

# Беременность и эпилепсия: фокус на изменение частоты приступов и акушерские осложнения. Прогресс в исследованиях и отставание в практике

Иванова Н.Е., Одинцова Г.В., Олейник А.А., Щетинина А.М.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием, негативно влияющим на все сферы жизни, с необходимостью длительного приема антиэпилептических препаратов (АЭП), с высокой частотой побочных эффектов.

**Цель работы** — определить основные направления исследований, посвященных проблеме беременности при эпилепсии, с анализом результатов исследований.

**Материал и методы.** Проведен аналитический обзор публикаций по вопросам беременности при эпилепсии за последние 10 лет, их перспективности и прогностической значимости для решения научно-практических задач.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено, что риск учащения приступов в 15 раз ниже, если приступы удалось взять под контроль за 9–12 мес до наступления беременности. Некомплаентность терапии АЭП во время беременности является причиной рецидивов, учащения приступов, эпилептического статуса. Изменение концентраций АЭП в крови во время беременности требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга и коррекции суточных дозировок АЭП. Показанием к кесареву сечению при эпилепсии служит высокий перинатальный и материнский риск. Грудное вскармливание при эпилепсии у матери показано при персонализированном подходе. Исследование предикторов изменения частоты приступов, совершенствование прегравидарной подготовки являются перспективными направлениями оптимизации исходов беременности при эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия; женщины; беременность; приступы; эпилептический статус; кесарево сечение; антиэпилептические препараты.

**Контакты:** Наталия Евгеньевна Иванова; [ivamel@yandex.ru](mailto:ivamel@yandex.ru)

**Для ссылки:** Иванова Н.Е., Одинцова Г.В., Олейник А.А., Щетинина А.М. Беременность и эпилепсия: фокус на изменение частоты приступов и акушерские осложнения. Прогресс в исследованиях и отставание в практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-77-82

*Pregnancy and epilepsy: focus on seizure frequency changes and obstetric complications.  
Progress in studies and lag in practice*

*Ivanova N.E., Odintsova G.V., Oleinik A.A., Shchetinina A.M.*

*Prof. A.L. Polenov Russian Neurosurgical Research Institute, Branch, V.A. Almazov  
National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg  
12, Mayakovsky St., Saint Petersburg 191014, Russia*

Epilepsy is a common neurological disease that negatively affects all areas of life, with a need to take antiepileptic drugs (AEDs) for a long time and with a high incidence of side effects.

**Objective:** to determine the main directions of studies dealing with the problem of pregnancy in epilepsy, by analyzing their results.

**Material and methods.** Over past 10-year publications on pregnancy in epilepsy, their prospects for and prognostic significance for solving scientific and practical problems underwent an analytical review.

**Results and discussion.** It was found that the risk for higher frequency of seizures was 15 times lower if the latter were controlled within 9–12 months before pregnancy. AED therapy noncompliance during pregnancy is the cause of relapses, increased seizure frequency, and status epilepticus. Changes in the blood concentrations of AED during pregnancy require therapeutic drug monitoring and correction of daily dosages of these drugs. The indication for caesarean section in epilepsy is a high perinatal and maternal risk. Breastfeeding in maternal epilepsy is indicated applying a personalized approach. Studying the predictors of changes in the frequency of seizures and improving pregravid preparation are promising areas for optimizing pregnancy outcomes in epilepsy.

**Keywords:** epilepsy; women; pregnancy; seizures; status epilepticus; cesarean section; antiepileptic drugs.

**Contact:** Natalia Evgenyevna Ivanova; [ivamel@yandex.ru](mailto:ivamel@yandex.ru)

**For reference:** Ivanova NE, Odintsova GV, Oleinik AA, Shchetinina AM. Pregnancy and epilepsy: focus on seizure frequency changes obstetric complications. Progress in studies and lag in practice. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-77-82

Проблема эпилепсии приобрела мировое значение в свете выпущенного в 2019 г. доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Эпилепсия. Важнейшая задача общественного здравоохранения» [1]. Эпилепсия остается распространенным неврологическим заболеванием с необходимостью длительного приема одного или нескольких антиэпилептических препаратов (АЭП) и с высокими показателями побочных эффектов [2]. Важными причинами социальной дезадаптации женщин с эпилепсией являются семейные отношения и проблема материнства [3]. Исторически сложившаяся ситуация с социальной депривацией эпилепсии обусловила отставание научных исследований от реальных потребностей в области репродукции. Эпилепсия у женщин сопряжена с высокой частотой репродуктивных потерь, низким показателем фертильности, риском мальформаций плода и нейроповеденческой тератогенностью [4]. Изучение влияния новых АЭП на плод в клинических исследованиях запрещено во всем мире по этическим соображениям, но проведение метаанализов часто затрудняется методическими расхождениями при сборе материала.

