармливания.

Существуют различные мнения в отношении этих вопросов. Также неоднозначны, по данным литературы, и вопросы ведения беременности и способов родоразрешения. Вероятно, все эти вопросы связаны с этиологическими факторами эпилепсии, клиническим ее проявлением до беременности и небольшими статистическими данными по этой патологии в период гестации.

Поэтому дальнейшее исследование течения эпилепсии при беременности является актуальным и представляет научную и практическую ценность. Диагноз эпилепсии в большинстве случаев не является причиной отказа от деторождения. Однако в литературе существуют следующие противопоказания к беременности [S.Hagg 2006]: труднокурабельная эпилепсия с частыми генерализованными судорожными приступами, статусное и серийное течение приступов,

выраженные изменения личности, представляющие угрозу для здоровья и жизни, как матери, так и плода. Согласно обобщенным данным [Т.Вjerkedal 2009, J.Neurol 2003], в большинстве случаев беременность не усугубляет тяжесть течения эпилепсии. Увеличение числа приступов более чем на 50% наблюдается лишь у 10% женщин. В 5% случаев происходит урежение частоты приступов [Л.Р.Зенков2005]. Согласно статистическим данным [W.A.Hauser 2002, T.R.Brown 2008], беременность также не увеличивает частоту эпилептического статуса. Наиболее частой причиной увеличения частоты приступов во время беременности является отмена или резкое снижение дозы противосудорожных препаратов из-за необоснованного опасения их вредного действия на плод. Другой возможной причиной увеличения числа эпилептических приступов при беременности может быть изменение фармакокинетики антиконвульсантов в организме беременной женщины: кишечная абсорбция ПЭП в кишечнике, связывание с транспортными протеинами и перераспределение в организме [Т.Томсон 2004]. Также наблюдается повышение веса и общего объема жидкости, а следовательно, относительное падение концентрации препарата, изменение скорости и путей биотрансформации антиконвульсантов, а также клиренса [M.S.Yerby 2004]. Все это приводит к снижению концентрации антиконвульсантов в крови. Основными же факторами учащения приступов являются нарушение режима приема препаратов и депривация сна, хотя такие факторы, как гормональные и физиологические изменения (увеличение массы, отеки, дыхательный алкалоз, гипомагниемия), нарушения фармакокинетики антиконвульсантов, стресс, также могут играть отрицательную роль.

Возможными причинами увеличения частоты припадков у беременных женщин с эпилепсией являются токсикозы беременности с частой рвотой, значительная прибавка массы тела, нарушения сна. По данным Карлова (2007г.), факторами риска учащения приступов во время беременности могут быть характер приступов (генерализованные

судорожные), частота припадков (частые), длительность заболевания (более 5 лет), недостаточная эффективность противоэпилептического лечения и неблагоприятный психологический климат в семье. Тем не менее, у 75% женщин нет необходимости увеличивать дозу ПЭП до второго- третьего триместра беременности.

У женщин, страдающих эпилепсией с редкими приступами, беременность протекает нормально и не сопровождается значительным увеличением числа осложнений. Установлено, что эпилепсия не увеличивает частоту спонтанных выкидышей, токсикозов, неправильного положения плода и преждевременных родов [DJanz 2006].

У женщин с эпилепсией наблюдается незначительное повышение частоты аборт, проводимых по медицинским показаниям, что нередко обусловлено неуверенностью женщины в успешном завершении беременности, а также повышается частота проведения кесарева сечения. Согласно обобщенным данным литературы [T.Tomson 2004], у женщин, больных эпилепсией, повышен процент преждевременных родов и эклампсии по сравнению с популяцией. Преждевременные роды встречаются в 4-11 % наблюдений, вес новорожденных менее 2500г наблюдается в 7-10% случаев. Установлено, что у этих детей в целом более худшие показатели физического развития, меньшая окружность головы. Выявлено более частое снижение у новорожденных показателей по шкале Апгар [L.V.Dansky 2007]. Эпилепсия достоверно не влияет на частоту возникновения асфиксии новорожденных. Вместе с тем смертность новорожденных (на сроке 29 недель внутриутробного развития до 7 дня жизни) увеличена в 1,2-2 раза. Возможное указанное обстоятельство объясняется влиянием не самой болезни, а ингибиторным воздействием антиконвульсантов на рост плода [M.S.Yerby 2002].

Если мать страдает эпилепсией, то риск развития эпилепсии у будущего ребенка несколько выше, чем в популяции (4-7% против 1%). Эпилепсия отца увеличивает вероятность эпилепсии у ребенка до 2-4%.

При наличии эпилепсии у обоих родителей вероятность заболевания ребенка составляет 10-15% [R.M.Gardiner 2010]. Средние цифры включают все типы эпилепсии, поэтому, консультируя родителей, следует исходить из точного выяснения формы эпилепсии в соответствии с классификацией. Это позволяет в каждом конкретном случае дать более определенный прогноз. При идиопатических формах риск эпилепсии у ребенка составляет 5-8%, если у предшествующего ребенка эпилепсия, этот риск возрастает до 9-12%. При криптогенных парциальных эпилепсиях риск составляет около 3 % [Л.Р.Зенков 2011]. Поэтому недопустим огульный запрет деторождения только на основании диагноза эпилепсии у матери.

Предполагается, что на состояние плода могут влиять генерализованные тонико-клонические судороги, вызывающие в период припадка недостаточное снабжение плода кислородом, особенно при большой продолжительности приступа. Непосредственно после приступа у плода могут возникнуть кардиоваскулярные расстройства [R.Kalvianen 2005], гипоксические симптомы [А.Н.Knight 2008]. Развивающиеся в результате такого приступа нарушения обмена в организме матери, в частности, ацидоз, могут отражаться и на развитии плода. Однако, данное предположение не получило до настоящего времени достоверного медицинского подтверждения. Следует также отметить, что беременная женщина может получить физическую, в т.ч. и черепно-мозговую, травму во время тонико-клонического приступа. При травме может произойти повреждение матки и провокация выкидыша. Важно подчеркнуть, что генерализованные тонико-клонические приступы не вызывают внутриутробной гибели плода. Однако до сих пор не изучено влияние однократного генерализованного припадка в корреляции со сроком беременности и проводимой медикаментозной терапией. Отсутствует доказательство повреждающего действия на плод других эпилептических приступов: абсансов, миоклонических и парциальных. Вместе с тем, эпилептический статус является состоянием, угрожающим как

жизнеспособности плода, так и жизни самой матери [S.Kaneko 2008]. В этой связи женщины с эпилепсией нуждаются в тщательном наблюдении эпилептолога и акушера - гинеколога в течение беременности и процессе родов.

На протяжении 30 лет в медицинской литературе дискутируется вопрос, что является причиной врожденных аномалий плода при эпилепсии у матери: клинические проявления заболевания в период беременности, генетические нарушения, приведшие к развитию эпилепсии у матери и унаследованные плодом, или принимаемые матерью ПЭП [L.D.Holmes 2012]. В настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой аномалии, встречающиеся у плода, имеют комплексную этиологию, однако ведущим фактором является тератогенность ПЭП. Другими факторами, способствующими развитию врожденных аномалий, считают дефицит фолиевой кислоты, наследственную предрасположенность, возраст и состояние здоровья матери, нарушение обмена гомоцистеина и использование гормональных контрацептивов [D.P.Lewis 2008].

Учитывая, что прием ПЭП жизненно необходим во время беременности, стоит оценивать риск развития тератогенных эффектов этих препаратов. В общей популяции женщин, больных эпилепсией, частота мальформаций у новорожденных при приеме ПЭП во время беременности составляет 9%, без приема - 3.1%. DJ.Dalessio (2005) считает, что риск рождения детей с аномалиями развития в 1,25 раза выше у женщин с эпилепсией.

Пороки развития плода при эпилепсии у матери по своему характеру ничем не отличаются от аномалий развития, вызванных любыми другими причинами, т.е. нет особых, вызванных только ПЭП, пороков развития. Врожденные дефекты включают рубрики мальформаций (пороки развития, дисплазии, дизонтогении) и малых аномалий [B.D.Spiedel 2003]. Мальформаций трактуются как стойкие морфологические изменения

органа, системы или организма, выходящие за пределы их строения в результате нарушения развития зародыша. У женщин, страдающих эпилепсией, возможно рождение ребенка с различными пороками развития: расщелинами губы и неба, нарушениями развития головного мозга (микроцефалия, гидроцефалия, анэнцефалия, менингомиелоцеле), пороками развития скелета (полая стопа, вывих бедра), пороки сердца, нарушениями развития мочеполовых органов и желудочно-кишечного тракта.

Малые аномалии определяются как незначительно варьирующие структурные отклонения от нормы, не требующие медицинской коррекции. К ним относятся широко расставленные глаза, монголоидный разрез глаз, широкая переносица, курносый нос, короткие ногти, короткие пальцевые фаланги. Частота малых пороков увеличивается только в тех случаях, когда беременная женщина получает ПЭП. Зависимость частоты пороков от дозы препаратов не доказана [Y.Nakane 2003]. Однако по данным Власова П.Н. (2003), безопасной дозой в отношении тератогенного эффекта для вальпроатов являются 1000 мг/сут., для карбамазепина - 600 мг/сут. Малые пороки нередко сочетаются с большими и могут наблюдаться при приеме любого противосудорожного препарата. В отношении новых ПЭП клинические данные о тератогенности ограничены. Все противосудорожные средства последнего поколения (ламотриджин, тиагабин, фелбамат, вигабатрин, топирамат) не рекомендуется применять во время беременности. В проспективном исследовании [С.Н. Waters 2004] было показано, что у женщин, получавших противосудорожные средства в первом триместре беременности, неблагоприятные исходы (смерть плода и новорожденного или врожденные аномалии) наблюдались в 1 1,3% случаев по сравнению с 3,4% в контрольной группе. Более чем в 1% случаев они были связаны с применением фенобарбитала, в 3% - карбамазепина, в 10,7% - фенитоина или комбинаций фенобарбитала с вальпроевой кислотой и фенитоина с карбамазепином- Наиболее высокий

риск развития аномалий сопряжен с применением вальпроевой кислоты и фенитоина, максимальная частота аномалий наблюдалась при комбинированной терапии. Все старые ПЭП могут вызывать врожденные аномалии. Базы данных по врожденным аномалиям, созданные во многих странах, не позволяют выделить патологии, характерные для того или иного противосудорожного средства, хотя частота их развития может быть разной. Например, при использовании вальпроевой кислоты и карбамазепина расщелины позвоночника наблюдаются чаще, чем при использовании других препаратов. В то же время фенитоин и фенобарбитал чаще вызывают врожденные аномалии сердца и расщелины неба [E.V.Samren 2009]. Скорее всего, такие термины, как «гидантоиновый синдром плода», «вальпроатный синдром плода» и т.д. в настоящее время неправомерны. Для обозначения врожденных аномалий следует использовать термин «синдром плода, вызванный ПЭП». Механизм тератогенного действия ПЭП имеет комплексный характер. Поскольку врожденные аномалии чаще наблюдаются при применении высоких доз препаратов и политерапии, можно предположить непосредственное токсическое влияние антиконвульсантов на плод [D.P.Lewis 2003]. Важную роль играют генетические факторы. Предрасположенность к тератогенному действию может быть обусловлена дефицитом эпоксидгидроксилазы, принимающей участие в инактивации токсичных промежуточных продуктов метаболизма фенитоина, карбамазепина и фенобарбитала [H.Dolk 2012]. Эта особенность также может быть связана с повышенным образованием высоко реактивных свободных радикалов. Образование активных метаболитов, таких как 4-еп-вальпроевая кислота и эпоксиды, повышается при политерапии. Эти метаболиты обладают способностью связываться с нуклеиновыми кислотами эмбриона или плода и приводить к нарушению их развития.

Тератогенность может являться следствием дефицита фолатов. Антагонистами фолатов являются фенитоин, фенобарбитал, примидон и

карбамазепин. Вальпроевая кислота может вмешиваться в метаболизм фолиевой кислоты, приводя к нарушению образования ее активного метаболита. Дефицит фолатов во время беременности сопряжен с повышенным риском врожденных аномалий, замедленного внутриутробного роста и спонтанных аборт [Y.Viale 2008]. Под влиянием вальпроата повышается риск внутриутробной смерти вследствие изменения рН эмбриона. Развитие кардиотоксических эффектов у плода при применении фенитоина, карбамазепина и фенобарбитала может быть обусловлено их влиянием на натриевые каналы. В то же время следует помнить о том, что генерализованные эпилептические приступы и эпилептический статус более опасны по своим последствиям, чем прием ПЭП. Правильный выбор и применение противосудорожных средств в период беременности способен предотвратить часть врожденных дефектов. Многие тяжелые аномалии могут быть выявлены на ранних стадиях беременности, что позволяет женщине своевременно решить вопрос о ее прерывании. В целом, более чем у 90% женщин, страдающих эпилепсией и принимающих ПЭП, рождаются совершенно здоровые дети.

1.2. Ведение беременности, родов и послеродового периода, вопросы грудного вскармливания при эпилепсии.

С целью оптимизации прогноза беременности, родов и послеродового периода, следует стремиться к планированной беременности у больных эпилепсией. Следует проводить разъяснительную работу среди женщин, больных эпилепсией, информируя их о том, что ПЭП - карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин - снижают надежность пероральных контрацептивов.

Беременная женщина с эпилепсией должна одновременно наблюдаться эпилептологом и гинекологом. Результаты клинических исследований показали, что для женщин с нелеченной эпилепсией существует повышенный риск синдрома поликистоза яичников и нарушения менструального цикла [T.Betts, 2012]. Риск повышается для

женщин с прибавкой веса и гиперинсулинемией, получающих ПЭП, повышение риска также ассоциируется с терапией вальпроатами [J.I.Isojarvi 2013]. Все решения по поводу изменения препаратов, их доз, ведения беременности и тактики родоразрешения должны приниматься эпилептологом и акушером-гинекологом совместно. При консультировании будущих родителей предупреждают о возможных рисках как в отношении ребенка, так и возможных изменениях в течение заболевания матери. При положительном решении согласуют необходимость тщательного сотрудничества пациентки с врачом в ходе беременности и родов. Следует также предупредить родителей, что даже при самом тщательном соблюдении всех мер предотвращения рисков, нельзя гарантировать их стопроцентное исключение (например, при обследовании на мальформации плода), что справедливо и во всех других акушерских ситуациях, не связанных с эпилепсией. Рекомендуется регулярное измерение концентрации ПЭП в крови, так как во время беременности они нередко снижаются [V.L.Lanchote 2005]. Если снижение концентраций не приводит к учащению приступов, то нет необходимости в увеличении дозы препарата. Во втором триместре беременности целесообразно провести исследование с целью выявления пороков развития плода. Ультразвуковое исследование плода позволяет обнаружить спинномозговые грыжи (на 12 неделе внутриутробного развития), расщелины губы и неба и врожденные пороки сердца (на 22-24 неделе). Рекомендуется также определение уровня альфа-фетопротеина в крови матери. Альфа-фетопротеин является неспецифическим маркером состояния плода. Отклонения в развитии плода (в частности открытые дефекты нервной трубки) обуславливают увеличенный выход плазмы плода в амниотическую жидкость с повышением его содержания в материнской крови. Хромосомные нарушения, такие как синдром Дауна, сопровождаются снижением уровня АФП. Во многих случаях изменения уровня АФП связаны с наличием акушерской патологии у матери.

