

Эпилепсия у женщин, планирующих беременность

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, С.А. Журавлева, Ю.С. Погуляй

«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В развитии эпилепсии играет роль сочетание двух факторов предрасположенности и органического поражения мозга. Изучено множество публикаций, касающихся репродуктивных и акушерских проблем у пациенток, страдающих эпилепсией. Проанализирована терапия с применением антиэпилептических препаратов.

В ряде публикаций обнаружено, что у преобладающей части пациенток, особенно прошедших прегравидарную подготовку, беременность не ухудшает течение данной патологии.

В публикациях отсутствуют убедительные данные в пользу достоверного повышения частоты развития осложнений беременности у пациенток с эпилепсией в настоящий период. Но, тем не менее, может отмечаться прямое повреждающее влияние на плод при развитии генерализованных эпилептических припадков, гипоксии плода вследствие развития лактат-ацидоза в организме матери при клинических судорогах, внутриутробная гибель плода при эпилептическом статусе.

Пациентки с активной эпилепсией нуждаются в эффективной терапии во время беременности. Однако практически врачу нужно помнить о повышении риска формирования пороков развития у плода при применении у беременных АЭП (препаратами вальпроевой кислоты).

Ключевые слова: эпилепсия, нарушенная фертильность – репродуктивная функция, антиэпилептические препараты.

Особое внимание практических врачей на проблему эпилепсии было обращено еще с 70–80-х годов прошлого столетия, однако этиопатогенетические аспекты до настоящего времени остаются открытыми.

Эпилепсия – хроническое нервно-психическое заболевание, характеризующееся повторными припадками и сопровождающееся разнообразными клиническими и параклиническими симптомами. В происхождении эпилепсии играет роль сочетание двух факторов: предрасположенности и органического поражения мозга. Это нарушение внутриутробного развития, родовая асфиксия, механические повреждения мозга при родах, инфекции, черепно-мозговая травма и др. В связи с этим мало обосновано разделение эпилепсии на «генуинную» (наследственно обусловленную) и «симптоматическую» (результат органического поражения мозга).

Эпилептический припадок вызывается распространением чрезмерных нейронных разрядов из очага эпилептической активности на весь мозг (генерализованный припадок) или его значительную часть (парциальный припадок). Фокус эпилептической активности (эпилептический очаг) может возникнуть на короткое время при острых заболеваниях мозга, например при нарушениях мозгового кровообращения, менингитах, что сопровождается эпизодическим появлением эпилептических припадков (так называемые случайные эпилептические припадки). При хронически текущих мозговых заболеваниях (арахноидиты, опухоли) эпилептический очаг более стационарный, что ведет к появлению повторяющихся припадков (эпилептический синдром). При эпилепсии, как болезни, повторные припадки являются результатом действия стойкого эпилептического очага, возникающего на периферии органического поражения мозга в виде склеротически-атрофического фокуса. Важным звеном патогенеза является ослабление

функциональной активности структур, обладающих антиэпилептическим влиянием (ретикулярное ядро моста, мозга, хвостатое ядро, мозжечок и др.), что и ведет к периодическому «прорыву» эпилептического возбуждения, т. е. эпилептическим припадкам. Эпилептогенные повреждения особенно часто возникают в медиально-базальных отделах височной доли – гиппокампова извилина, аммониев рог, миндалевидное тело (височная эпилепсия).

Актуальность изучения эпилепсии продиктовано тем, что является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний женщин в репродуктивный период. В США зарегистрировано 1,1 млн женщин детородного возраста с эпилепсией. При уровне рождаемости 3–5 на 1000 родов ежегодно у матерей, болеющих эпилепсией, рождается около 24 000 детей.

Встречаемость эпилепсии в популяции достигает 1%. Из них от 25% до 40% пациенток являются женщины детородного возраста. По другим публикациям около 1% беременных пациенток страдают эпилепсией; причем у 13% манифестация заболевания приходится на период беременности и примерно в таком же проценте (14%) приступы у пациенток регистрируются исключительно во время беременности.

По данным других авторов (2012) [7], ежегодно около 0,3–0,4% новорожденных рождаются от матерей, страдающих эпилепсией. Согласно литературным публикациям [3], результаты акушерских клиник по родовспоможению пациенток с экстрагенитальной патологией показывают 4-кратное увеличение числа беременностей и родов у пациенток с эпилепсией.

Эпилепсия является хроническим заболеванием головного мозга, которые характеризуется повторными эпилептическими припадками, возникающими вследствие чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга и сопровождающееся другими клиническими и параклиническими проявлениями. Результаты мировой статистики демонстрируют, что около 50 млн человек страдают эпилепсией, среди них более 25% составляют женщины детородного возраста [9].

Практические врачи-гинекологи, семейные врачи, неврологи, эпилептологи обязаны проводить постоянную зономерную работу среди пациенток, болеющих эпилепсией, учитывая возможное их материнство. Разъясняются вопросы контрацепции, начиная с пубертатного периода для того, чтобы они были полностью информированы о данной проблеме – здорового материнства.

Спектр вопросов, которые приходится решать практическому врачу во время беременности у пациенток с эпилепсией, чрезвычайно широк: каким будет взаимопонимание эпилепсии и беременности, особенности ведения родов, прогноз рождения соматически здорового ребенка, вероятность развития у него эпилепсии, определенные трудности возникают у врача по тактике ведения беременности с учетом многофакторности влияния.

Практический врач-гинеколог, который наблюдает беременную, страдающую эпилепсией, должен контактировать обязательно с врачами смежных специальностей, в первую очередь с эпилептологом, генетиком и врачом пренатальной ультразвуковой диагностики.

Этиологические аспекты эпилепсии до настоящего вре-

мени не ясны и остаются дискуссионными. Как правило, из основных факторов выделяют наследственные, пре- и перинатальные поражения нервной системы, черепно-мозговые травмы, сосудистые заболевания и опухоли головного мозга, дегенеративные поражения центральной нервной системы, инфекции. В 1989 г. в Нью-Дели была принята классификация по борьбе с эпилепсией, основанная на эпилептических синдромах и ассоциированных с приступами заболеваний. Данная классификация является в настоящее время общепринятой для эпилептологов всего мира и характеризуется следующим:

- Принцип локализации: локализационно-обусловленные (фокальные, парциальные) формы, генерализованные формы и формы, имеющие черты как парциальных, так и генерализованных.
- Принцип этиологии: симптоматические, криптогенные, идиопатические формы.
- Возраст дебюта приступа, формы: заболевания новорожденных, младенческие, детские, подростковые (ювенильные).
- Основной вид приступов, определяющий клиническую картину синдрома: абсансы, бессудорожные генерализованные припадки, миоклонические абсансы, инфантильные спазмы и др.
- Особенности течения и прогнозы: доброкачественные и злокачественные формы.

«Международная классификация эпилептических припадков» 1981 г. характеризует принципы локализации, которые основаны на классических представлениях о фокальных и генерализованных формах эпилепсии. Локализационно обусловленные формы определяются в том случае, если характер пароксизмов, данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейрорадиологическое обследование подтверждают локальное происхождение приступов.

Симптоматическая форма характеризуется эпилептическими синдромами при наличии верифицированных морфологических нарушений головного мозга (опухоль, рубцы, глиоз, кисты, дизгенезии и др.).

При генерализованных формах эпилепсии приступы эпилепсии должны быть генерализованы с самого начала, что подтверждается и данными ЭЭГ (билатерально-синхронное распространение на обе гемисферы).

При идиопатических (генуинных) формах отсутствуют заболевания, могущие быть причиной эпилепсии, и эпилепсия является как бы самостоятельным заболеванием. Термин «криптогенный» (от греч. *krptos* – скрытый) относится к тем синдромам, причина которых остается неясной [22].