Американская академия неврологии (The American Academy of Neurology, AAN) в 2009 г. опубликовала специальные рекомендации по ведению женщин с эпилепсией с фокусом на беременность [5, 6]. Однако за прошедшие годы произошли значительные сдвиги в эпилептологии и фармакотерапии эпилепсии, внедрены новые АЭП. В 2019 г. опубликованы данные Европейского регистра беременности при эпилепсии (EURAP) по рискам для плода, связанным с эпилепсией матери [7].

Ряд важных вопросов, касающихся эпилепсии и беременности, не проанализирован в рандомизированных клинических испытаниях. Недостаточность доказательной базы неизбежно приводит к необходимости регулярных систематических обзоров исследований по проблеме беременности у женщин с эпилепсией.

**Цель исследования** — определить основные направления изучения проблемы беременности у женщин с эпилепсией с анализом результатов исследований, их прогностической значимости на основе систематического аналитического обзора публикаций, посвященных теме эпилепсии и беременности, за 2009–2020 гг., с акцентом на российские исследования.

**Материал и методы.** Описание аналитического процесса. Дизайн исследования — ретроспективное наблюдательное. В научную группу вошли научные сотрудники, врачи-неврологи. Работа поддержана грантом РФФИ «Экспансия» № 19-113-50452.

**Обзор литературы и подбор статей.** Предметом исследования являлись научные работы, посвященные беременности при эпилепсии. Проведен поиск литературы в международных и отечественных базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Web of Science) за 2009–2020 гг. В качестве ключевых слов использованы: эпилепсия, беременность, приступы, антиэпилептические препараты, тератогенез, грудное вскармливание. В первичный анализ включено 200 публикаций; тезисы и экспериментальные работы на животных исключены из дальнейшего анализа. В окончательный анализ включено 50 статей, посвященных проблеме беременности у женщин с эпилепсией, отобранных по принципу оригинальности и широты области исследования, относящихся к двум основным темам: I — течение эпилепсии у бе-

ременных, в первую очередь изменение частоты эпилептических приступов (ЭП) при беременности; II — осложнения беременности при эпилепсии. Определены изменения в клинических рекомендациях.

**Результаты.** Доклад «Эпилепсия. Важнейшая задача общественного здравоохранения» (2019) представляет собой первый глобальный доклад по эпилепсии, подготовленный ВОЗ и ключевыми партнерами, с фактическими данными о бремени эпилепсии [1]. Необходимо отметить возросшее число публикаций по теме беременности у женщин с эпилепсией по сравнению с данными 2009 г.

## I. Течение эпилепсии при беременности

**1. Изменение частоты ЭП.** Одним из важнейших вопросов является влияние беременности на течение эпилепсии. Соответствующие регистры вносят существенный вклад в исследование динамики эпилепсии при беременности. С 2017 г. в Российской Федерации начал работу Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ) [8]. Частота контроля ЭП во время беременности различается по данным разных авторов. Так, из 1297 беременностей в работе S.V. Thomas и соавт. [9] в 47,8% случаев отмечался полный контроль ЭП во время беременности; в исследовании Ш.И. Магалова и соавт. [10], включившем 96 пациенток, отсутствие ЭП наблюдалось у 32% беременных, ЭП отмечались у 72%, у 16% — частота ЭП не менялась. Данные EURAP [11] показывают динамику контроля ЭП на протяжении всей беременности: от 58,3% в 2006 г. до 66,6% в 2013 г., при этом частота ЭП ухудшалась в 15,8%, не изменялась — в 70,5% случаев. Таким образом, контроль ЭП при беременности варьирует в диапазоне от 32 до 66,6%.