Поэтому определение АФП во второй половине беременности должны проводиться в комплексе с плацентарными гормонами с целью оценки состояния фето-плацентарной системы и сопровождаться УЗИ исследованием для исключения неправильного определения срока беременности, многоплодной беременности, явных пороков развития (например, анэнцефалии). Определение уровня АФП совместно с ХЧГ и свободным эстриолом входит в состав так называемого тройного теста, выявляющего риск отклонений развития плода (проводится между 15 и 20 неделями беременности). Его повышение в крови и подозрение на порок при ультразвуковом исследовании плода являются показанием к проведению амниоцентеза для анализа альфа-фетопротеина в плодной жидкости. Но поскольку такой прокол может спровоцировать выкидыш, данное исследование проводится только при решении вопроса об искусственном прерывании беременности. Некоторые авторы рекомендуют проводить амниоцентез всем женщинам, получающим вальпроевую кислоту или карбамазепин, поскольку при применении этих препаратов существует высокий риск поражений нервной трубки (соответственно 1-2 и 0,5-1%) [А.Н.Knight 2007,]. При выявлении признаков мальформации беременность прерывается. Если данных за наличие мальформаций и другой патологии нет, беременность продолжается под наблюдением врача-акушера и эпилептолога. При повторении приступов больная госпитализируется в роддом за 2 недели до срока родов, и к базовому препарату присоединяется бензодиазепин- При эпилептическом приступе дают кислород из-за опасности гипоксии плода.

Эпилепсия относится к группе хронических заболеваний (наряду с сахарным диабетом, бронхиальной астмой и др.), при которых постоянный прием медикаментов жизненно необходим, в том числе и во время беременности. Основные принципы лечения эпилепсии во время беременности не отличаются от принципов лечения любого другого пациента с эпилепсией. Однако необходимым условием является подбор

оптимального режима приема противосудорожных препаратов еще до наступления беременности. Профилактические меры возможны только при планируемой беременности. После зачатия во избежание обострения судорожного синдрома не следует значительно изменять лекарственную терапию.

Наряду с консервативным лечением эпилепсии в случаях, когда оно оказывается неэффективным, применяют нейрохирургические методы. У женщин, оперированных по поводу эпилепсии (резекционные вмешательства или стереотаксические деструкции на проводящих путях эпилептической системы), беременность не ухудшает течение эпилепсии если во время беременности пролонгируется лекарственная терапия [В.В.Скрябин 2012, В.В.Скрябин 2007]. Вероятность предупреждения тератогенных эффектов с помощью модификации лечения после 6 недель беременности минимальна [M.S.Yerby 2007].

Концентрации ПЭП в крови в разные сроки беременности могут варьировать в результате изменений степени их связывания с белками плазмы, метаболизма и почечного клиренса. В целом наблюдается тенденция к снижению концентраций противосудорожных средств по мере увеличения сроков беременности. Обычно они падают до минимального уровня к моменту родов и возвращаются к исходным показателям в течение последующих 8 недель. Особенно выражено снижение концентраций фенитоина [Т.Томсон 2004]. Концентрации фенобарбитала падают на ранних стадиях беременности, карбамазепина - в третьем триместре. Напротив, концентрации вальпроевой кислоты могут значительно повышаться в последнем триместре беременности, что может приводить к развитию токсических эффектов у матери. Уровень не связанной с белком концентрации более стабилен, поэтому при измерении концентраций препаратов с высокой степенью связывания с белками плазмы следует ориентироваться на свободную фракцию вальпроатов.

Терапевтический мониторинг концентраций препаратов в крови рекомендуют проводить не реже 1 раза в триместр, в последний месяц беременности и в течение 8 недель после родов. Определение концентраций в крови также необходимо в тех случаях, когда возникают признаки токсичности или сомнения по поводу выполнения пациенткой назначенного режима лечения. В случае значительного снижения концентрации препаратов крови в поздние сроки беременности следует провести коррекцию дозы антиконвульсанта с целью профилактики судорог во время родов.

В последние годы проведено несколько наблюдательных исследований у небеременных женщин с эпилепсией, направленных на изучение взаимосвязи клинической эффективности ПЭП и уровня их концентраций в крови [M.J.Eadie 2009]. Все исследователи пришли к заключению, что терапевтический мониторинг ПЭП не обеспечивает дополнительных преимуществ из-за трудностей интерпретации результатов, и рекомендовали ориентироваться на клиническую картину заболевания. Аналогичные результаты были получены в исследовании у беременных женщин, получавших карбамазепин и фенитоин [T.Tomson 2004]. Однако эти рекомендации не считаются общепринятыми.

Если у женщины с эпилепсией нет приступов в течение двух лет до наступления беременности возможно поставить вопрос об отмене терапии или уменьшении дозы препарата. При этом риск повторного появления эпилептических приступов зависит от формы эпилепсии, данных ЭЭГ и других факторов. Риск рецидива приступов выше при сложных парциальных, атонических, генерализованных судорожных приступах и абсансах. Если у женщины приступы сохраняются, при планировании беременности необходим переход на монотерапию. В настоящее время считается доказанным, что при монотерапии снижается вероятность врожденных аномалий. Особенно нецелесообразна комбинация вальпроевой кислоты, карбамазепина и фенобарбитала. Доказано, что

переход с 2-3 препаратов на монотерапию у 80% женщин с эпилепсией не сопровождается увеличением частоты приступов [Y.Nakane 2008]. Вальпроаты в первые месяцы беременности назначаются строго по показаниям (при абсансах) и в самой малой дозе (желательно, чтобы доза не превышала 1000 мг в сутки). Если беременность наступила, а приступов нет, и переносимость противосудорожного препарата хорошая, то женщина может продолжать принимать этот препарат под контролем его уровня в плазме крови.

Родоразрешение осуществляется через естественные пути и в подавляющем большинстве случаев, роды проходят без проблем и каких-либо особенностей. Роды должны проводиться в специализированной клинике для беременных из группы высокого риска, так как существует возможность развития судорог во время родов у матери и вероятная необходимость кесарева сечения.

Существуют международные рекомендации по ведению родов у женщин, страдающих эпилепсией (2006) [S.Hagg 2006]. Согласно данным рекомендациям, прием противосудорожного препарата обязателен в начальном периоде родов или сразу после родов. При невозможности перорального приема ПЭП, целесообразно внутримышечное, внутривенное введение или *per rectum*. Необходимо избегать учащенного глубокого дыхания во избежание провокации припадка. Эпидуральная анестезия может проводиться при необходимости, так как не повышает риск приступа во время родов. Рекомендуется прием витамина К в течение 4 недель до родов для профилактики геморрагического синдрома у новорожденного. При развитии приступа во время родов рекомендуется внутривенное введение бензодиазепинов (диазепама).

Применение фермент индуцирующих препаратов приводит к дефициту витамина К и зависимых от него факторов свертывания крови плода, что может стать причиной внутреннего кровотечения в первые сутки

после рождения. Это осложнение развивается у 10% не леченных детей и сопряжено с 30% риском летальности [L.V.Dansky 2007]. Наиболее часто нарушения свертываемости крови наблюдаются при использовании фенитоина [А.М.Нове 2009].

Новорожденным определяют время свертывания крови и сразу после родов вводят внутримышечно 1 мг витамина К, при необходимости переливают замороженную плазму. При назначении витамина К парентерально беременной перед родами существует определенный риск развития тромбоза у матери. В обзорах D. Leppert и H. G. Wieser (2002г.) рекомендуется назначение витамина К беременным за месяц до родов перорально в дозе 20 мг/сут. во время родов - внутривенно, а после родов введение замороженной плазмы в дозе 20 мл/кг ребенку в первые 1-2 часа [N.Adab 2011].

Младенца обследуют на возможные аномалии развития и, в случае необходимости, с хирургом решается вопрос о показаниях и сроках реконструктивных хирургических вмешательств. После родов проводится определение противосудорожного препарата в крови матери, так как оно может повышаться, что может приводить к возникновению побочных эффектов.

Желательно, чтобы в послеродовом периоде женщина продолжала получать тот же ПЭП, что и во время беременности. В случае, когда это невозможно, например, вследствие тошноты или рвоты после анестезии, рекомендуют внутривенное введение фенитоина (по данным зарубежных авторов, в России фенитоин не зарегистрирован) сначала в дозе 10 мг на кг, а через 2 часа - 5 мг на кг. Если во время беременности проводилась коррекция суточной дозы антиконвульсантов, то в послеродовом периоде ее в течение месяца следует довести до исходного уровня [Л.Р.Зенков 2011].

При решении вопроса о грудном вскармливании в каждом конкретном случае следует взвешивать соотношение польза-риск.

Новорожденным, родившимся от матерей с эпилепсией, грудное вскармливание не противопоказано, так как во время беременности попадание антиконвульсантов в кровь ребенка обычно выше, чем с молоком [P.G.CIeland 2009]. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, в период естественного вскармливания допустимо использование большинства противосудорожных средств. Однако следует помнить что жирорастворимые препараты - фенобарбитал, примидон и бензодиазепины — накапливаются в молоке в значительном количестве и могут вызвать интоксикацию у ребенка (он плохо сосет и медленно прибавляет в весе). Влияние ПЭП на умственное развитие детей не изучено. Поскольку эпилептический припадок может случиться во время непосредственного ухода за ребенком, матери следует заранее позаботиться о том, чтобы он не получил травм.

Концентрация большинства антиконвульсантов в грудном молоке невелика: 3% для вальпроатов, 35-40% для карбамазепина, 40% для фенобарбитала. Исключение составляет этосуксимид, который создает в молоке почти такие же концентрации, что и в крови матери [S.Hagg 2010]. От его применения в период кормления грудью следует воздерживаться. Любая мать, принимающая антиконвульсанты, может кормить ребенка грудным молоком. При этом необходимо следить за состоянием ребенка. Период полувыведения антиконвульсантов у новорожденных, особенно недоношенных удлиннен по сравнению со взрослыми, свободная фракция препаратов в крови выше. Однако при применении большинства ПЭП в терапевтических дозах побочных реакций у новорожденных не отмечалось [M.P.Austin 2008]. В редких случаях у детей, матери которых получали барбитураты или фенитоин, наблюдалась раздражительность или выраженный седативный эффект после кормления.

После прекращения грудного вскармливания возможно развитие синдрома отмены барбитуратов у ребенка [S.Kaneko 2009]. Применение барбитуратов требует тщательного мониторинга побочных реакций у

детей. При возникновении сонливости у ребенка необходимо измерить концентрацию противосудорожного препарата у него в крови. При высокой концентрации препарата в крови у новорожденного возможно снижение дозы у матери. В тех случаях, когда седативный эффект оказывается явно избыточным и нарушает нормальное развитие ребенка, показана частичная замена молока матери другими формами вскармливания. В период кормления грудью при условии тщательного контроля побочных реакций можно использовать новые противосудорожные препараты - габапентин, ламотриджин, окскарбамазепин и вигабатрин. Фелбамат, тиагабин и топирамат не рекомендуются для применения в период лактации в связи с недостаточной изученностью в клинических исследованиях [I.Nulman 2010].

Таким образом, резюмируя данные аналитического обзора по проблеме течения эпилепсии в период беременности, следует констатировать, что не решены многие аспекты ведения беременных женщин с эпилепсией. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста достаточно распространена, нередко беременность и роды протекают у данной категории женщин с осложнениями. Необходимость в длительном приеме антиконвульсантов, обладающих потенциальным тератогенным действием, делает проблему ведения беременности у такой категории больных особенно актуальной. В связи с повторяющимися во время беременности припадками страдает плод, имеет место осложненное течение неонатального периода. Это диктует необходимость детального изучения течения беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного у женщин с эпилепсией, а также изучение течения эпилепсии после родов, с целью разработки мер, направленных на профилактику учащения эпилептических приступов, акушерских осложнений, улучшение перинатального исхода. Вышесказанные положения являются мотивацией для продолжения углубленных

исследований по изучению особенностей течения эпилепсии у женщин в период беременности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 . Общая характеристика пациенток с эпилепсией

Под нашим наблюдением находилось 35 беременных с эпилепсией. Группу контроля составили 30 женщин, не имеющих заболеваний центральной нервной системы.

Распределение больных по возрасту представлено в табл. 2.1. Средний возраст пациенток составил $20\pm 8,7$ года (от 18 до 35 лет. Достоверных различий по возрасту не выявлено. Беременные страдали эпилепсией в среднем от 2 до 5 лет.

Таблица 2.1

Средний возраст пациенток на момент исследования, дебюта эпилепсии, средний стаж заболевания (в годах)

	I группа	
	$20\pm 8,7$	
Средней возраст больных	24	20-28
Средней возраст дебюта эпилепсии	15	10-18
Средняя продолжительность заболевания	9	6-15

Примечание: М- медиана, ИР - интерквартильный размах.

Среди пациенток женщины с высшим образованием составили в первой группе 12 (34%). Сведения об уровне образования представлены в рисунке 2.1 , статистических различий между группами не получено.

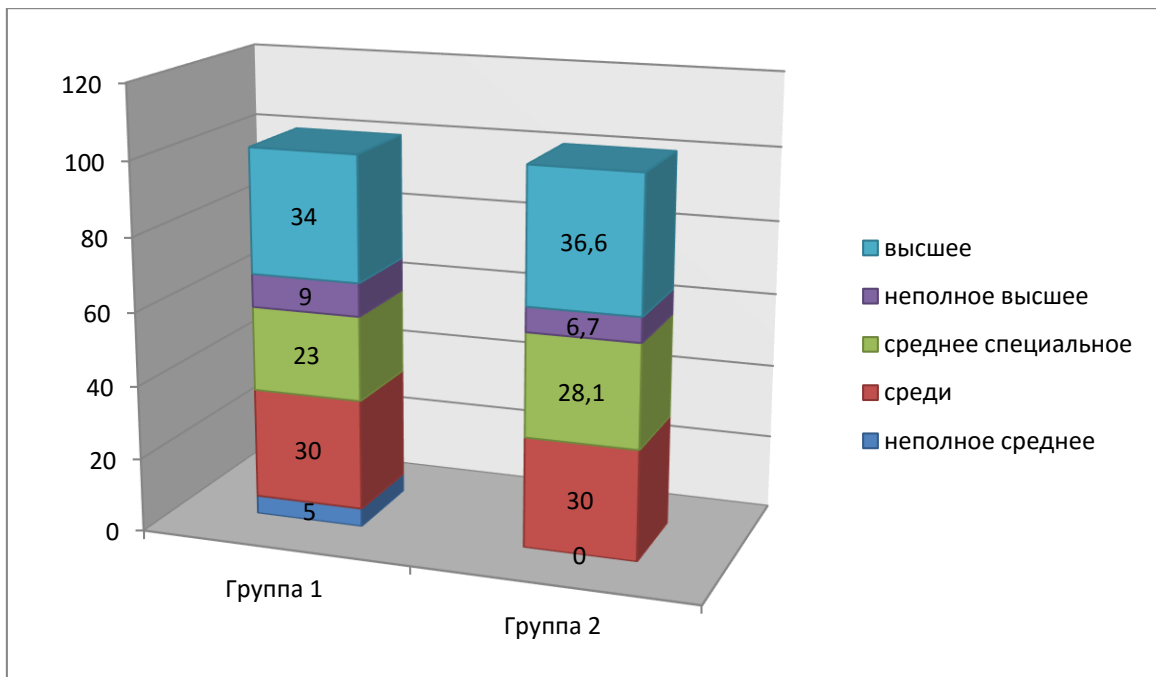


Рис.2.1 Уровень образования в исследуемых группах

На рисунке 2.2 представлены сведения об уровне занятости в исследуемых группах, статистических различий между группами не выявлено.

