

## ЭПИЛЕПСИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ: НЕЙРОПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАТОГЕННОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Краско А. С.<sup>1</sup>, Михайлова Н. Ф.<sup>1</sup>, Одинцова Г. В.<sup>2</sup>, Михайлов В. А.<sup>3</sup>,  
Иванова Н. Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург,

<sup>2</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора  
А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии  
им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург

### EPILEPSY AND PREGNANCY: NEUROBEHAVIORAL TERATOGENICITY (LITERATURE REVIEW)

Krasko A. S.<sup>1</sup>, Mikhailova N. F.<sup>1</sup>, Odintsova G. V.<sup>2</sup>, Mikhailov V. A.<sup>3</sup>, Ivanova N. E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Development and Differential Psychology; St. Petersburg State University, St. Petersburg,

<sup>2</sup> Polenov Neurosurgical Institute — a branch of the Federal State Budgetary Institution

“Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the RF, St. Petersburg,

<sup>3</sup> National Medical Research Centre Psychiatry and Neurology by Bechterev V. M., St. Petersburg

**РЕЗЮМЕ.** Важнейшей комплексной медико-социальной проблемой современной эпилептологии является улучшение репродуктивных показателей при женской эпилепсии за счет профилактики репродуктивных потерь, прогнозирования исходов беременности, снижения нейроповеденческой тератогенности у потомства. Нейроповеденческая тератогенность — это нарушения нервной системы, проявляющиеся в послеродовом периоде, и приводящие к нарушению поведения, и обучения. Цель исследования — провести аналитический обзор публикаций, посвященных изучению психического развития ребенка в зависимости от факторов риска со стороны матери и ребенка.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Дизайн исследования — ретроспективное наблюдательное исследование. Объектом исследования явились статьи, посвященные исследованиям параметров психического и интеллектуального развития детей, нейропсихологическим синдромам нарушения развития у детей, рожденных женщинами с эпилепсией. Проведен поиск литературы в международных и отечественных базах данных за последние 10 лет.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота врожденных пороков развития у детей, матери которых страдают эпилепсией, превышает популяционные данные в 1,2–2 раза. По объединенным данным международных регистров, наименьшим тератогенным риском обладают АЭП нового поколения, наивысшим — вальпроаты и фенитоин. Тератогенный эффект АЭП имеет дозозависимый характер. депакина влиял на вербальный интеллект и память, этот эффект зависел от дозировки. Политерапия эпилепсии в период беременности оказывает негативное влияние на развитие ребенка

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Основное количество исследований тератогенных эффектов по-прежнему сфокусировано на изучении врожденных аномалий и недостаточно исследований отдаленных последствий для психического и когнитивного развития ребенка в результате приема матерью антиэпилептических препаратов. Основные проблемы, связанные с эпилепсией во время беременности, включают риск для матери и ребенка в связи с неконтролируемыми припадками и потенциально неблагоприятным влиянием антиэпилептических препаратов на развитие плода. Проблема рождения женщинами, страдающими эпилепсией, здорового ребенка не только не теряет своей остроты, но и становится все более актуальной

#### Введение.

Важнейшей комплексной медико-социальной проблемой современной эпилептологии является улучшение репродуктивных показателей при женской эпилепсии за счет профилактики репродуктивных потерь, управление нежелательными явлениями

антиэпилептических препаратов, прогнозирование исходов беременности, снижения тератогенности и нейроповеденческой тератогенности у потомства. Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторяющимися припадками, возникающими в результате чрезмерных нейрон-

