

В. Н. Сидоренко, У. С. Гармаза

## БЕРЕМЕННОСТЬ И ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Представленная статья имеет научный и практический интерес, учитывая высокую частоту встречаемости такой соматической патологии, как эпилепсия среди беременных женщин. Несмотря на старую проблему, начиная с времен Гиппократ, многие вопросы этиопатогенеза остаются до конца нерешенными. Множество теорий о возникновении эпилепсии у женщин, в том числе у беременных, объясняется полиэтиологичностью данного заболевания. Следует отметить, что в настоящее время преобладающими теориями являются: ионная (каналопатии), генетическая предрасположенность, аутоиммунная и другие. Не до конца решенными остаются вопросы триггеров судорожного синдрома у беременных женщин с эпилепсией. Не в полной мере изучено качество жизни, уровень виртуальной боли (что очень важно у беременных и рожениц), уровень и соотношение макро и микроэлементов в организме. Также рассмотрены вопросы общедоступных функциональных методов диагностики эпилепсии у беременных.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, беременность, ионные каналы, глутамат, иммунная система, электроэнцефалография (ЭЭГ), противоэпилептические препараты (ПЭП).

**V. N. Sidorenko, U. S. Garmaza**

### **PREGNANCY AND EPILEPSY: A MODERN UNDERSTANDING OF PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS**

*The presented article is of scientific and practical interest, given the high frequency of occurrence of such somatic pathology as epilepsy among pregnant women. Despite the old problem, starting from the time of Hippocrates many questions of etiopathogenesis remain to the end unresolved. Many theories about the occurrence of epilepsy in women, including pregnant women, are explained by the polyetiology of this disease. It should be noted that currently the prevailing theories are: ionic (canalopathy), genetic predisposition, autoimmune and others. The issues of the triggers of convulsive syndrome in pregnant women with epilepsy are not fully resolved. The quality of life, the level of virtual pain (which is very important for pregnant women and women in labor), the level and ratio of macro and microelements in the body are not fully understood. The issues of generally accessible functional methods for the diagnosis of epilepsy in pregnant women are also considered.*

**Key words:** epilepsy, pregnancy, ion channels, glutamate, immune system, electroencephalography (EEG), antiepileptic drugs (PEP).

По определению ВОЗ эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными припадками, которые возникают в результате чрезмерных нейронных разрядов и сопровождаются разнообразными клиническими и параклиническими симптомами. Во всем мире около 50 миллионов человек страдают эпилепсией, и с каждым годом растет количество беременностей у женщин с данной патологией, что может быть обусловлено увеличением частоты ремиссий на фоне применения противоэпилептических препаратов (ПЭП) [12].

Эпилепсия известна с древних времен. Еще в 400 г. до н. э. Гиппократ свой первый трактат посвятил эпилепсии. Величайший врачеватель полагал, что болезнь передается по наследству, а припадок могут спровоцировать солнце, ветер, холод, изменяющие консистенцию головного мозга. Довольно долго считали, что эпилепсия – это сугубо наследственное заболевание. Так,

в США, вплоть до окончания Второй мировой войны, в некоторых штатах существовали законы, запрещающие вступление в брак большим эпилепсией, рождение детей и даже призывали их к принудительной стерилизации.

С тех пор и по настоящее время представления об этиопатогенезе эпилепсии претерпели ряд существенных изменений.

Согласно современной концепции, о возникновении эпилептической активности значительную роль играют нейрхимические механизмы, а именно нарушения, связанные с расстройством ионных, медиаторных и энергетических процессов, которые ведут к повышению мембранной проницаемости и усилению деполяризации нейронов, их сверхвозбудимости, эпилептизации, гиперсинхронизации и, как следствие, формированию эпилептического очага, а в дальнейшем – эпилептической системы, что при недостаточности антиэпилептической системы (состоящей из хвостатого ядра, мозжеч-

ка, латеральных ядер гипоталамуса, каудального ретикулярного ядра моста) приводит к развитию эпилепсии как болезни [12, 14].