Множество исследователей – Р. Agarwal и соавторы, П. Власов, С. Harden, J. Isojarvi и соавторы [1, 5, 10, 19] и другие – информируют, что эпилепсия у женщин является актуальным аспектом проблемы. Это связано с тем, что в биологическом плане организм пациентки устроен чрезвычайно сложно, а эпилептические приступы и длительное лечение антиэпилептическими препаратами (АЭП) могут приводить к нарушениям в репродуктивной сфере женщины.

Автор [5] отмечает, что у женщин, страдающих эпилепсией, специфика обусловлена структурно-функциональными особенностями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с суточным и месячным циклическими ритмами, сопровождающимися многообразными своеобразными изменениями в организме женщины. Ряд исследователей – М. Mogrell и соавторы, А. Verrotti [23, 44] – сообщают, что предпосылкой гормональных изменений при эпилепсии является половая дисфункция с существованием прямых и обратных связей.

Эпилептический припадок и пароксизмальная активность могут провоцировать гормональные нарушения и, наоборот, а некоторые АЭП могут изменять гормональный фон.

Репродуктивное здоровье у женщин с эпилепсией имеет свои особенности влияния приступов и АЭП на применение методов контрацепции, фертильность, сексуальность, течение беременности, родов, лактацию, здоровье будущего ребенка.

Множественные исследования ряда авторов [5, 24, 37] свидетельствуют, что эпилепсия влияет на гормональный фон, процессы полового созревания, показатели репродуктивного статуса и психическое развитие женщины. У пациенток с эпилепсией часто отмечают сниженную репродуктивную функцию, наблюдается недостаточность лютеиновой фазы. Как указывает А. Herzog [16], у 1/3 женщин с эпилепсией имеет место дисфункция менструального цикла (аменорея, олигоменорея, менометроррагия) по сравнению с 12–14% случаев в популяции; синдром поликистоза яичников (СПКЯ) – у 10–20% пациенток с эпилепсией при 4–10% – в популяции, что может быть обусловлено сложностью взаимодействия и взаимовлияния эпилептического очага, эпилептического припадка и стероидных гормонов АЭП на продукцию рилизинг-тропных и стероидных гормонов. В литературе имеется достаточно публикаций А. Herzog, J. Isojarvi и соавторов, G. Murialdo [16, 19, 25] о том, что у 20% женщин с височной эпилепсией выявлен СПКЯ. Затем, в последующих исследованиях выявлена взаимосвязь СПКЯ с приемом АЭП – карбамазепина, вальпроевой кислоты (ВК).

Е. Tsvitsivadze, P. Vlasov, V. Petruhin [22] считают, что данный вопрос нуждается в специальном рассмотрении, так как критерии, применяемые авторами в исследовании для выделения СПКЯ, существенно различаются. Сложность проблемы заключается в полиморфизме синдрома и его многофакторном патогенезе.

В пилотном исследовании при применении ВК либо препаратов лития у 22 пациенток с биполярными расстройствами N. Rasgon и соавторы [31] не обнаружили отклонений, схожих с СПКЯ. В связи с чем исследователи [31] пришли к заключению, что в патогенезе СПКЯ – немедикаментозный механизм. Недостатком данной работы является ограниченное число проанализированных наблюдений.

Представляет интерес исследование израильских специалистов [48], которые подтверждают взаимосвязь СПКЯ с приемом ВК, но в тоже время отмечают тенденцию к повышению уровня тестостерона при длительной (более 1 года) терапии ее препаратами.

Согласно исследователям [11] большинство пациенток, страдающих эпилепсией и принимающих АЭП, не имеют грубых нарушений в функции плодovitости. По данным автора [11], у 27% пациенток с эпилепсией на фоне антиэпилептической терапии регистрируется нарушение менструальной функции по типу олигоменореи, а в ряде случаев – функциональная гиперпролактинемия (15–27%), гипозестрогения – 26%, незначительное повышение уровня тестостерона – 21%. Затем исследователь отмечает, что практического значения для менструальной функции данные гормональные изменения не имеют и в коррекции не нуждаются.

У 20% пациенток диагностирована недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, требующая заместительной гормональной терапии для нормализации менструального цикла и, кроме того, в качестве дополнительной терапии при лечении катамениально-зависимых форм эпилепсии. Исследователь [11] также приводит результаты, свидетельствующие, что СПКЯ не является характерным для пациенток с эпилепсией, принимающих АЭП, а менструальная дисфункция носит обратимый характер.

Частым ключевым фактором сниженной фертильности у пациенток с эпилепсией является пониженное либидо. Эти факторы проиллюстрированы в исследовании А. Mukherjee [24], в котором показано, что снижение либидо у 68% пациенток с эпилепсией, причем наиболее часто (около 64%) ги-

посексуальные нарушения, отмечались у пациенток с парциальными припадками.

P. Agarwal и соавторы [1] в своих исследованиях иллюстрируют, что сниженные показатели рождаемости у пациенток с эпилепсией объясняются в основном с позиций недооценки своего состояния, с позиций страха развития приступа во время полового акта, страха последствий эпилепсии и ее лечения на течение беременности, боязни развития эпилепсии у детей, сексуальных расстройств из-за социальных и психических факторов.

J. Kariuki и соавторы [21], обследовав 191 беременную, получавшую АЭП, обнаружили снижение фертильности на 2/3 пациенток детородного возраста и этим самым подтверждают сексуальную дисфункцию на социальной, психологической платформе. H. Wallace и соавторы [47], изучавшие показатели рождаемости в популяции численностью более 2 млн человек, представили аналогичные показатели. Затем авторы [47] указывают, что частота живорождения у беременных регистрировалась у 47 на 1000 женщин по сравнению с 63 в общей популяции.

Ряд исследователей [10, 12, 48] в своей работе отметили, что сексуальные расстройства у пациенток относятся к особому сопутствующим нарушениям при этой патологии. Авторы [10, 12, 48] обнаружили, что 20–50% пациенток, страдающих эпилепсией, испытывают нарушение сексуальной функции различной степени выраженности. По данным литературы [17], 24% пациенток с эпилепсией предъявляют жалобы на трудности сексуального характера, причем статистически значимых различий по частоте сексуальных расстройств между пациентками с парциальными и идиопатическими формами эпилепсии не установлено.

В этом плане в литературе придерживаются мнения исследователей [10, 12], что индуцирующие ферменты печени могут оказать отрицательное влияние на сексуальную функцию, снижая уровень биоактивного тестостерона. Затем авторы [10, 12] более доступно излагают на научной основе, что височная эпилепсия с локализацией очага в правом полушарии (по сравнению с таковой в левом полушарии), кроме того, может служить фактором риска развития сексуальной дисфункции. А также в данном научно-практическом исследовании приведены результаты, что функция белкового переносчика серотонина изменяется при височной эпилепсии, и предполагается, что данный переносчик играет роль в изменении сексуального функционирования посредством серотонинергических эффектов АЭП.

Следовательно, гормональные нарушения при эпилепсии являются гетерогенными по своей природе и клиническим проявлениям, а эпилептолог должен знать об их существовании и связанными с ними патологическими состояниями.

