

Е.О. Овчинникова¹, М.Б. Миронов², К.Ю. Мухин², Т.М. Красильщикова³, Д.Н. Смирнов⁴
¹ГБУЗ «Детская городская поликлиника №125» ДЗМ СВАО Москвы; ²Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки; ³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
⁴Перинатальный центр ГКБ №7, Москва, Россия

Клинический случай spina bifida у ребенка, рожденного больной эпилепсией на фоне приема карбамазепина

В статье представлены обзор литературы, посвященный тератогенному действию карбамазепина (КБЗ), а также клинический случай Spina bifida у ребенка, рожденного больной эпилепсией на фоне приема КБЗ.

Ключевые слова: эпилепсия; карбамазепин; антиэпилептические препараты; тератогенность; карбамазепиновый плод; spina bifida.

Контакты: Михаил Борисович Миронов; mironovmb@mail.ru

Для ссылки: Овчинникова ЕО, Миронов МБ, Мухин КЮ и др. Клинический случай spina bifida у ребенка, рожденного больной эпилепсией на фоне приема карбамазепина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(специальный выпуск 1):39–44.

Clinical case of Spina bifida in a Child Born to a Mother with Epilepsy Receiving Carbamazepine

E.O. Ovchinnikova¹, M.B. Mironov², K.Yu. Mukhin², T.M. Krasil'shchikova³, D.N. Smirnov⁴

¹Children's City Hospital №125, Moscow Health Department Northeastern administrative district, Moscow; ²St. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; ³Division of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pediatric Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ⁴Perinatal Center, City Clinical Hospital №7, Moscow, Russia

This article presents a literature review on teratogenic effects of carbamazepine and a clinical case of spina bifida in a child whose mother had epilepsy and was receiving carbamazepine during pregnancy.

Keywords: epilepsy; carbamazepine; antiepileptic drugs; teratogenicity; fetal carbamazepine syndrome; spina bifida.

Contacts: Michael Mironov; mironovmb@mail.ru

Reference: Ovchinnikova EO, Mironov MB, Mukhin KYu, et al. *Clinical case of Spina bifida in a Child Born to a Mother with Epilepsy Receiving Carbamazepine*. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1S):39–44.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-39-44>

Эпилепсия — хроническое заболевание, требующее в большинстве случаев длительного приема антиэпилептических препаратов (АЭП). Распространенность эпилепсии в популяции достигает 0,5–0,75% [1, 2], причем 20–40% больных — женщины репродуктивного возраста [3–5]. Крайне актуален вопрос о тактике применения АЭП у женщин репродуктивного возраста с учетом возможного побочного действия этих препаратов на плод. Известно, что практически все противосудорожные препараты обладают потенциальным тератогенным эффектом [6]. Тератогенное действие, или тератогенность, — свойство физического, химического или биологического фактора вызывать нарушения процесса эмбриогенеза, приводящие к возникновению аномалий развития.

Для обозначения потенциального риска тератогенности лекарственных средств для плода в разных странах разрабатываются классификации категорий риска при беременности. Первая из них появилась в Швеции в 1978 г. (FASS), следующей была американская классификация Food and Drug Administration (FDA, 1979), получившая наиболее широкое распространение в мире. На их основе в 1989 г. была разработана австралийская классификация (ADEC) [7].

В FDA все лекарственные средства разделены на категории в зависимости от степени тератогенности.

С целью учета тератогенности АЭП в ряде стран мира (в Великобритании, США, Австралии и странах Евросоюза) созданы национальные регистры беременных, принимавших АЭП. Так, существуют Североамериканский национальный регистр, Австралийский регистр, The UK Epilepsy and Pregnancy Register (Великобритания, 1996), Международный регистр по ламотридину (1992) [3, 5, 8–10].

Карбамазепин (КБЗ), согласно классификации FDA, относится к препаратам категории D, в отношении которых имеются доказательства риска тератогенности для плода человека, однако польза применения у беременных может превышать риск побочного действия [7].

Спектр применения препаратов группы КБЗ достаточно широк: эпилепсия, невралгия тройничного нерва, мигрень, биполярное расстройство, диабетическая полинейропатия с болевым синдромом [11]. Как АЭП КБЗ показан при фокальной эпилепсии, парциальных и вторично-генерализованных приступах, может назначаться и при первично-генерализованных приступах; препарат противопоказан при

идиопатической эпилепсии с абсансными и миоклоническими приступами [12]. КБЗ обладает хорошим тимолептическим эффектом, устраняя поведенческие и психические расстройства, сопутствующие эпилепсии. По данным ряда авторов [3, 4], пролонгированные формы КБЗ в монотерапии являются препаратами выбора при лечении фокальных форм эпилепсии у женщин во время беременности.