В последнее время особое внимание исследователей привлекают каналопатии – патологические изменения в рецепторах  $K^+$  и  $N^+$ -каналов (каналопатия), которые делают невозможным поддержку нормального градиента концентрации ионов по обе стороны мембраны и обуславливают пароксизмальную деполяризацию мембран. Известны два типа каналопатий: генетические, при которых функция ионных каналов аномальна или отсутствует в результате мутаций (генетические каналопатии являются основной причиной идиопатической генерализованной формы эпилепсии), и аутоиммунные, при которых антитела нарушают функцию каналов. Появляются доказательства существования третьего типа каналопатий – транскрипционных, которые являются результатом изменений экспрессии немутантных генов каналов. Эти дефектные натриевые каналы остаются открытыми слишком долго, в результате чего нейроны становятся гипервозбудимыми и провоцируют возникновение припадка [19].

В норме в ответ на сильное возбуждение происходит выброс гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в синаптическую щель, что приводит к активации ионных каналов  $ГАМК_A$ - и  $ГАМК_C$ -рецепторов, приводящих к ингибированию нервного импульса за счет увеличения вхождения ионов хлора в клетку и последующего развития гиперполяризации нейрона, приводящей к снижению нейрональной активности. Так, препараты, стимулирующие количество ГАМК в тканях, действуют как антиконвульсанты, обеспечивая тормозной эффект, который зависит от поступления ГАМК [17].

Также важную роль в индукции эпилепсии отводят глутаминергической системе, включающей в себя NMDA-рецептор – ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий метил-аспартат (NMDA) и нейротрансмиттер глутамат. Глутамат (глутаминовая кислота) является одной из 20 основных аминокислот в организме человека. Кроме участия в синтезе белков он является базисным нейротрансмиттером для возбуждающих синапсов. Синапсы, которые используют в качестве трансммиттера глутамат, локализируются приблизительно в 50 % в нейронах центральной нервной системы. Наибольшее их количество содержится в переднем мозге (telencephalon) и гиппокампе [12].

У глутамата, как и у большинства других медиаторов, есть два типа рецепторов – ионотропные (которые открывают мембранную пору для ионов в ответ на присоединение лиганда) и метаботропные (которые при присоединении лиганда вызывают метаболические перестройки в клетке).

Метаботропные глутаматные рецепторы относятся к семейству G-связанных белков, семикратно пронизывающих цитоплазматическую мембрану и участвующих в активации сигнальных путей клетки, тем самым опосредуя множество процессов в головном мозге, таких как обучение и память, моторная координация

и боль, пролиферация и дифференцировка нейронов в процессе эмбриогенеза.

В свою очередь, ионотропные глутаматные рецепторы отвечают за быструю синаптическую передачу. В зависимости от того, с каким селективным агонистом (синтетическим аналогом глутаминовой кислоты) взаимодействуют глутаматные рецепторы, они подразделяются на NMDA-, AMPA- и кайнатный подтипы. Характерной чертой ионотропных рецепторов NMDA-класса является присущая им функция регуляции проводимости ионных каналов для  $Ca^{2+}$ . Благодаря этому NMDA-рецепторы играют важную роль в регуляции длительности возбуждающего потенциала, тем самым участвуя в осуществлении когнитивных функций [4].

Глутаматные рецепторы NMDA-класса играют основную роль в запуске экзайтотоксических процессов. Их чрезмерная активация сопровождается резким увеличением трансмембранного кальциевого тока внутрь клетки, последующим высвобождением ионов  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, деполяризацией митохондриальной мембраны и, как следствие, длительным увеличением уровня ионизированного кальция в цитоплазме (кальциевой дисрегуляции). Это инициирует множество необратимых деструктивных реакций, приводящих в конечном итоге к увеличению внутриклеточного уровня свободно-радикальных соединений и гибели нейронов.

В норме NMDA-рецепторы активируются миллимольными концентрациями глутамата, который присутствует в синаптической щели в течение нескольких миллисекунд. То есть при патологической импульсации рецепторы активируются микромолярными концентрациями, но в течение значительно большего времени. В результате этого происходит увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  в клетках и накопление ионов  $K^+$  во внеклеточном пространстве. Насыщение нейронов ионами кальция служит триггером для мобилизации ионов калия из внутриклеточного депо, что способствует возникновению эпилептического очага в головном мозге [8, 13].

За последние десятилетия накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией. Существует мнение о возможной взаимосвязи органических изменений головного мозга и нарушением иммунного гомеостаза, дисбаланс которого причастен к эпилептогенезу [6, 7].