Частота приступов во время беременности

К счастью, у большинства женщин в период беременности частота приступов снижается или остается неизменной. Однако у 15–30% женщин может отмечаться увеличение количества припадков, чаще в I или III триместрах беременности. Увеличение частоты приступов нельзя прогнозировать исходя из типа приступов, наблюдающихся у женщины, длительности эпилепсии или даже наличия учащения приступов в предыдущую беременность. Даже наличие катамениальной эпилепсии, т.е. эпилепсии, при которой возникновение приступов тесно связано с определенными фазами менструального цикла, не является прогностическим фактором учащения эпилептических приступов во время беременности. К числу вероятных пусковых факторов такого учащения относят гормональные изменения, нарушения водно-солевого обмена, стресс и снижение уровня антиэпилептических препаратов в крови. Неадекватный сон и несоблюдение

предписанного приема препаратов, очевидно, важнейшие факторы, которые женщины с эпилепсией могут контролировать сами, равно как и регулярные посещения невролога-эпилептолога в течение всего периода беременности.

В публикациях ряд исследователей [3–5] ставят вопрос о ведении беременных, страдающих эпилепсией, требующих совместных усилий неврологов-эпилептологов и акушеров-гинекологов в решении широкого спектра задач: особенностей ведения беременности и родов; вопросов тератогенного эффекта АЭП; прогноза рождения здорового ребенка, возможности грудного вскармливания на фоне приема АЭП и др.

Ученые, которые занимаются данной патологией – E. Brodtkorb и соавторы [8] считают, что основные проблемы, связанные с эпилепсией у беременных, включают риск для матери и плода – это связано с неконтролируемыми припадками и потенциально отрицательным влиянием АЭП на развитие плода и кроме того, эмоциональные и средовые влияния, включая нарушение сна и некомплаентность, т.е. неготовность **пациентки точно соблюдать назначения врача.**

S. Ried, G. Beck-Mannagetta [34] сообщают, что, как известно, распространенность эпилепсии в популяции может достигать 1%, из них от 25% до 40% (M. Yerbu и соавт., 1985) пациенток являются женщины детородного возраста; у 13% из них манифестация заболевания приходится на период беременности; у 14% развивается так называемая гестационная эпилепсия, автор отмечает, что по другим данным, до 1% беременных страдают эпилепсией. А также, согласно The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy [38] особую угрозу представляют припадки, развивающиеся во время родов и в течение ближайших 24 ч. До 5% рожениц с эпилепсией переносят припадок во время родов и в ближайшие сутки.

Высок риск развития во время беременности такого угрожающего жизни состояния, как эпилептический статус, частота которого может достигать 1–2%. T. Tomson и соавторы [39] отмечают, что материнская смертность у пациенток с эпилепсией наблюдается в 3,8% случаях.

Беременность и ее влияние на пациенток, страдающих эпилепсией

В литературе имеется множество публикаций [2, 20, 27, 32], которые информируют, что у 15–32% пациенток во время беременности происходит учащение приступов. Как отмечают ученые [22], по данной проблеме имеются различные гипотезы, объясняющие этот факт: гормональная – увеличение уровня эстрогенов в сыворотке крови; метаболическая – увеличение концентрации натрия и задержка жидкости; психоэмоциональная – усиление стресса и тревоги; физиологическая – депривация сна; изменение фармакокинетики АЭП – снижение концентрации АЭП в плазме крови.

Европейский – EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) [38] проведен анализ течения 1956 беременностей у 1882 пациенток. В связи с отсутствием анамнестических данных до беременности сравнивали с частотой приступов до 12 нед беременности. Примерно у 64% беременных частота приступов не изменялась на протяжении всей беременности. Ухудшение течения заболевания отмечено в 17,3%.

Другие исследователи [20] отмечают на учащение приступов в среднем в 5% случаев во время родов и послеродовой период. Обнаружено, что нарастание частоты судорожных приступов во время беременности зависит от их частоты до беременности. Это связано с тем, что если приступы до беременности наблюдались чаще 1 раза в месяц, то у 70% пациенток во время беременности частота судорожных приступов увеличивалась в тех случаях, когда до беременности припадки отмечались реже 1 раза в месяц, то во время беременности их частота повышалась лишь у 25% пациенток.

Проведенное проспективное исследование F. Vajda и соавторов [42] показало, что риск возникновения припадка во время беременности снижался на 50–70% в отсутствие приступов в течение года до беременности. Результаты, приведенные в крупнейших клиниках Европейского региона [38], показали, что во время родов у 3,5% пациенток развились судорожные приступы. Эпилептический статус отмечен в 36 (2%) случаях, при этом статус судорожных приступов – у 12 беременных. Беременность закончилась самопроизвольным выкидышем у одной пациентки, страдающей эпилептическим статусом.

К. Abe и соавторы в 2014 г. [2] провели ретроспективное обследование 153 беременных с эпилепсией, которые были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия прегравидной подготовки. В группе с запланированной беременностью число случаев эпилептических приступов составило 16% против 35% в группе с незапланированной беременностью.

N. Adab и соавторы, A. Sabers и соавторы [11, 33] сообщают, что несмотря на рандомизированные исследования, сравнивающие исходы беременности у пациенток с активной эпилепсией, получающих и не получавших лечение, не проводятся по этическим соображениям, известно, что неконтролируемые ГСП представляют серьезную опасность для жизни и здоровья матери и плода.

В настоящее время нет абсолютных доказательств, так считает D. Battino и соавторы [13], что вред ГСП для плода более высок, чем вред от приема АЭП. Исследователи считают [11], что риск смерти выше у пациенток с эпилепсией чем у женщин без эпилепсии, и этот риск может быть связан с отменой АЭП. Автор [11] также демонстрирует менее благоприятный исход в отношении развития когнитивных функций у детей школьного возраста, подвергшихся воздействию частых ГСП во внутриутробный период. В связи с чем пациентки с активной эпилепсией нуждаются в эффективной терапии во время беременности в целях их собственной безопасности и здоровья плода.

D. Battino, T. Tomson и соавторы [13] проводили несколько исследований типа припадков у беременных с эпилепсией и установили, что обострение эпилепсии во время беременности коррелировало с генерализованными эпилептическими припадками, а в исследованиях D. Rosciszewska (1970) не выявлено связи между видом эпилептических припадков и частотой обострения заболевания. В данный период прогностические критерии ухудшения течения эпилепсии во время беременности разрабатываются.

Влияние эпилепсии на течение беременности, перинатальные исходы

Несмотря на то что большинство пациенток могут родить здорового ребенка, эпилепсия у матери значительно повышает риск осложнений беременности и родов. При этом неблагоприятные последствия связаны с эпилепсией у матери, но не у отца ребенка. Исследования S. Ried и соавторов [34] свидетельствуют, что у пациенток с эпилепсией частота токсикоза беременных, спонтанных выкидышей, преждевременных родов практически не отличается от популяционных показателей. Однако перинатальная смертность и частота проводимых по медицинским показаниям аборт у пациенток с эпилепсией превышает среднестатистические показатели.

Группа исследователей (M. Najafi и соавт., 2012, из Ирана) [26] обнаружила у обследованной 51 пациентки с эпилепсией достоверное повышение частоты самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и более низкой оценки новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте жизни по сравнению с таковой в группе здоровых беременных.

По данным крупного исследования S. Thomas и соавторов [18], анализировавших течение беременности и родов

643 пациенток с эпилепсией по сравнению с таковыми в контрольной группе (18 272 беременных), регистрируют следующие результаты: число случаев самопроизвольных абортов составляет 4,2% (2,8%), анемии наблюдались 0,62% (0,22%), медицинских абортов было 2,64% (7,71%), гестационного диабета – 1,56% (3,09%), гипертензии, обусловленной беременностью, – 3,89% (6,45%), родовых кровотечений – 0,93% (1,64%); преждевременных родов – 1,87% (6,12%), осложненных родов – 0,62% (3%), кесарева сечения – 33,4% (29,5%), послеродовых кровотечений – 0,31% (0,64%), судорог в родах – 1,4% (0,04%), антенатальной гибели плода – 1,56% (2,2%), миомы матки – 2,33% (0,53%), других заболеваний – 2,5% (2,15%), TORCH-инфекций – 0,31% (0,01%), массы тела новорожденного при рождении меньше 2000 г – 4,19% (7,66%) соответственно у пациенток с эпилепсией и женщин контрольной группы (в скобках).