ных разрядов, и сопровождающееся разнообразными клиническими и параклиническими симптомами. Эпилепсия — это серьезное стигматизирующее и инвалидирующее заболевание, затрагивающее все сферы жизни больного и ограничивающее его социальные и индивидуальные возможности, а также права [1]. До 2008 г. эпилепсия являлась медицинским показанием для прерывания беременности [2]. Общеизвестно, что частота встречаемости эпилепсии в популяции может достигать 1%, из них от 25% [3] до 40% [4], являются женщинами детородного возраста. По другим данным [5] примерно 1% беременных женщин страдает эпилепсией; среди них у 13% начало заболевания приходится на период беременности, а приблизительно в 14% случаев припадки наблюдаются исключительно во время беременности — так называемая гестационная эпилепсия. Около 0,3–0,4% новорожденных из всего количества детей рождаются от матерей, больных эпилепсией [6]. Достижение контроля эпилептических приступов требует длительного приема АЭП, иногда на протяжении всей жизни [7]. Помимо эпилептических приступов, различных неврологических и психических осложнений состояние здоровья больных также зависит и от побочных эффектов, принимаемых ими антиэпилептических препаратов (АЭП). В случае наступления беременности АЭП могут влиять на развитие плода. Риски для плода, связанные с эпилепсией матери, включают негативное влияние на рост плода, повышенный риск серьезных врожденных пороков развития, а также неблагоприятные воздействия на нейрокогнитивное и поведенческое развитие в детском возрасте. Побочные эффекты АЭП на плод подразделяют на три группы: большие врожденные аномалии, малые аномалии, нейроповеденческую тератогенность. Нейроповеденческая тератогенность — это нарушения нервной системы, проявляющиеся в послеродовом периоде, и приводящие к нарушению поведения, и обучения.

Однако, несмотря на возможные негативные последствия, все больше и больше женщин, страдающих эпилепсией, решаются на рождение ребенка. Это в первую очередь связано с развитием фармакотерапии эпилепсии, появлением новых высокоэффективных, малотоксичных противоэпилептических препаратов, их ретардных форм, позволяющих применение в меньших дозировках и снижающих тератогенный эффект на развитие плода. Следует отметить также существенное увеличение в последние годы количества исследований, посвященных изучению рисков для ребенка приема АЭП беременными женщинами, страдающими эпилепсией [8–10]. Однако, большинство этих исследований сфокусировано в основном на физическом развитии таких детей — врожденных пороках, возможном возникновении различных заболеваний и малых аномалий. Вместе с тем, лишь малая часть из этих работ затрагивает аспекты психического развития потомства. Изменение в последние годы спектра антиэпилептических препаратов,

принимаемых женщинами при беременности, подчеркивает актуальность систематических аналитических обзоров литературы, посвященных нервно-психическому развитию детей, рожденных женщинами с эпилепсией.

**Цель исследования** — провести аналитический обзор публикаций, посвященных изучению психического развития ребенка в зависимости от факторов риска со стороны матери и ребенка, детерминирующих эти нарушения.

#### **Материал и методы.**

##### **Описание аналитического процесса**

**Дизайн исследования** — ретроспективное наблюдательное исследование. В научную междисциплинарную группу вошли научные работники, психологи и врачи — неврологи.

##### **Обзор литературы и подборка статей.**

Объектом исследования явились статьи, посвященные исследованиям параметров психического, социального и интеллектуального развития детей, нейropsychологическим синдромам нарушения развития у детей, рожденных женщинами с эпилепсией. Проведен поиск литературы в международных и отечественных базах данных (e-library, PubMed, Scopus, Web of Science) за последние 10 лет. В качестве ключевых слов использовались: эпилепсия, беременность, приступы, антиэпилептические препараты, нейроповеденческий тератогенез. Поиск ограничивался статьями, в которых описаны женщины с эпилепсией, исключались экспериментальные работы на животных. Статьи по проблеме беременности при эпилепсии проанализированы по основным направлениям: особенности антиэпилептической терапии при беременности, нейроповеденческий тератогенез. Конкретными задачами исследования были:

1. Выявление наиболее распространенных симптомов нарушений психического развития детей от матерей, страдающих эпилепсией.
2. Поиск предикторов нарушений психического развития у детей, матери которых страдают эпилепсией.

**Результаты.** Результаты исследования детей, подвергавшихся внутриутробно воздействию АЭП и другим вредным факторам, связанным с протеканием эпилепсии у матери, крайне противоречивы и неоднозначны [7]. На практике спектр вопросов, которые приходится решать лечащему врачу во время беременности у больных эпилепсией, чрезвычайно широк:

каким будет влияние беременности на течение эпилепсии и наоборот — влияние эпилепсии на беременность; прогноз рождения здорового ребенка; вероятность развития у него эпилепсии; особенности ведения родов, возможность вскармливания грудью на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП) и др. Многофакторность влияний и создает определенные трудности в тактике ведения беременности [5].