По данным AAN (2009), не выявлено достаточно доказательств, чтобы подтвердить или опровергнуть повышенный риск развития при беременности эпилептического статуса (ЭС) [6]. ЭС при беременности часто обусловлен субъективными факторами [12]. В 4,2% из 24 наблюдений ЭС развивался при самостоятельной отмене АЭП [13]. Причиной ЭС может быть острая патология нервной системы [14]. При частоте ЭС 3,9% в 1 из 6 случаев ЭС отмечался при беременности [15]. У значительного числа женщин наблюдалось увеличение частоты ЭП; распространенность ЭС составила 8,5% [16].

**2. Рецидив ЭП и дебют эпилепсии во время беременности.** При беременности чаще происходит рецидив эпилепсии, реже встречается ее дебют. Рецидив эпилепсии отмечался в 25% случаев [12], а ее дебют во время беременности варьирует, по данным литературы, в широких пределах: от 2,1% [17] до 11,4% случаев (в когорте из 1041 женщины) [18].

**3. Влияние формы эпилепсии на изменение частоты ЭП при беременности.** У беременных с эпилепсией достаточно высок удельный вес идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [19]. Не имели учащения ЭП во время беременности 73,2% пациенток с ИГЭ, ухудшение отмечалось у 27% [20]. По данным Д.В. Дмитренко и соавт. [12], женщины с ИГЭ в 77,7% случаев не имели ЭП во время беременности. Женщины с ИГЭ чаще не испытывали ЭП (73,6%), чем женщины с фокальной эпилепсией (ФЭ; 59,5%;  $p < 0,0001$ ) [11]. У беременных с ФЭ отсутствие ЭП наблюдалось в 26,3% случаев, учащение — в 33,3%, не изменились — в 14,1% (у беременных с ИГЭ — 43; 14,2 и 21,4% соответст-

венно) [10]. Ухудшение контроля ЭП во время беременности наблюдается чаще у женщин с ФЭ, чем с ИГЭ [21].

4. *АЭП и изменение частоты ЭП при беременности.* У женщин с эпилепсией риски неконтролируемых ЭП во время беременности должны быть сбалансированы с потенциальными тератогенными эффектами АЭП. В 2009 г. при исследовании частоты ЭП при лечении ламотриджином в виде монотерапии увеличение ЭП отмечено в 19% случаев [22]. Данные австралийского регистра беременности подтверждают хорошую эффективность левитирацетама при контроле ЭП при беременности [23]. Беременность может влиять на фармакокинетику АЭП на любом уровне в зависимости от типа препарата [24] из-за изменений в клиренсе и объеме распределения [25]. Во время беременности наблюдалось снижение концентраций ламотриджина, левитирацетама, активного метаболита окскарбазепина, топирамата и зонисамида. Ранний терапевтический мониторинг лекарств и коррекция дозы могут помочь избежать учащения ЭП [26, 27]. Среди пациентов ( $n=51$ ), которые перешли с ВК на другие препараты, в 70,6% случаев отмечалось клиническое ухудшение [28]. Нежелательные побочные реакции при применении вальпроатов чаще регистрировались у гетерозиготных носителей однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C9\*3* (27,3%) [29]. Наиболее распространенные схемы монотерапии АЭП: ламотриджин (42,1%), левитирацетам (37,5%), карбамазепин (5,4%), зонисамид (5,0%), окскарбазепин (4,6%) и топирамат (3,1%) [30]. Беременности на фоне политерапии реже протекают без ЭП, чем при монотерапии (как при ФЭ, так и при ИГЭ). Безопасность стимуляции блуждающего нерва при беременности недостаточно исследована [31]. Важно стремиться к наименьшей эффективной дозе АЭП при зачатии и на ранних сроках, следует уделять больше внимания корректировке дозы в ходе беременности [11].