Таким образом, авторы сделали заключение, что полученные данные свидетельствуют об отсутствии серьезного риска при беременности и родах у пациенток с эпилепсией.

Как альтернативу приведенному исследователи [6, 14] представляют результаты ретроспективного анализа по исходам беременности у 205 пациенток с эпилепсией по сравнению с аналогичной ($n=205$) группой здоровых беременных, свидетельствующие о высокой частоте акушерских осложнений в основной группе. Авторы [6, 14] отмечают, что пациентки, принимающие АЭП, имели повышенный риск развития тяжелой преэклампсии, кровотечения в ранние сроки беременности, индукции родов и частоты кесарева сечения. Кроме того, исследователи обнаружили повышенный риск мальформаций у потомства. Пациентки, не принимающие АЭП, имели повышенный риск к показанию применения акушерских щипцов и преждевременных родов.

G. Mawer и соавторы [29], проводя исследование у 277 пациенток по исходам беременности с эпилепсией, сравнивая с таковыми в контрольной группе ($n=315$), сделали следующее заключение, что большинство пациенток (67%) получили монотерапию карбамазепином, вальпроатом натрия или ламотриджином. У пациенток с эпилепсией в 50% случаев не было судорог во время беременности, у 34% – тонико-клонические судороги. Чаще у пациенток встречались акушерские осложнения, принимающих АЭП (45% против 33%; $p=0,01$). У многих пациенток произошли роды через естественные родовые пути (63 и 61%). Низкая масса тела новорожденных была сопоставима в обеих группах (6,2 и 5,2%). Врожденные пороки развития и перинатальные потери чаще встречались в основной группе – 6,6% и 2,2% соответственно, чем в контрольной (2,1% и 0,3%).

Группа Европейских ученых R. Alsdorf, D. Wyszynski [15] в Калифорнии за 2003–2006 гг. диагностировали достоверно чаще у беременных с эпилепсией (4730 наблюдений) задержку внутриутробного развития (ЗВУР) плода, регистрировалась повышенная частота кесарева сечения, что обуславливало более длительное пребывание женщины в акушерском стационаре.

I. Borthen и соавторы [6] за период 1999–2005 гг. изучали течение и исходы 2805 беременностей у больных с эпилепсией (основная группа, 0,8%) и 362 302 родов у пациенток без эпилепсии, где обнаружили достоверно повышенный риск развития гестоза, преждевременных родов до 34 нед беременности и поздних кровотечений в основной группе женщин, получавших АЭП (33,6%).

При изучении множества публикаций оперативные роды регистрировались более чем в 2 раза чаще у пациенток с эпилепсией, чем в контрольной группе (Т. Bjerkedal, S. Bahna, 1973). Другие авторы (M. Yerbu и соавт., 1983) также подтверждают повышение операций кесарева сечения у пациенток с эпилепсией.

Необходимо акцентировать внимание практических врачей, что, согласно проведенному анализу (N. Adab и соавт., R. Kalviainen, K. Meador) [11, 20, 28], материнская смертность среди пациенток с эпилепсией в 10 раз выше, чем в общей популяции, что связано с развитием неконтролируемых припадков во время беременности или родов.

Анализ, проведенный в прошлом столетии (Т. Bjerkedal, S. Bahna, 1973; E. Andermann и соавт., 1982; N. Akhtar, P. Millac, 1987; P. Martin, P. Millac, 1993), иллюстрирует, что перинатальная смертность новорожденных у пациенток с эпилепсией в 2–3 раза выше, чем в общей популяции.

В литературе, как отмечают исследователи [30, 38], отрицательное влияние эпилепсии на течение беременности может быть опосредовано следующими механизмами:

а) прямым повреждающим влиянием на плод при развитии генерализованных эпилептических приступов;

б) гипоксией плода, сопровождающейся брадикардией вследствие развития лактатацидоза в организме матери при клонических судорогах;

в) антенатальная гибель плода вследствие мультифакториального воздействия, возникающего при развитии эпилептического статуса у беременной пациентки [30, 38].

Следует обратить внимание практического врача, что, согласно резолюции **Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry [38], риск мертворождения у пациенток, страдающих эпилепсией, при адекватном ведении беременности сопоставим с таковым в общей популяции.**

Результаты проведенных эпидемиологических исследований (F. Vajda) [40, 42] свидетельствуют, что с повышенным риском для плода ассоциируются следующие факторы: локализованные (фокальные) формы эпилепсии матери; большая длительность заболевания до момента наступления беременности; неудовлетворительный контроль припадков до беременности. Многочисленные работы С. Harden [36, 41, 43] содержат сообщения о том, что значительный разброс в различных публикациях, появившиеся трех экспертных исследований по данной проблеме «эпилепсия и беременность» с позиций доказательной медицины трудно переоценить.

Данная сложная проблема раскрыта в комментарии к изданию в статье «Управление эпилепсией во время беременности – болезненно медленный процесс» под редакцией авторитетных ученых S. Shorvop, T. Tomson, H. Cock [45].

Исходя из особенностей своих исследований авторы (С. Hvas и соавт., K. Viinikainen и соавт.) разделили проведенную работу в соответствии с принципами доказательной медицины на 3 класса (I, II, III) и на их основании были предложены рекомендации различного уровня [46, 50]. В двух разделах первого экспертного исследования проанализированы осложнения беременности и течение эпилепсии на основе анализа 25 публикаций на английском языке не ниже III класса уровня доказательной медицины. Выводы относительно акушерских осложнений при эпилепсии были сформулированы на основании проанализированного материала:

1. В настоящее время нет убедительных данных в пользу расширения показаний к производству кесарева сечения, в 2 раза превышающего общепопуляционный показатель (уровень В), но, тем не менее, имеется риск повышения частоты кесарева сечения в 1,5 раза (уровень С).

2. Возможно, отсутствует достоверно повышенный (более чем в 2 раза) риск кровотечения в поздние сроки (уровень В).

3. Вероятно, отсутствует повышенный риск (более чем в 1,5 раза) преждевременных родов (уровень В).

4. Вероятен повышенный риск преждевременных родов у курящих с эпилепсией (уровень С), но в то же время эти результаты не подтверждаются данными исследования K. Viinikainen и соавторов [50].

5. По частоте преэклампсии, артериальной гипертензии, спонтанных аборт достоверных данных «за» или «против» не выявлено (уровень U).

6. Отсутствие приступов в 84–92% во время беременности, при условии, что до беременности припадки также не наблюдались на протяжении 9–12 мес (уровень В).

Пороки развития. В 60-х годах XX ст. появились первые сообщения о связи между приемом АЭП и врожденными аномалиями [49, 50]. С 1968 г. была установлена связь между приемом АЭП во время беременности и малыми аномалиями развития лица (стигмами дисэмбриогенеза), которые в 14–33% случаев ассоциируются с тератогенным эффектом АЭП [51]. Известно, что антиэпилептическая терапия во время беременности повышает риск развития пороков у плода в целом в 2–3 раза (4–6% против 2–4% у пациенток, не страдающих эпилепсией) [13], а, по данным некоторых авторов, – в 2–7 раз [49].

Е. Pegucca (2005) [52] информирует о повышении риска при монотерапии в 2–3 раза; при политерапии риск значительно возрастает. Риск не зависит от формы эпилепсии, так как отсутствовали статистически значимые различия по частоте пороков развития в потомстве женщин с генерализованными и фокальными формами эпилепсии [18].

