

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетов А.С. Проведение анализа «цена—эффективность» для выбора препаратов из группы аналогов. *Качеств клин практ* 2002;2:49—52.
2. Власов П.Н., Орехова Н.В. Эффективность терапии эпилепсии у взрослых до и после ее коррекции эпилептологом. *Эпилепсия и пароксизм сост* 2010;3:6—11.
3. Власов П.Н., Орехова Н.В., Леонова М.В. Фармакоэкономический анализ «стоимость—эффективность» в оценке результативности лечения эпилепсии у взрослых. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2010;2:66—70.
4. Леонова М.В., Власов П.Н., Филатова Н.В. и др. Эпилепсия у взрослых в аспекте стоимости заболевания. *Журн неврол и психиатр. Эпилепсия*. 2010;3:44—7.
5. Blais L., Sheehy O., St-Hilaire J.M. et al. Source Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Pharmacoeconomics* 2005;23(5):493—503.
6. J. Le Lorier, P. Godfroid, Y. Hart et al. Levetiracetam: an innovative and cost-effective add-on drug for refractory partial epilepsy. *Exp Rev Pharmacoeconom & Outcom Res* 2004;4(2):143—51.
7. G.-H. Suh, S.K. Lee. Economic Evaluation of Add-on Levetiracetam for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy in Korea. *Psychiatr Invest* 2009;6(3):185—93.
8. Messori A., Trippoli S., Becagli P. et al. Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53(6):421—7.

П.Н. Власов, О.Ф. Серова, Д.В. Дранко, Н.В. Филатова, З.С. Шахабасова
Кафедра нервных болезней лечебного факультета МГМСУ, Москва

Гормонально-зависимая патология женской половой сферы при монотерапии вальпроатами, карбамазепином и ламотриджином

Проанализирована гормональная функция яичников у 95 больных эпилепсией детородного возраста (18—30 лет), получавших монотерапию противоэпилептическими препаратами (ПЭП) не менее года. 40 из этих пациенток получали монотерапию вальпроевой кислотой; 40 — карбамазепином и 15 — ламотриджином. У 54,7% (n=52) больных эпилепсией наблюдались нарушения гормональной функции яичников, которые характеризовались снижением уровня прогестерона, увеличением уровня лютеинизирующего гормона и тестостерона как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазу менструального цикла. Степень выраженности гормональных изменений зависела от особенностей эпилепсии: продолжительности, формы, тяжести течения, локализации эпилептогенного очага. Применение различных ПЭП на частоту и характер гормональных отклонений оказывало недостоверное влияние.

Ключевые слова: эпилепсия, нарушения функции яичников, противоэпилептическая терапия.
Контакты: Павел Васильевич Власов vpn_neuro@mail.ru

Hormone-dependent abnormality of the female sexual sphere during monotherapy with valproate, carbamazepine, and lamotrigine
P.N. Vlasov, O.F. Serova, D.V. Dranko, N.V. Filatova, Z.S. Shakhbasova
Department of Nervous Diseases, Therapeutic Faculty, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Hormonal function of the ovary was analyzed in 95 childbearing-age (18—30-year-old) epileptic patients receiving monotherapy with antiepileptic drugs (AEDs) for at least a year. Of them, 40, 40, and 15 patients had monotherapy with valproic acid, carbamazepine, or lamotrigine, respectively. Fifty-two (54.7%) patients with epilepsy were observed to have ovarian hormonal dysfunctions characterized by lower progesterone levels and higher luteinizing hormone and testosterone concentrations in both the follicular and luteinic phase of a menstrual cycle. The magnitude of hormonal changes depended on the specific features of epilepsy: duration, form, site of an epileptogenic focus. The use of various AEDs had an insignificant impact on the rate and pattern of hormonal abnormalities.

Key words: epilepsy, ovarian dysfunctions, antiepileptic therapy.
Contact: Pavel Nikolayevich Vlasov vpn_neuro@mail.ru

Предпосылками гормональных отклонений у больных эпилепсией женщин являются многоуровневость гипоталамо-гипофизарно-половой системы, локализация и латерализация эпилептического очага, частота, тип эпилептических приступов, а также принимаемый противоэпилептический препарат (ПЭП) [1—5]. При этом частота различных форм

дисфункции яичников у женщин с эпилепсией (синдром поликистозных яичников — СПКЯ, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром истощения яичников и др.) может существенно отличаться от популяционных показателей [6, 7].