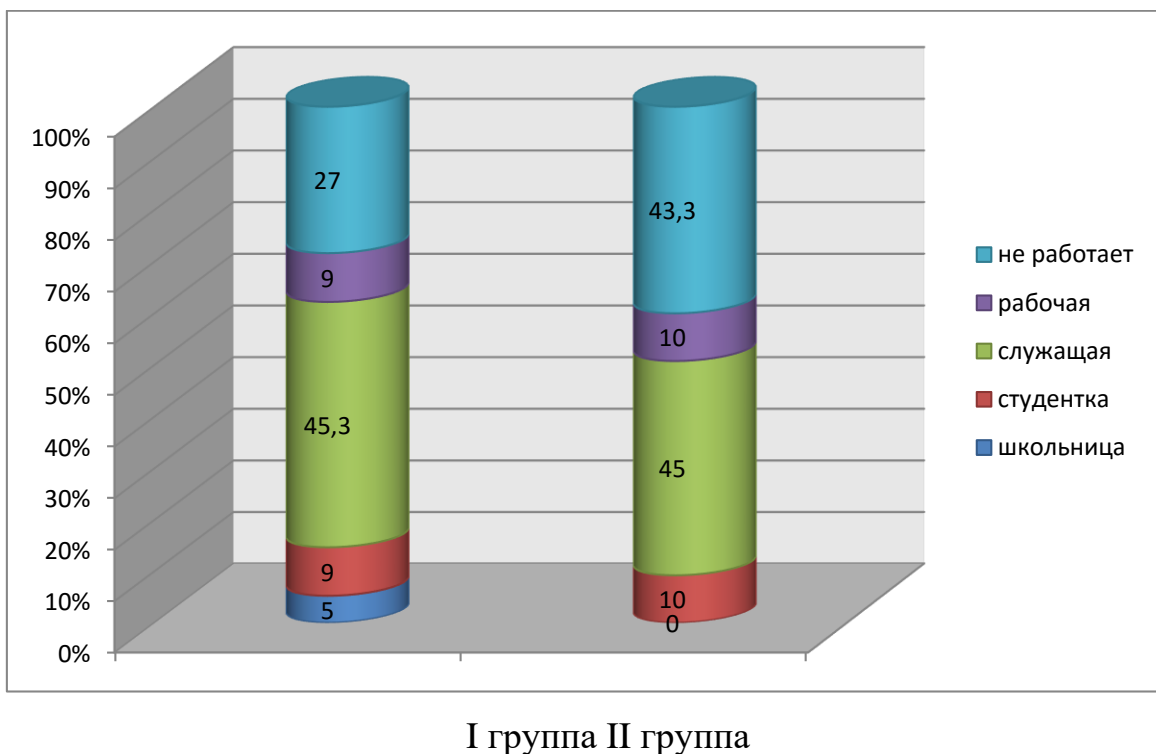


Рис.2.2. Уровень занятости в исследуемых группах

Семейное положение у большинства пациенток было представлено
 зарегистрированным браком (см.рис.2.3)

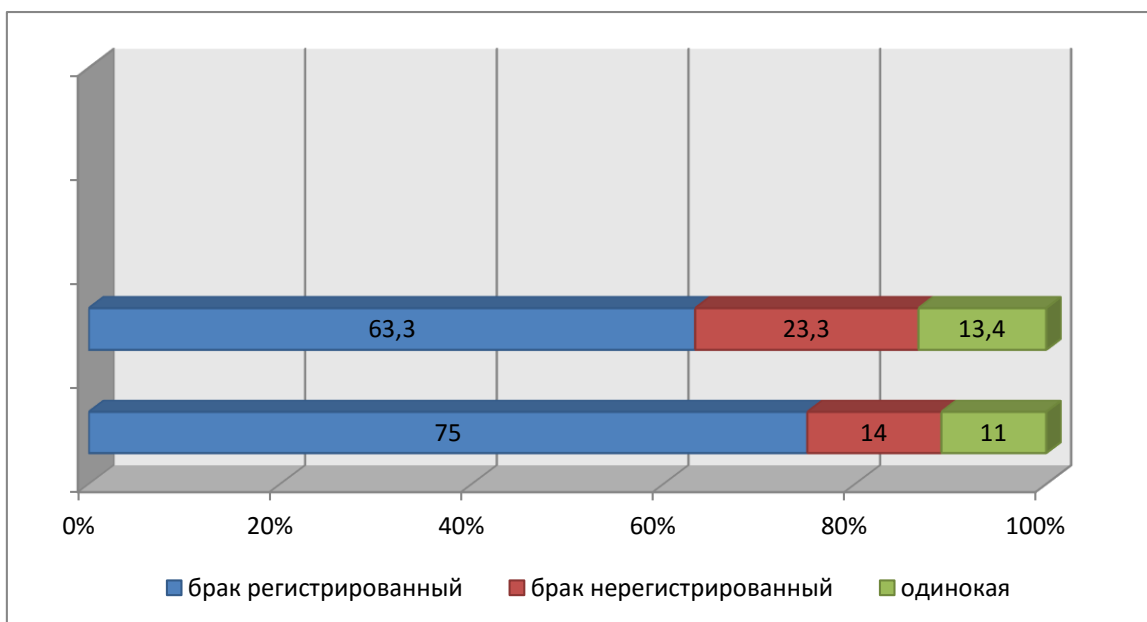


Рис.2.3. Семейное положение пациенток в исследуемых группах

Изучение менструальной функции показало, что нарушения менструального цикла имелись в анамнезе у 18 (40,9%) беременных в I и 17 (31,5%) во II группе. Имеющиеся нарушения менструального цикла представлены на рисунке 2.4.

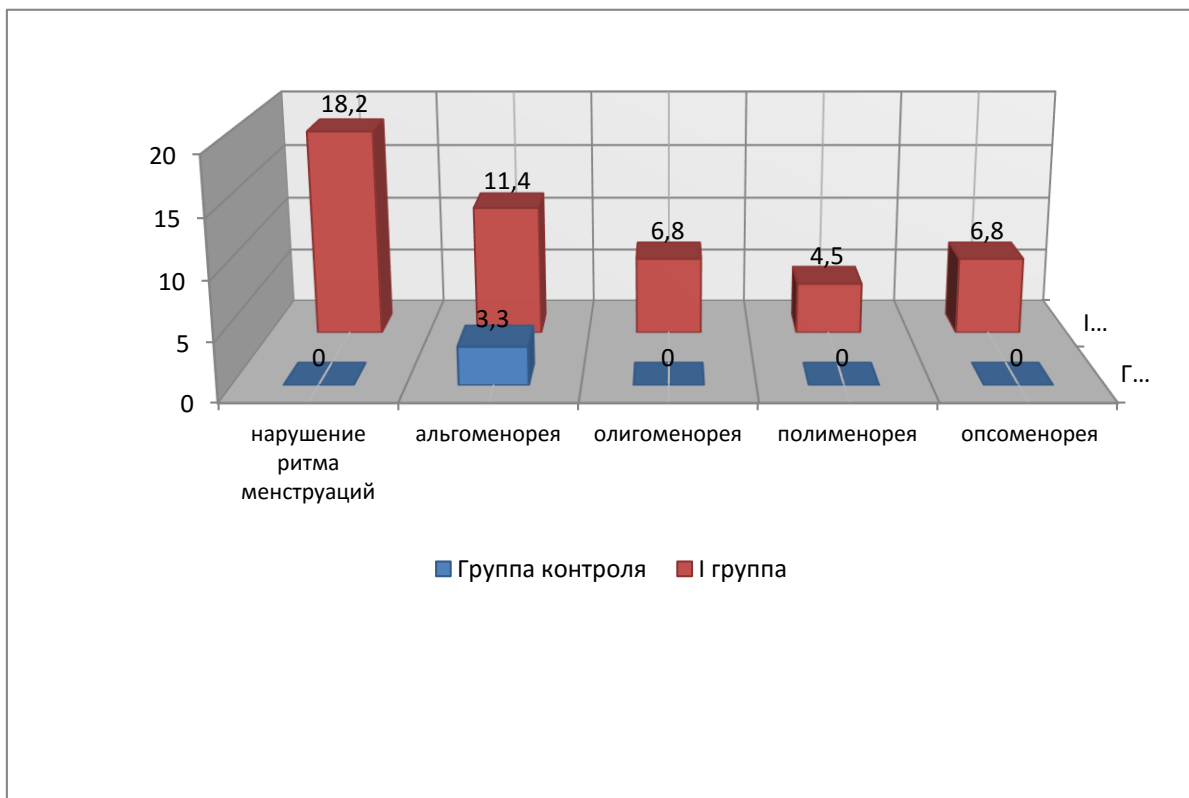


Рис. 2.4. Нарушения менструального цикла в исследуемых группах

Возраст начала половой жизни составил в I -й группе 18 лет. во II - 17,5.

Изучение гинекологического анамнеза показало, что у пациенток с эпилепсией нередко встречались нарушения менструального цикла. Средний возраст наступления menarche в I группе составил 12,8 лет в контрольной группе - 12,9 лет.

На ранний возраст наступления menarche (ранее 12 лет) указывали 5 женщин из I группы и 7 - из II. Позднее наступление menarche (после 14 лет) отмечено у 4 женщин из II и у 6 - из I группы соответственно. Длительное установление менструального цикла отмечали 8 (18,2%) и 5 (9,3%) пациенток соответственно.

Изучение паритета родов показало, что в I группе первобеременных 75%. в контрольной группе - 56,7%, а первородящих 90,9% и 83,3 % в (таблица 2.2).

Таблица 2.2 Характеристика беременностей и родов в исследуемых группах

	I группа		Группа контроля	
	n = 35	%	n = 30	%
Первобеременные	25	70,4%	17	56,7%
Повторнобеменные первородящие	6	18,2%	8	26,7%
Повторнородящие	3	9,1%	5	16,6%
Многорожавшие	1	2,3%	0	0%

Примечание: использовался критерий χ^2 - квадрат при $p = 0,207$.

Среди повторнобеременных количество предыдущих беременностей составило в I группе от 1 до 6, во в контрольной группе от 1 до 6 ($p = 0,861$)

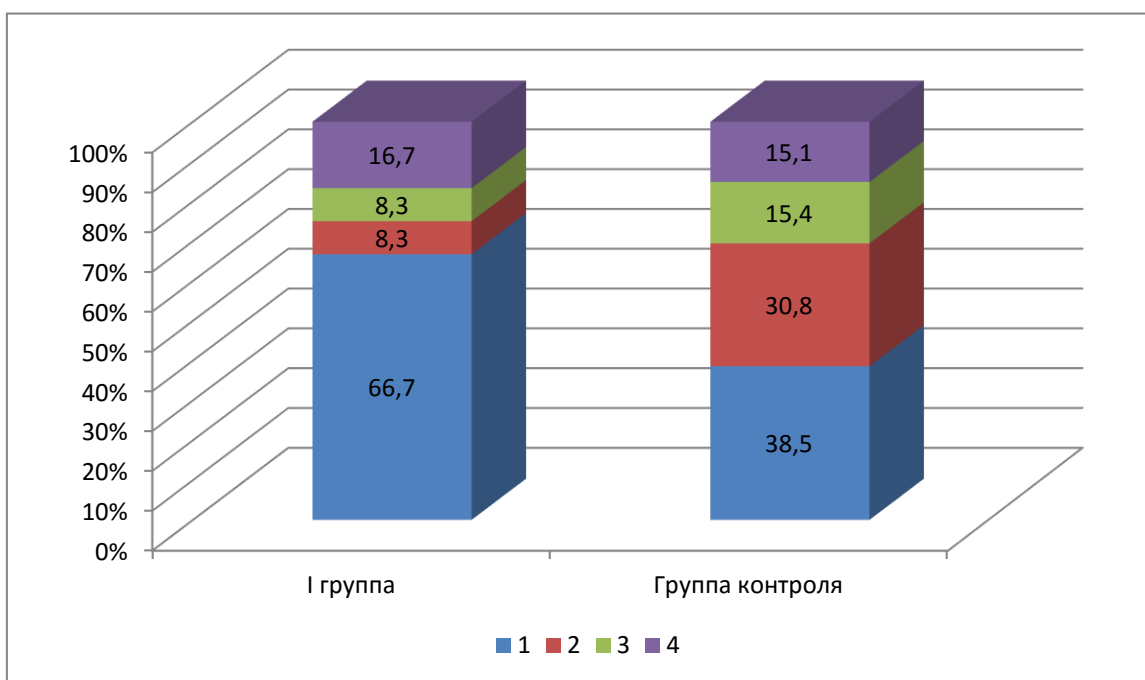


Рис. 2.5 Количество предыдущих беременностей в исследуемых группах
 Проспективный анализ репродуктивной функции показал, что среднее количество беременностей, родов срочных и преждевременных, самопроизвольных выкидышей и медицинских абортс не различалось в исследуемых группах . Исход первой беременности в II группе показал, что медицинский аборт наблюдался у 7 (58%) пациенток, срочные роды - у 2 (16,7%),самопроизвольный выкидыш - у 3 (25%), прерывание беременности по медицинским показаниям - у I (8,3%) женщин . Во I группе первая беременность прервана медицинским абортс у 9 (39,1%) женщин , срочные роды - у 9 (39,1%), преждевременные роды – у 3 (13%), прерывание беременности по медицинским показаниям - у 3 (13%) пациенток (достоверных различий не выявлено).

Прерывание беременности п о мед. показаниям проводилось в анамнез е двум (16,7%) женщинам I группы , трем приче м у одной женщины из I группы беременность была прервана из-за учащения эпилептических приступов и у I женщины прервали вследствие

выявленного порока развития плода. Внутриутробную гибель плода имела в анамнезе 1 пациентка I группы, привычное невынашивание беременности – 1 пациентка из I группы, эклампсию - 1 женщина из I группы .

Наследственность при эпилепсии была отягощена у одной пациентки (4,5%) I группы. Фебрильные судороги в анамнезе встречались у 2 (4,5%). I й группы.

Изолированные виды эпилептических приступов наблюдались у 40 % женщин (14 женщин), сочетание нескольких видов припадков имело место у 60% (21).

В данном исследовании часть женщин на момент наступления беременности находились в состоянии ремиссии припадков, которая в среднем составила 2 года (от 6 месяцев до 10 лет). Выделяют ремиссии полную (прекращение всех видов приступов) и неполную (прекращение только одного вида приступов с сохранением других типов пароксизмов). В большинстве случаев в исследуемых группах имели место случаи полной ремиссии приступов (табл.2.3).

Таблица 2.3 Варианты ремиссий припадков на момент наступления беременности в исследуемых группах

Варианты ремиссии	I группа	
	n = 35	%
Полная	16	45,5%
Неполная	3	9,1%
Отсутствие ремиссии	16	45,5%

Примечания: - использовался критерий χ -квадрат при $p=0,991$;
Распределение клинических форм эпилепсии по вариантам ремиссий

представлено в табл. 2.4. Как видно из таблицы, наиболее часто ремиссии наблюдались у пациенток с идиопатическими формами эпилепсии.

Таблица 2.4 Частота наступления ремиссии пароксизмов в зависимости от формы эпилепсии

Форма эпилепсии	I группа	
	n =24	%
Идиопатическая генерализованная	12	50%
Криптогенная	5	20,8%
Симптоматическая	4	16,7%
Неопределенная	2	8,3%
Эпилептические реакции	1	4,2%

Примечание: использовался критерий χ -квадрат при $p=0,431$

Указание на перенесенные эпилептические статусы в анамнезе в исследуемых группах отсутствовали (на момент наступления беременности). Серийное течение судорожных пароксизмов в анамнезе отмечали 6 (13,6%) женщин I группы.

Всем пациенткам проводилось клинико-неврологическое обследование. Учитывая высокий удельный вес симптоматических форм эпилепсии, становится понятным выявление 27% пациенток неврологических нарушений.

Противосудорожную терапию на момент наступления беременности получали 25 (74,5%) пациент. Наиболее распространенными препаратами являлись пролонгированные формы вальпроат натрия конвулекс 300мг,

55,3%, карбамазепина (финлепсин-ретард 200 или 400) - 3 1,6%, бензонал - 36,8% рис. (см рис. 2.6).