Основные факторы риска формирования пороков развития на фоне приема АЭП во время беременности: 1) высокая доза препарата и его концентрация в плазме; 2) политерапия; 3) специфические эффекты определенных АЭП и комбинаций АЭП [49].

Наибольший риск пороков развития плода существует при приеме АЭП в I триместре беременности [52, 53].

1). *Зависимость риска от дозы АЭП.* Для некоторых АЭП (особенно, для вальпроатов) риск в некоторой степени зависит от дозы препарата. Риск существенно повышается при суточной дозе вальпроатов более 1000 мг [51] и на политерапии (так как некоторые другие АЭП потенцирует тератогенный риск вальпроатов) [54].

Более высокий риск основных пороков развития при приеме ламотриджина в дозах выше 200 мг в день был идентифицирован регистром Соединенного Королевства [55], однако не подтвердился в ходе последующих исследований [56, 57]. Данные регистра Соединенного Королевства также позволяют предположить более высокий риск при приеме высоких доз карбамазепина [55], а результаты недавно проведенного проспективного обсервационного исследования свидетельствуют о том, что показатели вербального интеллекта ребенка в возрасте 3 лет находились в обратной зависимости от дозы карбамазепина, принимаемой матерью во время беременности [58].

По данным крупного исследования (Tomson T. и соавт., 2011), риск основных пороков развития увеличивается в зависимости от дозы при приеме всех оцениваемых АЭП (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, фенobarбитал). Авторы зарегистрировали особенно высокую частоту пороков развития при приеме вальпроевой кислоты в дозе 1500 мг в день или выше. Частота пороков развития при приеме вальпроевой кислоты в дозах менее 700 мг в день была сходна с аналогичной частотой для карбамазепина в дозе от 400 до 1000 мг в день, для фенobarбитала – в дозе менее 150 мг в день и для ламотриджина в дозе 300 мг в день или выше [59].

2). *Риск, связанный с политерапией.* Риск развития мальформаций и врожденных аномалий значительно выше при политерапии, чем при монотерапии [13, 15, 41, 52, 58]; особенно, при политерапии, включающей комбинацию двух или более АЭП: фенobarбитал, фенитоин или вальпроат [58]. N. Adab и соавторы (2004.) сообщают, что риск пороков развития при политерапии выше, чем при монотерапии любым из АЭП [11].

3). Специфические тератогенные эффекты определенных АЭП. Ни один из АЭП не является абсолютно безопасным при беременности, поэтому лечение проводят с учетом соотношения риска антиэпилептической терапии для плода и риска, ассоциированного с эпилептическими приступами, для плода и матери. Тем не менее, риск развития мальформаций и врожденных аномалий различается при приеме разных АЭП. Однако абсолютный и относительный риск, связанный с конкретными АЭП, в настоящее время не определен [11, 60]. Известно, что фенобарбитал, фенитоин, вальпроаты и в меньшей степени карбамазепин обладают более выраженным тератогенным эффектом. Абсолютный риск при приеме карбамазепина оценивается как 2,2%, ламотриджина – 3,2%, фенитоина – 3,7%, у нелеченых женщин с эпилепсией риск составляет 3,5%, и при приеме вальпроатов повышается до 6,2% [60].

В связи с отсутствием адекватных данных о сравнительной тератогенности отдельных АЭП и о связи тератогенности с принимаемой дозой препарата, очень важную роль играет информация, полученная из международных регистров эпилепсии и беременности [61]. Последние данные, полученные из многочисленных регистров эпилепсии и беременности (для оценки влияния АЭП) в разных странах мира, показали более высокий тератогенный риск вальпроатов (как в политерапии, так и в монотерапии) по сравнению с другими АЭП [10, 12], а именно, по сравнению с карбамазепином (в 3 раза выше), а также с фенитоином и ламотриджином, и с риском у женщин с эпилепсией, не получающих лечения [12, 36].

Самые известные тератогенные эффекты вальпроатов – пороки развития нервной трубки: риск увеличивается в 20 раз [15] (особенно, *spina bifida*), анэнцефалия (встречается крайне редко), пороки развития сердца, мочевыводительных путей, конечностей и другие аномалии скелета, кранио-фациальные аномалии, расщелины губы и неба, дисморфические черты строения [15].

Для новых АЭП риск тератогенного воздействия точно не установлен. По данным различных исследований, риск пороков развития при приеме ламотриджина во время беременности в виде монотерапии невысок и не превышает популяционный риск (2–3%). Предполагается возможная связь между дозой ламотриджина и риском пороков развития [52]. A. Sabers (2004.) отмечает, что в связи с относительной безопасностью ламотриджина, этот препарат применяют у беременных чаще, чем другие АЭП. Информация о влиянии на плод других новых АЭП в настоящее время немногочисленна [62].

Задержка развития, нарушение когнитивных функций и поведения, аутизм

Результаты исследований свидетельствуют, что связь между приемом АЭП во время беременности и нарушением психомоторного развития ребенка, когнитивными нарушениями, расстройством поведения и формированием аутистического расстройства [15, 60, 63]. Предполагается, что воздействие АЭП на мозг ребенка во время беременности и в постнатальный период в процессе грудного вскармливания играет роль в формировании нарушений высших корковых функций. Применение вальпроатов и возникновение более 5 судорожных приступов во время беременности были независимыми предикторами риска снижения вербального коэффициента интеллекта (IQ) у потомства [36]. По данным С.Л. Harden и соавторов (2008, 2009), прием вальпроатов, фенитоина или фенобарбитала в монотерапии ассоциировался с нарушением когнитивных функций у детей. Прием вальпроатов во время беременности связан со снижением риска вербального коэффициента у детей, этот показатель был примерно на 10 баллов ниже, чем в контрольной группе. Карбамазепин не был ассоциирован с риском когнитивных нарушений у потомства. Риск когнитивных нарушений более вы-

сок при политерапии [15, 60, 64]. Некоторые авторы указывают на возможность транзитной задержки психомоторного развития у детей, родившихся от матерей с эпилепсией [65].

K. Titze и соавторы (2008) наблюдали 67 детей, рожденных от матерей с эпилепсией, и 49 детей, родившихся от здоровых матерей (контрольная группа). IQ подростков, матери которых получали АЭП во время беременности, был ниже, чем в контрольной группе, как при монотерапии АЭП (IQ в среднем ниже на 6 баллов), так и, особенно, при политерапии (IQ в среднем ниже на 12 баллов). Особенности семейной обстановки оказывали переменный эффект на интеллект детей. Развитие детей, рожденных от матерей с эпилепсией, оказалось более уязвимым по отношению к неблагоприятной семейной обстановке [64].

T. Hirano и соавторы (2004) изучали психомоторное развитие детей в проспективном исследовании, включавшем детей, родившихся у женщин с эпилепсией (n=71), и детей контрольной группы (n=99), соответствующих по возрасту, уровню образования и возрасту матери, а также социально-экономическому статусу семьи. Обследование в возрасте 1,5 года показало связь уменьшения коэффициента развития (Development Quotient – DQ), включая показатель двигательного и речевого развития или их сочетание, с эпилептическими приступами у матери во время беременности, высокой дозой АЭП во время беременности и низким показателем окружности головы при рождении.

При обследовании в возрасте 3 лет показатель двигательного развития был ниже при сложных фокальных приступах у матери, чем при простых фокальных приступах. Обследование в возрасте 1,5 года выявило обратную связь между общей суточной дозой АЭП во время беременности с показателем двигательного развития; а обследование в возрасте 3 лет продемонстрировало связь между уровнем образования у матери и показателем развития в нескольких сферах, включая речевую функцию. Таким образом, негативное влияние АЭП и судорог у матери во время беременности было более выражено в раннем возрасте. В более старшем возрасте основное значение имели такие факторы, как обстановка в семье, уровень образования и способность матери заниматься воспитанием ребенка [66].