5. *Предикторы учащения ЭП при беременности.* По данным ААН (2009), в случаях если женщины не имели ЭП за 9 мес — 1 год до зачатия, частота контроля ЭП при беременности составляет до 84–92% [6]. Наиболее значим для учащения ЭП при ИГЭ такой показатель, как частота ЭП >1 раза в год; интериктальные эпилептиформные разряды положительно коррелируют с учащением ЭП во время беременности ( $r=0,76$ ;  $p=0,00001$ ) [20]. Если ЭП происходили в течение 1 мес до зачатия, то в 91,9% случаев они продолжают во время беременности (при отсутствии в течение этого месяца — только в 42,9%). Женщины, у которых были ЭП за 1 мес до зачатия, имеют в 15 раз более высокий риск ЭП при беременности ( $p=0,001$ ) [9]. В 18,7% случаев во время беременности проводилось изменение дозы АЭП (самостоятельно или акушером-гинекологом), что вызывает учащение ЭП [12]. Несоблюдение режима, депривация сна и нарушение приверженности терапии приводят к ухудшению течения эпилепсии во время беременности [18]. Опубликована прогностическая модель определения риска ЭП при беременности и до 6 нед после родов на основе данных проспективного когортного исследования EMPiRE [32]. Более чем у 90% женщин, страдающих эпилепсией, можно ожидать благоприятный исход беременности и родов [33].

#### Выводы:

1. Риск учащения ЭП в 15 раз ниже при контроле ЭП за 9–12 мес до наступления беременности.
2. Контроль ЭП при беременности чаще отмечается при ИГЭ, чем при ФЭ.

3. Некомплаентность медикаментозного лечения эпилепсии во время беременности является нередкой причиной рецидивов, учащения ЭП, ЭС во время беременности.
4. Изменение концентраций АЭП в крови во время беременности требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга и коррекции суточных дозировок АЭП.

## II. Беременность при эпилепсии

1. *Осложнения беременности.* При эпилепсии остаются непланируемыми 55% беременностей (у здоровых женщин — 48%) [34]. Однако могут отмечаться прямое повреждающее влияние на плод, гипоксия плода при развитии генерализованных эпилептических припадков, внутриутробная гибель плода при ЭС [35]. Наиболее часто встречающиеся осложнения беременности и родов у женщин с эпилепсией — это анемия, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия и преждевременные роды [36]. Самыми частыми причинами госпитализации были фетоплацентарная недостаточность (13,2%), угроза прерывания беременности (27,9%), отеки (29,5%), умеренная преэклампсия (1,6%) [37]. Эпилепсия — значительный фактор риска преждевременных родов, кесарева сечения, гипоксии плода и оценки по шкале Апгар  $\leq 7$  через 5 мин [38]. За последние годы среди женщин с эпилепсией выявлены увеличение процента индуцированных родов ( $p<0,005$ ), использования эпидуральной анальгезии ( $p<0,005$ ) и уменьшение легкой преэклампсии ( $p=0,006$ ), возрастание риска тяжелой преэклампсии, увеличение применения фолиевой кислоты, снижение распространенности курения во время беременности ( $p<0,005$ ) [39].

2. *Роды. Кесарево сечение.* Частота абдоминального родоразрешения у беременных с эпилепсией составила 21% от всей экстрагенитальной патологии [40]. В 4,3% случаев роды были преждевременными, в 73,33% зарегистрированы нормальные вагинальные роды [41]. У 5,7% женщин с эпилепсией на фоне политерапии родились недоношенные дети, доношенные дети рождены в 94,3% случаев [42]. Показанием к кесареву сечению при эпилепсии служит высокий перинатальный и материнский риск [43].

3. *Тератогенез и здоровье потомства.* Распространенность мальформаций при монотерапии снизилась с 6,0% в 2000–2005 гг. до 4,4% в 2010–2013 гг. [24]. Механизмы тератогенности вальпроатов: окислительный стресс, антагонизм с фолатами, нарушения экспрессии белков-транспортёров с увеличением в результате содержания и накоплением АЭП в тканях плода [44]. Мнение о необходимости применения фолиевой кислоты в I триместре беременности пациентками с эпилепсией единое [45]. Частота рождения новорожденных с задержкой внутриутробного развития плода I–II степени составила 20%, с оценкой по шкале Апгар 8 на 1-й минуте родились 85% новорожденных [46]. У детей, рожденных от матерей с эпилепсией, чаще встречались малые аномалии развития и гипотрофия легкой степени [47]. В резидуальном периоде у 71,1% детей отмечены значимые расстройства двигательного и когнитивного характера, у 13,3% сформировалась эпилепсия [33]. Ламотриджин, фенobarбитал, прегабалин, примидон, тиагабин, эсикарбазепин, бриварцетам, перампанел, зонисамид, лакосамид или спорадическое использование бензодиазепинов в низких дозах считаются

вполне безопасными для грудного вскармливания [48]. Решение о грудном вскармливании должно учитывать вид АЭП, его дозу, уровень в сыворотке, показатели передачи и элиминации у младенца, состояние новорожденного младенца. Применение вальпроатов при беременности противопоказано в связи с их высоким тератогенным риском.