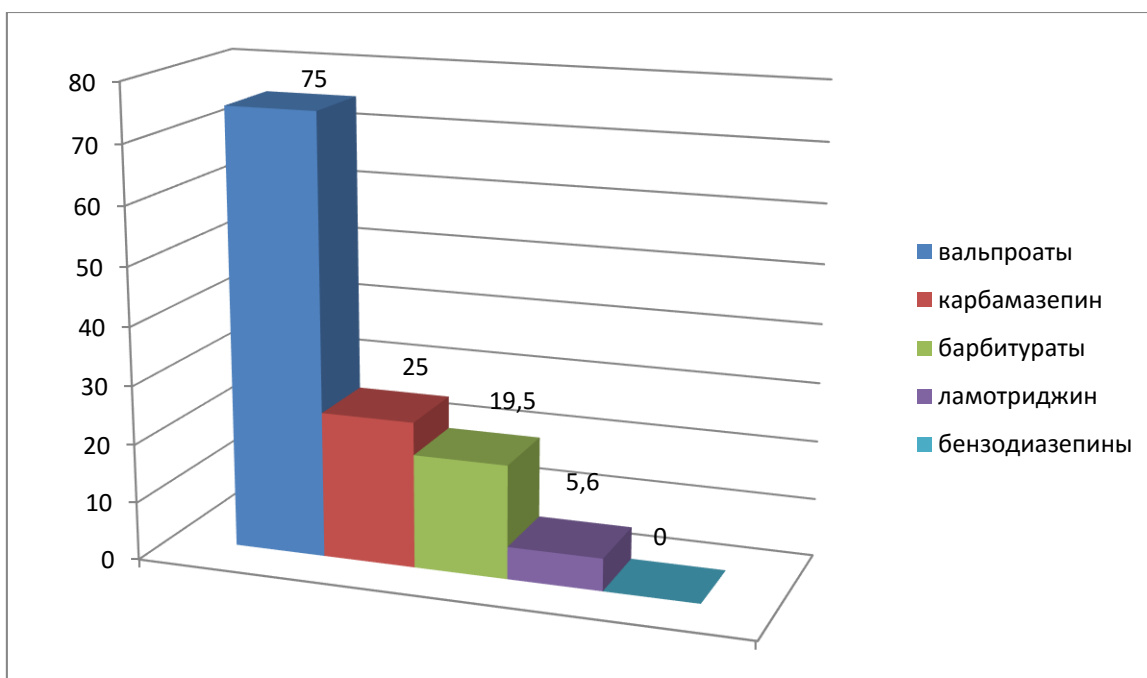


Рисунок 2.6. Виды антиконвульсантов, принимаемых беременными в исследуемых группах.

Большинство женщин на момент наступления беременности находились на монотерапии : 23 (65,9%) женщин. Не принимали антиконвульсанты 6 (18,2%). Политерапию получали 6 (15,9%) беременных.

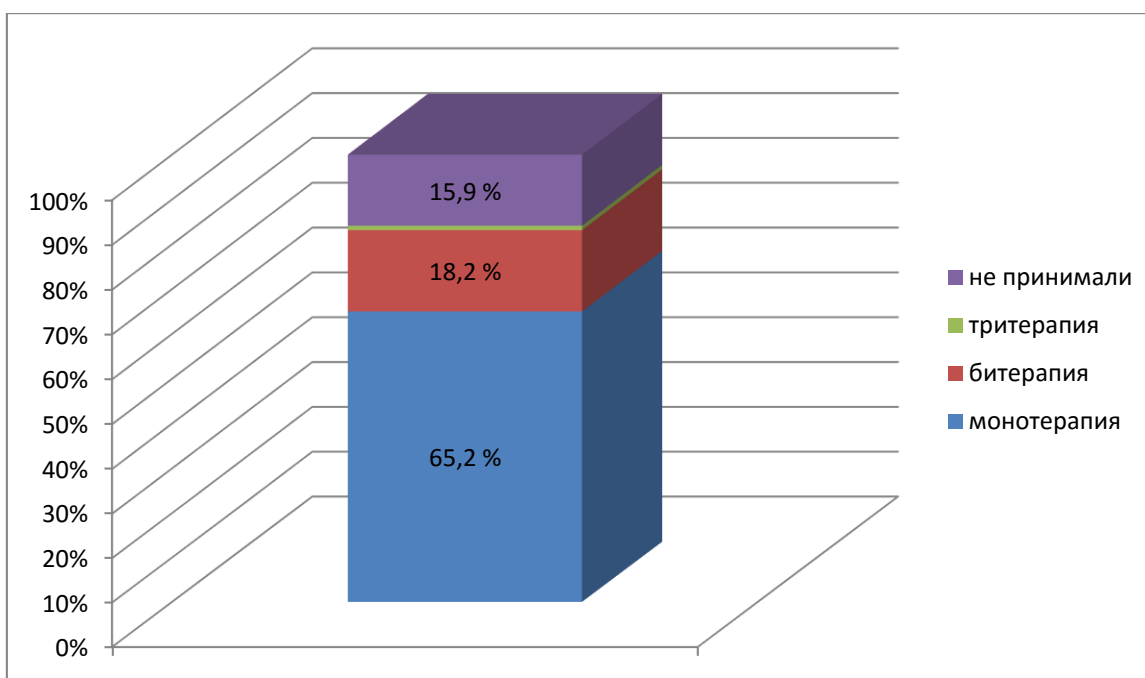


Рисунок 2.7. Варианты проводимой противосудорожной терапии в исследуемых группах. Варианты комбинаций противосудорожных препаратов представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 Варианты политерапии антиконвульсантами

Сочетания препаратов	I группа	
	n = 6	%
Вольпроаты+карбамазепин	1	16,6%
Вольпроаты+барбитураты	2	33,2%
Карбамазепин+барбитураты	2	33,2%
Вольпроаты+ламотриджин	1	16,6%
Вольпроаты+карбамазепин+ламотриджин	0	0%
Вольпроаты+барбитураты+бензодиазепины	0	0%

Примечание: использовался критерий χ -квадрат при $p=0,708$

Как свидетельствуют результаты, представленные в табл. 2.5. наиболее часто использовались сочетания препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина, реже применялись комбинации этих групп препаратов с барбитуратами.

2.2.1. Методы исследования беременных с эпилепсией

Клинико-anamнестическое исследование. Диагноз эпилепсии основан на изучении анамнеза. Особое внимание уделено изучению формы эпилепсии, типу приступов, проводимой противоэпилептической терапии, акушерскому анамнезу. На основании жалоб и анамнеза заполнялись «Карты беременных с эпилепсией».

Электроэнцефалографический метод. Всем пациенткам в исследуемых группах было проведено ЭЭГ исследование (трехкратно за период беременности - 1 раз в II-III триместр и в послеродовом периоде). Большинство ЭЭГ исследований проводилось на базе клиники СамМИ. Во всех случаях был подтвержден диагноз эпилепсии и определена ее клиническая форма.

Нейровизуализационные методы исследования. Появление методов нейровизуализации, особенно магнитно-резонансной томографии (МРТ), произвело настоящий переворот в диагностике эпилепсии. В настоящее время показанием для направления на нейрорадиологическое исследование головного мозга является любой впервые возникший эпилептический или недифференцированный пароксизм, а также повторные приступы.

МРТ головного мозга в нашей клинике с 2008 года проводится на аппарате Philips Gioscan T5 (0,5 T). С 2009 года КТ головного мозга проводятся на аппарате Philips Tomoscan AVE 1- В настоящем исследовании практически всем женщинам проводилась нейровизуализация (МРТ или КТ головного мозга) в период до наступления беременности или в послеродовом периоде. Только у двух пациенток МРТ была проведена в период беременности: в одном случае в

связи с дебютом эпилепсии в сроке 23 недели, в другом - в сроке 32 недели беременности в связи с появлением нового типа пароксизмов.

2.2.2. Методы исследования плода и новорожденного родившихся от женщин с эпилепсией

Ультразвуковое исследование. Ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате «SSD-650», фирма «Aloka Co. Ltd» (Япония), работающем в реальном масштабе времени, с использованием линейного датчика частотой 3,5 мегагерц. При этом проводилась фетометрия, при помощи которой определяли бипариетальный размер головки плода (БПР), диаметр живота (ДЖ), длину бедренной кости (ДБ), проводилась оценка генерализованных движений плода, его мышечного тонуса, объема околоплодных вод, определяли степень зрелости плаценты, проводили измерение скорости кровотока в артерии пуповины плода. Степень зрелости плаценты определяли по классификации Grannum P.A. с соавт. (2009г.). Ультразвуковое исследование с целью выявления врождённых пороков развития плода проводилось 3 раза в ходе беременности (на сроках 9-11, 17-20 и 30-32 недели).

Кардиотокография. Кардиотокография - синхронная запись сердцебиения плода и маточных сокращений - позволяет объективно оценить характер сердечной деятельности плода и активность матки у матери, произвести раннюю диагностику начальных проявлений его страдания и прогноза исходов родов.

Кардиото ко графическое исследование проводилось на аппарате «Феталгард-2000» (Япония) непрямым способом. Оценка кардиотокограмм проводилась в зависимости от показателя состояния плода (ПСП), который определялся по уравнению Демидова В.Н. и соавт., 2011.

Ультразвуковая доплерометрия. Допплеровское исследование позволяет определить направление и скорость кровотока в сосудах плода и матери. Для выявления степени нарушения маточно-плацентарного кровообращения проводилось доплерометрическое измерение кривых

скоростей кровотока (КСК) аппаратом Aloka 630 (Япония) с доплеровским блоком. Определяли показатели максимальной систолической и конечной диастолической скорости.

Лабораторное исследование на маркеры врожденных пороков развития плода. Для диагностики состояния плода применялось комбинированное скрининговое обследование беременных женщин, в котором используется определение уровней сывороточного альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови. Определение уровня АФП совместно с ХГЧ и свободным эстриолом, так называемого тройного теста, выявляющего риск отклонений развития плода (проводится между 15 и 20 неделями беременности). Материалом для лабораторного исследования является сыворотка крови. Метод определения АФП - иммуноферментный анализ. Исследование уровня альфа-фетопротеина было проведено у 23 пациенток.

Методы оценки состояния новорожденного. Обследование и оценка состояния новорожденного проводилось по общепринятой методике врачами-неонатологами. После рождения исследовались антропометрические показатели, проводилась оценка по шкале Апгар. Обращалось внимание на наличие у новорожденного видимых пороков развития, признаков гипотрофии и незрелости.

Физическое развитие оценивалось при рождении по центильным таблицами индексу массо-ростовых соотношений (Pondera Index), который рассчитывался по формуле: масса тела новорожденного (г) / длина тела (см) x 110.

2.2.3. Методы статистической обработки результатов исследования.

Статистический анализ проводился на компьютере с использованием программ Microsoft Excel с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средних значений, средних ошибок, стандартных отклонений.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Динамика частоты эпилептических пароксизмов во время беременности и раннем послеродовом периоде

Беременность, как особое физиологическое состояние, безусловно, оказывает огромное влияние на имеющиеся соматические заболевания женщины, в том числе и на эпилепсию. До настоящего времени не установлены факторы риска утяжеления течения эпилепсии в гестационный период, как и факторы, способствующие доброкачественному течению эпилепсии, а также формированию ремиссии приступов [Ушкалова, Е.А. 2002].

На момент наступления беременности часть женщин в исследуемых группах находилась в состоянии полной ремиссии. В I группе их число составило 16 (45.5%) . Ремиссия отсутствовала у 19(54,5%) беременных. За исследуемый период пролонгирование уже существующей ремиссии эпилептических припадков наблюдалось у 12 (80%) пациенток. Рецидивы эпилептических пароксизмов в период беременности наблюдались у 2 (20%) женщин I группы .

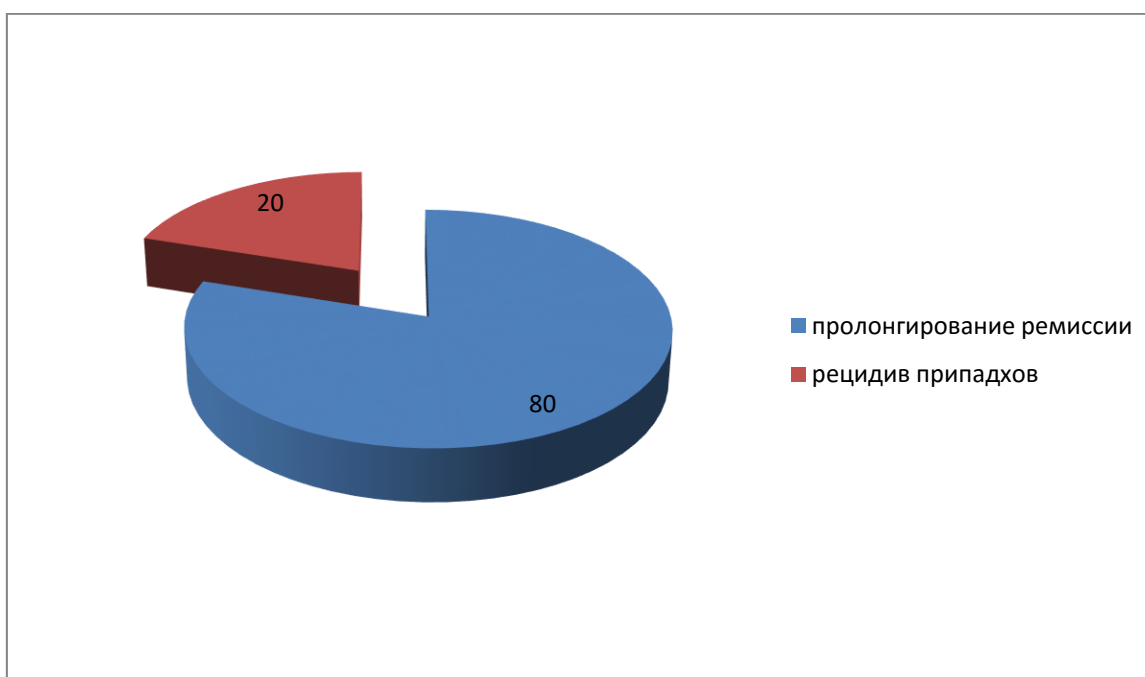


Рисунок 3.1.1. Динамика исходной ремиссии приступов при беременности в исследуемых группах. Пролонгирование ремиссии эпилепсии в период беременности наблюдалось у женщин с различными формами эпилепсии (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1 Формирование ремиссии приступов в период беременности

Формы эпилепсии	I группа	
	n =13	%
Идиопатические генерализованные	6	43,8 %
Симптоматические парциальные	2	18,8 %
Криптогенные парциальные	2	18,8 %
Эпилептические реакции	1	6,3 %
Недифференцированные парциальные	2	18,8 %

Примечание: использовался критерий χ -квадрат при $p=0,189$.

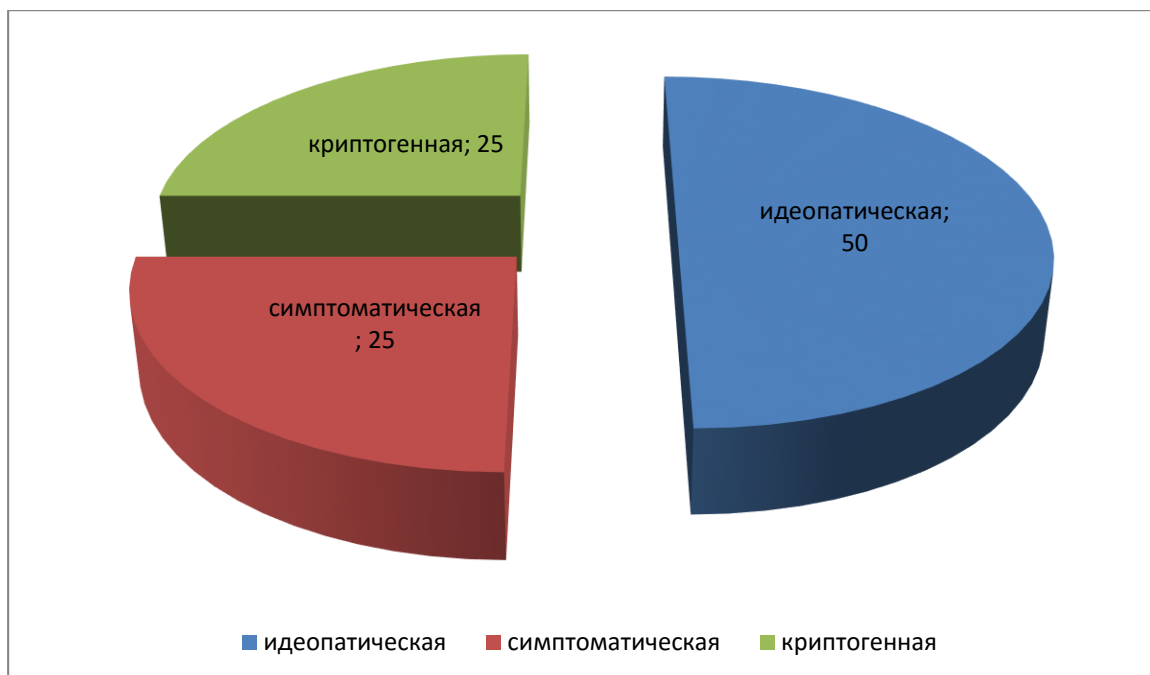


Рисунок 3.1.3. Распределение форм эпилепсии по принцип у этиологии, при которых рецидивировали приступы.