R. Vanach и соавторы (2010) [69] провели мета-анализ данных литературы (до апреля 2009 года), посвященных нарушениям когнитивных функций детей, связанных с антиэпилептической терапией во время беременности. Проанализированы результаты 11 исследований (из них 3 исследования, посвященные эффектам вальпроевой кислоты, 5 – карбамазепина, 1 – фенитоина и 1 – фенобарбитала). Из включенных в анализ данных: 67 женщин с эпилепсией получали вальпроаты, 151 – карбамазепин, 494 ребенка, родившиеся от здоровых женщин или женщин с эпилепсией, не получающие лечения, составили контрольную группу. Средний общий показатель интеллекта (IQ), показатель вербального и невербального интеллекта у детей, матери которых получали вальпроаты, составили 83,9 (95% ДИ – 64,2, 103,6), 93,7 (95% ДИ 72,6, 114,7) и 88,3 (95% ДИ 69,9, 106,9) соответственно.

Аналогичные показатели в контрольной группе составили 102 (95% ДИ 90, 116), 101 (95% ДИ 87, 114) и 99 (95% ДИ 90, 117) соответственно. Таким образом, все показатели интеллекта были достоверно ниже в группе детей, матери которых получали вальпроевую кислоту во время беременности, по сравнению с детьми, матери которых не получали АЭП во время беременности. Карбамазепин не вызывал достоверного снижения общего показателя интеллекта и показателя вербального интеллекта у детей, по сравнению с детьми в контрольной группе. Однако при анализе в подгруппе детей, матери которых получали карбамазепин, показатель невербального интеллекта по шкале интеллекта Векслера был до-

стоверно ниже при приеме карбамазепина во время беременности, чем в контрольной группе.

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что аутистическое поведение также может рассматриваться как отдаленное осложнение антиэпилептической терапии во время беременности (Ornoy A., 2009; Kuwagata M., 2009). A.D. Rasalam и соавторы (2005) [32] изучали возможность влияния антиэпилептической терапии у матери на формирование аутистического поведения детей. Авторы обследовали 626 детей, рожденных от матерей с эпилепсией, получавших АЭП, на протяжении 20-летнего периода.

Целью исследования стало изучение отдаленных эффектов антиэпилептической терапии во время беременности у 260 детей. Из них у 26 детей были отмечены поведенческие или социальные расстройства. 11 детей (6 мальчиков, 5 девочек) отвечали критериям аутистического расстройства DSM-IV и один ребенок (девочка) отвечал диагностическим критериям синдрома Аспергера по DSM-IV. Таким образом, аутистические расстройства были диагностированы у 4,6% обследованных детей, матери которых получали АЭП во время беременности. Средний возраст, в котором было выявлено аутистическое расстройство, составил 5 лет 4 мес. Другие дети из группы, включавшей 26 детей, демонстрировали нарушение речи и коммуникативных навыков, однако не отвечали критериям расстройства аутистического спектра. Из АЭП вальпроат натрия наиболее часто ассоциировался с развитием аутистических проявлений. У 5 из 56 (8,9%) обследованных детей, матери которых получали вальпроат натрия во время беременности в монотерапии, было отмечено развитие аутистического расстройства или синдрома Аспергера. Авторы сделали вывод о том, что антиэпилептическая терапия во время беременности служит фактором риска развития аутистических нарушений у детей.

Возможность развития аутистического расстройства как отдаленное следствие терапии вальпроатами во время беременности отмечена и другими авторами (Ornoy A., 2009; Kuwagata M., 2009) [54]. Данные были получены в исследованиях на животных и с участием людей. У детей, матери которых получали вальпроаты во время беременности, с более высокой частотой встречаются нарушения развития, проявляющиеся в виде снижения показателя вербального интеллекта и нарушения коммуникативных навыков, входящие в структуру аутистических расстройств. Негативное действие вальпроатов в этом аспекте также возрастает в дозе 1000 мг или более

и на политерапии (Ornoy A., 2009; Kuwagata M., 2009) [54].

Ученые эксперты (N. Adab, G. Holmes и соавт., N. Ouyen и соавт.) изучали вопрос о влиянии принимаемой беременной АЭП на когнитивные функции детей, в основу брали 13 публикаций II класса и сделали следующее заключение [11, 67, 68]:

* Уровень В: если во время беременности не использовался АЭП, не существует риска снижения когнитивных функций у детей; применение карбамазепина, вероятно, не способствует снижению когнитивных функций.

* Уровень С: избегать использования фенобарбитала – риск снижения когнитивного уровня.

* Нежелательные перинатальные исходы у пациенток с эпилепсией были изучены на основании 30 англоязычных публикаций; экспертами К. Vinikainen и соавторами [50] было сделано заключение о двукратном повышении риска задержки развития в соответствии с гестационным возрастом; вероятно, не повышен уровень риска перинатальной смерти – уровень В; новорожденный, родившийся у матери с эпилепсией, принимающей АЭП, возможно, имеет повышенный риск снижения оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни – менее 7 баллов – уровень С.

Основываясь на результатах анализа 11 публикаций, направленных на изучение эффективности фолиевой кислоты, было сделано заключение о возможном снижении риска врожденных мальформаций – уровень С. Доза фолиевой кислоты должна быть не ниже 4 мг/сут. Несмотря на то что проанализированные исследования недостаточны для доказательства эффективности фолиевой кислоты в отношении предотвращения врожденных мальформаций, эксперты отмечают, что в настоящее время нет результатов, которые дают возможность предположить потенциальную ее неэффективность у пациенток с эпилепсией либо причинение вреда в результате ее применения.

Практическому врачу обязательно необходимо пациенткам с эпилепсией, планирующим беременность, провести консультацию генетика, эпилептолога или невропатолога. Перед практическим врачом стоит очень сложная задача по выбору адекватной терапии, особенно АЭП при беременности, так как данная терапия имеет положительные стороны в эффективности и отрицательные, приводящие к возможным осложнениям в результате применения (или не применения) АЭП.

Ведение беременности и родоразрешения пациенток с эпилепсией целесообразно проводить при расширенном консилиуме акушера, невропатолога, реаниматолога.

Епілепсія у жінок, які планують вагітність **П.М. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян,** **С.А. Журавлева, Ю.С. Погуляй**

У походженні епілепсії грає роль поєднання двох чинників схильності і органічного ураження мозку. Вивчено безліч публікацій, які стосуються репродуктивних та акушерських проблем у пацієнток з епілепсією. Проаналізована терапія із застосуванням антиепілептичних препаратів.

У низці публікацій виявлено, що у більшості пацієнток, особливо тих, які пройшли прегравідарну підготовку, вагітність не погіршує перебіг даної патології.

У публікаціях відсутні переконливі дані на користь вірогідного підвищення частоти розвитку ускладнень вагітності у пацієнток з епілепсією в теперішній час. Але, тим не менш, може відзначатися прямий шкідливий вплив на плід при розвитку генералізованих епілептичних нападів, гіпоксії плода внаслідок розвитку лактацидозу в організмі матері при клінічних судомах, внутрішньоутробна загибель плода при епілептичному статусі.

Пацієнтки з активною епілепсією потребують ефективною терапії під час вагітності. Однак практичному лікарю потрібно пам'ятати про підвищення ризику формування вад розвитку у плода при застосуванні у вагітних АЕП (препаратами вальпроєвої кислоти).

Ключові слова: епілепсія, порушена фертильність – репродуктивна функція, антиепілептичні препарати.