#### Выводы:

1. Планирование беременности и прегравидарная подготовка являются перспективными методами снижения осложнений беременности при эпилепсии.
2. Применение наименьшей эффективной дозы АЭП при зачатии и на ранних сроках беременности, корректировка дозировок во время беременности снижают риск тератогенеза и оптимизируют исходы.
3. Показание к кесареву сечению при эпилепсии – высокий перинатальный и материнский риск.
4. Грудное вскармливание при эпилепсии матери показано при персонализированном подходе.

**Обсуждение.** Проведенный обзор исследований по вопросам беременности и эпилепсии с фокусом на изменение частоты ЭП и акушерские осложнения подтвердил актуальность и разносторонность проблемы. Активно развивается исследование новых возможностей фармакотерапии эпилепсии новейшими АЭП [49], их влияния на частоту ЭП [30]. Появление в России собственного регистра беременности и эпилепсии способствует изменению спектра АЭП, значимых при беременности [8]. Перспективным остается

изучение предикторов изменения частоты ЭП при беременности [9, 32]. В последнее время исследования в области беременности при эпилепсии активно ассимилируют методы широкого круга естественных и гуманитарных наук (нейрофизиологии, нейробиологии, молекулярной, поведенческой генетики и др.) [29, 44]. Осложнения беременности у женщин с эпилепсией активно изучаются акушерами-гинекологами [35, 37]. При бесплодии применяются вспомогательные репродуктивные технологии [50]. Российская противоэпилептическая лига информировала медицинское сообщество о последствиях применения вальпроатов при беременности и о необходимых мерах их профилактики [51]. Изучение влияния эпилепсии и АЭП на развитие потомства приобрело комплексный характер [38, 41, 42]. В фокусе научного внимания влияние эпилепсии и АЭП на физическое развитие плода и новорожденного [7, 46], вопросы грудного вскармливания [34, 48], вопросы нейроповеденческой тератогенности АЭП [7, 44]. Беременность при эпилепсии является комплексной социально-медицинской, фармакотерапевтической проблемой и должна исследоваться с этих позиций [51, 52]. Фармакогенетические исследования активно используются в практической деятельности [29].

**Заключение.** Комплексное исследование фундаментальных механизмов, лежащих в основе репродуктивного здоровья человека и общества, а также их нарушений, является важнейшей междисциплинарной научной задачей, имеющей особое социальное значение.

Систематические обзоры могут помочь практическим врачам решать конкретные практические вопросы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эпилепсия. Важнейшая задача общественного здравоохранения. Резюме. (WHO/MSD/MER/19.2). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019. [*Epilepsija. Vazhneyshaya zadacha obshhestvennogo zdoravoohraneniya. Rezyume* [Epilepsy. The most important public health challenge. Summary]. World Health Organization WHO, International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Geneva; 2019].
2. Ковалева ИЮ. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(1):51-61. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061 [Kovaleva IYu. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017;9(1):51-61. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061 (In Russ.)].
3. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮВ, Муравьева АВ. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):15-20. [Dmitrenko DV, Shnyder NA, Govorina YuV, Muravieva AV. Social adaptation and quality of life in reproductive-aged women with epilepsy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neiropsikhiatriy, Psikhosomatiks*. 2015;7(3):15-20. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-15-20 (In Russ.)].
4. Власов ПН. Беременность при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2009;1(1):8-13. [Vlasov PN. Pregnancy in epilepsy: an evidence-based medicine approach. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2009;1(1):8-13 (In Russ.)].
5. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1237-46. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02129.x
6. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. *Epilepsia*. 2009 May 1;50(5):1229-36. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02128.x
7. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019 Dec 1;21(6):497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105
8. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Горюшкин АН и др. Российский регистр беременности и эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):21-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 [Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, et al. Russian register of pregnancy and epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(1S):21-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 (In Russ.)].
9. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2012 May;53(5):e85-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03439.x. Epub 2012 Mar 16.
10. Магалов ШИ, Багирова ХФ, Меликова ШЯ, Алиева КК. Течение парциальных и идиопатических эпилепсий у беременных. *Национальный журнал неврологии (Баку)*. 2017;1(S1):74-9. [Magalov ShI, Bagirova HF, Melikova ShY, Aliyeva KK. The course of partial and idiopathic epilepsies in pregnant women. *Natl J Neurol*. 2017;1(S1):74-9 (In Russ.)].
11. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):1621-7. doi: 10.1111/epi.12302. Epub 2013 Jul 12.

12. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ и др. Контроль над эпилептическими приступами во время беременности. *Проблемы женского здоровья*. 2014;(9):36-45. [Dmitrenko DV, Shnayder NA, Egorova AT. Seizures control during pregnancy. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2014;(9):36-45 (In Russ.)].
13. Гейбатова ЛГ, Умаханова ЗР, Мурачуева ФА. Особенности наблюдения и коррекция терапии антиэпилептическими препаратами в различные сроки незапланированной беременности у женщин с эпилепсией. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2013;(1):50-5. [Geibatova LG, Umakhanova ZR, Murachueva FA. Features of observation and correction of aed therapy at various times of unplanned pregnancy in women with epilepsy. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii*. 2013;(1):50-5 (In Russ.)].
14. Ylikotila P, Ketola RA, Timonen S, et al. Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2015 Nov;57:204-6. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.07.068. Epub 2015 Jul 14.
15. Иванова НЕ, Кравцова СВ, Иванов АЮ, Одинцова ГВ. Эпидемиологические аспекты эпилептического статуса при женской эпилепсии. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4):199-202. [Ivanova NE, Kravtsova SV, Ivanov AYU, Odintsova GV. Epileptic status epidemiological aspects in women with epilepsy. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(4):199-202 (In Russ.)].
16. Kusznir Vitturi B, Barreto Cabral F, Mella Cukiart C. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure*. 2019 Jul;69:251-7. doi: 10.1016/j.seizure.2019.05.009. Epub 2019 May 13.
17. Li W, Hao N, Xiao Y, Zhou D. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of new onset epilepsy during pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 1;98(27):e16156. doi: 10.1097/MD.00000000000016156
18. Меликова ШЯ. Особенности течения фокальной эпилепсии у беременных. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):729-32. [Melikova ShYa. The peculiarities of focal epilepsy in pregnant women. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017;98(5):729-32 (In Russ.)].
19. Якунина АВ. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода при юношеской миоклонической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(1S):13-7. [Yakunina AV. Features of the gestation course, delivery, and postpartum period in women with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1S):13-7 (In Russ.)].
20. Гребенюк ОВ, Светлик МВ, Алифирова ВМ и др. Клинико-электроэнцефалографические предикторы учащения генерализованных судорожных приступов в стационарном и постгравидарном периодах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(5):24-30. doi: 10.20538/1682-0363-2013-5-24-30 [Grebennyuk OV, Svetlik MV, Alifiriva VM, et al. Clinical and EEG predictors of increased frequency of generalized seizures in gestational and postgravidarum period. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013;12(5):24-30. doi: 10.20538/1682-0363-2013-5-24-30 (In Russ.)].
21. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurol Belg*. 2018 Sep;118(3):459-64. doi: 10.1007/s13760-018-0974-0. Epub 2018 Jul 6.
22. Sabers A, Petrenaite V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2163-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02166.x. Epub 2009 Jun 1.
23. Vajda FJE, O'Brien T, Lander C, et al. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia*. 2014 Aug;55(8):1229-34. doi: 10.1111/epi.12711. Epub 2014 Jul 3.
24. Tomson T, Landmark J, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):405-14. doi: 10.1111/epi.12109. Epub 2013 Jan 29.