Как видно из рис. 3.1.3, зависимости случаев возникновения рецидивов эпилептических приступов от формы эпилепсии не выявлено.

Таким образом, в обеих основной группе рецидив эпилептических приступов при исходно сформированной ремиссии приходился на II триместр беременности (в среднем 23-26 недель). У большинства женщин (75 %) были отмечены специфические провоцирующие факторы. В зависимости от случаев рецидивов приступов от формы эпилепсии, длительности ремиссии до беременности, проводимой противоэпилептической терапии не было выявлено.

В нашем исследовании случаев развития эпилептического приступа в родах зафиксировано не было.

В раннем послеродовом периоде нередко отмечались рецидивы или учащение эпилептических припадков: у 7 (15,9%) основной группа (рецидив в 6 случаях, увеличение частоты приступов в одном случае).

Таким образом, в большинстве случаев течение эпилепсии в период беременности, родах и послеродовом периоде не ухудшается. Учащение

приступов или возникновение рецидива припадков при сформированной ремиссии отмечено в 9-16% случаев и связано, главным образом, с различными провоцирующими факторами (нарушение режима терапии, депривация сна, стрессовая ситуация). Статистически достоверных факторов, определяющих течение эпилепсии в период беременности и послеродовой период, не выявлено.

Течение эпилепсии при беременности не зависит от формы эпилепсии, исходной частоты припадков, используемых ПЭП. Критическим периодом в плане ухудшения эпилепсии (срыв имеющейся ремиссии или учащение приступов) является середина беременности (15-20 недели), что коррелировало со снижением концентрации антиконвульсантов в плазме крови.

3.2 Анализ причин развития эпилептического статуса во время беременности и послеродовом периоде

На долю эпилептического статуса приходится до 50% случаев смерти при эпилепсии [W.A.Hauser 2012.].

Данные о встречаемости эпилептического статуса у женщин фертильного возраста в литературе отсутствуют.

Среди 35 женщин, включенных в исследование, у 3 (3,1%) наблюдалось развитие эпилептического статуса. Необходимо отметить, что все три женщины, у которых развился эпилептический статус, являются жительницами Самарканской области. Таким образом, они не имели возможности обращаться к неврологу, это явилось одной из причин возникновения такого серьезного осложнения, как эпилептический статус. Другими причинами возникновения эпилептического статуса во всех трех случаях явились отсутствие необходимого диспансерного наблюдения во время беременности, отсутствие записи ЭЭГ, а главное, неадекватная фармакотерапия эпилепсии. Две из трех женщин до развития эпилептического статуса наблюдались у невролога по месту жительства, одна из них не получала ПЭП. Одна самовольно прекратила прием

антиконвульсантов (финлепсин, бензонал, фенобарбитал) в связи с наступлением беременности в сроке 5-6 недель. В табл. 3.2 представлены причины развития статуса у этих беременных.

Таблица 3.2 Причины развития статуса генерализованных судорожных пароксизмов

Форма эпилепсии	Этиология эпилепсии	Дебют эпилепсии	Число больных (n=3)	Причина развития эпилептического статуса
Симптоматическая лобнодолевая	ЧМТ	До наступления беременности	1	Недостаточная Доза антиконвульсантов
Симптоматическая Неопределенная	ЧМТ	Во время беременности в сроки 13-14 недель	1	Отсутствие фармакотерапии
Криптогенная височнодолевая	Не установлена	До наступления беременности	1	Самовольная отмена антиконвульсантов

Как следует из таблицы, факторами риска по развитию эпилептического статуса в период беременности являются неадекватное назначение ПЭП и эпилепсия.

Предгравидарная подготовка:

1. Основная цель на этом этапе – достижение максимально возможной компенсации эпилепсии. До наступления беременности

желательно добиться медикаментозной ремиссии. В случае наличия у больной стойкой многолетней (не менее 3 лет) медикаментозной ремиссии возможна постепенная отмена противоэпилептического лечения до наступления беременности. Если не достигнута полная медикаментозная ремиссия, но удалось исключить генерализованные судорожные приступы, можно считать, что задача подготовительного этапа неврологом частично решена. Задачей противоэпилептического лечения на этом этапе является достижение компенсации заболевания при минимальной дозе ПЭП.

2. С целью предотвращения врожденных аномалий развития плода показано назначение фолиевой кислоты по 3-5 мг/сут в 3 приема до зачатия (за 2-3 мес) и на протяжении I триместра беременности (до 13 нед).

Ведение беременности, родов и послеродового периода:

1. Необходимо тщательное наблюдение за беременными, больными эпилепсией. Целесообразно совместное ведение беременной врачами акушером гинекологом и неврологом-эпилептологом. Консультация невролога с целью определения дальнейшей тактики лекарственной терапии необходима при возникновении беременности, во II ее триместре, а также в 33-35 нед, когда дополнительно принимается решение о тактике родоразрешения. Одномоментная отмена противосудорожных препаратов, а также замена ПЭП из одной фармакологической группы на ПЭП из другой группы при возникновении беременности недопустимы, если покосания не связаны с течением эпилепсии, так как высок риск декомпенсации заболевания, « Лучшей » ПЭП – тот, при приеме которого возникла компенсация заболевания. Предшествующие родам 4-5 нед беременности являются угрожающими по декомпенсации заболевания, что необходимо учитывать при проведении коррекции противоэпилептической терапии.

2. Женщины в плановом порядке (в конкретные сроки) обязательно должны проходить предусмотренное обследование с целью выявления ВПР плода.

3. Необходимо тщательно дифференцировать пароксизмальные состояния, возникающие у беременной, страдающей эпилепсией, между эпилептическими припадками, эклампсией и неэпилептическими пароксизмами. В сложных диагностических случаях решение о характере приступа и тактике ведения женщины должен принимать акушер-гинеколог совместно с неврологом-эпилептологом.

4. Роды у больных эпилепсией необходимо проводить в специализированной клинику для беременных из группы высокого риска. Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути. Показаниями к проведению кесарева сечения является: эпилептический статус, учащение эпилептических припадков в предродовом периоде, неблагоприятная отрицательная динамика в состоянии плода, отличий в медикаментозном ведении родов и их обезболивании при эпилепсии нет.

5. Ранний послеродовой период (первые 7 сут.), а также первые 3 мес после родов являются угрожающими в плане декомпенсации эпилепсии, по этому в эти сроки необходима тщательная коррекция противосудорожной терапии.

Исходя из поставленной задачи, был проведен проспективный анализ течения беременности и перинатальных исходов у 35 женщин.

Проанализированы 35 обменных карт и историй родов беременных с установленным диагнозом «эпилепсия», историй болезни беременных с эпилепсией. Большинство женщин были родоразрешены 1-й клинике СамМИ. Часть женщин в других родильных домах города Самарканда.

Как говорилось выше, группу контроля составили 30 беременных, не имеющих заболеваний центральной нервной системы.

Анализ течения настоящей беременности в исследуемых группах больных показал высокую частоту осложнений, что представлено на рис. 3.1.4.

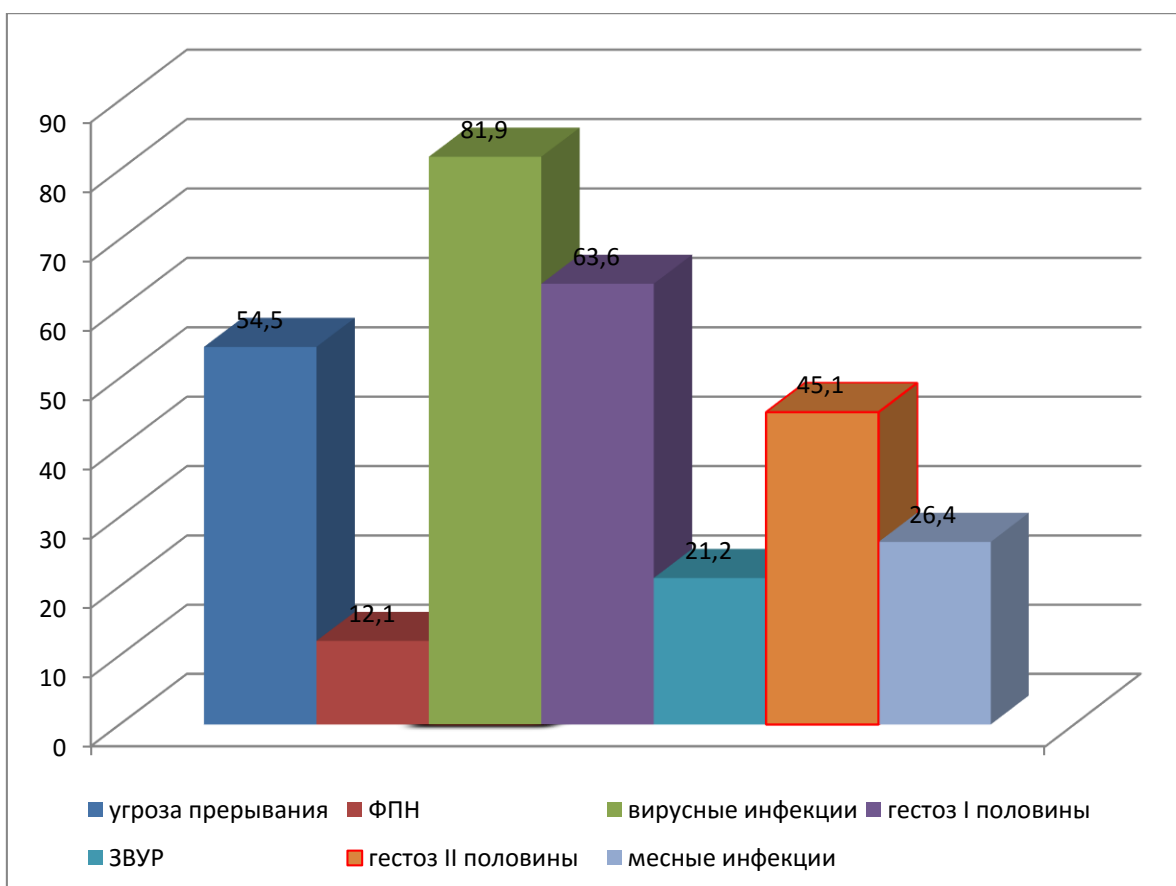


Рисунок 3.1.4. Частота и структура осложнений течения беременности исследуемых группах.

Как следует из рис. 3.1.4, угроза прерывания беременности была выявлена в I группе у 18 (54,5%) беременных в контрольной - у 15 (50%) беременных, хроническая фетоплацентарная недостаточность - соответственно у 21 (63,6%), и 19 (63,3%) пациенток. Гипертензивные нарушения при беременности наблюдался в I группе у 7 (81,8%), и в контрольной группе у 5 (83,3%) беременных. Инфекции местные выявлены в 15 (45,1%) случаях в I группе, 15 (50%) случаях в контрольной группе, инфекции вирусные (TORCH и ОРВИ) - соответственно у 12 (36,4%), 10 (33,3%) беременных. В большинстве случаев имело место сочетание нескольких факторов, отягчающих течение беременности (рис. 3.1.4).

Таким образом, осложнения беременности встречались достаточно часто, но без достоверных различий между исследуемыми группами и группой контроля, $p=0,546$.

Описанные выше осложнения беременности зачастую возникали на фоне соматической отягощенности, причем нередко наблюдалось сочетание двух и более видов экстрагенитальной патологии. Анемия выявлена в I группе у 15 (45,5%) беременных, в группе контроля - у 6 (53,3%) беременных. Дисфункция щитовидной железы наблюдалась в I группе в 3 (9,1%) случаях, во II й группое 3 (10%) случая. Проявления нейроциркуляторной дистонии (НЦД) по гипертоническому типу имели у 3 (10%). НЦД по гипотоническому типу наблюдалась у 4 (12,1%) женщин I группы, в контрольной группе этот показатель составил - 5 (16,7%). Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта имели соответственно по 3 (9,1%) пациентки из I групп, в группе контроля – 7 (23,3%), заболевания мочевыделительной системы - у 8 (24,2%) случаев в против 10 (33,3%) в группе контроля.

Экстрагенитальная патология в исследуемых группах беременных представлена в табл. 3.3 .

Таблица 3.3 Частота и структура экстрагенитальной патологии исследуемых беременных

Структура экстрагенитальной патологии	I группа		Группа контроля	
	N	%	n	%
Анемия	15	45,5%	16	53,3%
Дисфункция щитовидной железы	3	9,1%	3	10%
НЦД по гипертоническому типу	2	6,1%	3	10%

НЦД по гипотоническому типу	4	12,1%	5	16,7%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	3	9,1%	7	23,3%
Заболевания мочевыделительной системы	8	24,2%	10	33,3%
Ожирение	1	3%	2	6,7%
Варикозная болезнь	8	24,2%	4	13,3%
Миопия	3	9,1%	2	6,7%

Примечание: для сравнения использовался критерий χ^2 , выявлено достоверное различие между группами, $p=0.036$.

Несмотря на то, что беременные с эпилепсией относятся к группе риска и нуждаются в более тщательном наблюдении акушера-гинеколога и эпилептолога, наше исследование показало, что нередко имеет место недостаточный объем исследований, даже тех, которые являются обязательными при любой беременности. Так, на учет в семейную поликлинику по поводу беременности пациентки 1 группы обращались в сроке 9,4 (4-24) недели. На прием к неврологу по поводу беременности пациентки основной группы попадали в сроке 10 (5-24) недель, причем 6 (18,2%) женщин с эпилепсией обратились на прием к эпилептологу после родов. В группе контроля постановка на учет проводилась в сроке 12-13 недель беременности.

Необходимо отметить, что любой впервые возникший эпилептический или недифференцированный пароксизм, а тем более, повторные приступы у пациентов 15 лет и старше, является показанием к проведению магнитно-резонансной томографии головного мозга [Гусев, Е.И.2012, А.А.Алиханов, А.С.Петрухин, К.Ю.Мухин. Г.Б.Куценко, В.В.Борисенко, М.М.Мамаев 2008.].

Особенно актуальным это является в период беременности, так как своевременное выявление некоторых очаговых структурных изменений мозгового вещества (например, мальформации сосудов головного мозга) позволяет скорректировать ведение беременности и родов и избежать фатальных последствий. Однако во время беременности необходимо избегать проведения КТ, МРТ. До настоящего времени не установлено патогенного воздействия магнитного поля на плод [К.Ю.Мухин, А.А.Алиханов 2000, В.И.Усоскин 2004.]. Но так как МРТ является относительно новым методом исследования, существует ограничение проведения МРТ в период органогенеза, то есть в срок до 12 недель беременности. В нашем исследовании МРТ головного мозга в период беременности проводилась двум пациенткам: одной вследствие дебюта эпилепсии в 18 недель беременности, у другой - вследствие подозрения на появление нового типа приступов (до беременности у данной пациентки проводилась КТ головного мозга, патологических изменений не выявлено).