Механизм действия карбамазепина

Действие КБЗ преимущественно связано с блокадой потенциал-зависимых Na^+ -каналов, что приводит к стабилизации мембраны нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов.

КБЗ метаболизируется путем индукции микросомальной ферментной системы печени преимущественно по эпоксидному пути с образованием промежуточных метаболитов: активного (карбамазепин-10,11-эпоксид) и малоактивного (9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан). Препарат стимулирует продукцию и увеличение содержания ферментов цитохрома P450, в том числе CYP3A4. Индукция ферментной системы печени приводит к увеличению скорости метаболизма препаратов при помощи ферментов CYP, что способствует снижению концентрации этих препаратов в плазме [13].

Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут приводить к нарушению метаболизма КБЗ. В результате возможны небольшие колебания уровня препарата в крови, в том числе повышение концентрации эпоксидов и соотношения эпоксиды/КБЗ. Согласно данным С.Л. Харден и соавт. [14], во время беременности усиливается выведение и снижается общая концентрация КБЗ на 9% во II и на 12% в III триместре.

В литературе указаны следующие возможные механизмы *тератогенного действия* КБЗ: дефицит фолиевой кислоты (ФК) и повышение уровня гомоцистеина в крови; цитотоксический эффект промежуточных метаболитов КБЗ (эпоксидов) [15, 16]; действие свободных радикалов, образующихся при метаболизме АЭП [15]; нарушение кровообращения плода (теория гипоксии/реоксигенации) [15]; взаимодействие АЭП при политерапии [3, 5, 10, 15, 17, 18].

Накоплены клинические данные о возможном влиянии дефицита ФК на развитие дефекта нейрональной трубки (ДНТ), врожденных пороков сердца, дефектов конечностей [15, 19, 20].

Во время беременности потребность в ФК повышается. При этом прием КБЗ может являться дополнительным фактором снижения концентрации ФК в крови [15, 16, 21, 22], что связано с конкурентным действием КБЗ и ФК на микросомальную систему печени. ФК активно участвует в реметилировании гомоцистеина в метионин, поэтому ее дефицит может приводить к повышению уровня гомоцистеина и снижению содержания метионина. Показано, что у пациентов, длительно принимающих КБЗ, в сыворотке крови ниже концентрация ФК и выше уровень гомоцистеина [19, 21]. Имеются данные, что наличие гипергомоцистеинемии у матери является фактором риска задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода, преждевременной отслойки плаценты, спонтанных аборт [15].

В 1991 г. в Lancet были опубликованы результаты крупного рандомизированного двойного слепого исследования (Medical Research Council Vitamin study) женщин, у которых

предыдущая беременность закончилась рождением ребенка с ДНТ и которые планировали последующую беременность. Были приведены данные о снижении на 71% числа рецидивов ДНТ на фоне приема высоких доз (4,0 мг) ФК [23]. В ходе дальнейших оценок [19, 24, 25] был сделан вывод, что у всех женщин можно уменьшить риск развития этой патологии, если, помимо употребления продуктов с большим содержанием фолатов, они ежедневно будут принимать 0,4 мг (400 мкг) ФК. Так, Американская академия неврологии рекомендует применение ФК до зачатия и во время беременности в дозе 0,4 мг/сут, а при отягощенной наследственности по врожденным дефектам спинного мозга – до 4 мг/сут с целью профилактики макроаномалий развития плода [14].

В исследовании S. Hernandez-Diaz и соавт. [26] с дизайном случай – контроль показано, что прием антагонистов ФК, таких как КБЗ, фенобарбитал, фенитоин, повышает риск развития преимущественно ДНТ. Сравнивали две группы детей: с доказанными ДНТ (n=1242) и с пороками развития, отличными от ДНТ (n=6660, контрольная группа). В 1-й группе прием любых антагонистов ФК был зафиксирован в 2,2% случаев, причем наиболее часто (0,5%) это был КБЗ, а в контрольной группе – в 1 и 0,1% случаев соответственно. Результаты исследования демонстрируют специфичность тератогенного эффекта антагонистов ФК и указывают на избирательное защитное действие ФК в отношении пороков развития нервной трубки.