Параметры психического, социального и интеллектуального развития, нейропсихологических синдромов нарушенного развития ребенка зависят от течения эпилепсии и осложнений заболевания у матери, осложнений протекания беременности, типа и количества принимаемых АЭП.

#### **I. Тератогенные воздействия на развитие ребенка и механизмы тератогенеза при эпилепсии**

Эпилепсия относится к группе хронических заболеваний, при которых постоянный прием медикаментов жизненно необходим, в том числе и во время беременности [11]. В то же время тяжелое течение эпилепсии, патология беременности, психические особенности беременной женщины влияют на нервно-психическое развитие ребенка в будущем [12].

D. Battino [13] утверждает, что эпилептические припадки намного более вредны, чем влияние противосудорожных препаратов. Изучение тератогенного влияния на развитие ребенка имеет определенные этические проблемы, поскольку клинические исследования на беременных запрещены во всем мире. В силу высокой практической значимости важны ретроспективные исследования влияния патологических факторов на развитие потомства. В целом, патологическое влияние АЭП на плод можно объяснить измененной фармакокинетикой, иммунологическими, аллергическими реакциями, а также непосредственно токсическими влияниями. Риски, вызванные воздействием определенных АЭП, включают внутриутробные ограничения роста, врожденные пороки развития, негативное влияние на когнитивные функции и повышенный риск нарушений развития нервной системы. Именно поэтому в большинстве исследований АЭП рассматриваются как один из ключевых факторов нарушений развития ребенка. Кожокару А. Б., Карлов В. А., Жидкова И. А., Серкина А. В. [14] выявили, что у женщин, принимающих АЭП во время беременности, в 10 раз чаще рождались дети со стигмами дизэмбриогенеза, чем в среднем в популяции, однако физическое развитие детей при этом не страдало. Исследование M. Artama, A. Ritvanen, M. Gissler, J. Isojärvi и A. Auvinen [15] показало, что у матерей, больных эпилепсией, чаще рождались дети с врожденными пороками развития, такими как расщепление позвоночника или аномалии половых органов. А. В. Якунина, И. Е. Повереннова, С. А. Ананьева [10] изучали влияние приема противосудорожных препаратов, принимаемых матерью во время беременности на развитие ребенка. Их исследование показало, что дети с врожденными пороками развития у женщин с эпилепсией рождаются чаще, чем в среднем в генеральной совокупности, однако авторы утверждают, что применяемые препараты могут быть лишь одним из тератогенных факторов.

Несмотря на описание множества синдромов, обусловленных приемом АЭП во время беременности, большинство механизмов их развития остаются недостаточно изученными и противоречивыми. Это подтверждают данные Европейского регистра бе-

ременности на ноябрь 2019 года. Ими проанализировано 14880 беременностей у больных эпилепсией, из них на монотерапии — 11905. Лидирующие позиции по применению во время беременности занимает ламотриджин — 4126; вторую позицию карбамазепин — 2774; на третьем месте вальпроевая кислота (депакин) — 1991. Средняя частота врожденных дефектов — мальформаций (пороки развития, дисплазии, дизонтогении) составила 4,8%; на монотерапии — 4,4%; на политерапии — 6,6; без АЭП — 3,1%.

В целом, частота врожденных пороков развития у детей, матери которых страдают эпилепсией, превышает популяционные данные в 1,2–2 раза [5]. При этом структура врожденной патологии до определенной степени пропорциональна политерапии и коррелирует с принимаемым препаратом. Одним из факторов снижения числа врожденных дефектов авторы считают отход от политерапии. Различные препараты могут иметь различный тератогенный потенциал. В настоящее время в России зарегистрировано более 20 различных препаратов, применяющихся в терапии эпилепсии (ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России). Часть препаратов — это АЭП первого поколения имеют большее количество побочных эффектов, а часть — препараты второго поколения — считаются более безопасными. Опыт применения при беременности препаратов третьего поколения — новейших — еще достаточно мал. Доказано, что различные препараты по-разному влияют на развитие ребенка [13], при этом прием некоторых препаратов является предиктором различных физических нарушений, а другие влияют на когнитивное и психологическое развитие ребенка. Например, один из наиболее распространенных препаратов — вальпроат — влияет на когнитивное и нейропсихологическое развитие ребенка, в том числе может являться предиктором таких нарушений как аутизм [13], прием фенobarбитала и топирамата связан с риском для конкретных органов, в то время как прием ламотриджина, карбамазепина и левитирацетамов во время беременности связаны с самыми низкими рисками для ребенка и, по существующим на данный момент данным, не несет за собой рисков нейроповеденческих нарушений [13]. При этом в случае с вальпроатом риски также связаны с дозировкой препарата, что может быть также справедливо и для других антиконвульсантов, но данный вопрос изучен недостаточно.