По данным Липатовой Л. В. иммунный статус пациентов эпилепсией характеризуется сенсibilизацией лимфоцитов к нейроспецифическим антигенам (белку S-100, мембранозному антигену и галактоцереброзидам-C-I). Отмечается наличие лабораторного синдрома иммунодефицита: иммуносупрессией популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов, нарушением их количественного соотношения, утрате свойственного норме баланса между Т-хелперами и супрессорами, снижением цитолитической активности естественных киллеров, угнетением функциональной активности сегментоядерных нейтрофилов и В-лимфоцитов. Таким образом, клини-

чески иммунопатологические синдромы у больных эпилепсией представлены синдромами вторичной иммунной недостаточности (инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и их сочетанием) [15, 16, 20].

К наиболее частым триггерам эпилептического приступа относятся:

1. Прекращение приема или снижение дозы ПЭП.

При отсутствии приступов в течение длительного времени, или боязнь пагубного влияния ПЭП для плода, беременные считают возможным самостоятельно прекратить лечение или снизить дозу препаратов. В этих случаях часто бывает возобновление приступов в тяжелом варианте, а нередко и развитие эпилептического статуса, что является показанием для досрочного родоразрешения.

2. Недостаточный сон и нарушение режима сна.

Неизбежная депривация сна, обусловленная уходом за ребенком и ночными кормлениями, возможные пропуски приема ПЭП из-за усталости или низкой комплаентности матери к режиму дозирования ПЭП могут увеличить риск срыва ремиссии или привести к учащению эпилептических приступов. Поэтому важна организация режима сна и бодрствования и избегание сокращений продолжительности ночного сна для предотвращения эпилептических приступов. Однако не разработаны четкие рекомендации по профилактике нарушения сна у беременных, рожениц, родильниц с эпилепсией.

3. Стресс и эмоциональное возбуждение.

Как положительные, так и отрицательные стрессы могут спровоцировать приступ эпилепсии. Однако в каждом конкретном случае следует обратить внимание, нет ли связи между сильным эмоциональным возбуждением и приступом, в результате чего возникает вопрос об эффективности применения седативной терапии во время беременности и ведение родов через естественные родовые пути на фоне адекватного обезболивания. Изучение психологических особенностей личности, тревожности, уровень боли, и в целом, качество жизни позволит в определенной степени профилактировать судорожный синдром.

Современная классификация эпилептических приступов и синдромов представлена международной противозепилептической лигой (International League Against Epilepsy – ILAE) в 2017 году и содержит несколько уровней, что обусловлено большой вариабельностью доступных методов обследования пациентов с эпилепсией в мире [3, 10].

На первом этапе (уровне) идет определение типа приступа: фокальный, генерализованный или с неизвестным (или неустановленным) началом. Предполагается, что на этом этапе проведена дифференциальная диагностика и четко установлена эпилептическая природа приступа.

Фокальный приступ имеет происхождения из сетей нейронов, которые ограничены одной гемисферой. Эти сети могут быть локальными или широко распространенными. Генерализованный приступ возникает в определенной точке головного мозга с быстрым во-

влечением нейронных сетей обеих гемисфер. Может включать корковые и подкорковые структуры, но обязательно всю кору.

Второй этап (уровень) – заключается в определении формы эпилепсии: фокальная, генерализованная или сочетанная фокальная и генерализованная, или неизвестная [unknown].

Для генерализованной эпилепсии характерно наличие генерализованной спайк-волновой активности на ЭЭГ, включая абсансы, миоклонические, атонические, тонические и тонико-клонические приступы. Диагноз ставится на основании клинических проявлений и типичных межприступных разрядов.

Фокальные эпилепсии с одним или несколькими фокусами, а также эпилепсии с вовлечением одной гемисферы головного мозга. Для них характерен целый спектр клинических проявлений и фокальные эпилептиформные разряды на ЭЭГ. Сочетанные генерализованные и фокальные эпилепсии – эпилепсии с фокальными и генерализованными типами приступов, при которых активность на ЭЭГ может быть любой: могут регистрироваться как фокальные, так и генерализованные разряды.

Третий этап (уровень) – это установление эпилептического синдрома, который представляет собой совокупность характеристик, включая тип приступа, данные ЭЭГ и нейровизуализации. Синдром может иметь ассоциированные этиологические, прогностические и терапевтические последствия. Он часто не соответствует этиологии эпилепсии, но определяет тактику лечения и наблюдения за пациентом [3, 10].