Исследования в разных странах мира показывают, что у женщин, принимающих ФК в периконцептуальный период (за 3–6 мес до зачатия и в первые 3 мес беременности), риск ДНТ снижается [8, 23–25].

Тератогенное действие карбамазепина: клинические особенности

Отклонения от нормального развития классифицируются как врожденные мальформации и врожденные аномалии (стигмы дизэмбриогенеза). Врожденные мальформации относят к большим анатомическим изменениям, требующим хирургического вмешательства в течение 1-го года жизни (ДНТ, врожденные аномалии сердца, расщелина губы или неба и др.). Стигмы дизэмбриогенеза – небольшие отклонения от нормального развития, при которых нет необходимости в хирургическом лечении (гипертелоризм, низко расположенные ушные раковины, гипоплазия ногтей, высокое небо и др.).

Показано, что малые аномалии развития значительно чаще, чем в общей популяции, встречаются у детей, матери которых страдают эпилепсией и во время беременности получали АЭП.

Прием КБЗ во время беременности сопровождается повышенным порогом стигматизации – 5–7% случаев [3, 27]. В общей популяции число мальформаций достигает 1,8%. Причем количество малых аномалий развития значительно выше у женщин, получающих политерапию [15]. Среди стигм дизэмбриогенеза на фоне приема КБЗ во время беременности встречаются гипоплазия ногтей, кранио-фациальные дефекты. К.Л. Jones и соавт. [27] описали фетальный «карбамазепиновый синдром» (комплекс малых аномалий), включающий удлинение носогубной складки, овальный разрез глаз, микрокранию, гипоплазию ногтей, уплощенный нос, эпикант, что в ряде случаев сопровождается снижением интеллекта [3].

Кроме того, при применении КБЗ возможны ЗВУР плода, коагулопатия, дефицит витамина К, задержка психического развития и умственная отсталость, что показано в проспективных исследованиях [3, 22, 24, 28, 29].

В литературе описаны также более тяжелые «большие» пороки развития на фоне приема КБЗ во время беременности: ДНТ, врожденные пороки сердца, мочеполовой системы, аномалии легочных вен, скелетные аномалии (врожденные аномалии ребер, врожденный вывих бедра), незаращение верхней губы, незаращение неба [18, 28, 29].

Наиболее специфичный врожденный порок, ассоциирующийся с монотерапией КБЗ во время беременности, — это *spina bifida* [3, 17, 22, 28–30]. В эмбриогенезе первичная нервная трубка формируется из дорсального утолщения эктодермы — нервной пластинки — на 3–4-й неделе эмбрионального развития. Среди ДНТ наиболее часто встречается *spina bifida* (от лат. *spina* — ость, *bifidus* — разделенный надвое) — кистозное расщепление позвоночника, которое относится к спинальной дизрафии. В зависимости от степени недоразвития позвоночника и спинного мозга спинальная дизрафия имеет следующие варианты: *spina bifida occulta*, *spina bifida complicata*, *spina bifida anterior*, спинномозговые грыжи, рахисхиз, а также липомы и дермоидные кисты [31]. *Spina bifida complicata* — незаращение дуг позвонков в сочетании с опухолевидными разрастаниями, представляющими собой жировую или фиброзную ткань, расположенную под кожей и заполняющую костные дефекты дуг позвонков, срастаясь при этом с мозговыми оболочками, корешками и спинным мозгом [12, 31]. Частым проявлением спинальной дизрафии являются спинальные липомы и как вариант — липомиелоцеле (спинной мозг лежит внутри канала, но заканчивается в толще подкожной липомы). Дорсальный дермальный синус — это свищевой ход, выстланный эпителием, образующийся в результате порока закрытия нервной трубки (неполного разделения кожной эктодермы и нейроэктодермы), который может доходить до субарахноидального пространства спинного мозга, чаще всего он располагается в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Характерным признаком дермального синуса является наличие маленького кожного отверстия, вокруг которого имеется покраснение или гипертрихоз. Имея прямую связь с кожей, дермальные синусы служат проводником инфекции и источником развития менингитов, эпидуральных и субдуральных абсцессов [32].