В случае политерапии (когда пациент принимает не один конкретный препарат, а несколько различных АЭП одновременно) имеет значение не только поколение АЭП, но и количество принимаемых антиконвульсантов. По объединенным данным всех международных регистров, наименьшим тератогенным риском обладают АЭП нового поколения (ламотриджин, левитирацетам, окскарбазепин), наивысшим — вальпроаты и фенитоин. Тератогенный эффект АЭП имеет дозозависимый характер, на что указывают практически все исследователи [16–18]. Другой важный момент — влияние на когнитивные функции детей [9].

## II. Влияние АЭП на когнитивные функции и интеллект ребенка — нейроповеденческий тератогенез

Adab N. с соавт. [19], указывают на задержку психомоторного развития и нарушения поведения у детей, матери которых принимали антиконвульсанты во время беременности.

Моггюв и др., [20] не выявили риска когнитивных дисфункций у детей, матери которых принимали препараты во время беременности, по сравнению с теми детьми, матери которых находились в ремиссии и не принимали препараты.

Однако в исследованиях Holmes [21] и Artama [15] такой риск был выявлен, поэтому нельзя однозначно сказать, что на данный момент вопрос исследован достаточно подробно, чтобы сделать выводы о влиянии препаратов на развитие ребенка. Koch и др., [22], Оуен и др., [23], Hirano и др., [24] также отмечают снижение когнитивных функций и общие задержки в развитии. При этом существуют исследования, где значимых различий в развитии детей, матери которых принимали препараты во время беременности, и теми детьми, матери которых не принимали препараты, не обнаружено [25], Якунина А. В. [10], изучая интеллектуальное развитие детей, матери которых страдали эпилепсией, пришла к выводу, что прием АЭП имеет меньшее влияние, чем другие факторы, связанные с заболеванием. Интеллект детей, матери которых принимали один, несколько или не принимали противозепилептических препаратов, практически не различался, тогда как сам факт наличия заболевания у матери в комплексе с уровнем ее образования и семейным положением, свидетельствует о социальном влиянии эпилепсии на развитие ребенка. Исследование K. Titze и др. [26] также подтверждает, что такие факторы, как среда, в которой развивается ребенок, имеют большее влияние на его интеллектуальное развитие, чем прием матерью препаратов во время беременности. Однако, надо учесть, что существующие различия в эффектах могут быть обусловлены приемом разных препаратов. Например, в исследовании N. Adab и др. [19] было выявлено, что когнитивные функции у детей, матери которых были подвержены припадкам во время беременности, были снижены, а также была выявлена зависимость вербального интеллекта от конкретного вида принимаемого ею препарата (вальпроата — депакина). Снижение интеллекта у детей в связи с приемом матерью депакина подтверждается также исследованиями Meador и др. [8,9]. Данный препарат влиял на вербальный интеллект и память, однако в этом исследовании было доказано, что этот эффект зависел от дозировки. Artama и др. [15] также подтвердили возрастание риска интеллектуальных дисфункций при монотерапии с использованием вальпроата в период беременности. Другие исследователи выявили те же эффекты при политерапии с использованием вальпроата [20]. Кроме того, Моггюв, как и другими, было обнаружено, что риск влияния на плод при монотерапии вальпроатом выше, чем при монотерапии карбамазепином [27], фенитоином [28] или фенобарбиталом [5].