25. Thangaratnam S, Marlin N, Newton S, et al. AntiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPiRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2018 May;22(23):1-152. doi: 10.3310/hta22230
26. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, ter Horst PGJ, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Apr;59(4):427-45. doi: 10.1007/s40262-019-00845-2
27. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 2015 Oct;15(10):1171-87. doi: 10.1586/14737175.2015.1083422. Epub 2015 Sep 1.
28. Cerulli Irelli E, Morano A, Cocchi E, et al. Doing without valproate in women of child-bearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Implications on seizure outcome. *Epilepsia*. 2020 Jan;61(1):107-14. doi: 10.1111/epi.16407. Epub 2019 Dec 11.
29. Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиций фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):11-20. [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):11-20 (In Russ.)].
30. Meador KJ, Pennell PB, May RC, et al. Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Jul;84:10-14. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.04.009. Epub 2018 May 3.
31. Sabers A, Battino D, Bonizzoni E, et al. Maternal and fetal outcomes associated with vagus nerve stimulation during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2017 Nov;137:159-62. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.05.013.
32. Allotey J, Fernandez-Felix BM, Zamora J, et al. Predicting seizures in pregnant women with epilepsy: Development and external validation of a prognostic model. *PLoS Med*. 2019 May 13;16(5):e1002802. doi: 10.1371/journal.pmed.1002802. eCollection 2019 May.
33. Прусакова ОИ. Тактика ведения беременности у женщин, страдающих эпилепсией. *Охрана материнства и детства*. 2016;(1):31-7. [Prusakova OI. Management of pregnancy in women with epilepsy. *Ohrana materinstva i detstva*. 2016;(1):31-7 (In Russ.)].
34. Johnson EL, Burke AE, Wang A, Pennell PB. Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breastfeeding in women with epilepsy. *Neurology*. 2018 Sep 11;91(11):e1031-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000006173. Epub 2018 Aug 10.
35. Цивцивадзе ЕБ, Власов ПН, Петрухин ВА. Репродуктивные и акушерские проблемы у женщин с эпилепсией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(3):29-37. [Tsivtsivadze EB, Vlasov PN, Petrukhin VA. Reproductive and obstetric problems in women with epilepsy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* = *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(3):29-37 (In Russ.)].
36. Гафурова МР. Оценка эффективности системы прегравидарной подготовки в оптимизации перинатальных исходов у женщин с эпилепсией. *Уральский медицинский журнал*. 2014;(7):47-51. [Gafurova MR. Evaluation of the effectiveness of the training pregravidal optimize perinatal outcomes in women with epilepsy. *Ural'skiy medicinskij zhurnal*. 2014;(7):47-51 (In Russ.)].
37. Петрухин ВА, Рязанцева ЕВ, Цивцивадзе ЕБ и др. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией. *Доктор.Ру*. 2017;8(137):22-7. [Petrukhin VA, Ryazantseva EV, Tsivtsivadze EB, et al. Management of Pregnancy and Childbirth in Women with Epilepsy. *Doctor.Ru*. 2017;8(137):22-7 (In Russ.)].
38. Melikova S, Bagirova H, Magalov S. The impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes. *Childs Nerv Syst*. 2020 Apr;36(4):775-82. doi: 10.1007/s00381-019-04435-2. Epub 2019 Nov 30.
39. Danielsson KC, Gilhus NE, Borthen I, et al. Maternal complications in pregnancy and childbirth for women with epilepsy: Time trends in a nationwide cohort. *PLoS One*. 2019 Nov 25;14(11):e0225334. doi: 10.1371/journal.pone.0225334. eCollection 2019.