Роль ПЭП в возникновении гормональных расстройств женской половой сферы неоднозначна. Некото-

Таблица 1. Гормональный статус у больных эпилепсией с нарушением функции яичников и у здоровых (контроль)

Гормоны	Пациентки с гормональными нарушениями (n=52)		Контрольная группа (n=30)	
	7-й	21-й	7-й	21-й
Э, пмоль/л	217,28±66,62	440,63±104,84	262,51±96,11	548,14±142,74
ПГ, нмоль/л	0,89±0,54*	15,0±3,65**	4,61±3,54	35,41±11,49
Т, нмоль/л	3,73±1,06*	4,09±1,63**	1,51±1,01	1,97±0,44
К, нмоль/л	448,16±262,88	479,06±152,51	442,24±237,93	407,83±121,91
ФСГ, ед/л	1,57±2,23	5,06±1,2	6,27±1,59	4,87±1,11
ЛГ, ед/л	8,95±2,13*	6,63±3,91	4,36±1,54	3,88±1,83
ПРЛ, ед/л	247,75±101,25	338,73±86,48	289,63±75,5	416,62±89,36

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * — межгрупповые различия достоверны (7-й день; $p < 0,05$); ** — межгрупповые различия достоверны (21-й день; $p < 0,05$).

рые авторы [8, 9] напрямую связывают гормональные нарушения, в частности СПКЯ, с применением препаратов вальпроевой кислоты (ВК), в других же исследованиях [10—12] данная зависимость не подтвердилась. СПКЯ подробно описан при височной эпилепсии [13], при этом латерализация очага играла определенную роль [14].

Противоречивость опубликованных данных, необходимость учета ряда факторов при лечении женщин фертильного возраста (влияние ПЭП на менструальный цикл, безопасность применения нескольких ПЭП, взаимодействие их между собой и с гормональными препаратами, выбор ПЭП при беременности, родах, кормлении новорожденного) послужили поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — оценка влияния основного заболевания и применяемого ПЭП на гормональную функцию яичников.

Пациенты и методы. Обследовано 95 больных эпилепсией женщин детородного возраста (18—30 лет), получавших ПЭП в монотерапии не менее года. Контрольной группой служили 30 здоровых женщин аналогичного возраста с благоприятной наследственностью и отсутствием нейроэндокринных и гинекологических заболеваний.

Среди больных эпилепсией 40 женщин получали противосудорожную монотерапию ВК; 40 — карбамазепином (КБЗ) и 15 — ламотриджином (ЛТД). Критериями включения были: возраст от 18 до 30 лет; отсутствие эндокринных (сахарный диабет, гипотиреоз, гипертиреоз и др.) и экстрагенитальных заболеваний, вызывающих нарушения функции яичников и гипоталамо-гипофизарной системы. Критерии исключения: прием различных гормональных и психотропных препаратов на протяжении ≥ 6 мес до исследования, за исключением ПЭП.

Средний возраст пациенток основной группы составил $26,8 \pm 4,5$ года, контрольной — $25,5 \pm 3,9$ года.

Гормональные исследования включали определение содержания в сыворотке крови гипофизарных (лUTEИНИЗИРУЮЩИЙ — ЛГ, фолликулостимулирующий — ФСГ, пролактин — ПРЛ), стероидных половых (эстрадиол — Э, прогестерон — ПГ, тестостерон — Т), надпочечниковых (кортизол — К) гормонов и их метаболитов (дигидроэпиандростерона сульфат — ДГЭАС). При подозрении на заболевания щитовидной желе-

зы у пациенток определяли уровень тиреотропного гормона, Т₃, Т₄. Гормональные исследования проводили на 7-й и 21-й день $\pm 1-2$ дня при 28-дневном менструальном цикле. В эти же дни осуществляли УЗИ органов малого таза. При отсутствии регулярного цикла комплексное обследование назначали на 7-й день $\pm 1-2$ дня после начала последней менструации.

У всех пациенток использовали функциональные методы исследования: электроэнцефалограмму, ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию головного мозга.

При анализе частоты приступов была принята градация: единичные — 1—2 раза в год, редкие — 1 раз в 3 мес, частые > 3 в месяц, серийные.

Математическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики, корреляционного и дискриминантного анализа. Доверительный интервал для средних величин вычисляли с заданным уровнем достоверности 0,95. Использовали пакеты стандартных статистических программ STATGRAF и Excel 7.0 на IBM-PC.

Результаты исследования. При анализе форм эпилепсии установлено, что у обследованных преобладали случаи парциальной эпилепсии — 87,4% (n=83), в том числе криптогенная эпилепсия встретилась у 77,9% (n=74) женщин, симптоматическая — у 9,5% (n=9). Идиопатическая генерализованная эпилепсия зарегистрирована у 12,6% (n=12) пациенток. При парциальной эпилепсии в 86,3% (n=82) случаях преобладала височная локализация эпилептогенного очага.

Начало заболевания эпилепсией приходилось на возраст от 1 года до 27 лет (в среднем — $14,0 \pm 6,8$ года). Манифестация эпилепсии в детском возрасте наблюдалась почти у половины больных: до 5 лет — у 9,5% (n=9), в 5—9 лет — у 16,8% (n=16) и в 10—14 лет — у 18,9% (n=18), после 14 лет — у 54,7% (n=52). Средняя продолжительность заболевания составила $11,4 \pm 6,7$ года. Длительность заболевания менее 5 лет отмечена у 16,8% (n=16) женщин, 6—10 лет — у 30,5% (n=29), 11—15 лет — у 14,7% (n=14), 16—20 лет — у 26,3% (n=25) и более 20 лет — у 11,6% (n=11).

Для уточнения особенностей функционирования гипоталамо-гипофизарно-половой системы при эпилепсии

Таблица 2. *Гормональный статус у больных с различными формами эпилепсии*

Показатель	Форма эпилепсии			
	парциальная (n=47)		генерализованная (n=5)	
	1-я фаза	2-я фаза	1-я фаза	2-я фаза
Т, нмоль/л	2,61±0,71	3,87±0,89	1,87±0,36	2,2±0,67
ПГ, нмоль/л	1,89±0,46	15,9±3,67*	2,69±1,23	33,26±15,05
Э ₂ , пмоль/л	339,79±160,4	438,2±232,7	362,47±89,31	381,4±135,65
ЛГ, ед/л	5,36±1,85	4,6±1,31	4,76±1,32	3,99±1,22
ФСГ, ед/л	6,35±1,45	5,1±1,24	4,55±1,20	6,23±2,41
ПРЛ, ед/л	274,62±75,35	240±62,37	451,84±113,05	297,3±92,8
К, нмоль/л	545,94±210,44	428,4±183,4	302,45±112,35	425,3±132,6

Примечание. * — межгрупповые различия достоверны (p<0,05).

Следующим этапом был сравнительный анализ гормонального статуса у больных эпилепсией с нарушением функции яичников и у пациенток контрольной группы (табл. 1).

Как следует из табл. 1, гормональный статус в фолликулярную фазу у больных с нарушениями функции яичников характеризовался достоверным снижением уровня ПГ до 0,89±0,54 нмоль/л (p<0,05), повышением уровня Т до 3,73±1,06 нмоль/л (p<0,05) и ЛГ до 8,95±2,13 ед/л (p<0,05). В лютеиновую фазу цикла зарегистрированы пониженный уровень ПГ (15,0±3,65 ед/л), повышенный уровень Т (4,09±1,63 нмоль/л; p<0,05).

Таблица 3. *Гормональный статус у больных парциальной эпилепсией в зависимости от локализации эпилептогенного очага*

Показатель	Локализация эпилептогенного очага					
	лобная (n=5)		височная (n=38)		затылочная (n=4)	
	1-я фаза	2-я фаза	1-я фаза	2-я фаза	1-я фаза	2-я фаза
Т, нмоль/л	2,70±1,12	2,59±1,083	4,05±1,0*	3,87±2,34**	2,72±1,16	2,67±1,78
ПГ, нмоль/л	4,69±2,77	16,83±2,65	1,0±0,61*	13,72±3,15**	4,70±3,04	15,96±1,93
Э ₂ , пмоль/л	220,21±73,15	347,72±124,61	269,75±103,22	458,13±45,84	218,25±78,45	389,814±49,4
ЛГ, ед/л	4,87±2,15	5,95±3,52	7,19±1,33*	6,62±3,73	4,90±2,53	7,58±4,12
ФСГ, ед/л	5,55±2,71	4,78±2,37	7,95±2,22	6,97±2,64	5,55±2,25	3,98±1,68
ПРЛ, ед/л	250,7±110,23	365,79±147,32	297,70±95,50	487,49±135,74	248,66±102,08	421,74±112,76
К, нмоль/л	249,22±200,67	376,49±98,65	278,66±178,54	379,42±104,47	245,33±233,75	301,76±97,46