Первое крупное рандомизированное исследование, продемонстрировавшее достоверную связь между приемом КБЗ и развитием *spina bifida*, опубликовано в 1991 г. F. Rosa [33]: было выявлено 4 случая *spina bifida* у детей при обследовании 1490 женщин, принимавших антиконвульсанты во время беременности с 1981 по 1988 г. При этом в группе из 107 женщин, получавших КБЗ, *spina bifida* отмечена у 3 детей, причем 1 из этих женщин принимала сочетание вальпроевой кислоты и КБЗ.

В 2010 г. J. Jentink и соавт. [22] представили систематический обзор когортных исследований врожденных аномалий, возникающих на фоне приема КБЗ в I триместре беременности, и популяционное исследование с дизайном случай — контроль для проверки полученных данных. Были сопоставлены данные 8 когортных исследований (2680 беременностей на фоне приема КБЗ) с данными EUROKAT и 19 европейских регистров врожденных аномалий с 1995 по 2005 г. В результате было показано, что КБЗ связан с высоким ри-

ском развития ДНТ, причем при приеме КБЗ этот риск ниже, чем при приеме вальпроатов, но выше, чем при использовании других АЭП [22, 30, 33]. Авторы отмечают также, что недостаточно доказательств связи между приемом КБЗ и возникновением таких пороков развития, как аномальное строение легочных вен и другие пороки сердечно-сосудистой системы, незаращение верхней губы (с/без неба), диафрагмальная грыжа, гипоспадия [22].

Частота возникновения *spina bifida* на фоне приема КБЗ составляет, по разным данным, от 0,5 до 1% [22, 25, 30, 34], что превышает популяционную частоту *spina bifida* — 0,07% [22].

В литературе указаны следующие факторы риска развития *spina bifida* на фоне терапии КБЗ: прием препарата в I триместре беременности; высокие дозы; политерапия (наиболее неблагоприятна комбинация препаратов КБЗ и вальпроевой кислоты) [5, 6, 8, 20, 22, 25, 34].

В регистре Соединенного Королевства (the UK Epilepsy and Pregnancy Register) представлен сравнительный тератогенный риск различных доз отдельных АЭП (КБЗ, вальпроевая кислота, фенитоин, ламотриджин) и их комбинаций. Выявлено, что для всех АЭП тератогенный эффект при монотерапии был в 2–3 раза ниже, чем при политерапии, так при применении КБЗ в монотерапии частота внутриутробных пороков развития составила 2,2%, а при использовании комбинации КБЗ+вальпроевая кислота — 8,8%.

Также было отмечено повышение тератогенного риска при приеме более высоких доз КБЗ [6, 8, 20, 22].

При выявлении у ребенка *spina bifida* возможны следующие патологические состояния: спинномозговая грыжа, гидроцефалия, аномалия Арнольда—Киари, синингомиелия, диастематомиелия, синдром Клиппеля—Фейля, краниостеноз, атрезия ануса, незаращение верхней губы, кардиопатии [12].

Влияние эпилептических приступов на плод

Несмотря на риск врожденных аномалий при приеме АЭП во время беременности, вредное действие неконтролируемых приступов на мать и плод превышает потенциальный тератогенный эффект АЭП [8, 35]. Так, развитие генерализованных тонико-клонических приступов у беременной женщины может приводить к преэклампсии и эклампсии в родах, эпилептическому статусу, повышая риск материнской и младенческой смертности [3]. При отмене АЭП во время беременности велика вероятность развития генерализованных судорожных приступов и других типов приступов. Если говорить о влиянии генерализованных судорожных приступов у матери на ребенка, то во внутриутробном периоде характерны усиление внутриутробной гипоксии, ЗВУР, уменьшение срока гестации, рождение с низкой и экстремально низкой массой тела, а также ухудшение когнитивных способностей в более старшем возрасте [35].

Примерно у 30% женщин, страдающих эпилепсией, во время беременности наблюдается возникновение или учащение приступов [3, 17, 36]. Этому способствуют гормональные (повышение концентрации эстрогена, АКТГ в крови), метаболические (задержка хлоридов, натрия и воды), психологические, фармакокинетические (изменение связывания АЭП с белками плазмы) факторы, а также низкая приверженность терапии АЭП [36].

На основании этих фактов эпилептологи пришли к общему мнению о необходимости приема АЭП во время



Пациентка В. Аномалия крестцово-копчиковой области (дермальный синус, добавочный анус) — свищевой ход в области копчика; анус зияет

беременности, несмотря на их потенциальный тератогенный эффект [35].