Таким образом, в своих исследованиях Моггюв и Artama доказали, что использование вальпроата как в монотерапии, так и в политерапии повышает риск нарушений у ребенка [15, 20]. В свою очередь, Моггюв отмечает повышенную вероятность возникновения когнитивных нарушений у ребенка и при приеме матерью во время беременности карбамазепина [20], но не обнаружили этих рисков при использовании ламотриджина. Однако, в других исследованиях, оценивающих эффекты приема карбамазепина, не было выявлено когнитивных нарушений у детей [19, 25, 29, 30]. Другие исследователи также указывают на существование когнитивных нарушений у детей при приеме фенитоина [5], и фенобарбитала [31]. Помимо разницы в эффектах от приема различных препаратов, также изучалось влияние на развитие ребенка применение моно или политерапии. В ряде ранних исследований значимых различий было не выявлено [5]. Однако рядом более поздних исследований было доказано, что в случае применения политерапии в период беременности риски возможных когнитивных нарушений (общий интеллект, вербальный интеллект и психологическая зрелость) у ребенка выше, чем в случае монотерапии [20, 29]. Проведенные исследования отдаленных эффектов приема матерью АЭП на когнитивное развитие детей, показали, что в случае политерапии интеллект ребенка статистически значимо был ниже нормативных показателей, как и в случае приема матерью вальпроатов и карбамазепинов (препаратов старого поколения) [32]. Таким образом, политерапия эпилепсии в период беременности оказывает негативное влияние на развитие ребенка. В подтверждение этому можно привести данные катамнеза — исследования отдаленных последствий приема АЭП на психическое развитие ребенка. Их очень мало, но эти исследования для нас крайне важны. Kantola-Sorsa E., Gaily E., Isoaho M., & Korkman M., [33] подтвердили, что у детей, матери которых страдали эпилепсией, такие нейропсихологические показатели, как внимание или память, были статистически значимо ниже нормы. R. Broomley и др. [34] также выявили отдаленное влияние приема противозепилептических препаратов на нейропсихологические показатели и успеваемость в школе детей.

В России такие исследования пока единичны и их результаты также неоднозначны. Например, в исследовании Кожокару А. Б. и Карлова В. А. и др. [35] было обнаружено, что показатель общего интеллектуального развития у этих детей был снижен по сравнению с контрольной группой, однако достоверных различий в уровне вербального и невербального интеллекта обнаружено не было.

### Обсуждение.

Таким образом, проведенный обзор литературы по проблеме нейроповеденческого тератогенеза подтвердил важность комплексной прегравидарной подготовки при женской эпилепсии, а также актуальность вопросов нейроповеденческого тератогенеза.

Необходимо при планировании беременности у женщин с эпилепсией следовать рекомендациям 2008 г.:

*Показаниями к вынашиванию беременности являются:* стойкая медикаментозная ремиссия заболевания; субкомпенсация заболевания с редкими эпилептическими припадками.

*Противопоказаниями к вынашиванию беременности являются:* труднокурабельная эпилепсия с частыми припадками; эпилептический статус; выраженные изменения личности, представляющие угрозу для здоровья и жизни (как матери, так и плода).

Рассматривая значимые критерии для выбора противозэпилептической терапии, следует выделить такие из них, как поколение препарата и их количество (моно/политерапия). Оптимальная терапия эпилепсии до зачатия подразумевает использование монотерапии препаратом, обладающим наилучшим соотношением эффективность/тератогенез при данных типах припадков. Должны применяться минимальные дозировки АЭП с целью предотвращения всех видов приступов, особенно генерализованных тонико-клонических приступов, как наиболее опасных для матери и плода. К наиболее распространенным препаратам, которые используются в лечении эпилепсии в настоящий момент относят второго поколения (Ламотриджин, Леветирацетам, Топирамат, окскарбазепин) и препараты первого поколения (вальпроаты, Бензобарбитал, Карбамазепин, Фенитоин, Этосуксимид). Опыт использования лакосамида — новейшего препарата нового поколения еще не достаточен, однако он уже успешно применяется в лечебной практике в России. Подготовка женщин, страдающих эпилепсией, заключается в подборе индивидуального плана лечения: переход на монотерапию, выбора АЭП с наименьшим тератогенным потенциалом, снижении дозировок АЭП в первом триместре беременности. Предполагается,

что при подборе плана лечения, адекватного состоянию матери, можно снизить возможные риски до минимального уровня.