Таблица 4. *Гормональный статус у больных эпилепсией в зависимости от длительности заболевания*

Показатель	Продолжительность заболевания, годы							
	до 5 (n=9)		6—10 (n=11)		11—15 (n=8)		>15 (n=24)	
	1-я фаза	2-я фаза	1-я фаза	2-я фаза	1-я фаза	2-я фаза	1-я фаза	2-я фаза
Т, нмоль/л	2,51±1,01	2,58±1,0	2,57±0,44	2,75±1,2	3,69±1,02*	3,73±0,96**	3,98±2,14*	4,09±1,61**
ПГ, нмоль/л	2,71±0,54	24,61±3,04	2,21±0,22	16,64±2,62	1,13±0,77	15,1±0,6**	0,87±0,53*	12,46±11,3**
Э ₂ , пмоль/л	262,59±99,3	289,23±67,54	399,99±150,21	219,27±67,62	259,62±106,2	217,28±66,05	187,23±43,65	451,72±139,6
ЛГ, ед/л	4,36±1,55	6,44±1,33	3,76±1,09	6,91±2,14	7,31±1,33	8,96±2,11**	7,94±3,21*	9,04±1,76**
ФСГ, ед/л	7,35±2,45	6,30±1,61	4,55±1,20	5,65±2,03	7,09±1,44	5,59±2,25	3,78±2,65	4,88±1,30
ПРЛ, ед/л	290,60±95,4	291,57±72,44	431,64±103,35	247,15±99,21	287,65±91,43	255,08±101,0	197,36±32,87	414,22±85,37
К, нмоль/л	245,84±89,44	450,34±139,77	180,45±122,05	348,22±163,82	247,29±109,45	443,09±133,08	311,53±75,23	427,65±120,11

была проанализирована менструальная функция пациенток. У 52 (54,7%) из них выявлены следующие нарушения. Олигоменорея встречалась у 63,5% (n=33) больных, дисфункциональные маточные кровотечения — у 26,9% (n=14) и аменорея — у 9,6% (n=5).

В дальнейший анализ были включены только пациентки (n=52) с нарушением функции яичников. Изучали влияние основного заболевания (его формы, длительность и тяжесть, локализацию эпилептического очага) и проводимой противосудорожной терапии на гормональную функцию яичников.

Таблица 5. Гормональный статус у больных с различной частотой приступов эпилепсии

Показатель	единичные (n=16)		Частота приступов редкие (n=25)		частые (n=11)	
	1-я фаза	2-я фаза	1-я фаза	2-я фаза	1-я фаза	2-я фаза
Т, нмоль/л	2,33±1,04	2,2±0,8	2,69±1,2	2,83±0,7	3,12±1,04*	3,87±1,87*
ПГ, нмоль/л	3,2±0,8	32,26±12,7	4,65±1,77	28,98±13,6	0,91±0,88*	16,2±4,1**
Эз, пмоль/л	277,09±87,36	334,6±57,9	223,55±69,07	246,1±64,2	263,74±101,05	457,21±157,2
ЛГ, ед/л	3,66±1,05	4,87±2,67	4,95±2,05	3,95±1,23	6,29±1,28	7,31±1,65
ФСГ, ед/л	6,39±1,49	6,22±2,34	5,69±2,0	4,21±2,08	4,99±2,34	6,23±1,97
ПРЛ, ед/л	289,76±80,11	240,64±62,3	266,34±100,2	267,89±14,8	298,78±95,53	385,81±56,34
К, нмоль/л	459,23±27,65	324,76±23,3	449,34±148,54	365,37±26,8	463,53±187,06	521,34±67,3

Примечание. *— межгрупповые различия достоверны (p<0,05); **— межгрупповые различия достоверны (21-й день; p<0,01).

Гормональный статус у пациентов с различными формами эпилепсии представлен в табл. 2.