Приводим историю болезни ребенка, мать которого страдала эпилепсией и получала во время беременности противосудорожную терапию — тегретол ЦР (КЗП, пролонгированная форма).

Анамнез: ребенок от матери 37 лет, страдающей с 18 лет фармакорезистентной симптоматической эпилепсией с фокальными аутомоторными приступами с автоматизмами (вербальными, ороалиментарными), диалептическими и вторично-генерализованными судорожными приступами. Со слов пациентки, перед приступом или изолированно возникало восходящее эпилептическое ощущение (эпилептическая аура). Принимала бензонал, топамакс, фризиум, кеппру, депакин, КБЗ — без эффекта. В 35 лет при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна выявлена регионарная эпилептиформная активность в левой лобной области. Выполнена лобэктомия с частичным положительным эффектом: приступы стали реже, но сохранялись, получала монотерапию КБЗ (тегретол ЦР 1200 мг/сут по 600 мг 2 раза).

Настоящую беременность не планировала, не предохранялась, на момент зачатия принимала тегретол ЦР 1200 мг/сут. На 5-й неделе беременности консультирована эпилептологом, было рекомендовано начать прием ФК 4 мг/сут, а также снизить дозу тегретола ЦР; с 9-й недели до момента родов принимала тегретол ЦР в дозе 300 мг 1 раз в сутки на ночь. Во время беременности было отмечено 2 фокальных аутомоторных приступа. Видео-ЭЭГ-мониторинг в этот период не проводился.

В анамнезе у матери тромбоцитопения, гипотиреоз, нефроптоз.

Акушерско-гинекологический анамнез отягощен: 1-я беременность (в 22 года) — медицинский аборт, 2-я (в 23 года) — неразвивающаяся, 3-я (в 28 лет) — спонтанный выкидыш, 4-я (в 31 год) — преждевременная отслойка плаценты, кесарево сечение, антенатальная гибель плода. Настоящая беременность — 5-я, протекала в I триместре с подозрением на тран-

зиторную ишемическую атаку (принимала фраксипарин), во II и III триместрах с угрозой прерывания (принимала дексаметазон, актовегин). Роды 2-е, в 35–36 нед, девочка, путем кесарева сечения. ЗВУР плода. При рождении масса ребенка — 2180 г, длина — 44 см, окружность головы — 32 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов.

На 6-е сутки ребенок осмотрен неврологом. Состояние удовлетворительное. Гипотрофия, признаки морфофункциональной незрелости, кожа со слабым иктеричным оттенком, мраморность кожных покровов. На осмотр реагирует адекватно, кратковременно фиксирует взор, но быстро истощается, беспокоен, тремор подбородка. Большой родничок — 1,0×1,0 см, не напряжен. Черепные нервы: глазные щели симметричны, легкое альтернирующее сходящееся косоглазие, глазное дно без патологии, сосет активно, самостоятельно, крик громкий. Двигательная

сфера: спонтанная двигательная активность несколько повышена, мышечный тонус с элементами флексорной дистонии, приведение больших пальцев кистей рук. Сухожильные и безусловные рефлексы новорожденного живые, симметричные. Малые аномалии развития: дизотия, высокий свод твердого неба, относительная арахнодактилия, гипертелоризм, сандалевидная щель на стопах. Аномалия крестцово-копчиковой области (добавочный анус) — свищевой ход в области копчика; анус зияет (см. рисунок). Мочиспускание и дефекация не нарушены.

Ребенок находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом: гипоксическое поражение ЦНС I степени; транзиторное тахипноэ новорожденных, синдром вегетативной дисфункции, *spina bifida complicate*, недоношенность.

Результаты нейросонографии в родильном доме — без патологии. Магнитно-резонансная томография крестцово-копчиковой области на 19-е сутки: признаки наличия дорсального дермального синуса на уровне S_{III} . Вероятно, незаращение задней стенки позвоночного канала на уровне S_{IV} с наличием липомиелоцеле. Операция на 23-и сутки жизни: иссечение дермального синуса поясничного и крестцового отделов позвоночника, пластика мягкими тканями.

Заключение нейрохирурга: синдром каудальной рецессии. Порок развития позвоночника, спинного мозга: *spina bifida complicate*, липомиелоцеле, дермальный синус на уровне S_{III-IV} .