#### **Заключение.**

На основе анализа научной литературы, посвященной нейроповеденческому тератогенезу детей, рожденных женщинами с эпилепсией, можно сделать следующие выводы:

1. Основное количество исследований тератогенных эффектов по-прежнему сфокусировано на изучении врожденных аномалий и недостаточно исследований отдаленных последствий для психического и когнитивного развития ребенка в результате приема матерью противозэпилептических препаратов.
2. Основные проблемы, связанные с эпилепсией во время беременности, включают риск для матери и ребенка в связи с неконтролируемыми припадками и потенциально неблагоприятными влиянием антиэпилептических препаратов на развитие плода;
3. Достижения нейрофармакологии и процессы демократизации общества, а также развитие и внедрение новых неинвазивных методов мониторинга состояния матери и плода способствуют тому, что проблема рождения женщинами, страдающими эпилепсией, здорового ребенка с течением времени не только не теряет своей остроты, но и становится все более актуальной

*Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **ORCID авторов:**

*Одинцова Галина Вячеславовна — 0000-0002-7186-0054*

*Михайлов Владимир Алексеевич — 0000-000277002704*

*Иванова Наталья Евгеньевна — 0000-0003-2790-0191*

### **Список литературы:**

1. Михайлов В. А. Актуальные вопросы эпилептологии — стигматизация, качество жизни и реабилитация больных // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010. № 4. С. 39–44. [Mihajlov V. A. Aktualnye voprosy jepileptologii — stigmatizacija, kachestvo zhizni i rehabilitacija bolnyh // Jepilepsija i paroksizmalnye sostojanija. 2010. № 4. S. 39–44. (In Russ)]
2. И. В. Горелова; А. А. Чугунова; Г. В. Одинцова. Эпилепсия и вспомогательные репродуктивные технологии: клинический случай и обзор литературы/Проблемы репродукции. . 2019;25(3): 57–62. <https://doi.org/10.17116> [Gorelova I. V., Chugunova A. A., Odintsova G. V. Epilepsy and assisted reproductive technologies: clinical case and literature review // Probl. reproduktsii. 2019. T. 25. № 3. С. 57. (In Russ)]
3. Delgado Escueta A. V., Janz D. Neurology, 1994, 42, p. 149–160.
4. Yerby M. S. John Wilwy& Sons-Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore. 1991, p 167–192.
5. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М.: БИНОМ, 2019. 717 с. [Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Second edition. Moscow, BINOM, 2019, 717 p. (In Russ)]
6. Danský L. V., Finnell L. V. ReprodToxicol. 1991, 5, p.301–335.
7. Якунина А. В., Повереннова И. Е., Калинин В. А., Ананьева С. А. Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. № Эпилепсия. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/intellektualnoe-razvitie-detey-rozhdennyh-materyami-s-epilepsiey> [Yakunina A. V., Poverennova I. E., Kalinin V. A., Ananyeva S. A. Intellectual development of children born to mothers with epilepsy. // Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2017. № Epilepsiya (In Russ)]
8. Meador K. J., Baker G. A., Browning N., et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. // Neurology. 2012. № 78(16). P. 1207–1214.
9. Meador K. J., Baker G. A., Browning N., et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a