Четвертый этап (уровень) заключается в установлении этиологии эпилепсии. Согласно новой классификации, все эпилепсии делятся на структурные, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные и с неизвестной этиологией [3, 10].

Структурные эпилепсии – эпилепсии, при которых структурный дефект, вероятно, является причиной эпилепсии. Например, эпилепсии, развивающиеся после травмы, инсульта, инфекции, на фоне порока развития головного мозга. Подчеркивается, что структурные эпилепсии могут быть как генетическими, так и приобретенными. Так, порок развития головного мозга в виде полимикрогирии может быть вызван и мутацией в гене *CPR56*, и внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией [10].

Генетические эпилепсии. Концепция генетических эпилепсий заключается в том, что заболевание вызывается определенной мутацией. Но не всегда это можно подтвердить данными генетического обследования; иногда утверждение основано на семейном анамнезе. Констатация генетической этиологии эпилепсии не означает наследования заболевания. Многие мутации, вызывающие развитие как тяжелых, так и не тяжелых эпилепсий, являются мутациями *de novo*, и, следовательно, прогноз дальнейшего деторождения в таких семьях благоприятный. Но сам пациент, который имеет данную мутацию, может передать ее по наследству.

Таблица 1. Классификация типа приступа ILAE (2017) [10]

Начальные проявления – очаговые		Начальные проявления – генерализованные	Начальные проявления неизвестны
С сохраненным сознанием	С нарушением сознания	Двигательные тонико-клонические	Двигательные тонико-клонические
Двигательные симптомы на момент начала приступа		Клонические	Эпилептические спазмы
автоматизм		миоклонические	
тонические		миоклонически-тонически-клонические	Недвигательные:
клонические		миоклонически-атонические	нарушение поведения
эпилептические спазмы		атонические	
гиперкинетические		эпилептические спазмы	
миоклонические		Не двигательные (абсанс):	Неклассифицируемые
тонические		типичные	
Недвигательные симптомы на момент начала приступа:		атипичные	
автономные		миоклонические	
нарушение поведения		миоклония век (eyelid myoclonia)	
когнитивные нарушения			
эмоциональные нарушения			
нарушения чувствительности			
От фокального к двустороннему тонико-клоническому			

Инфекционные эпилепсии – состояния, которые являются прямым следствием конкретного инфекционного заболевания, в их клинической картине доминируют эпилептические приступы. Эпилептические приступы в остром периоде менингита или энцефалита не являются эпилепсией. Инфекционная этиология считается наиболее распространённой. В определенных регионах мира эпилепсия может вызываться нейроцистицеркозом, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, подострым склерозирующим панэнцефалитом, токсоплазмозом и другими внутриутробными инфекциями, включая вирус Зика. Эпилепсия может развиваться после окончания инфекции, например, после перенесенного вирусного энцефалита. Установление инфекционной этиологии важно, так как за этим следует специфическая терапия [3, 10].

Метаболические эпилепсии являются прямым результатом известного или предполагаемого метаболического нарушения, при этом эпилепсия доминирует в клинической картине. Часто это хорошо известные метаболические нарушения, такие как уремия, порфирия, нарушения обмена аминокислот и пиридоксинзависимые судороги. Метаболическая эпилепсия может быть приобретенной и генетической. При ней также возможна специфическая терапия [3, 10].

Иммунные эпилепсии – прямое последствие иммунных нарушений и основное клиническое проявление заболевания. Такой диагноз возможен, когда имеются доказательства аутоиммунного воспаления в центральной нервной системе [3, 10].

Классификация типов эпилептических приступов не менее важна, чем классификация эпилепсий и также служит обеспечению понимания между разными специалистами, вовлеченными в обследование и лечение пациентов с эпилепсией. Кроме того, классификация позволяет сгруппировать пациентов по подходам к терапии. Иногда тип приступа прямо указывает на кон-

кретную терапию (например, эпилептические спазмы при туберозном склерозе). Классификация позволяет исследователям сфокусировать свое внимание на механизмах развития различных типов эпилептических приступов и, наконец, дает пациентам термины для описания их болезни. В 2017 г. была опубликована новая классификация типов эпилептических приступов ILAE: документ с изложением позиции Комиссии ILAE по классификации и терминологии» (таблица 1).