Известно, что у женщины, страдающие эпилепсией, имеют более высокий риск развития врожденных пороков развития плода по сравнению со здоровой популяцией [C.Dravet, C.Julian, C.Legras 2007, С.Н. Waters, Y.Belay, P.S.Gott 2004.]. Это обусловлено необходимостью длительного приема антиконвульсантов, обладающих тератогенным действием. Поэтому для данного контингента пациенток особенно необходимы исследования, направленные на своевременное выявление пороков у плода. Необходимо проведение ультразвукового исследования в сроках 10-12, 20-22, 32-34 недели беременности и лабораторная диагностика -

исследование уровня альфа-фетопротеина в плазме крови в сроке 14-16 недель беременности. Из всех пациенток, включенных в исследование, скрининг на пороки развития плода был проведен только 33,7% женщин. Известно, что увеличение уровня АФП может свидетельствовать о наличии пороков развития плода, дефектов передней брюшной стенки и отслойки плаценты. Значимым принято считать повышение уровня АФП в 2,5 раза и более от среднего значения для конкретного срока беременности. При УЗИ плода данных за ВПР не получено. В группе контроля по данным обменных карт ни в одном случае скрининг на пороки развития не проводился.

В I группе в 28 (84,8%) случаях беременность закончилась срочными родами, 23(9,1 %) случая - преждевременные роды, в одном случае беременность была прервана по медицинским показаниям (вследствие учащения приступов grand mal), и в одном случае имел место самопроизвольный выкидыш в сроке 17-18 недель беременности.

Таблица 3.4 Исходы беременностей в исследуемых группах

Исход беременности	I группа		Контрольная группа	
	n= 35	%	n=30	%
Срочные роды	30	84,8%	29	96,7%
Преждевременные роды	3	9,1%	1	3,3%
Запазданные роды	-	-	0	0%
Самопроизвольный выкидыш	1	3%	0	0%
Прерывание беременности по	1	3%	0	0%

МЕДИЦИНСКИМ				
ПОКОЗАНИЯМ				

Примечание: для сравнения использовался критерий χ -квадрат при $p=0,021$

Как видно из табл. 3.4, у женщин с эпилепсией достоверно чаще встречаются преждевременные роды по сравнению с контрольной группой. Из 35 женщин в исследуемых группах выносили беременность 30 (84,8%) пациенток. Многоплодных беременностей в исследовании не отмечено. В одном случае произошла постнатальная гибель доношенного новорожденного от респираторного дистресс-синдрома на третьи сутки после родов.

Через естественные родовые пути родоразрешены 12(36,2%). В контрольной группе - 24 (80%) пациенток. Получены статистически достоверные различия ($p=0,003$) при сравнении основных групп с контрольной.

Оперативное родоразрешение проводилось в I группе у 21 (63,8%) пациенток в контрольной группе этот показатель составил 6 (20%) случаев ($p=0,393$).

Через естественные родовые пути в плановом порядке родоразрешены 10 (58,8%) пациенток I группы, 12 (50%) - из контрольной группы. Самопроизвольное начало родовой деятельности наблюдалось соответственно у 7(41,2%), и 12 (50%) рожениц.

Средняя продолжительность родов у первородящих в I группе составила 6 ч. 55 мин. (3 ч. 10 мин. - 11 ч. 55 мин.), контрольной -7 ч. 15 мин. (4 ч. 50 мин. - 10 ч. 50 мин.). Средняя продолжительность родов у повторнородящих составила соответственно: 6 ч. 45 мин. и 3 ч. 55 мин. Статистически достоверной разницы показателей не выявлено из-за малой численности групп. У 1 (5,9%) -стремительные. В контрольной группе быстрые роды наблюдались у 5 (16,7%) рожениц.

У 7 (21,2%) рожениц в 1 группе и проведено искусственное родовозбуждение по методике, включающей амниотомию. В контрольной группе этот показатель составил 10 (33,3%) при $p=0,397$.

Несвоевременное излитие околоплодных вод имело место у 6 (35,3%) пациенток 1 группы, и 8 (33,3%) - контрольной группы.

Из них дородовое излитие встречалось у 8 (23,5%) рожениц I группы, и 7 (25%) - в группе контроля.

Аномалии родовой деятельности наблюдались в каждой из исследуемых групп по одному случаю: первичная слабость родовой деятельности отмечена одной роженицы I группы, вторичная слабость - у одной во II группе, что составило соответственно 5,9% и 9,1 % от числа женщин, допущенных до родов через естественные родовые пути. В контрольной группе первичная слабость родовой деятельности отмечена у 2 (8,3%) рожениц, вторичная - у 3 (12,5%). Статистически достоверных различий не получено из-за малой численности групп.

У 5 (15,2%) – I-й группы прибегали к стимуляции родовой деятельности введением окситоцина. В одном случае в I группе стимуляция родовой деятельности была проведена простагландинами (гландин E). В контрольной группе стимуляция окситоцином проводилась 5 (16,7%) роженицам ($p=0,531$).

Оперативное родоразрешение имело место соответственно у 14 (42,4%), и 6 (20%) женщин. Частота оперативных родов коррелировала со степенью тяжести эпилепсии. С нарастанием количества приступов увеличивалось количество оперативных родов.

В плановом порядке прооперированы 18 (85,7%) женщин I группы и в экстренном порядке - 14,3% соответственно. У 5 (83,3%) женщин контрольной группы оперативное родоразрешение проведено в плановом порядке, в одном случае (16,7%)- экстренное, по поводу неудовлетворенный прогресс родов.

При оперативном родоразрешении в плановом порядке основными показаниями явились: учащение судорожных приступов, дистресс плода, относительные сочетанные показания (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, возрастная первородящая, незрелые родовые пути), и они достоверно не отличались в основных и контрольной группах.

Основными показаниями для экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения служили: развитие серии или статуса генерализованных судорожных приступов, неудовлетворительный прогресс родов на фоне нарастания безводного периода, прогрессирующая отслойка нормально или низко расположенной плаценты.

Гипертензивные нарушения в родах (преэклампсия легкой и тяжелой степени тяжести) отмечено у 2 (18,2%) рожениц I группы, в контрольной группе этот показатель составил 4 (16,7%) случая. Угрожающая асфиксия плода в родах зарегистрирована у 1 пациентки I группы.

Средняя кровопотеря при консервативном родоразрешении составила в каждой из исследуемых групп 200 мл: в I группе 150-300 мл. в контрольной группе - 200-300 мл.

Средняя кровопотеря при операции кесарева сечения в каждой из исследуемых групп составила 600 мл: 300-900 мл в I группе и 300-900 мл в контрольной группе.

Таким образом, кровопотеря при родоразрешении беременных все исследуемых групп была в пределах физиологической нормы, достоверных различий между группами не выявлено. По данным литературы (Ryan G, Lange IR, 2011) у женщин с эпилепсией существует повышенный риск развития кровотечений в родах. Это обусловлено антикоагулянтными свойствам и противоэпилептических препаратов, которые, являясь индукторами и печеночных ферментов, вызывают дефицит витамина К. Подобным и свойствами обладают карбамазепин барбитураты и фенитоин.

В нашем исследовании большинство пациенток принимали препараты вальпроевой кислоты (конвулекс), которые являются

ингибиторам и печеночных ферментов и не повышают риск кровотечений в родах.

Травмы мягких тканей в родах через естественные пути имели место у 12 (70,6%) женщин I группы, у 17 (70,8%) – контрольной группы. Разрыв промежности I-II степени в I группе имелся у 10 (58,8%), и 10 (41,7%) соответственно, разрыв шейки матки у 4 (23,5%) рожениц I группы, 5 (20,8%) рожениц контрольной группы. Ручная ревизия полости матки по поводу частичного интимного прикрепления плаценты и задержки плодных оболочек проводилась в I и контрольной группах по одному случаю. Во II группе патологического прикрепления последа не выявлено.

Перидуральная анестезия была проведена двум женщинам I группы и I роженице в контрольной группе.

Ранний послеродовой период, как после консервативных родов, так и после операции кесарева сечения, протекал у всех женщин без осложнений в соматической сфере. В условиях реанимационного отделения в послеоперационном периоде инфузионная терапия проводилась в течение 24 суток.

Таким образом, течение беременности у женщин с эпилепсией по акушерским и соматическим осложнениям существенно не отличается от общей популяции. У большого числа обследованных выявлен недостаточный объем необходимых диагностических исследований, в т.ч. скрининг на пороки развития плода. У женщин с эпилепсией отмечен более высокий процент преждевременных родов (9,1% в I группе, 6,1% во II группе против 3,3% в группе контроля). Такие осложнения родового акта, как аномалии родовой деятельности, кровотечения в родах, травматизм родовых путей, не отличались от группы контроля. Среди пациенток с эпилепсией, не наблюдавшихся у эпилептолога в период беременности, достоверно чаще проводилось оперативное

родоразрешение. Течение послеродового периода у рожениц с эпилепсией не отличалось от группы контроля.

Таким образом, в нашем исследовании не выявлено существенных отличий в течение беременности, родов и послеродового периода у рожениц с эпилепсией и группой контроля. Обращает на себя внимание более частая встречаемость преждевременных родов у женщин с эпилепсией. У женщин с эпилепсией чаще проводится оперативное родоразрешение по сравнению с группой контроля, особенно у пациенток которые, не наблюдавшихся у эпилептолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия относится к числу широко распространенных заболеваний центральной нервной системы. Эпилепсией страдает около 50 миллионов человек, или 0,4-1% населения планеты. Значительную часть больных – от 25% до 40% - составляют женщины детородного возраста. Следовательно, эпилепсия является и одной из наиболее распространенных патологий, встречающихся в акушерской практике. Эпилепсией страдает каждая из 200 беременных, что составляет 0,5% [I.Nulman, D.Laslo, G.Koren 2013].

Механизмы изменения течения эпилепсии в период беременности изучаются с позиции стрессовых, метаболических, гормональных, электролитных гипотез, а также с позиции изменения метаболизма применяемых антиконвульсантов во время беременности.

При сочетании беременности и эпилепсии возникают три основные проблемы: влияние беременности и родов на течение самой эпилепсии; влияние эпилепсии на гестационный процесс и на перинатальное состояние плода. Существуют различные мнения в отношении этих вопросов, а также неоднозначны, по данным литературы, и вопросы ведения беременности и способов родоразрешения [P.Crawford. R.Appleton, T.Betts 2009, D.Schmidt 2006.]. Вероятно, все эти вопросы связаны с этиологическими факторами эпилепсии, клиническим ее проявлением до беременности и небольшими статистическими данными по этой патологии в период беременности.

Согласно обобщенным данным, обострение эпилепсии во время беременности наблюдается приблизительно в 10% случаев, в 5% - происходит урежение частоты припадков, а в 85% - существенного изменения частоты припадков не отмечается [Карлов, В.А.2012, T.Betts, P.Crawford,2009.].

Активное развитие нейрофармакологии, внедрение новых антиконвульсантов позволило совершить определенный прорыв в лечении

эпилепсии. Современная стратегия терапии эпилепсии позволяет добиться полной ремиссии эпилептических приступов у 70-80 % пациентов с полной социальной адаптацией и высокими стандартами жизни. Это привело к тому, что за последние десять лет количество беременных женщин с эпилепсией возросло в 4 раза. Все это диктует необходимость выработки оптимальных подходов к выявлению, наблюдению и лечению эпилепсии у женщин в период беременности, согласованности в работе эпилептолога и акушера- гинеколога. Эпилепсия может осложнять течение беременности и приводить к развитию врожденных аномалий у новорожденных. Особенностью лечения эпилепсии является необходимость длительного постоянного приема ПЭП, отмена которых в гестационный период в части случаев может оказаться фатальной для пациенток. С другой стороны, антиконвульсанты наряду с заболеванием вносят негативный «вклад» в неблагоприятные исходы беременности. По данным литературы, смерть плода или новорожденного и врожденные аномалии встречаются у женщин, принимавших ПЭП в первом триместре беременности в 2-3 раза чаще по сравнению с популяцией в целом [D.P.Lewis. D.C.Van Dyke, P.J.Stumbo, M.J.Berg 2008, J.French 2004.].

Исходя из сказанного, была поставлена цель исследования снизить частоту осложнений у беременных с эпилепсией и их новорожденных.

В соответствии с поставленной целью и вытекающими из нее задачами было проведено наблюдение за 65 беременными женщинами с различными формами эпилепсии. В I группу включены 35 женщины, с эпилептической болезнью, наблюдавшиеся в во II группа контрольная входили беременные без неврологических заболеваний.

Обе группы больных были сопоставимы по возрасту, демографическим, эпидемиологическим, социальным и клиническим характеристикам. Комплекс клинических исследований включал ЭЭГ, нейровизуализационные методы (КТ. МРТ головного мозга), методы

исследования состояния плода (УЗИ, КТГ, УЗ-доплерографию, определение альфа-фетопротеина в плазме крови).

Группу контроля составили 30 женщин, не имеющих в анамнезе заболеваний центральной нервной системы, в том числе эпилепсии.

В результате проведенного анализа течения беременности, родов и послеродового периода выделены следующие особенности течения эпилепсии.

Полученные данные свидетельствуют о стабильном течении эпилепсии при беременности у большинства женщин. Под благоприятным течением эпилепсии подразумевается формирование или пролонгирование имеющейся ремиссии приступов, снижение или сохранение исходной частоты приступов. Среди пациенток с исходно сформированной ремиссией приступов к моменту наступления беременности рецидивы эпилептических пароксизмов наблюдались у 20% женщин I группы. При этом зависимости пролонгирования ремиссии приступов от формы эпилепсии не было выявлено ($p=0,189$). Также не было подтверждено влияние стажа эпилепсии, длительности ремиссии и проводимой специфической терапии на динамику ремиссии приступов при беременности. Продолжительность ремиссии приступов до беременности у этой категории пациенток составила в среднем 1,7 года в I группе и 2,5 года. Динамика частоты эпилептических приступов во время беременности не зависела от исходной частоты приступов (т.е. частоты припадков в период предшествующих беременности 6 месяцев). Рецидивы генерализованных судорожных припадков при исходно сформированной ремиссии имели место у 6,8% женщин I группы.

В нашем исследовании формирование гестационной ремиссии или снижение частоты приступов наблюдалось у 29,5% женщин I группы. Сохранение прежней частоты приступов было выявлено в 15,9% в I. Учащение приступов при беременности имело место у 9,1% женщин в I.

Дебют эпилепсии в период беременности был отмечен у трех пациенток II группы в сроках 15, 16 и 18 недель беременности.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о благоприятном течении эпилепсии при беременности в 81,8% случаев в I группе.

Необходимо отметить, что ни в одном наблюдаемом случае не отмечена трансформация клинических форм эпилепсии, появления новых видов эпилептических припадков.

В раннем послеродовом периоде нередко отмечались рецидивы или учащение эпилептических припадков: у 15,9% пациенток I группы. Все женщины, у которых наблюдалось ухудшение течения эпилепсии в раннем послеродовом периоде, отмечали провокацию приступов, в 2 случаях имеется указание на нарушение режима противоэпилептической терапии.

Таким образом, в большинстве случаев течение эпилепсии в период беременности, родах и послеродовом периоде не ухудшается. Учащение приступов или возникновение рецидива припадков при сформированной ремиссии отмечено в 9-16% и связано, главным образом, с различными провоцирующими факторами отсутствия лечения и наблюдения, (нарушение режима терапии, депривация сна, стрессовая ситуация). Трансформации клинических форм эпилепсии.

Появления новых типов припадков в нашем исследовании не было получено. Статистически достоверных факторов, определяющих течение эпилепсии в период беременности и послеродовый период, не выявлено. Динамика заболевания не зависит от формы эпилепсии, исходной частоты припадков, проводимой противоэпилептической терапии. Критическим периодом в плане ухудшения эпилепсии является середина беременности - 15-20 недель.

В проведенном нами исследовании среди 35 женщин у 3,1 % наблюдалось развитие эпилептического статуса генерализованных судорожных пароксизмов. Все эти женщины не наблюдались у

эпилептолога. Во всех случаях имели место парциальные формы эпилепсии: лобнодолевая, височнодолевая, неуточненная. По возможному этиологическому фактору: 2 симптоматические эпилепсии, возникшие после ЗЧМТ, 1 - криптогенная. До наступления беременности указания на серийное или статусное течение приступов в анамнезе отсутствовали. В двух случаях стаж эпилепсии составил 9 и 19 лет, у одной пациентки приступы дебютировали во время беременности в сроке 14-15 недель. В каждом случае развития эпилептического статуса » отсутствовала адекватная противосудорожная терапия: антиконвульсанты не были назначены, имела место самовольная отмена препаратов в связи с наступлением беременности, или применялись низкие дозы антиконвульсантов.

