

Беременность и эпилепсия

К.м.н. А.М. ЗИГАНШИН*, д.м.н., проф. В.А. КУЛАВСКИЙ, А.Г. ВАШКЕВИЧ

Кафедра акушерства и гинекологии Института дополнительного профессионального образования (зав. — проф. А.Г. Яшук) Башкирского государственного медицинского университета (ректор — член-корр. РАН, проф. В.Н. Павлов) Минздрава России, Уфа, Россия

В представленном обзоре результатов последних научных исследований отражены вопросы распространенности, этиологии, патогенеза, диагностики эпилепсии, принципы и лечения ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией. Эпилепсией в настоящее время страдают около 40 млн человек во всем мире, и число больных неуклонно растет, среди которых немало женщин репродуктивного возраста, имеющих репродуктивные планы. При эпилепсии, которая является мультифакторным заболеванием, существует необходимость обоснованного выбора противоэпилептических препаратов для предотвращения судорог и осложнений, снижения тератогенного воздействия противоэпилептических препаратов у беременных. В статье обсуждены вопросы планирования беременности, контрацепции, прегравидарной подготовки с целью профилактики врожденных пороков развития, подбора противоэпилептической терапии с учетом тератогенного воздействия препаратов на плод, изложены принципы ведения родов через естественные родовые пути, оперативного родоразрешения и обезболивания у женщин, страдающих эпилепсией.

Ключевые слова: беременность, эпилепсия, противоэпилептическая терапия.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зиганшин А.М. — к.м.н., доцент; e-mail: zigaidar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>;
Кулавский В.А. — д.м.н., проф.; e-mail: v.a.kulavsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5438-6633>;
Вашкевич А.Г. — e-mail: a_vash21@mail.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Зиганшин А.М., Кулавский В.А., Вашкевич А.Г. Беременность и эпилепсия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(3):43-48. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903143>

Pregnancy and epilepsy

A.M. ZIGANSHIN*, V.A. KULAVSKIY, A.G. VASHKEVICH

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

This review of the results of recent scientific research concerns the issues of prevalence, etiology, pathogenesis, diagnosis of epilepsy, and the principles and treatment of pregnancy and childbirth in women suffering from epilepsy. Epilepsy currently affects about 40 million people worldwide, and the number is steadily increasing. Among patients with epilepsy, there are many women of reproductive age who hope someday to get pregnant. In treating epilepsy, which is a multifactorial disease, there is a need for an informed choice when deciding which antiepileptic drugs to use to prevent seizures and complications, while at the same time reducing the teratogenic effects of the drugs in pregnant women. This article discusses the issues of pregnancy planning, contraception, and precautions for the prevention of congenital malformations. It also discusses the selection of antiepileptic therapy in the context of the teratogenic effects of drugs on the fetus, outlines the principles of childbirth through the natural birth canal, and surgical delivery and analgesia in women suffering from epilepsy.

Keywords: pregnancy, epilepsy, antiepileptic therapy.

ABOUT THE AUTHORS:

Ziganshin A.M. — e-mail: zigaidar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>
Kulavskiy V.A. — e-mail: v.a.kulavsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5438-6633>
Vashkevich A.G. — e-mail: a_vash21@mail.ru

FOR CITATION:

Ziganshin AM, Kulavskiy VA, Vashkevich AG. Pregnancy and epilepsy. *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2019;19(3):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903143>

Эпилепсия (G-40) — хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными спонтанными приступами в виде нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейрональных разрядов в коре больших полушарий [1].

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы, встречающееся с одинаковой частотой во всем мире, независимо от расы. По всему миру от 0,5 до 1% населения страдают этой болезнью, что составляет около 40 млн человек [2]. Ежегодно регистрируемая заболеваемость эпилепсией, исключая фебрильные су-

дороги и единичные пароксизмы, варьирует от 20 до 120 новых случаев в год на 100 000 населения, в среднем — 70 случаев на 100 000 населения. Среди общего количества больных от 25 до 40% составляют женщины репродуктивного возраста, при этом у 13% женщин манифестация заболевания приходится на период беременности, а у 14% припадки наблюдаются только во время беременности [3, 4]. По современным данным, заболевание может быть вызвано множеством экзогенных и эндогенных факторов. Различают идиопатическую, симптоматическую и криптогенную эпилепсию. Однако данное разделение эпилепсии на три формы не означает, что каждый случай болезни относится к одной из указанных групп — можно лишь предполагать вероятную причину заболевания. В настоящее время достижения в генетике позволили выделить много новых идиопатических форм, а в связи с развитием методов нейрорадиологии и визуализации мозга идет постепенное сокращение криптогенных форм эпилепсии. Общеизвестной остается концепция «цепного патогенеза эпилепсии» Г.Б. Абрамовича [5], согласно которой неблагоприятная наследственность способствует тому, что проблемы перинатального периода приобретают патогенную роль. Основным генетически детерминированным фактором развития эпилепсии является предрасположенность нейронов к избыточной синхронизации ритмической активности.