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является важным компонентом в диагностике эпилепсии. ЭЭГ дает важную информацию о состоянии биоэлектрической активности мозга и форме эпилептического припадка и является обязательным методом исследования для диагностики специфических электроклинических эпилептических синдромов. ЭЭГ-подтверждение диагноза эпилепсии / эпилептического синдрома несет в себе важную прогностическую информацию, влияет на выбор противоэпилептического препарата, а при достижении клинической ремиссии определяет момент и темп отмены антиконвульсантов.

Современный подход к ЭЭГ-диагностике связан с ее продолжительностью и методами анализа. Считается, что минимальная продолжительность первичного исследования 3 часа, что определяется выявляемой эпилептической активностью, подтверждающей тип приступа и форму эпилепсии или эпилептического синдрома. Обязательно использовать дополнительные методы анализа ЭЭГ (фрактальные методы анализа) и применять метод вызванных потенциалов (ВП) головного мозга. Обоснование использования длиннолатентных зрительных ВП в дополнительной диагностике эпилепсии представлено в ряде работ как показатель эффективности проводимой терапии и стойкости ремиссии. Следует отметить, что применение данного метода не противопоказано при беременности [9, 11].

Международная лига против эпилепсии (ILAE) в качестве основного метода нейровизуализации у пациентов с эпилепсией уже с 1997 г. рекомендует стандартный протокол магнитно-резонансной томографии (МРТ) для всех пациентов с впервые возникшим припадком или впервые выявленной эпилепсией, но, кроме того, комиссия ILAE по нейровизуализации рекомендует эпилептический протокол МРТ у всех пациентов с резистентной эпилепсией. В настоящее время подчеркивается необходимость использования «эпилептической программы» МРТ с толщиной среза 1,5 мм без пробелов с перформатированием результатов в нескольких плоскостях [2].

Из современных, но пока не общедоступных функциональных методов нейровизуализации следует назвать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (SPECT), магнитно-резонансную спектроскопию (MRS), образ магнитного источника (MSI), функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI), позволяющие максимально точно локализовать эпилептогенную зону и картировать функциональные зоны коры головного мозга, например язык и двигательные функции [5, 18].

В последние годы одной из информативных методик, применяемых в эпилептологии, стало генетическое тестирование. Вклад генетических факторов в развитие эпилепсии достаточно высок и составляет 70–80 % от всех случаев. Сегодня определена связь с возникновением эпилепсии более чем для 400 генов. Большинство из этих генов экспрессируются в головном мозге и кодируют структуры ионных каналов или нейрорецепторов, играющих жизненно важную роль в стабилизации и распространении нейрональной активности. Мутации в этих генах изменяют работу ионных каналов, нарушают процессы нейронной возбудимости либо дифференцировки коры головного мозга, тем самым вызывая эпилептические припадки. Один ген может быть связан с различными формами эпилепсии, но и один тип эпилепсии может возникнуть в результате дефектов различных генов. Сложность диагностики состоит и в том, что эпилепсия способна вызываться взаимодействием нескольких генов, и это взаимодействие не всегда может быть определено. Современные методики полногеномных (секвенирование нового поколения, хромосомный микроматричный анализ) и таргетных тестов (ПЦР, детекция тринуклеотидных повторов, секвенирование по Сэнгеру для подтверждения найденных мутаций) позволяют наиболее точно установить причину эпилепсии, спрогнозировать дальнейшее ее развитие, провести медико-генетическое консультирование родственников пациента [2].

Фармакогенетическое тестирование – одно из направлений современных генетических исследований, которое позволяет оценить индивидуальный генетический профиль пациента с целью прогнозирования ответа на лекарственный препарат и выбора оптимальной тактики лечения. Учитывая, что противозэпилептические препараты назначаются на длительное время и обла-

дают широким спектром потенциальных побочных действий, использование данной методики позволяет подобрать эффективное лекарственное средство при минимизации побочного действия.

В настоящее время доступным является тестирование ряда генов изоферментов цитохрома печени P450, играющих важную роль в фармакокинетике вальпроевой кислоты, карбамазепина, окскарбазепина и других ПЭП. Важная роль в прогнозировании ответа на АЭП отводится гетеро- и гомозиготному носителю мутантного полиморфного аллельного варианта гена-транспортера лекарственных препаратов MDR1 (C3435T) [22].