Таким образом причинами развития эпилептического статуса во всех случаях явились отсутствие необходимого диспансерного наблюдения во время беременности, в т. ч. динамического исследования ЭЭГ, своевременного подбора антиконвульсантов. К возможным факторам риска по развитию статуса следует отнести неадекватную противозэпилептическую терапию и парциальные формы эпилепсии, сопровождающиеся структурными изменениями головного мозга [W.A.Hauser 2012.].

Учитывая особенности клинического течения и формы эпилепсии, в исследуемых группах применялись различные варианты противозэпилептической терапии. Терапия ПЭП проводилась с использованием международных стандартов диагностики и лечения. В исследуемых группах на момент наступления беременности антиконвульсанты получали 74,5% пациентки, среди которых монотерапия составила 80,5%. Коррекция терапии не потребовалась в 61,1 % беременных. У данной категории пациенток имело место «доброкачественное» течение эпилепсии - состояние ремиссии или редкие «малые приступы». Коррекция противозэпилептической терапии была проведена 38,9%.

Увеличение дозы антиконвульсанта было произведено во второй половине беременности в сроке 17-34 недели. В некоторых случаях доза ПЭП увеличивалась на протяжении всего периода наблюдения. Причинами увеличения дозы препарата являлись возобновление или учащение припадков. Снижение дозы или отмена антиконвульсантов на ранних сроках беременности проводились при отсутствии припадков и нормализации ЭЭГ. Среди женщин, не принимавших противосудорожной терапии, антиконвульсанты были назначены во втором триместре беременности из-за рецидива генерализованных судорожных приступов. В некоторых случаях потребовалось применение противосудорожных препаратов в течение первого месяца после родов. При анализе случаев самовольной «коррекции» противозепилептической терапии выявлено, что снижение или отмена антиконвульсантов у пациенток без ремиссии эпилепсии в гестационный период приводит к учащению пароксизмов вплоть до развития эпилептического статуса. Лечение эпилепсии в большинстве случаев требует длительного приема антиконвульсантов, которые обладают тератогенным действием [А.Б.Гехт, Г.Н.Авакян 2009, Е.А. Ушкалова 2002,].

Вопрос о безопасности последнего поколения противозепилептических препаратов остается в настоящее время открытым. В нашем исследовании имеются 3 случая наблюдения, где противосудорожная при беременности терапия включала препарат нового поколения ламиктал (ламотриджин) производства компании «Glaxo Smith Kline» (Великобритания). Во всех случаях имели место идиопатические генерализованные эпилепсии, которые до назначения ламиктала считались медикаментозно резистентными. Попытки снижения дозы или отмены препаратов до наступления беременности успеха не имели. Анализ течения эпилепсии при беременности у данных пациенток показал хороший клинический эффект ламиктала: во всех случаях наблюдалась ремиссия приступов. Исследование биоэлектрической активности головного мозга

(БЭА) проводилось в динамике: в I группе не менее 1 раза в триместр (в зависимости от клинической картины эпилепсии). Варианты изменений на ЭЭГ верифицировались согласно классификациям Жирмунской Е.А. (2011) и Зенкова Л.Р. (2006).

При анализе ЭЭГ до наступления исследуемой беременности выявлено, что нормальная картина ЭЭГ наблюдалась лишь у 9% пациенток. Изменения биоэлектрической активности в 40% случаев имели диффузный характер легкой или умеренной степени выраженности.

При анализе ЭЭГ во время беременности статистически значимых изменений биоэлектрической активности мозга не было выявлено. Можно только отметить незначительное нарастание диффузных изменений БЭА от легких до умеренно выраженных и признаков дисфункции срединных структур головного мозга ($p>0,05$).

Наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ в подавляющем большинстве случаев (92,3%) соответствовало клинической эксацербации эпилепсии - учащению или рецидиву эпилепсии приступов, что требовало коррекции противоэпилептической терапии. Высокая информативность и безопасность этого метода позволяет широко использовать ЭЭГ при беременности.

Эпилепсия накладывает на пациентов ряд ограничительных мер - необходимость соблюдения так называемого профилактического режима. Наше исследование в период беременности показало, что готовы переносить подобные ограничения 94,1 % пациенток. Анализ вопросов планирования беременности у женщин с эпилепсией выявил существенные недостатки диспансерного наблюдения у данной категории пациенток: только 6,1 % женщин обсуждали вопросы деторождения до наступления беременности с акушером-гинекологом или эпилептологом, обращение к эпилептологу на ранних сроках беременности (до 12 недель) имело место лишь у 41,8% женщин.

Для решения поставленных в работе задач проведен анализ течения беременности и перинатальных исходов у 35 женщин, страдающих эпилепсией. У них выявлена высокая частота осложнений в период беременности (угроза прерывания беременности 18%, хроническая фетоплацентарная недостаточность 63,6%, гипертензивные нарушения ОПГ-гестоз 81,8%, местные инфекции 45%). При этом статистически достоверных различий по сравнению с группой контроля не было выявлено.

Осложнения беременности зачастую возникали на фоне соматической отягощенности, причем нередко наблюдалось сочетание двух и более видов экстрагенитальной патологии. Основными хроническими заболеваниями, отягощающими течение беременности и родов явились анемия (48,5%), дисфункция щитовидной железы (21,2%), заболевания мочевыделительной системы (24,2%), миопия (24,2%) при достоверном различии с группой контроля.

Вследствие того, что при эпилепсии, а особенно при использовании ПЭП существует более высокий по сравнению с популяцией риск формирования врожденных пороков развития плода, все пациентки в исследуемых группах в сроке 14-16 недель беременности направлялись на определение альфа - фетопротеина в плазме крови. Однако нами было выявлено, что только 23 из 35 пациенток было проведено это исследование. В 15,2% случаев имел место положительный результат, что потребовало проведения определения концентрации альфа-фетопротеина в амниотической жидкости.

В результате анализа исходов беременностей у женщин с эпилепсией выявлено достоверное высокая частота преждевременных родов по сравнению с группой контроля: 9,1 % в I группе, против 3,3% в группе контроля при $p=0,021$. Срочные роды имели место в I группе в 84,8% случаях, 96,7% - в контрольной, запоздалые роды - 1% - только во I группе. Прерывание беременности по медицинским показаниям вследствие

учащения приступов отмечено в 3% и 12,1 % в исследуемых группах. Самопроизвольные выкидыши - по 3% в исследуемых группах. Из 35 женщин в исследуемых группах выносили беременность 89,4% пациенток. Многоплодных беременностей в исследовании не отмечено.

Установлено, что у женщин с эпилепсией достоверно чаще проводится оперативное родоразрешение: 45,2% в 1 группе по сравнению с 20% в контрольной группе.

Через естественные родовые пути родоразрешены 54,8% женщин в I и в контрольной группе - 80% ($p=0,003$).

Самопроизвольное начало родовой деятельности наблюдалось у 41,2% рожениц I группы, 50% - контрольной группы. Через естественные родовые пути в плановом порядке родоразрешены 58,8%, 58,3% и 50% рожениц соответственно.

В нашем исследовании средняя продолжительность родов у женщин с эпилепсией, как первородящих, так и повторнородящих достоверно не отличалась от показателей контрольной группы. У 5,9% женщин I группы имели место быстрые роды, у 5,9% - стремительные. В контрольной группе быстрые роды наблюдались у 16,7% рожениц. Искусственное родовозбуждение потребовалось в исследуемых группах в 21,2% случаев, в группе контроля - 33,3%.

Частота встречаемости такого осложнения родов, как несвоевременное излитие околоплодных вод, составила 35,3% в I группе, и 33,3% - в контрольной группе.

Установлено, что частота приведения экстренного оперативного родоразрешения в исследуемых группах не отличалась от группы контроля. В плановом порядке были прооперированы 85,7 % рожениц I, 83,3% в контрольной группах. В экстренном порядке - 14,3% и 16,7% рожениц соответственно. Основными показаниями для экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения служили: учащение припадков, переходящих в серии или статус, неудовлетворительный

прогресс родов на фоне нарастания безводного периода, прогрессирующая отслойка нормально или низко расположенной плаценты.

В нашем исследовании не получило подтверждения положение, что у женщин с эпилепсией повышен риск кровотечения в родах. Средняя кровопотеря при консервативном родоразрешения и операции кесарева сечения соответствовала во всех группах физиологической норме. Этот факт можно объяснить преобладанием в нашем исследовании препаратов вальпроевой кислоты, которые не влияют на обмен витамина К.

Травматизм мягких тканей в родах у женщин с эпилепсией наблюдался у 70,6% рожениц I, различий с группой контроля не было получено (70,8%). Преобладали разрывы промежности I-II степени. Эпизиотомия была произведена 41,2 % женщинам I и в контрольной группе 41,7%.

Ранний послеродовой период, как после консервативных родов, так и после операции кесарева сечения, протекал у всех женщин без осложнений в соматической сфере.

Таким образом, результаты исследования по казали, что лечебно-профилактические мероприятия женщин с эпилепсией должны проводиться заблаговременно. Вопросы планирования беременности необходимо обсуждать с женщинами фертильного возраста на приеме невролога, эпилептолога и акушера-гинеколога. Тактика возможности вынашивания беременности должна решаться на основании углубленного изучения состояния компенсации эпилепсии, биоэлектрической активности мозга и учитывать проводимую противоэпилептическую терапию.

Выводы

1. Эпилепсия может осложнять течение беременности: угроза прерывания беременности имела место (30%), преждевременные роды (18 %), гипертензивные нарушения (21,8 %). Из ЭГЗ у женщин с эпилепсией чаще выявляется: анемия (48,5%) дисфункция щитовидной железы (11,2%), заболевания мочевыделительной системы(24,2%), миопия (24,2%) и др.
2. Причинами развития эпилепсического статуса является отсутствие диспансерного наблюдения во время беременности и приема ПЭП.
3. Компенсированное течение эпилепсии, является показание для родоразрешения через естественные родовые пути. Показание к оперативному родоразрешению является учащение судорожных приступов, развитие эпилептического статуса и акушерские показания.
4. У женщин с эпилепсией обязательные является скрининговое исследование на пороки развития, определение альфа-фетопротеина.
5. Состояние новорожденных детей у женщин с эпилепсией тяжелее по сравнению с детьми родившихся от здоровых матерей, что отражают показатели шкалы Апгар. У этих детей чаще встречается гипоксическое поражение ЦНС, отмечена более высокая частота пороков развития плода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Противопоказаниями к беременности у женщин с эпилепсией являются резистентное течение эпилепсии.
2. У женщин с эпилепсией обязательным является скрининговое исследование на пороки развития, включающее УЗИ плода и определение альфа-фетопротеина.
3. Компенсированное течение эпилепсии является показанием для родоразрешения через естественные родовые пути. Ведение родов, методы обезболивания у рожениц с эпилепсией не отличаются от обычного.
4. Показанием к проведению оперативного родоразрешения является учащение судорожных приступов, развитие эпилептического статуса.
5. Регулярный прием антиконвульсантов в послеродовом периоде, а также соблюдение режима сна и бодрствования являются необходимыми условиями профилактики эпилепсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байдина, Т.В. Стандарты современной противоэпилептической терапии [Текст] / Т.В.Байдина, А.А.Шутов. - Пермь, 2009. - 148 с.
2. Бейн, Б.Н. Динамика ЭЭГ у больных эпилепсией после каллезотомии [Текст] / Б.Н.Бейн // III съезд нейрохирургов России: материалы съезда. - СПб., 2012.- С.458-459.
3. Белоусов, Ю.Б. Взаимодействия противоэпилептических препаратов [Текст] / Ю.Б.Белоусов, К.Г.Гуревич // Фарматека. - 2012. - № I.-С.49-55.
4. Благосклонова, Н.К. Детская клиническая электроэнцефалография [Текст] / Н.К.Благосклонова, Л.А.Новикова. - М.: Медицина, 2004. -204с
5. Бодяжина, В.И. Акушерство [Текст] / В.И.Бодяжина. - М.: Медицина, 1980.-432 с.
6. Болдырев, А.И. К вопросу о компенсации при эпилепсии [Текст] / А.И.Болдырев//Вопр. психиатрии. - М., 2009. - Вып.3.-С.285-293.
7. Болдырев, А.И. Социальный аспект больных эпилепсией [Текст] / А.И.Болдырев. - М.: Медицина, 2008. - 200 с.
8. Болезни и дисфункции при беременности и в послеродовом периоде [Текст] / Т.Д.Вильневицкая, А.О.Буршинов, В.А.Гусев и др. - Рязань, 2014.-56 с.
9. Бурд, Г.С. Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения [Текст] / Г.С.Бурд // Журн. неврологии и психиатрии. - 2015. - Т.95, № 3. - С. 4-12.
10. Ю.Вайнтруб, М.Я. Эпилепсия: многолетнее медикаментозное лечение и его осложнения [Текст] / М.Я.Вайнтруб.-М.. 2005. - 192 с.
- 11.Власов, П.Н. Клиническая характеристика и перспективы использования новых противоэпилептических препаратов у взрослых [Текст] / П.Н.Власов // Фарматека. - 2012. - № 1. - С.25-33.
- 12.Власов, П.Н. Фармако-гормональные взаимоотношения при применении карбамазепина и вальпроевой кислоты у больных эпилепсией женщины н детородного возраста [Текст] / П.Н.Власов, В.А.Карлов,

Н.Е.Кушлинский // Журн. неврологии и психиатрии. - 2011 . - № 11 . — С.26-30.

13.Гехт, А. Б. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе [Текст] / А.Б.Гехт, Г.Н.Авакян, Е.Н.Гусев // Журн. неврологии и психиатрии. - 2009. - № 7. - С.4-7.

14. Н.Гехт, А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения [Текст] / А.Б.Гехт // Consilium medicum. — 2010. - Т.2, № 2.-С.70-76.

15.Гехт. А.Б. Эпилепсия. Вальпроаты [Текст] / А.Б.Гехт // Применение вальпроатов в лечении эпилепсии у детей и взрослых. - М., 2009. - С.3 -19.

16.Гигинейшвили, Д.А. Семья и эпилепсия [Текст] / Гигинейшвили Д.А. , Т.Ш.Геладзе, Р.Р.Шакаришвили // Журн. неврологии и психиатрии. — 2008.-Т.98,№4.-С.57-61 .

17.Гнездицкий, В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга) [Текст] / В.В.Гнездицкий. - Таганрог: Издательство ТРТУ, 2010. - 364 с.

18.Громов, С.А. Реабилитация больных эпилепсией [Текст] /С.А.Громов. — М.. 1987.-С.136-166.

19.Громов, С.А. Реабилитация больных эпилепсией [Текст] /С.А.Громов. — М., 2007.-С.136-166.

20.Громов, С.А. Систематизация ремиссий эпилепсии [Текст] / С.А.Громов, Т.Н.Федотенкова //Журн. неврологии и психиатрии. - 2005. - Т.95 , № 3. -С.22-24

21.Гусев. В.А. Патология нервной системы у женщин репродуктивного возраста [Текст] / В.А.Гусев, Т.Л.Вильневицкая, А.И.Морозов. - Рязань, 2013. - 128 с.

22.Гусев, Е.И. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии [Текст] / Е.И.Гусев. - М., 2010. - 330 с.

23.Гусев, Е.И. Эпилепсия [Текст] / Е.И.Гусев, Г.С.Бурд. - М., 2014. - 63 с.