Данная проблема особенно актуальна в последнее десятилетие в связи с ростом числа беременностей и родов у женщин репродуктивного возраста. За последние 20 лет отмечено 4-кратное увеличение числа беременностей и родов у женщин с эпилепсией, у которых примерно 3—4 ребенка из 1000 рождаются матерями, принимающими противосудорожную терапию (ПЭТ) [1—3]. Эпилепсия представляет собой заболевание высокого риска: материнская смертность в 10 раз выше у женщин с эпилепсией, чем у пациенток без данного экстрагенитального заболевания, в экономически развитых странах от эпилепсии во время беременности умирает больше женщин, чем от преэклампсии [5].

Существует множество факторов риска (ФР) повреждения головного мозга: врожденные аномалии развития (пороки развития коры головного мозга), внутриутробные инфекции, хромосомные синдромы, наследственные болезни обмена веществ, родовые повреждения структур центральной нервной системы, опухоли, инфекции нервной системы, черепно-мозговые травмы, действие токсичных веществ, нарушения мозгового кровообращения, метаболические нарушения, лихорадки, дегенеративные заболевания мозга и наследственная предрасположенность [5, 6]. Замечено, что в семьях, в которых имеются родственники, страдающие эпилепсией, вероятность развития эпилепсии у ребенка выше, чем в семьях, в которых заболевание отсутствует. Если отец будущего ребенка страдает эпилепсией, то вероятность наследования не превышает общих показателей (1%) и большинство рождаются здоровыми [4].

С учетом факторов риска необходимо проведение прегравидарной подготовки для достижения компенсации заболевания предпочтительно с помощью монотерапии с использованием минимальной дозировки ПЭП. Неоспоримым также является назначение препаратов фолиевой кислоты всем женщинам с эпилепсией, планирующим беременность, так как все ПЭП дают тератогенный эффект [6, 7].

Учитывая высокий риск развития врожденной патологии ЦНС у плода (ВПП), в том числе связанной с тератогенным воздействием ПЭП, обязательным является кон-

сультация генетика до 17 нед беременности. При высоком риске развития ВПП и/или хромосомных мутаций необходимо применение инвазивных методов пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона, кордоцентез, амниоцентез с определением концентрации α -фетопротеина в амниотической жидкости и цитогенетическое исследование) [6, 8, 9].

Эпилепсия может быть проявлением многих сотен наследственных болезней (НБ) и нередко ведущим их проявлением [10, 11]. В настоящее время отсутствует классификация НБ, сопровождающихся эпилепсией, поэтому окончательная диагностика возможна только с помощью лабораторного подтверждения. Существующие НБ можно разделить на три группы по субстрату «поломки» наследственного материала: хромосомные, генетические (обусловленные мутацией ядерной ДНК) и связанные с мутацией митохондриальной ДНК [10—12].

В современной эпилептологии в отношении перинатального исхода беременности обсуждаются три основных направления: влияние эпилептических приступов во время беременности на мать и плод; тератогенный риск при приеме ПЭП и риск наследования эпилепсии [12].

По данным наблюдений [5, 13], у 54—80% женщин частота припадков во время беременности не меняется, но приблизительно 5—32% отмечают учащение приступов. Вероятно, это связано тем, что беременность является ФР, способным оказывать влияние на головной мозг в связи с изменением соотношения прогестерона и эстрогена. Эстрогены провоцируют эпилептические приступы за счет изменения проницаемости клеточных мембран для кальция и снижения притока хлорида через рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), а прогестерон, наоборот, снижает возбудимость корковых нейронов путем повышения действия ГАМК [14]. Поэтому даже физиологическая беременность в 20—25% наблюдений способна приводить к учащению приступов во время беременности, в 30—35% — к учащению приступов в I триместре, в 5% — как во время, так и после беременности [6].