- prospective observational study. // *Lancet Neurol*. 2013. № 12(3). P. 244–252.
10. Якунина А.В., Повереннова И. Е., Ананьева С. А. Тератогенное влияние противозлепептических препаратов по данным регистров врожденных пороков развития в Самарской области. // *Известия Самарского научного центра РАН*. 2015. № 17(5–2). С. 433–438. [Yakunina A. V., Poverennova I. E., Ananyeva S. A. Teratogenic effect of antiepileptic drugs according to the registers of congenital malformations in the Samara region // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2015. № 17(5–2). P. 433–438. (In Russ)]
  11. Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А., Краснополяские В.И. Особенности терапии эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ. 2001б 130 с. [Karlov V.A., Vlasov P.N., Perukhin V.A., Krasnopol'skiye V.I. Features of the treatment of epilepsy during pregnancy. Guidelines MZ RF. 2001b 130 p. (In Russ)]
  12. Иванова Н.Е., Кравцова С.В., Иванов А.Ю., Одинцова Г.В. Эпидемиологические аспекты эпилептического статуса при женской эпилепсии // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — № 4.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27842> [Ivanova N. E., Kravtsova S. V., Ivanov A. Y., Odintsova G. V. Epidemiological aspects of status epilepticus in female epilepsy // *Sovremenniyе problemi nauki i obrazovaniya* — 2018. — № 4. (In Russ)]
  13. Battino D., Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy // *Drugs*. 2007. № 67(18). P. 2727–2746
  14. Кожокару А.Б., Карлов В.А., Жидкова И.А., Серкина А.В. Стигмы дизэмбриогенеза и физическое развитие у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/stigmy-dizembriogeneza-i-fizicheskoe-razvitiye-u-detey-rozhdennyh-ot-materey-stradayushih-epilepsiy> [Kozhokaru A. B., Karlov V. A., Zhidkova I. A., Serkina A. V. The stigma of dysembryogenesis and physical development in children born to mothers with epilepsy // *Epilepsiya i paroksizmalniye sostoyaniya*. 2010. № 2. (In Russ)]
  15. Artama M., Auvinen A., Raudaskoski T., Isojarvi I., Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005. № 64. P. 1874–1878.
  16. Vajda F.J., Graham J., Roten A. et al. *J. of Clinical Neuroscience*. 2012; № 19 p. 57–59.
  17. Harden C. L. Pregnancy and Epilepsy. // *Continuum*. 2014 20 (1) p. 60–79.
  18. Tomson T., Battino D., Bonizoni E. et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. // *Neurology*. 2015, 85 (10) p. 866–872.
  19. Adab N., Kini U., Vinten J., et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004. № 75. P. 1575–1583.
  20. Morrow J., Russell A., Guthrie E., Parsons L., Robertson I., Waddell R., Irwin B., McGivern R.C., Morrison P.J., Craig J. Malformations risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006. № 77. P. 193–198.
  21. Holmes L.B., Harvey E. A., Coull B. A., Huntington K. B., Khoshbin S., Hayes A. M., Ryan L. M. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001. № 344(15). P. 1132–1138.
  22. Koch S., Titze K., Zimmermann R. B., et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. // *Epilepsia*. 1999. № 40(9). 1237–1243.
  23. Oyen N., Vollset S.E., Eide M. G., Bjerkedal T., Skjærven R. Maternal epilepsy and offsprings' adult intelligence: a population-based study from Norway // *Epilepsia* 2007. № 48. P. 1731–1738.
  24. Hirano T., Fujioka K., Okada M., Iwasa H., Kaneko S. Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy. // *Epilepsia*. 2004. № 45(8). P. 53–57.
  25. Wide K., Henning E., Tomson T., Winbladh B. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. // *Acta Paediatr*. 2002. № 91. P. 409–414.
  26. Titze, K., Koch, S., Helge, H., Lehmkühl, U., Rauh, H., Steinhäusen, H.-C. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: Effects on cognitive development. // *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2008. № 50 (2). P. 117–122.
  27. Vajda F.J., Hitchcock A., Graham J., Solinas C., O'Brien T.J., Lander C.M., Eadie M.J. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. // *Eur J Neurol*. 2006. № 13. P. 645–654.
  28. Samren E.B., van Duijn C.M., Christiaens G.C.M.L., Hofman A., Lindhout E. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. // *Ann Neurol*. 1999. № 46. P. 739–746.
  29. Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hiilesmaa V., Isoaho M., Matila R., Kotila M., Nylund T., Bardy A., Kaaja E., Granström M. L. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. // *Neurology*. 2004. № 62. P. 28–32.
  30. Eriksson K., Viinikainen K., Mçnkçken A., Aikiä M., Nieminen P., Heinonen S., Kälviäinen R. Children exposed to valproate in utero — Population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*. 2005. № 65. P. 189–200.
  31. Reinisch J.M., Sanders S.A., Mortensen E. L., Rubin D. B. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. // *JAMA*. 1995. № 274. P. 1516–1525.
  32. Banach R., Boskovic R., Einarson T., et al. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010/ № 33(1). P. 73–79.
  33. Kantola-Sorsa, E., Gaily, E., Isoaho, M., & Korkman, M. Neuropsychological outcomes in children of mothers with epilepsy. // *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2007. № 13(4). P. 642–652.
  34. Bromley R., Weston J., Adab N., Greenhalgh J., Sanniti A., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A. G. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. №: CD010236.
  35. Кожокару А.Б., Карлов В.А., Жидкова И.А. и др. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2006. № 110(3). С. 25–30. [Kozhokaru A. B., Karlov V. A., Zhidkova I. A. et al. Intellectual, psychomotor and speech development of children born from mothers suffering from epilepsy. // *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 2006. № 110(3). С. 25–30. (In Russ)]