При сравнении уровня гормонов при локально-обусловленной форме заболевания по сравнению с генерализованной, учитывая малое количество пациенток (n=5), достоверные различия выявлены при парциальной форме эпилепсии только по уровню ПГ — снижение до 15,9±3,67 нмоль/л в лютеиновую фазу цикла.

В табл. 3 представлены результаты сравнения гормонального профиля в зависимости от локализации эпилептогенного очага.

Как следует из табл. 3, наиболее выраженные сдвиги отмечены при височной эпилепсии. Они характеризовались в фолликулярную фазу снижением уровня ПГ до 1,0±0,61 нмоль/л (p<0,05); повышением уровня ЛГ до 7,19±1,33 ед/л (p<0,05) и Т — 4,05±1,0 нмоль/л (p<0,05). В лютеиновую фазу отмечалось снижение уровня ПГ до 13,72±3,15 нмоль/л и повышение содержания Т до 3,87±2,34 нмоль/л (p<0,05).

Таблица 7. Гормональный статус в различные периоды менструального цикла у больных эпилепсией с и без СПКЯ

Показатель	СПКЯ (n=19)		Без СПКЯ (n=43)	
	7-й	21-й день менструального цикла	7-й	21-й
Т, нмоль/л	3,69±1,49*	4,76±1,44**	1,21±0,87	0,98±0,91
ПГ, нмоль/л	1,24±0,59*	16,31±11,17**	0,47±0,39	35,48±17,95
Эз, пмоль/л	289,38±73,65	400,51±149,9	131,11±34,98	423,17±192,48
ЛГ, ед/л	8,04±1,8*	9,20±1,81**	4,11±1,25	4,79±1,12
ФСГ, ед/л	6,16±1,11	5,40±2,35	6,28±1,54	4,90±1,15
ПРЛ, ед/л	237,42±74,98	321,64±72,01	264,09±126,86	315,49±86,39
К, нмоль/л	400,24±260,64	371,33±142,40	488,46±262,79	458,69±190,91

Примечание. *— межгрупповые различия достоверны (7-й день; p<0,05); **— межгрупповые различия достоверны (21-й день; p<0,01).

Таблица 6. Частота гормональных нарушений у больных эпилепсией при монотерапии различными ПЭП

Патология	ВК (n=40)	КБЗ (n=40)	ЛТД (n=15)	Всего (n=95)
СПКЯ	9 (22,5)	8 (20)	2 (13,3)	19 (20)
Гипопрогестеронемия	7 (17,5)	8 (20)	2 (13,3)	17 (17,9)
Гиперандрогенемия	7 (17,5)	5 (12,5)	1 (6,7)	13 (13,7)
Гипогонадизм	1 (2,5)	2 (5)	—	3 (3,2)
Итого	24 (60)	23 (57,5)	4 (26,7)	52 (54,7)

Примечание. Межгрупповые различия достоверны — p<0,05; в скобках — процент больных.

Гормональные изменения в зависимости от длительности заболевания представлены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, продолжительность заболевания свыше 15 лет приводила к более значительным сдвигам в уровне гормонов. Гормональный статус у пациенток с длительностью заболевания более 15 лет характеризовался в фолликулярную фазу снижением уровня ПГ до 0,87±0,53 нмоль/л, повышением уровня ЛГ до 7,94±3,21 ед/л и Т до 3,98±2,14 нмоль/л (p<0,05).

В лютеиновую фазу отмечалось снижение уровня ПГ до $12,46 \pm 11,3$ нмоль/л, повышение содержания ЛГ до $9,04 \pm 1,76$ ед/л и Т до $4,09 \pm 1,61$ нмоль/л ($p < 0,05$).

При оценке показателей гормонального статуса у пациенток в зависимости от частоты приступов выявлены достоверные сдвиги при частых приступах (табл. 5).

При частых приступах отмечено достоверное снижение уровня ПГ до $0,91 \pm 0,88$ нмоль/л в фолликулярную и до $16,2 \pm 4,1$ нмоль/л в лютеиновую фазу цикла и повышение уровня Т до $3,12 \pm 1,04$ и $3,87 \pm 1,87$ нмоль/л соответственно.

Структура гормонально-зависимых заболеваний у больных эпилепсией при монотерапии различными ПЭП представлена в табл. 6.