Epilepsy in women planning pregnancy **P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan,** **S.A. Zhuravleva, Y.S. Pogulyay**

The origins of epilepsy plays the role of a combination of two factors predisposing and organic brain damage. It explores the many publications relating to reproductive and obstetric problems in patients with epilepsy. Analyzed therapy with anti-epileptic seizures.

It is found in a number of publications that the prevailing part of the patients, especially the last pregravid preparation, pregnancy does not worsen during this pathology.

In the publications of convincing results in favor of the significant increase in the incidence of complications of pregnancy in patients with epilepsy at this time there. But, nevertheless, there may be a direct damaging effect on the fetus during the development of generalized seizures, fetal hypoxia due to the development of lactic acidosis in the mother during clinical seizures, intrauterine fetal death during status epilepticus. Patients with active epilepsy in need of an effective treatment during pregnancy. However, the practitioner should be aware of the increased risk of malformations of the fetus in pregnant women in the application of AEDs (valproic acid preparation).

Key words: epilepsy, impaired fertility – reproductive dysfunction, antiepileptic drugs.

Сведения об авторах

- Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Журавлева Светлана Анатольевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-19. E-mail: genetika8@gmail.com
- Погуляй Юлия Сергеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-19. E-mail: genetika7@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agarwal P. Epilepsy in India: nuptiality behaviour and fertility/ P. Agarwal, M.M. Mehndiratta, A.R. Antony, N. Kumar, R.N. Dwivedi, P. Sharma, S. Kumar // *Seizure*. – 2006. – V. 15. – P. 409–415.
2. Abe K. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy/ K. Abe, H. Hamada, T. Yamada, M. Obata–Yasuoka, H. Minakami, H. Yoshikawa, N. Adab, U. Kini, J. Vinten // *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. – 2004. – V. 75. – P. 1575–1583.
3. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин / П.Н. Власов // *Мед кафедра*. – 2005. – 3: 95–96.
4. Власов П.Н. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных / П.Н. Власов, В.А. Карлов, В.А. Петрухин, М.А. Болотнов // *Фарматека*. – 2005. – 9: 38–43.
5. Власов П.Н. Синдром поликистозных яичников при эпилепсии – ятрогенная проблема? / П.Н. Власов // *Фарматека*. – 2005. – 17: 57–60.
6. Borthen I. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study / I. Borthen, M.G. Eide, A.K. Daltveit, N.E. Gilhus // *BJOG*. – 2011. – 118: 8: 956–965.
7. Жидкова И. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины / И. Жидкова, В. Карлов, Л. Адамян // *Palmarium academic publishing*. – 2012: 278.
8. Brodtkorb E. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy / E. Brodtkorb, A. Reimers // *Seizure*. – 2008. – V. 17. – P. 160–165.
9. Информационный бюллетень ВОЗ №999 2012.
10. Harden C.L. Sexuality in women with epilepsy / C.L. Harden // *Epilepsy Behav*. – 2005. – V. 7. – P. 2–6.
11. Adab N. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. / N. Adab, U. Kini, J. Vinten // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2004. – V. 75. – P. 1575–1583.
12. Harden C.L. Sexual dysfunction in women with epilepsy / C.L. Harden // *Seizure*. – 2008. – V. 17. – P. 131–135.
13. Battino D. EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry/ D. Battino, T. Tomson, E. Bonizzoni, J. Craig, D. Lindhout, A. Sabers, E. Perucca, F. Vajda // *Epilepsia*. – 2013. – 54: 9: 1621–1627.
14. Borthen I. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study / I. Borthen, M.G. Eide, G. Veiby, A.K. Daltveit, N.E. Gilhus // *BJOG*. – 2009. – 116: 13: 1736–1742.
15. Alsdorf R. Teratogenicity of sodium valproate / R. Alsdorf, D.F. Wyszynski // *Expert Opin Drug Saf*. – 2005. – 4: 2: 345–353.
16. Herzog A. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms / A. Herzog // *Seizure*. – 2008. – 17: 2: 101–110.
17. Кибрик Н.Д. Эпилепсия и сексуальные дисфункции / Н.Д. Кибрик, А.В. Калинина // *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова*. – 2009. – 109: 11: (выпуск 2: Эпилепсия): 58–64.
18. Thomas S.V. Risk of major congenital malformations in the offspring of women with epilepsy is not related to family history / S.V. Thomas, R.R. Nair, M. Jose, P.S. Sarma // *Epilepsy Res*. – 2009. – 83: 1: 52–57.
19. Isojarvi J. Effect on antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy/ J. Isojarvi, E. Tauboll, A. Herzog // *CNS Drugs*. – 2005. – V. 19. – P. 207–223.
20. Kalviainen R. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy / R. Kalviainen, T. Tomson // *Neurology*. – 2006. – 67: Suppl. 4: 59–63.
21. Kariuki J.G. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy / J.G. Kariuki, M.D. Joshi, A.M. Adam, T.O. Kwasa, M. Machoki // *East Afr Med J*. – 2008. – 85: 7: 341–346.
22. Tsivtsivadze E.B. Reproductive and obstetric problems in women with epilepsy / E.B. Tsivtsivadze, P.N. Vlasov, V.A. Petruhin // *Russian vestnik obstetrician–gynecologist*. – 2014. – V. 3. – P. 29–37.
23. Morrell M.J. High incidence of components of polycystic ovary syndrome in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine / M.J. Morrell, F.J. Hayes // *Epilepsia*. – 2005. – 46. – 8: 88.
24. Mukherjee A. Women with epilepsy / A. Mukherjee, V. Rajshekhar, K.B. Bhattacharyya, editors. // *Progress in clinical neurosciences*. 23. New Delhi: Indraprastha Press. – 2009. – 171–179.
25. Murialdo G., Galimberti C., Fonzi S. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality / G. Murialdo, C. Galimberti, S. Fonzi // *Epilepsia*. – 1995. – V. 36. – P. 360–365.
26. Najafi M.R., Sonbolestan F., Sonbolestan S.A., Zare M., Mehvari J., Meshkati S.N. The course and outcome of pregnancy and neonatal situation in epileptic women / M.R. Najafi, F. Sonbolestan, S.A. Sonbolestan, M. Zare, J. Mehvari, S.N. Meshkati // *Adv Biomed Res*. – 2012. – V. 1. – P. 4.
27. Othman N.H., Rahman A.F. Obstetric and birth outcomes in pregnant women with epilepsy / N.H. Othman, A.F. Rahman // *A hospital-based study. Ann Indian Acad Neurol*. – 2013. – 16: 4: 534–537.
28. Meador K. Anatomical and behavioral effects of in utero exposure to antiepileptic drugs / K. Meador // *Epilepsy Currents*. – 2005. – 5: 6: 212–216.
29. Mawer G., Briggs M., Baker G.A., Bromley R., Coyle H., Eatock J., Kerr L., Kini U., Kuzmyshcheva L., Lucas S.B., Wyatt L., Clayton-Smith J. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study Liverpool & Manchester Neurodevelopment Group / G. Mawer, M. Briggs, G.A. Baker, R. Bromley, H. Coyle, J. Eatock, L. Kerr, U. Kini, L. Kuzmyshcheva, S.B. Lucas, L. Wyatt, J. Clayton-Smith // *Seizure*. – 2010. – 19: 2. – P. 112–119.
30. Tomson T., Hillema V. Epilepsy in pregnancy / T. Tomson, V. Hillema // *BMJ*. – 2007. – 335. – P. 769–773.
31. Rasgon N.L., Altshuler L.L., Gudeman D. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report / N.L. Rasgon, L.L. Altshuler, D. Gudeman // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – V. 61. – P. 173–178.
32. Rasalam A.D. Characteristics of fetal anti-convulsant syndrome associated autistic disorder / A.D. Rasalam, H. Hailey, J.H. Williams, S.J. Moore, P.D. Turnpenny, D.J. Lloyd, J.C. Dean // *Dev Med Child Neurol*. – 2005. – V. 47 (8). – P. 551–5.
33. Sabers A. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation / A. Sabers, T. Tomson // *Curr Opin Neurol*. – 2009. – V. 22. – P. 2.
34. Ried S. Epilepsy, pregnancy and the child / S. Ried, G. Beck–Mannagetta // *Blackwell Science*. – 1996. – V. 82.
35. Tamer S.K. The offspring of epileptic mother. / S.K. Tamer, S. Misra, S. Jaiswal // *Indian J Pediatr*. – 1996. – V. 63 (4). – P. 523–31.
36. Harden C.L. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidencebased review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society/ C.L. Harden, J. Hopp, T.Y. Ting // *Epilepsia*. – 2009. – V. 50. – P. 1229–1236.
37. Sukumaran S.C. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy / S.C. Sukumaran, P.S. Sarma, S.V. Thomas // *Neurology*. – 2010. – V. 75. – P. 1351–1355.
38. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. // *Neurology*. – 2006. – V. 66. – P. 353–360.
39. Tomson T. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization / T. Tomson, D. Battino, J. Craig // *Epilepsia*. – 2010. – V. 51. – P. 909–915.
40. Vajda F. Critical Relationship between Sodium Valproate Dose and human Teratogenicity: Results of the Australian Register of Anti-Epileptic Drugs in Pregnancy. / F. Vajda, T. O’Brien, A. Hitchcock // *J Clin Neurosci*. – 2004. – V. 11. – P. 854–858.
41. Harden C.L. Management issues for women with epilepsy–Focus on pregnancy (an evidencebased review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and