Другим ФР, оказывающим влияние на течение беременности и эпилепсии, является повышение активности цитохрома P450, который способен усиливать синтез прокоагулянтов и жирных кислот, приводя к изменению метаболизма лекарственных препаратов и снижению концентрации ПЭП в крови [15]. Учащение приступов объясняется изменениями в организме женщины, вызванными беременностью: возрастанием объема распределения препарата и его более высокой элиминацией почками, измененной активностью печеночных ферментов, снижением уровня белков в плазме крови [16].

В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению беременности у больных с эпилепсией, но основной целью является контроль над приступами. Мнение исследователей по изучению влияния эпилепсии на беременность противоречиво, одни считают, что эпилепсия повышает риск развития акушерского кровотечения, задержки роста плода и гипертонических расстройств во время беременности [5, 8, 13], по данным других [1, 2, 17], показатели у беременных, больных эпилепсией, практически не отличаются от таковых у здоровых беременных по развитию гестоза, угрозы самопроизвольных аборт и преждевременных родов. При этом показатель перинатальной смертности превышает среднестатистические значения в 1,5—2 раза, чаще наблюдается рождение детей с низкой оценкой состояния по шкале Апгар и массой тела менее 2500 г — в

7—10% случаев [17]. Фокальные эпилептические приступы считаются относительно безопасными. В большей степени необходимо уделять внимание генерализованным тонико-клоническим судорогам (ГТКС), которые сопровождаются грубыми гипоксическими нарушениями и представляют серьезную опасность для здоровья матери и плода. При этом наблюдаются высокий риск травмы в результате падений или ожогов, повышенный риск преждевременных родов и выкидышей, подавление сердечного ритма плода [18]. Планирование, наблюдение и ведение беременности у больных с эпилепсией должны начинаться с прегравидарной подготовки (ПП) к беременности.

Планирование беременности возможно при стойкой медикаментозной ремиссии более 3 лет, наличие эпилепсии с редкими генерализованными и вторично генерализованными припадками — не более одного генерализованного тонико-клонического припадков (ГТКП) в год, с редкими комплексными фокальными эпилептическими припадками (ЭП) (без амбулаторных автоматизмов и падений) — не более одного в квартал.

При планировании беременности обязательным условием является предотвращение ВПР и аномалий у плода, связанных с тератогенным воздействием ПЭП. Для этого показано назначение фолиевой кислоты до зачатия (за 2—3 мес) и на протяжении I триместра беременности (до 13 нед) [9, 14, 19, 20], но при этом назначение препаратов фолиевой кислоты не должно быть бесконтрольным, поскольку высокий уровень фолатов в сыворотке крови (при явлениях передозировки витамина В₉) является ФР провокации ЭП. Необходимо помнить, что у женщин, страдающих эпилепсией, при приеме ПЭП, обладающих энзиминдуцирующими свойствами (карбамазепин, барбитураты), возможно повышение уровня печеночных ферментов (ЛДГ, аспаратаминотрансфераза — АсАТ, аланинаминотрансфераза — АлАТ, ГГТ, ЩФ) в крови, поэтому необходима оценка уровня этих ферментов [16, 18, 21, 22].

Медицинскими показаниями к прерыванию беременности являются труднокурабельная эпилепсия, статусное течение эпилепсии и выраженные изменения личности (эпилептические психозы, проявление агрессии, эгоцентризм, злобность), представляющие угрозу для жизни матери и плода [19, 22], однако в современном акушерстве данные показания являются относительными, так как прерывание беременности можно осуществить только при согласии женщины. При этом врач должен сделать запись в амбулаторной карте о противопоказании к сохранению беременности и ознакомить пациентку с возможностью возникновения осложнений [14, 15, 18].

При наступлении беременности необходимо тщательное наблюдение за беременной. При компенсированном течении заболевания с ремиссией эпилептических приступов регулярность посещения невролога-эпилептолога составляет 1 раз в 2 мес, с консультацией невролога в сроки 33—35 нед для решения вопроса о родоразрешении [20, 21, 23]. Акушера-гинеколога беременные посещают в установленные сроки согласно принятым нормативам [24].

Диагностика эпилепсии у беременных не вызывает затруднений и не отличается от таковой у больных вне беременности, включает сбор анамнеза у больной и/или у лиц, наблюдавших судороги [25, 26].