Данные табл. 6 свидетельствуют о том, что нарушения функции яичников выявлены у 54,7% ($n=52$) больных эпилепсией. Наиболее часто они наблюдались при приеме ВК и КБЗ — в 60 и 57,5% случаев соответственно. Количество пациенток с СПКЯ, получавших монотерапию ВК и КБЗ, достоверно не отличалось (22,5 и 20% соответственно). Минимальное число (26,7%) нарушений отмечено при применении ЛТД.

Чаще всего встречался СПКЯ (в соответствии с критериями 2003 г. [15]), который выявлен у 20% ($n=19$) женщин. Наряду с этим у 17,9% ($n=17$) пациенток отмечена гипопрогестеронемия, у 13,7% ($n=13$) — гиперандрогенемия и у 3,2% ($n=3$) — гипогонадизм. Как следует из табл. 6, несмотря на малое число наблюдений, гипогонадотропные состояния не наблюдались на фоне приема ЛТД.

У 26,9% ($n=14$) пациенток с эпилепсией и гормональными нарушениями выявлены различные гинекологиче-

ские заболевания невоспалительного генеза: полип эндометрия, эндометриоз, гипоплазия матки и миома матки.

Учитывая общее малое число наблюдений при гормонально-зависимых нарушениях, основное внимание было уделено СПКЯ, который установлен у 16 (9,3%) из 83 пациенток с парциальной формой эпилепсии и у 3 (25%) больных с генерализованной формой, преимущественно ювенильной миоклонической. Отмечалось достоверное преобладание СПКЯ при левосторонней локализации очагов эпилептической активности — 9 из 21 пациентки с левосторонней латерализацией эпилептического очага ($p < 0,05$) при парциальной форме эпилепсии.

Особенности гормонального статуса у больных эпилепсией с СПКЯ и без СПКЯ отражены в табл. 7.

Как следует из табл. 7, у пациенток с СПКЯ отмечен достоверно высокий уровень Т ($3,69 \pm 1,49$ нмоль/л) как в фолликулярную ($p < 0,05$), так и в лютеиновую ($4,76 \pm 1,44$ нмоль/л; $p < 0,01$) фазу цикла, повышенный уровень ЛГ — соответственно $8,04 \pm 1,8$ ед/л ($p < 0,05$) и $9,20 \pm 1,81$ ед/л ($p < 0,01$) и снижение уровня ПГ до $1,24 \pm 0,59$ и $16,31 \pm 11,17$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Таким образом, у 54,7% больных эпилепсией наблюдались нарушения функции яичников, которые характеризовались снижением уровня ПГ, увеличением уровня ЛГ и Т как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазу цикла. Степень выраженности гормональных изменений зависела от формы, тяжести эпилепсии, продолжительности заболевания, локализации эпилептогенного очага. Применение различных ПЭП на частоту и характер гормональных изменений влияло недостоверно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2010;718.
2. Власов П.Н., Карлов В.А., Кушлинский Н.Е. Фармако-гормональные взаимоотношения при применении карбамазепина и вальпроевой кислоты у больных эпилепсией женщин детородного возраста. Журн невропатол и психиатр 2001;11:26—30.
3. Bauer J., Jarre A., Klingmiller D. et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000;41:163—7.
4. Morrell M.J. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl. 4):11—20.
5. Morrell M.J., Hayes F.J., Sluss P.M. et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008;2:200—11.
6. Краснополский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и др. Синдром поликистозных яичников (информационно-методическое письмо). М., 2005;40.
7. Власов П.Н., Юдаев В.Н. и др. Особенности эпилепсии у женщин с нарушением менструальной функции. *Журн неврол и психиатр* 2011;5:26—30.
8. Isojäävi J.I., Laatikainen T.J., Pakarinen A.J. et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;19:1383—8.
9. Betts T., Yarrow H., Dutton N. et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken on anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003;12:323—9.
10. Murialdo G., Galimberti C.A. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998;1:52—8.
11. De Vries L., Karasik A., Landau Z. et al. Endocrine effect of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:470—7.
12. Жидкова И.А. Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье женщины. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010;48.
13. Herzog A.G., Seibel M.M., Schomer D.L. et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;4:341—6.
14. Silveira D.C., Klein P., Ransil B.J. et al. Lateral asymmetry in activation of hypothalamic neurons with unilateral amygdaloid seizures. *Epilepsia* 2000;41:34—41.
15. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2005;19:1—7.