Результаты исследования К. Viinikainen и соавторов (2006) не выявили повышения риска преждевременных родов у женщин эпилепсией. Частота преэклампсии у данных пациенток, по словам авторов, встречается не чаще, чем у пациенток без эпилепсии [23].

В отношении повышения числа такого осложнения беременности и родов, как кровотечение, авторы делают заключение о возможном умеренном повышении риска, который, однако, статистически не подтвержден из-за высокой вариабельности данных и отсутствия соответствующей статистической точности исследований. Что касается частоты развития артериальной гипертензии во время беременности и спонтанных аборт, то формулировка заключения характеризуется недостаточным количеством в настоящее время данных для подтверждения, либо опровержения повышения риска данных осложнений у больных эпилепсией женщин.

Согласно популяционным исследованиям в 15–30 % наблюдений имеется учащение приступов эпилепсии во время беременности, что объясняется фармакокинетическими изменениями: возрастанием объема распределения, более высокой почечной элиминацией ПЭП, измененной активностью печеночных ферментов, а также снижением уровня белка в плазме крови. По данным европейского регистра, генерализованные судорожные припадки (ГСП) регистрировались у 15,2 % беременных. Ухудшение контроля над эпилептическими приступами в течение I и II триместров беременности отмечено в 15,8 % наблюдений, а риск развития эпилептического припадка во время родов составляет около 2,5 %, при этом вероятность его наступления выше при наличии ГСП в течение беременности, что служит основанием для оперативного родоразрешения.

Методы обезболивания женщин с эпилепсией не отличаются от общепринятых, предпочтение отдается региональным методам анестезии. Взаимодействие между анестетиками и ПЭП зависит от типа антиконвульсанта. Ферментиндуцирующие антиконвульсанты увеличивают распад опиоидов, миорелаксантов и ингаляционных анестетиков, что в свою очередь влияет на дозу лекарственного средства и продукцию токсических метаболитов. В условиях гипокпапии некоторые анестетики обладают эпилептогенным потенциалом, например, петидины и их метаболиты с длительным периодом полураспада вызывают возбуждение центральной нервной системы (ЦНС).

Эпидуральная аналгезия обеспечивает хорошее обезболивающее действие и не оказывает угнетающего действия на ЦНС. Считается, что низкие дозы анестетиков при эпидуральной аналгезии для обезболивания родов и при операции кесарева сечения позволяют избежать высокой плазменной концентрации местного анестетика. Выбор общей или регионарной анестезии при плановом оперативном вмешательстве определяется сочетанием материнских, плодовых и акушерских факторов. Эпилептический статус, постприступная и медикаментозно индуцированная сонливость являются показаниями для проведения общей анестезии с ИВЛ.

Послеродовой период для женщин, страдающих эпилепсией, является уязвимым в связи с изменением фармакокинетики ПЭП, нарушением качества и продолжительности ночного сна, проблемами грудного вскармливания и послеродовой депрессией, что может привести к учащению эпилептических приступов.

Обеспокоенность по поводу содержания ПЭП в грудном молоке и их влияния на ребенка, нарушение сна, связанное с грудным вскармливанием, приводят к прекращению грудного вскармливания некоторыми женщинами. Большинство женщин с эпилепсией, принимающих ПЭП, могут кормить грудью успешно, без осложнений, однако часть женщин отказываются от грудного вскармливания, опасаясь негативного влияния ПЭП на ребенка. В то же время к настоящему времени убедительно показано, что через грудное молоко ребенок получает меньшее количество ПЭП, чем через плаценту во время своего внутриутробного развития.

Таким образом, проведенный анализ литературных источников по этиологии и патогенезу эпилепсии у беременных женщин не позволяет окончательно (достоверно) утверждать, что же является триггером возникновения эпилептических приступов, как на фоне проводимой терапии, так и без нее. Не изучены вопросы качества жизни, уровень боли, психологические особенности личности (тревожность, ситуативная тревожность), значимость различных форм нарушения сна в возникновении приступов эпилепсии.

Безусловно, решение указанных вопросов поможет практическому акушер-гинекологу, неврологу в ведении беременных женщин с эпилепсией. Исследования вышеизложенных вопросов продолжаются.