Дифференциальную диагностику эпилепсии необходимо проводить с гипоксически-ишемическими состояниями, энцефалитом, синдромом отмены препаратов, метаболической энцефалопатией, структурными повреждени-

ями мозга, психическими заболеваниями, токсическим эффектом лекарственных средств, с истерическими (конверсионными) приступами, синкопальными состояниями, эклампсией [22, 23, 27].

Акушере-гинекологу важно уметь отличать ЭП от судорог при эклампсии. ЭП предшествует аура, после которой наблюдается кратковременное бессознательное состояние, отсутствуют изменения в анализе мочи, отмечается длительное сужение зрачков, возможно непроизвольное мочеиспускание, сухожильные рефлексы понижены [3, 4, 28], а при эклампсии — сухожильные рефлексы повышены, наблюдаются мелкие фибриллярные подергивания мышц лица с дальнейшим распространением на верхние конечности (при эпилепсии не бывают), тонические сокращения всей скелетной мускулатуры, потеря сознания, апноэ, цианоз, прикус языка, продолжительность судорог до 30 с, клонические судороги распространяются на нижние конечности, затем следуют глубокий вдох, восстановление дыхания, сознания и полная амнезия [22—24, 29].

Особое внимание следует обратить на лабораторные исследования — биохимический анализ крови: определение общего белка, белковых фракций, калия, натрия, билирубина, АлАТ, АсАТ, амилазы, креатинина, мочевины, кальция, магния. С учетом негативного влияния ПЭП на фолатный обмен рекомендуется определение уровня фолиевой кислоты, гомоцистеина, цианокобаламина в сыворотке крови за 3 мес до планируемой беременности и в I триместре беременности [30—32]. Новым методом является исследование фармакогенетических маркеров чувствительности к ПЭП, вальпроевой кислоте — определение полиморфизма генов изоферментов цитохрома P450 печени CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2A6, CYP2B6, CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1(1), CYP2E1(2), к карбамазепину — определение полиморфизма генов цитохромов CYP3A4, CYP3A5, гена транспортера MDR1 (C3435T); к ламотридину — полиморфизма гена глутатион-S-трансферазы (mGSTM1 и tGSTT1), гена глутатион-S-трансферазы n(1) и n(2), гена натриевого канала (*SCN1A*) и гена уридинфосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT1A4) [31—34]. Согласно приказу МЗ РФ №572н от 01.11.12 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» в сроке 11—14 нед гестации проводятся иммуноферментный анализ (ИФА) и ультразвуковое исследование (УЗИ) для обнаружения дефекта нервной трубки, а в 18—21 нед беременности выполняется УЗИ для исключения ВПР и ультразвуковых маркеров хромосомных мутаций у плода. Учитывая высокий риск развития фетоплацентарной недостаточности, необходимо выполнить доплерометрическое исследование кровотока плода [8, 9]. Проведение ЭЭГ и определение концентрации ПЭП в крови носят рекомендательный характер, так как не регламентируются данным приказом, если же наблюдаются приступы во время беременности, то выполняют эти исследования при каждом обращении пациентки к неврологу.

По данным Европейского регистра эпилепсии и беременности [35], ГТКП регистрируются у 15,2% беременных. Ухудшение контроля над ЭП в течение I и II триместров беременности отмечается в 15,8% наблюдений, риск ЭП во время родов составляет примерно 2,5%, при этом вероятность его наступления выше при наличии ГТКС в течение беременности [33, 36—39].

ПЭП согласно классификации категорий риска для плода (FDA) разделяются на три категории: С — риск не исключен, D — риск доказан и X — противопоказаны при беременности. Препараты, категории С — представители второго поколения ПЭП (ламотриджин, этосуксимид, леветирацетам, окскарбазепин, лакосамид, зонисамид, перампанел, тиагабин) [30, 34, 40, 41]. Они не дают выраженный тератогенный эффект, но могут вызывать различные дефекты развития плода, задержку внутриутробного развития, пороки развития сердечно-сосудистой системы (дефект межжелудочковой перегородки, клапанные аномалии), висцеральные аномалии (перампанел), задержку осификации (ламотриджин) и прочее. Препараты первого поколения (вальпроевая кислота, карбамазепин, фенобарбитал, клоназепам) могут вызывать более грубые врожденные дефекты и пороки в виде расщелин твердого неба, краниофациальные дефекты, скелетные аномалии, дефекты коагуляции, дефекты развития нервной трубки, spina bifida [38, 42–44].