24. Гусев, Е.И. Эпилепсия. Социальные аспекты, консервативное и хирургическое лечение [Текст] / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт // II Восточно европейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология»: материалы конференции. - Украина: Ялта-Гурзуф, 2010. - С.170-173.
25. Демикова, Н.С. Терапевтическая эффективность препаратов [Текст] / Н.С. Демикова; под ред. проф. А.С. Петрухина / Эпилептология детского возраста. - М. : Медицина, 2010. - С.596-618.
26. Детская эпилепсия, диагностика и лечение (ламиктал) [Текст] / В.М. Трошин, В.Д. Трошин. Ю.И. Кравцов, Э.Л. Максимова. – Нижний Новгород, ГИПП «Нижеполиграф», 2007. 192 с.
27. Жирмунская, Е.А. Клиническая электроэнцефалография [Текст] / Е.А. Жирмунская. - М.: Мэйби. 2011. - 77 с.
28. Жирмунская, Е.А. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека [Текст] / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев. - М.: Наука, 2004.-81 с.
29. Жидкова, И.А. Репродуктивный потенциал женщин, страдающих эпилепсией [Текст] / И.А. Жидкова. 2009.
20. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) [Текст] / Л.Р. Зенков. - Таганрог: Издательство ТРТУ. 2006.-358 с.
31. Зенков, Л.Р. Лекарственное взаимодействие при лечении эпилепсии (лекция) [Текст] / Л.Р. Зенков // Неврологический журн. - 2009. - Т.IV, № 2.- С.4-И .
32. Зенков, Л.Р. Лечение эпилепсии [Текст] / Л.Р. Зенков. - М , «Ремедиум», 2011.-230 с.
33. Зенков, Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней [Текст] / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. - М.: Медицина, 2011.-С.7-146.
34. Зенков, Л.Р. Эпилептологическая электроэнцефалография [Текст] / Л.Р. Зенков, В.Х. Брикенштейн, В.М. Лукьянов // Биомедицинские технологии. - 2011. - № 10.-С.35-43.

35. Карлов, В.А. Клинические, электроэнцефалографические, гормональные особенности и терапия катамениальных эпилептических припадков [Текст] / В.А.Карлов, П.Н.Власов, Н.Е.Кушлинский // Неврологический журн.-2007.-№4.-С . 19-23.
36. Карлов, В.А. Эпилепсия [Текст] / В.А.Карлов. - М.: Медицина, 2012. - 224 с.
37. Карлов, В.А. Эпилепсия у подростков, особенности развития и течения [Текст] / В.А.Карлов // Тр.7 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2010. - С.331-334.
38. Карлов, В.А. Эпилептический статус [Текст] / В.А.Карлов // Современная психиатрия.- 2008. -С.9-11 .
39. Крыжановский, Г.Н. К проблеме очаговой патологии при «генуинной эпилепсии» [Текст] / Г.Н.Крыжановский, Б.А.Конников, М.Б.Рехтман // Журн. невропатологии и психиатрии. - 2009. - Т.79, № 6. - С.720-733.
40. Крюкова, М.К. Специфические функции женского организма при органических и функциональных заболеваниях ЦНС [Текст] / М.К.Крюкова. - Красноярск, 2009. - 177 с.
41. Ким А.Р. Оценка электроэнцефалограмм у беременных с эпилепсией [Текст] /2008. – 85с.
42. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов [Текст] / [Текст] / Е.И.Гусев, Ю.Б.Белоусов, А.Б.Гехт и др. - СПб., 2010. - 203с.
43. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека [Текст] / А.Р.Лурия. - М : Педагогика. 2009. - 504 с.
44. Максимова, Э.Л. Ламиктал в лечении эпилепсии у женщин [Текст] / Э.Л.Максимова, Е.В.Железнова, Л.В.Соколова // Журн. неврологии и психиатрии. - 2013. - Т.103, №2. - С.28-33.
45. Мухин, К.Ю. Диагностика и лечение парциальных форм эпилепсии [Текст] / К.Ю.Мухин, А.С.Петрухин. - М., 2012. - 56 с.

46. Мухин, К.Ю. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия [Текст] / К.Ю.Мухин. А.С.Петрухин. - М.: Арт-Бизнес-Центр, 2010. - 319 с.
- 47.Мухин, К.Ю. Нейро визуализация при идиопатических формах эпилепсии [Текст] / К.Ю.Мухин, А.А.Алиханов // Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. - М., 2010. - С.161-203.
- 48.Мухин, К.Ю. Ювенильная миоклоническая эпилепсия [Текст] / К.Ю.Мухин, М.Ю.Никанорова, П.Г.Левин // Журн.неврологии и психиатрии им. Корсакова.- 2005. -№3.-С.17-21 .
- 49.Мухин, К.Ю. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии [Текст] / К.Ю.Мухин, А.С.Петрухин, Е.А.Рыкова // Журн. неврологии и психиатрии. - 2007. - № 7. - С.26-30.
50. Перукка Э. Фармакотерапия эпилепсии у женщин. [Текст] / 2005. -60 с.
51. Мухин, К.Ю. Прием антиэпилептических препаратов и грудное вскармливание младенцев [Текст] / К.Ю.Мухин, А.С.Петрухин; под ред. проф. А.С.Петрухина // Эпилептология детского возраста. - М.: Медицина. 2010. - С.588-595.
- 52.Мухин, К.Ю. Электроэнцефалографическое исследование при идиопатических формах эпилепсии [Текст] / К.Ю.Мухин // Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. - М . 2010.-С.285-318.
- 53.Мякотных В.С. Динамика пневмоэнцефалографических изменений при фокальной эпилепсии [Текст] / Мякотных В.С. // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 2011. -№ 6. - С . 868-873.
- 54 .Нейровизуализация при эпилепсии: комплексность, этапность, экономическая целесообразность [Текст] / А.А.Алиханов, А.С.Петрухин, К.Ю.Мухин. Г.Б.Куценко, В.В.Борисенко, М.М.Мамаев // Вестн. практического невролога. - 2008. -№ 4. - С . 120-122.

55. Нейроэндокринные нарушения при эпилепсии и их гормональная коррекция [Текст] / Л.О.Бадалян, П.А.Темин, К.Ю.Мухин, П.А.Семенов // Сов. медицина.-2009.-№ 10.-С.49-51.
56. Одинак, М.М. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение [Текст] / М.М.Одинак, Д.Е.Дыскин. - СПб, 2007. - 232 с.
57. Пенфилд, У. Эпилепсия и мозговая локализация [Текст] / У.Пенфилд, Т.Эрикссон. - М., 2009.-451 с.
58. Повереннова, И.Е. Эпилепсия и беременность [Текст] / 2008.
59. Пенфилд, У. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека [Текст] / У.Пенфилд, Г.Джаспер. - М., 2008. -48 2 с.
60. Перунова, Н.Ю. Клиника, диагностика и коррекция течения основных форм идиопатической генерализованной эпилепсии [Текст] / Н.Ю.Перунова. - Екатеринбург, 2013. - 96с.
61. Перунова, Н.Ю. Специализированный консультативный прием эпилептолога и система помощи больным эпилепсией в Екатеринбурге и Свердловской области [Текст] / Н.Ю.Перунова // Вестн.ОКБ № 1. - Вып.1, № 2. - 2009. - С.39-43.
62. Перунова, Н.Ю. О роли семьи в социальной адаптации и реабилитации больных эпилепсией [Текст] / Н.Ю.Перунова // 1-й Сибирский конгресс «Человек и лекарство»: материалы конгресса. - Красноярск. - 2013. - с.229-231.
63. Петрухин, А.С. Генетика эпилепсии [Текст] / А.С.Петрухин, О.В.Евграфов // Эпилептология детского возраста. - М, 2010. - С.84- 104.
64. Пылаева, О.А. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии [Текст] / О.А.Пылаева, К. В. Воронкова, А.С.Петрухин // Фарматека.-2012.-№9/10.-С.33-41 .
65. Ремезова, Е.С. Психопрофилактика в акушерстве и гинекологии [Текст] / Е.С.Ремезова, Е.Х.Юферова. - Киев, 2007. - С.92.

- 66.Сараджишвили, П.М. К проблеме генерализованных эпилептических припадков [Текст] / П.М.Сараджишвили // Журн.невропатологии и психиатрии. - 2009. - Т.79, № 6. - С.710-720.
- 67.Сараджишвили, П.М. Эпилепсия [Текст] / П.М.Сараджишвили, Т.Ш.Геладзе. - 2007. - 304 с.
- 68.Скрябин, В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения эпилепсии [Текст] / В.В.Скрябин, А.С.Шершевер, Б.Н.Бейн // Хирургическое лечение эпилепсии: материалы международного симпозиума по функциональной нейрохирургии. - Тбилиси, 2006. - СЛ 37-138.
- 69.Скрябин, В.В. Стереотаксическая хирургия височной эпилепсии [Текст] / В.В.Скрябин, Б.Н.Бейн, Э.В.Иванов // Вопр.нейрохирургии. - 2012. - № 1.-С.7-12.
- 70.Соколов, А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов [Текст] / А.В.Соколов // Фарматека. - 2012. - № 1. - С.56-64.
- 71.Судорожные состояния у детей раннего возраста [Текст]: Учебно-методическое пособие для студентов и врачей постдипломной подготовки / О.П.Ковтун, С.П.Гуляева. М.В.Букина. - Екатеринбург, 2009.-С.52.
72. Течане Х.Т. Медико- социальные аспекты эпилепсии у беременных [Текст] / 2009- 16 с.
- 73.Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности [Текст]: Методические указания МЗ РФ № 2001/130 / В.А.Карлов, П.Н.Власов, В.А.Петрухин, В.И.Краснопольский. -М. , 2013. - С . 15.
- 74.Тютин, Л.С. Современные возможности лучевой диагностики эпилепсии височной доли [Текст] / Л.С.Тютин, А.А.Станжевский // Вестн.рентгенологии и радиологии. - 2012. - № 4. - С.54-62.
- 75.Усоскин, В.И. Беременность и роды при органических заболеваниях центральной нервной системы [Текст] / В.И.Усоскин. - М.: Медицина, 2004.-224 с.

76. Ушкалова, Е.А. Применение противосудорожной терапии при беременности и кормлении грудью [Текст] / Е.А. Ушкалова // Фарматека. - 2012. - № 1. - С.43-48.
77. Холин, А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы [Текст] / А.В.Холин. - 2009. - 192 с.
78. Шершевер, А.С. Беременность и роды у больных эпилепсией после нейрохирургического ее лечения [Текст] / А.С.Шершевер, В.В.Скрябин В.В. //Журн. невропатологии и психиатрии.- 2007. - Вып.312. - С. 1788.
79. Эпилептология детского возраста [Текст] / под ред. А.С. Петрухина. - М., 2010.-624 с.
80. Якунина А. Беременность на фоне эпилепсии [Текст] / 2010.-13с.
81. Gaily, E. Intelligence of children of epileptic mothers [Text] / E.Gaily, E.Kantola-Sorsa, M-L.Granstrom // J.Pediatrics. - 2008. - № 113 . - P.677- 684.
82. Gardiner, R.M . Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy [Text] / R.M.Gardiner // J. Neurol. -2010. - V.247. - № 5 . - P . 327-334.
- 83.Genton , P . Can antiepileptic drugs aggravate epilepsy? [Text] / P.Genton . J.McMenamin // Epilepsia. - 2008. - V.39. - Suppl.3 . - S.2-29.
- 84.Grawford, P. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the «Ideal World» survey [Text] / P.Grawford, S.Hudson // Seizure. - 2013 . - № 12. - P.502-507.
- 85.Guidelines for Women with Epilepsy. 2006; Royal College of Midwives. Choices - Women and Epilepsy. 2006; London Department of Health.
- 86.Hagg S. Anticonvulsant use during lactation [Text] / S.Hagg. O.Spigset // Drug Safety. - 2010. - № 22. - P.425-440.
87. Kalvianen, R. Epilepsy and pregnancy: outcome a cohort of 117 singleton pregnancies [Text] / R.Kalvianen, K.Vinikainen, S.Heinonen // Neurology. - 2002 . - № 58. - Suppl.3. - P.100.
- 88 . Kurtzken, J.F. The current neurological burden of illness [Text] / J.F . Kurtzken//Neurology.- 1982.-Vol.32.-P.1207-1214 (с изменениями).83.

- Herzog, A.G . Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts [Text] / A.G.Herzog, S.C.Schachter/ / *Epilepsia*. - 2001 . - № 344. - P. 1 132
- 89.Yerby, M. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs [Text] / M. Yerby // *Advances in Epilepsy: T.A.Pedley, B.S.Meldrum (eds.)*. - Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2008.-P . 68-81.
90. Morrell, M.J. Epilepsy in women: the science of why it is special [Text] / M.J.Morreli // *Neurology*. - 2009. - № 53. - Suppl. 1. - S.42-48.
91. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan [Text] / Y.Nakane, T.Okuma, RTakahashi et al. // *Epilepsia*. - 2010. - № 2. - P.663- 680.
- 92.Hagg S. Anticonvulsant use durin g lactation [Text] / S.Hagg. O.Spigset // *Drug Safety*. - 2008. - № 22. - P.425-440.
- 93.Grawford, P. Understandin g the information needs o f women with epilepsy at different lifestages: results of the «Ideal World» survey [Text] / P.Grawford, S.Hudson // *Seizure*. - 2003 . - № 12. - P.502-507.
94. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenitoin [Text] / T.Tomson, U.Lindbom. B.Ekqvist. A.Sundqvist // *Epilepsia*. - 2004. - P. 122-
95. Crawford, P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception [Text] / P.Crawford // *CNS Drugs*. - 2002. - № 16. - P.263- 272.
96. Brodie, M.J. Epilepsy [Text] / MJ.Brodie. A.W.Yuen // *Res*. - 2007. - № 26. - P.423-432.
- 97.Nulman, I. Treatment of epilepsy in pregnancy [Text] / I.Nulman, D.Laslo, G.Koren // *Drugs*. - 2009. - № 57. - P.535-544.
- 98.Schwartz, J.B. Oral contraceptive therapy in women; drug interactions and unwanted outcomes [Text] / J.B.Schwartz // *Gend.Specif.Med*. – 2007. - № 2. - P.26-29.
- 99.Morrell, M.J. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome [Text] / M.J.Morreli // *Epilepsia*. - 2006. - № 37. - Suppl.6. - S.34-44.

100. Morrow, J. Antiepileptic drugs switching for women with epilepsy [Text] / J.Morrow. M.Kerr, E.Guthrie // Practical Guidance for switching to lamotrigine monotherapy. - London, 2001. - 110 p.
101. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan [Text] / Y.Nakane, T.Okuma, RTakahashi et al. // Epilepsia. - 2008. - № 2. - P.663- 680.
102. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects [Text] / A.Milunsky et al. // JAMA. - 2010. - № 262. -P.2847-2852.
- 103.Neither dosage nor serum levels of antiepileptic drugs are predictive for efficacy and adverse effects [Text] / M.V.Lammers, Y.A.Hekster, A.Keyser et al. // Pharmacy World & Science. - 2005. - № 17. - P.201-206.
104. Niswander, K.R. Women and Their Pregnancies (DHEW publication no.NIH 73-379) [Text] / K.R.Niswander, M.Gordon // The Collaborative Perinatal Study of the National Institute of Neurological Diseases and Stroke.- Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2002. - P.187-198.
- 105.Nulman, I. Treatment of epilepsy in pregnancy [Text] / I.Nulman, D.Laslo, G.Koren // Drugs. - 2009. - № 57. - P.535-544.
106. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy [Text] / J.I.Isojarvi, T.J.Laatikainen, M.Knip et al. // Ann.Neurol.Scand. - 2005.- V.72.-P.339-359.
107. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome [Text] / P.Genton, J.Bauer, S.Duncan et al. // Epilepsia. - 2001 . - № 42. - P.295.
- 108.On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view [Text] / J.I.Isojarvi, E.Tauboll, J.S.Tapanainen et al. // Epilepsia. - 2001. - № 42. - P.305-310.
109. Wells, P.G. Biochemical toxicology of chemical teratogenesis [Text] / P.G.Wells, L.M.Winn//Clin.Rev.Biochem.Mol.Biol. - 1996.-№31 . - P.1- 40.