### Литература

1. Astrid, G. Chapman Glutamat and epilepsy // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130, № 4. – P. 1043–1045.
2. Belousova, E. D. Genetics of Epilepsy: What for and How to Examine Children with Epilepsy // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2014. – № 6 (1S). – P. 4–8.
3. Белоусова, Е. Д., Заваденко Н. Н., Холин А. А., Шарков А. А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией // Журн. неврологии и психиатрии. – 2017. – № 7. – С. 99–106.
4. Dingledine, R., Borges K., Bowie D., Traynelis S. F. The glutamate receptor ion channels // Pharmacol. Rev. – 1999. – Vol. 51. – P. 7–61.

5. Duncan, J. S. Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. Review. // Epilepsy Res. – 2002.
6. Евсеев, В. А., Миковская О. И. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дизрегуляция, перспективы адаптивной иммунотерапии // Журн. Неврол. и психиатр. – 2002. – № 5. – С. 60–64.
7. Fontana, A., Grob P. J. Immunodeficiency in epilepsy; a new view // J. Neurol. – 1979. – Vol. 220. – P. 297–301.
8. Frandsen, A., Schousboe A. Mobilization of dantrolene-sensitive intracellular calcium pools is involved in the cytotoxicity induced by quisqualate and N-methyl-D-aspartate but not by 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionate and kainate in cultured cerebral cortical neurons // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89, № 7. – P. 2590–2594.
9. Глухова, Л. Ю., Мухин. К. Ю., Никитина М. А. и др. Значение электроэнцефалографических методов в клинической практике невролога // Русский журнал детской неврологии. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 15–30.
10. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // Ingrid / E. Scheffer [et al.] // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58(4). – P. 512–521.
11. Калинин, В. А., Повереннова И. Е., Якунина А. Б., Бекова Е. М. Инновационные методы диагностики и лечения эпилепсии // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 144–149.
12. Карлов, В. А. Эпилепсия у женщин // Журн. неврол. и психиатр. – 2006. – № 106 (1). – С. 41–46.
13. Lei, S. Z., Zhang D., Abele A. E., Lipton S. A. Blockade of NMDA receptor-mediated mobilization of intracellular Ca<sup>2+</sup> prevents neurotoxicity // Brain. Res. – 1992. – Vol. 598, № 1–2. – P. 196–202.
14. Marc, A., Dichter M. D. Emerging Concepts in the Pathogenesis of Epilepsy and Epileptogenesis // Arch. Neurol. – 2009. – Vol. 66(4). – P. 443–447.
15. Paciorek, A. R., Thio L.I., Dobyns W. B. A genetic and biologic classification of infantile spasms / A. R. Paciorek, L. I. Thio, W. B. Dobyns // Pediatr Neurol. – 2011. – № 45(6). – P. 355–67.
16. Polman, C. H., Reingold S. C., Banwell B. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell [et al.] // Ann. Neurol. – 2011. – № 69. – P. 292–302.
17. Rivera, C. Two developmental switches in GABAergic signalling / C. Rivera, J. Voipio, K. Kaila // J. Physiol. 2005. – Vol. 562, № 1. – P. 27–36.
18. Rudkin, T. M. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders / T. M. Rudkin, D. L. Arnold // Arch. Neurol. – 1999.
19. Stephen, G. Waxman Transcriptional channelopathies: An emerging class of disorders // Nature Reviews Neuroscience. – 2001. – № 2. – P. 652–659.
20. Terra, V. C., Cysneiros R., Cavalheiro E. A. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: From the lab to the clinic setting / V. C. Terra, R. Cysneiros, E. A. Cavalheiro [et al.] // Epilepsy Behavior. – 2013. – № 26 (3). – P. 415–420.
21. Yesaulenko, I. E., Kutasov V. A., Ulyanova O. V. Some aspects of diagnosis, clinical presentation and treatment of antiphospholipid syndrome // Young Scientist. – 2016. – Vol. 14 (118). – P. 221–226.
22. Veldiaksova, E. D., Yakunina A. V., Pisar A. A. Modern capabilities of personalized prescription antiepileptic drug // The Journal of Scientific Articles "Health and Education Millennium". – 2017. – № 19 (4). – P. 56–61.
23. Viinikainen, K., Heinonen S., Eriksson K., Kalviainen R. Community – based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcomes of 179 pregnancies in women with epilepsy // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47. – P. 186–192.

Поступила 6.08.2020 г.