- the American Epilepsy Society / C.L. Harden, K.J. Meador, P.B. Pennell // *Epilepsia*. – 2009. – V. 50. – P. 1237–1246.
42. Vajda F.J.E. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy / F.J.E. Vajda, A. Hitchcock, J. Graham // *Epilepsia*. – 2008. – V. 49: 1: P. 172–176.
43. Harden C.L. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidencebased review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society / C.L. Harden, P.B. Pennell, B.S. Koppel // *Epilepsia*. – 2009. – V. 50. – P. 1247–1255.
44. Verrotti A. Antiepileptic Drugs, sex hormones, and PCOS / A. Verrotti, C. D'Egidio, A. Mohn // *Epilepsia*. – 2011. – V. 52: 2. – P. 199–211.
45. Shorvon S.D. The management of epilepsy during pregnancy – Progress is painfully slow / S.D. Shorvon, T. Tomson, Y.R. Cock // *Epilepsia*. – 2009. – V. 50. – P. 973–974.
46. Hvas C.L. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birth weight / C.L. Hvas, T.B. Henriksen, J.R. Ostergaard, M. Dam // *Br J Obstet Gynaecol*. – 2000. – V. 107. – P. 896–902.
47. Wallace H. Epilepsy Research Group, Institute of Neurology, University College London, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, UK / H. Wallace, S. Shorvon, R. Tallis // *Lancet*. – 1998. – V. 352: 9145: P. 1970–1973.
48. Yerby M. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anti-convulsants in women with epilepsy / M. Yerby // *Neurology*. – 2000. – V. 55: Suppl. 1. – P. 21–31.
49. Oguni M., Osawa M. Epilepsy and pregnancy / M. Oguni, M. Osawa // *Epilepsia*. – 2004. – V. 45, Suppl. 8. – P. 37–41.
50. Viinikainen K., Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy / K. Viinikainen, S. Heinonen, K. Eriksson, R. Kalviainen // *Epilepsia*. – 2006. – V. 47. – P. 186–192.
51. Diaz-Romero R.M. Facial anthropometric measurements in offspring of epileptic mothers / R.M. Diaz-Romero, S. Garza-Morales, D.G. Mayen-Molina, J. Ibarra-Puig, H. Avila-Rosas // *Arch Med Res*. – 1999. – V. 30(3). – P. 186–9.
52. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs / E. Perucca // *Lancet Neurol*. – 2005. – V. 4: 11. – P. 781–786.
53. Wyszynski D.F. Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy / D.F. Wyszynski, M. Nambisan, T. Surve, R.M. Alsdorf, C.R. Smith, L.B. Holmes // *Neurology*. – 2005. – V. 64 (6). – P. 961–5.
54. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? / A. Ornoy // *Reprod Toxicol*. – 2009. – V. 28 (1). – P. 1–10.
55. Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register / J. Morrow, A. Russell, E. Guthrie [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. – V. 77. – P. 193–98.
56. Cunnington M. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study / M. Cunnington, S. Ferber, G. Quarteny // *Epilepsia*. – 2007. – V. 48. – P. 1207–10.
57. Holmes L.B. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy / L.B. Holmes, E.J. Baldwin, C.R. Smith [et al.] // *Neurology*. – 2008. – V. 70. – P. 2152–58.
58. Meador K.J. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age / K.J. Meador, G.A. Baker, N. Browning [et al.] // *Brain*. – 2011. – V. 134. – P. 396–404.
59. Tomson T. EURAP study group. Dose dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry / T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni, J. Craig, D. Lindhout, A. Sabers, E. Perucca, F. Vajda // *Lancet Neurol*. – 2011. – V. 10 (7). – P. 609–17.
60. Harden C.L. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risks for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? / Harden C.L. // *Int Rev Neurobiol*. – 2008. – V. 83. – P. 205–213.
61. Tomson T. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization / T. Tomson, D. Battino, J. Craig [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – V. 51. – P. 909–15.
62. Sabers A. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used / A. Sabers, M. Dam, A. Rogvi [et al.] // *Acta Neurol Scand*. – 2004. – V. 109 (1). – P. 9–13.
63. Banach R. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies / R. Banach, R. Boskovic, T. Einarson, G. Koren // *Drug Saf*. – 2010. – V. 33(1). – P. 73–9.
64. Titze K. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development / K. Titze, S. Koch, H. Helge, U. Lehmkuhl, H. Rauh, H.C. Steinhausen // *Dev Med Child Neurol*. – 2008. – V. 50(2). – P. 117–22.
65. Kaneko S. Congenital malformations due to antiepileptic drugs / S. Kaneko, D. Battino, E. Andermann, K. Wada, R. Kan, A. Takeda, Y. Nakane, Y. Ogawa, G. Avanzini, C. Fumarola, T. Granata, F. Molteni, G. Pardi, L. Minotti, R. Canger, L. Dansky, M. Oguni, I. Lopes-Cendas, A. Sherwin, F. Andermann, M.N. Seni., M. Okada, T. Teranishi // *Epilepsy Res*. – 1999. – V. 33(2–3). – P. 145–58.
66. Hirano T. Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy / T. Hirano, K. Fujioka, M. Okada, H. Iwasa, S. Kaneko // *Epilepsia*. – 2004. – V. 45 Suppl 8. – P. 53–7.
67. Holmes G.L. Postnatal concerns in children born to women with epilepsy / G.L. Holmes, C. Harden, J. Liporace, J. Gordon // *Epilepsy Behav*. – 2007. – V. 11(3). – P. 270–276.
68. Oyen N. Maternal epilepsy and offspring's adult intelligence: a population-based study from Norway / N. Oyen, S.E. Vollset, M.G. Eide // *Epilepsia*. – 2007. – V. 48. – P. 1731–1738.
69. Banach R. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies / R. Banach, R. Boskovic, T. Einarson, G. Koren // *Drug Saf*. – 2010. – V. 33(1). – P. 73–9.

Статья поступила в редакцию 11.12.2015