Риск развития врожденных пороков и аномалий в 2–3 раза выше у детей, рожденных матерями, которые лечились от эпилепсии во время беременности [3, 39, 40]. Все ПЭП проникают через плаценту и имеют определенный тератогенный потенциал, но концентрация препарата в разные сроки беременности варьирует в результате связывания с белками плазмы и метаболизма. При этом наблюдается снижение концентрации препарата по мере увеличения срока беременности. К моменту родов она падает до минимального уровня и в течение последующих 8 нед возвращается к исходному уровню [34, 40, 45, 46].

Эпилепсия не является противопоказанием к родам через естественные родовые пути. Выполнение кесарева сечения возможно только при возникновении эпилептического статуса, учащении эпилептических приступов в предродовом периоде и при отрицательной динамике в состоянии плода. Однако в настоящее время данные противопоказания являются относительными, и прерывание беременности можно осуществлять только при согласии женщины. Досрочное родоразрешение проводится при серийных эпилептических приступах или при эпилептическом статусе [7–10, 39].

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.М. Зиганшин, В.А. Кулавский
Сбор и обработка материала — В.А. Кулавский
Статистическая обработка материала — А.Г. Вашкевич
Написание текста — А.М. Зиганшин
Редактирование — А.М. Зиганшин

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

При выборе обезболивания родов предпочтение отдается эпидуральной анестезии, но при нарушении циркуляции спинномозговой жидкости с вовлечением ликворциркуляторных пространств ее проведение противопоказано. Возможно применение общих (центральных) анестетиков с низким эпилептогенным потенциалом. Не рекомендуется использование диссоциативных анестетиков — кетамин и его аналогов, а также галогенсодержащих ингаляционных анестетиков (галотана, севофлурана, десфлурана и др.) в связи с имеющимся у них проконвульсантным эффектом и высоким риском срыва ремиссии эпилепсии в раннем послеродовом периоде [37, 38, 43, 44].

В раннем (7 дней) и позднем (3 мес) послеродовом периоде женщинам рекомендуется регулярно продолжать принимать ПЭП, так как существует риск декомпенсации эпилепсии. Стоит опасаться интоксикации ПЭП вследствие кровопотери в родах и возникающего после родов снижения общей массы тела роженицы. При появлении сонливости, нистагма и атаксии следует срочно проверить концентрацию ПЭП в крови и рекомендовать большой возвратиться к суточной дозе препарата, применявшейся до беременности [21, 22, 45].

Решение о грудном вскармливании принимается в индивидуальном порядке. Прием ПЭП не является абсолютным противопоказанием к грудному вскармливанию, но если женщина принимает препараты с седативным эффектом (фенобарбитал или бензодиазепин), то обязательно следует следить за состоянием ребенка для исключения чрезмерной седации. Кормление осуществляется в положении лежа, чтобы избежать возможного падения во время припадка [20, 21, 45, 46]. Организация режима сна и бодрствования, избежание сокращения продолжительности ночного сна становятся важными шагами для предотвращения ЭП [26, 46, 47].

Таким образом, эпилепсия может оказать негативное влияние на исход беременности, и беременность может ухудшать течение заболевания; фармакотерапия может влиять на здоровье новорожденного. Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать планировать беременность только после тщательного консультирования эпилептологом, взвешивания степени риска вынашивания беременности.

Participation of authors:

Concept and design of the study — А.М. Ziganshin, V.A. Kulavskiy
Data collection and processing — V.A. Kulavskiy
Statistical of the data text writing — А.Г. Vashkevich
Text writing — А.М. Ziganshin
Editing — А.М. Ziganshin

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5:1. Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2013;5:1. (In Russ.).
2. Цивцивадзе Е.Б., Петрухин В.А., Новикова С.В., Власов П.Н., Рязанцева Е.В., Климова И.В. Беременность при эпилепсии: тактика ведения и родоразрешения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66:5:69–79. Tsivitsivadze EB, Petrukhin VA, Novikova SV, Vlasov PN, Ryazantseva EV, Klimova IV. Pregnancy in epilepsy: management and de-