40. Хасанов АА, Галимова ИР, Яковлев НВ и др. Редкое осложнение беременности при эпилепсии. *Практическая медицина*. 2012;64(8-1):119-20. [Hasanov AA, Galimova IR, Yakovlev NV. A rare complication of pregnancy at epilepsy. *Prakticheskaja medicina*. 2012;64(8-1):119-20 (In Russ.)].
41. Galappaththy P, Liyanage CK, Lucas MN, et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: A comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jun 14;18(1):Article number 230. doi: 10.1186/s12884-018-1857-3
42. Мамбеткаримова МС, Мирзаджанова ММ. Влияние противоэпилептических препаратов на частоту врожденных пороков развития у детей, рожденных от женщин с эпилепсией. В кн.: Сборник статей победителей Международной научно-практической конференции. Пенза: Наука и просвещение; 2017. С. 231-4. [Mambetkarimova MS, Mirzadzhanova MM. The effect of antiepileptic drugs on the incidence of congenital malformations in children born to women with epilepsy. In: *Sbornik statey pobediteley Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Collection of articles of the winners of the International Scientific and Practical Conference]. Penza: Nauka i prosveshcheniye; 2017. P. 231-4 (In Russ.)].
43. Берберян СВ, Ефремов КВ. Беременность при эпилепсии: каков может быть прогноз? *Синергия наук*. 2018;(20):712-7. [Berberjan SV, Efremov KV. Pregnancy with epilepsy: what is the prognosis? *Sinergiya nauk*. 2018;(20):712-7 (In Russ.)].
44. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Строцкая ИГ и др. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96 [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Strotskaya IG, et al. Mechanisms of valproate-induced teratogenesis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96 (In Russ.)].
45. Цивцивадзе ЕБ, Рязанцева ЕВ, Новикова СВ и др. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с эпилепсией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(1):69-76. doi: 10.17116/rosakush201818169-76 [Tsivtsivadze EB, Ryazantseva EV, Novikova SV, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with epilepsy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* = *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(1):69-76. doi: 10.17116/rosakush201818169-76 (In Russ.)].
46. Рязанцева ЕВ, Цивцивадзе ЕБ, Новикова СВ, Власов ПН. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2018;(1):22-5. [Ryazantseva EV, Tsivtsivadze EB, Novikova SV, Vlasov PN. Management of pregnancy and delivery women with epilepsy. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga* = *Obstetrics and Gynaecology of Saint-Petersburg*. 2018;(1):22-5 (In Russ.)].
47. Головкина НВ, Егорова АТ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ. Сравнительная клиническая и антропометрическая характеристика новорожденных, рожденных от матерей с эпилепсией. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(3-3):363-7. [Golovkina NV, Egorova AT, Shnayder NA, Govorina YuB. Comparative clinical and anthropometric characteristics of newborns were born from mothers with epilepsy. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* = *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(3-3):363-7 (In Russ.)].
48. Cabo-Lopez I, Canneti B, Puy-Nunez A. Epilepsy and breastfeeding: from myth to reality. *Rev Neurol*. 2019 Jul 16;69(2):68-76. doi: 10.33588/rn.6902.2019037
49. Жидкова ИА, Карлов ВА, Власов ПН. Новые возможности фармакотерапии эпилепсии: место эсикарбазепина ацетата в лечении фокальных эпилепсий. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2018;118:140-5. [Zhydkova IA, Karlov VA, Vlasov PN. New possibilities of pharmacotherapy of epilepsy: Eslicarbazepine acetate in treatment of focal epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118:140-5 (In Russ.)].
50. Горелова ИВ, Чугунова АА, Одинцова ГВ. Эпилепсия и вспомогательные репродуктивные технологии: клинический случай и обзор литературы. *Проблемы репродукции*. 2019;25(3):57-62. doi: 10.17116/repro20192503157 [Gorelova IV, Chugunova AA, Odintsova GV. Epilepsy and assisted reproductive technologies: case report and literature review. *Problemy Reproduktsii* = *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):57-62. doi: 10.17116/repro20192503157 (In Russ.)].
51. Авакян ГН, Блинов ДВ, Авакян ГГ и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(2):110-23. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123 [Avakyan GN, Blinov DV, Avakyan GG, et al. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019;11(2):110-23. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123 (In Russ.)].
52. Одинцова ГВ, Александров МВ, Нестерова СВ. Особенности социальной адаптации женщин репродуктивного возраста при эпилепсии и мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1S):46-50. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-46-50 [Odintsova GV, Aleksandrov MV, Nesterova SV. The characteristics of social adaptation in reproductive-aged women with epilepsy and migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1S):46-50. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-46-50 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.08.2020/1.10.2020/25.11.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-113-50452. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research under Scientific Project No. 19-113-50452. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Иванова Н.Е. <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Одинцова Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-7186-0054>

Олейник А.А. <https://orcid.org/0000-0002-0848-5706>

Щетинина А.М. <https://orcid.org/0000-0002-0963-5315>