- livery. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolesnei*. 2017;66:5:69-79. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/JOWD66569-79
3. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;8:1:1-13.
https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022
 4. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. *Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины*. Saarbrü cen: Palmarium academic publishing, 2012;278.
Zhidkova I, Karlov V, Adamyan L. *Epilepsy and reproductive health of a woman*. Saarbrü cen: Palmarium academic publishing. 2012;278. (In Russ.).
 5. Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ*. 2007;335:769-773.
 6. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, Coyle H, Fryer A, Gorry J, Gregg J, Baker G, Nicolaides P, Pickering L, Tunncliffe L, Chadwick DW. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1575-1583.
https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029132
 7. Карлов В.А., Власов П.Н., Кушлинский Н.Е., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность. В кн.: *Эпилепсия у детей и взрослых, женщины и мужчин*. Под ред. Карлова В.А. М.: Медицина, 2010:543-562.
Karlov VA, Vlasov PN, Kushlinskiy NE, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy. V kn.: *Epilepsy in children and adults, women and men*. Pod. red. Karlova VA. Moscow: Meditsina, 2010:543-562. (In Russ.).
 8. Teramo K, Hiilesmaa V. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. In: Janz, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D. (eds.). *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982;53-59.
 9. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:209-219.
 10. *Наследственные болезни: Национальное руководство*. Под ред. Бочкова Н.П., Гинтера Е.К., Пузырева В.П. М. 2013;936.
Hereditary diseases: National guide. Eds. Bochkov NP, Ginter EK, Puzryev VP. Moscow. 2013;936. (In Russ.).
 11. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии при наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях. *Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей*. М. 2011;427-676.
Mukhin KYu, Petrukhin AS, Kholin AA. Epileptic encephalopathy in hereditary diseases and chromosomal abnormalities. *Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children*. Moscow. 2011;427-676. (In Russ.).
 12. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;81:1:1-13. Epub 2008 Jun 18.
https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022
 13. Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Lopes-Cendes I, Noebels JL, Serratos J, Zara F, Scheffer IE. Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010; 51:4:655-670. Epub 2010 Jan 19.
https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02429.x
 14. Карлов В.А. *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей*. М.: Медицина, 2010;718.
Karlov VA. *Epilepsy in children and adults, women and men: Guide for physicians*. Moscow. 2010;718. (In Russ.).
 15. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure*. 2008;17:151-159.
 16. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54:9:1621-1627.
https://doi.org/10.1111/epi.12302
 17. Artama M, Ahola J, Raitanen J, Uotila J, Gissler M, Isojärvi J, Auvinen A. Women treated for epilepsy during pregnancy: outcomes from a nationwide populationbased cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:7:812-820.
https://doi.org/10.1111/aogs.13109
 18. Жидкова И.А., Карлов В.А. Эпилепсия и беременность: аспекты взаимного влияния, оптимизация фармакотерапии. *Военно-медицинский журнал*. 2007;10:64-65.
Zhidkova IA, Karlov VA. Epilepsy and pregnancy: aspects of mutual influence, optimization of pharmacotherapy. *Voенно-Medit-sinskiy zhurnal*. 2007;10:64-65. (In Russ.).
 19. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*. 2003;61:6(Suppl 2):S35-S42.
 20. Цивцивадзе Е.Б., Рязанцева Е.В., Новикова С.В., Бочарова И.И., Упрямова Е.Ю., Федотова А.В. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с эпилепсией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18:1:69-76.
Tsivtsivadze EB, Ryazantseva EV, Novikova SV, Vocharova II, Uprymova EYu, Fedotova AV. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with epilepsy *Rossiiskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18:1:69-76. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/rosakush201818169-76
 21. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т., Муравьева А.В., Говорина Ю.В. Контроль над эпилептическими приступами во время беременности. *Проблемы женского здоровья*. 2014; 2:36-45.
Dmitrenko DV, Schneider NA, Egorova AT, Muraveva AV, Govorina YuV. Control over epileptic seizures during pregnancy. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2014;2:36-45. (In Russ.).
 22. Неврология. Под ред. Самуэля М. Москва: Практика, 1997; 640.
Neurology. Ed. Samuels M. Moscow: Practice, 1997;640. (In Russ.).
 23. Интенсивная терапия: современные аспекты. Под ред. Дэррил Сью, Джейнан Винч. Пер. с англ. Под общ. ред. Колотилова Л.И. 2-е изд. М: МЕДпресс-информ, 2010;336.
Intensive therapy: modern aspects. Ed. Derril Sue, Jayanin Winch. Trans. from the English. Ed. Kolotilova LI. 2 nd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2010;336. (In Russ.).
 24. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:3:191-198.
 25. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL, et al. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011;118:995-999.
 26. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from populationlinked datasets: 2000–2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:476:e1-e5.
 27. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:12.
 28. Колесниченко С.И., Латыпов Р.М., Серикбаева С.К., Абдрахманова М.Г. Тактика ведения беременных с эпилепсией. *Медицина и экология*. 2017;3:84.
Kolesnichenko SI, Latypov RM, Serikbaeva SK, Abdrakhmanova MG. Tactics of management of pregnant women with epilepsy. *Medicine and ecology*. 2017;3:84. (In Russ.).
 29. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure*. 2008;17:151-159.

30. Herndandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Comparative Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy. *Neurology*. 2012;21:1692-1699. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182574f39>
31. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J. Seizures control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia*. 2008;49:1:172-175.
32. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E. EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. *Epilepsia*. 2004;45:1463-1464.
33. Архипов В.В., Хайруллина Ф.Л., Радутный В.Н. Течение беременности и родов у женщин с эпилепсией. *Медицинский альманах*. 2008;5:72-74.
Arkhipov VV, Khairullina FL, Radutny VN. The course of pregnancy and childbirth in women with epilepsy. *Meditsinskii al'manakh*. 2008;5:72-74. (In Russ.).
34. Берсенева В.В., Жидкова И.А., Адамян Л.В., Казначеева Т.В., Кунькина Ю.Б. Инновационный подход к вопросам контрацепции у женщин с эпилепсией. *Эпилептология в системе нейронаук: Сборник материалов*. Санкт-Петербург. 2015;48-50.
Berseneeva VV, Zhidkova IA, Adamyan LV, Kaznacheeva TV, Kun'kina YuB. Innovative approach to contraception in women with epilepsy. *Epileptology in the system of neurosciences: a collection of materials*. St.Petersburg. 2015;48-50. (In Russ.).
35. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology*. 2006;66:353-360.
36. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG*. 2011;118:8:956-965. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03004.x>
37. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, Mignini L, Khan K, Zamora J, Thangaratnam S. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2016;133:5:380-383.
38. Yerby M. Pregnancy and the mother with epilepsy. *North Pacific Epilepsy Research*. 2006. www.seizures.net.
39. Pilo C, Wide K, Winbladh B. Pregnancy, delivery, and neonatal complications after treatment with antiepileptic drugs. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:6:643-646.
40. Жидкова И.А., Карлов В.А., Кунькина Ю.Б., Златорунская М.А., Брагинская С.Г., Казначеева Т.В., Кожокару А.Б. Репродуктивный потенциал женщин, страдающих эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109:11:31-36.
Zhidkova IA, Karlov VA, Kun'kina YuB, Zlatorunskaja MA, Braginskaia SG, Kaznacheeva TV, Kozhokaru AB. Reproductive potential of women suffering from epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i psikhiatrii imeni. S.S. Korsakova*. 2009;109:11:31-36. (In Russ.).
41. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. *Руководство для врачей*. М.: Бином, 2008;192.
Voronkova KV, Petrukhin AS, Pylaeva OA, Kholin AA. *Rational antiepileptic pharmacotherapy. Manual for doctors*. Moscow: Binom. 2008;192. (In Russ.).
42. Повереннова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А. Оптимизация тактики ведения женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией. *Медицинский альманах*. 2011;14:1:180-183.
Poverennova IE, Yakunina AV, Kalinin VA. Optimization of tactics of management of women childbearing age suffering from epilepsy. *Meditsinskii al'manakh*. 2011;14:1:180-183. (In Russ.).
43. Veliskova J. Estrogens and epilepsy: why are we so excited? *Neuroscientist*. 2007;13:77-88.
44. Harden CL. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risk for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:205-213. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)00011-1](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)00011-1)
45. Доброхотова Ю.Э., Гехт А.Б., Локшина О.Б., Шин С.М., Ухтунова Ю.М. Особенности течения беременности у женщин, страдающих эпилепсией (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2005;4:51-56.
Dobrokotova YuE, Gekht AB, Lokshina OB, Shin SM, Ukhtunova YuM. Peculiarities of pregnancy course in women suffering from epilepsy (review of literature). *Problemy reproduktivnoi. 2005;4:51-56. (In Russ.).*
46. Якунина АВ. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода при юношеской миоклонической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;1:13-17.
Yakunina AV. Features of the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;1:13-17. (In Russ.).

Поступила 08.10.18

Received 08.10.18

Принята к печати 03.12.18

Accepted 03.12.18