В возрасте 1 мес ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту. При осмотре в 5 мес: судорог не было, не срыгивает, тремора нет. На осмотр реагирует адекватно (комплекс оживления), спокоен. Психомоторное развитие: держит голову с 3 мес, переворачивается со спины на живот с 4,5 мес, улыбается, гулит, хорошо фиксирует взгляд, следит за игрушкой. Мышечный тонус приближен к физиологическому. Сухожильные рефлексы живые, $D=S$. Безусловные рефлексы новорожденных: рефлекс Моро — непостоянно, сосательный рефлекс, остальные с тенденцией к редукции.

Представленный клинический случай демонстрирует вероятную связь между приемом КБЗ во время бере-

менности у женщины, длительно страдающей симптоматической фокальной эпилепсией, и возникновением порока развития позвоночника и спинного мозга (spina bifida complicate) у плода. Нельзя исключать также влияние КБЗ на патологическое течение беременности, преждевременные роды, ЗВУР плода и характерные особенности новорожденного (недоношенность, стигмы дизэмбриогенеза, кожные и костные проявления спинального дизрафизма). Кроме того, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у женщины сам по себе является фактором риска возникновения врожденных аномалий развития. Таким образом, наше наблюдение не противоречит последним данным литературы. У женщин, страдающих эпилепсией и принимающих АЭП во время беременности, чаще отмечаются патологическое течение беременности, преждевременные роды [14, 36].

В заключение следует обратить внимание на более тщательное ведение беременных, страдающих активной эпилепсией, учитывая необходимость продолжения приема АЭП во время беременности во избежание серьезных осложнений как для матери, так и для плода [3, 4, 35, 36].

Современная тактика ведения беременных с эпилепсией заключается в следующем [3, 8, 14, 17, 36]. При планировании беременности желательнее заблаговременно перевести больную на монотерапию АЭП в минимально эффективных дозах [6, 8, 17]. При этом предпочтительнее назначать пролонгированные формы АЭП с целью предупреждения колебания концентрации препарата в крови. За 3–6 мес до зачатия и во время беременности целесообразно применять препараты ФК, проводить регулярное ЭЭГ-исследование, контролировать концентрацию КБЗ в крови [14, 36] и показатели функции печени по возможности в каждом триместре беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Aicardi J. Epilepsy in children. In: Procopis PG, Rapin I, editors. *The International Review of Child Neurology*. New York: Raven Press; 1994.
- Guberman AH, Bruni, J. *Essentials of Clinical Epilepsy*. 2nd ed. Boston: Butterworth Heinemann; 1999. P. 3–10.
- Власов ПН, Карлов ВА, Петрухин АС, Болотнов МА. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных. *Фарматека. Международный медицинский журнал*. 2005;(9):38–43. [Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin AS, Bolotnov MA. Medikamentoznaya terapiya epilepsii u beremennykh. *Farmateka. IMM International Medical Magazine*. 2005;(9):38–43.]
- Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Meditsina; 2010.]
- Стуров НВ. Эпилепсия и беременность: контроль тератогенности противозепилептических препаратов. *Трудный пациент*. 2007;5(1):50–4. [Sturov NV. *Epilepsiya i beremennost': kontrol' teratogennosti protivoepilepticheskikh preparatov. Trudnyi patsient*. 2007;5(1):50–4.]
- Жидкова ИА. Гендерные аспекты эпилепсии. *Вестник эпилептологии*. 2013;(1):8–12. [Zhidkova IA. *Gendernye aspekty epilepsii. Vestnik epileptologii*. 2013;(1):8–12.]
- Ушкалова ЕА. Проблемы безопасности лекарственных средств во время беременности. *Трудный пациент*. 2005;3(2):4–6. [Ushkalova EA. *Problemy bezopasnosti lekarstvennykh sredstv vo vremya beremennosti. Trudnyi patsient*. 2005;3(2):4–6.]
- Власов ПН. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009;1(1):8–13. [Vlasov PN. *Pregnancy in epilepsy. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2009;1(1):8–13.]
- Holmes LB, Wyszynski DF. North American antiepileptic drug pregnancy registry. *Epilepsia*. 2004;45(11):1465. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.451102.x>.
- Vajda F, Lander C, O'Brien T, et al. Australian pregnancy registry of women taking antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004;45(11):1466. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.451103.x>.
- Шток ВН. Фармакотерапия в неврологии. Практическое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство (МИА); 2010. 536 с. [Shtok VN. *Farmakoterapiya v nevrologii. Prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo (MIA); 2010. 536 p.]
- Петрухин АС. Клиническая детская неврология. Руководство. Москва: Медицина; 2008. 1088 с. [Petrukhin AS. *Klinicheskaya det-skaya nevrologiya. Rukovodstvo*. Moscow: Meditsina; 2008. 1088 p.]
- Воронкова КВ, Пылаева ОА, Косякова ЕС и др. Современные принципы терапии эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(6):24–36. [Voronkova KV, Pylaeva OA, Kosiakova ES, et al. *Modern principles of epilepsy therapy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(6):24–36.]
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2):142–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a6b325. Epub 2009 Apr 27.
- Кожокару АБ, Карлов ВА, Жидкова ИА, Серкина АВ. Стигмы дизэмбриогенеза и физическое развитие у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2011;111(S5):52–7. [Kozhokaru AB, Karlov VA, Zhidkova IA, Serkina AV. *Stigmy dizembriogeneza i fizicheskoe razvitiye u detei, rozhdennykh ot materei, stradayushchikh epilepsiei. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(S5):52–7.]
- Eroglu E, Gökcil Z, Bek S, et al. Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg*. 2008;108(2):53–7.
- Школьник ВМ, Бараненко АН, Кальбус АИ. Беременность и эпилепсия. *Международный неврологический журнал*. 2010;6(36):135–7. [Shkolnik VM, Baranenko AN, Kalbus AI. *Pregnancy and Epilepsy. Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2010;6(36):135–7.]
- Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*. 2002;16(1):9–17. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0890-6238\(01\)00199-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0890-6238(01)00199-X).
- Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*. 1993;86(11):703–8.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.074203>.
- Assaad F, Hasan K., Saleh Y. Effects of carbamazepine on serum levels of folic acid and homocystein. *Pan Arab J Neurosurgery*. 2010;14(1):108–11.
- Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:e6581. DOI: 10.1136/bmj.e6581.
- Wald N. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin study. *Lancet*. 1991;338(8760):131–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90133-A](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)90133-A).

24. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med.* 1999;341(20):1485–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199911113412001>.
25. Mosley BS, Hobbs CA, Flowers BS, et al. Folic acid and the decline in neural tube defects in Arkansas. *J Ark Med Soc.* 2007 Apr;103(10):247–50.
26. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural Tube Defects in Relation to Use of Folic Acid Antagonists during Pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001;153(10):961–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/153.10.961>.
27. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of Malformations in the Children of Women Treated with Carbamazepine during Pregnancy. *N Engl J Med.* 1989;320(25):1661–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198906223202505>.
28. Afshar M. Preventive effect of vitamin B6 on developmental toxicity of carbamazepine in mice. *Iranian J Basic Med Scien.* 2011;14(2):99–106.
29. Dodd S, Berk M. The safety of medications for the treatment of bipolar disorder during pregnancy and the puerperium. *Curr Drug Saf.* 2006;1(1):25–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157488606775252692>.
30. Werler MM, Ahrens KA, Bosco JL, et al. Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol.* 2011;21(11):842–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.08.002>.
31. Никифоров АС, Коновалов АН, Гусев ЕИ. Клиническая неврология. Т. 1. Москва: Медицина; 2002. С. 531–4. [Nikiforov AS, Konovalov AN, Gusev EI. *Klinicheskaya nevrologiya.* Т. 1. Moscow: Meditsina; 2002. P. 531–4.]
32. Еликбаев ГМ, Хачатрян ВА, Карабеков АК. Врожденные спинальные патологии у детей. Шымкент: ЮКГМА; 2008; 80 с. [Elikbaev GM, Khachatryan VA, Karabekov AK. *Vrozhdennyye spinal'nye patologii u detei.* Shymkent: YuKGMA; 2008; 80 p.]
33. Rosa F. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1991;324(10):674–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199103073241006>.
34. Carrie L, Ernst MD, Joseph F. Goldberg MD. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 4:42–55.
35. Battino D, Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs.* 2007;67(18):27–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200767180-00007>.
36. Бочкарева ЕВ, Холодова ИН, Коваль ГС и др. Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивную функцию женщин и состояние здоровья детей, родившихся у женщин с эпилепсией: основные факторы риска (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии.* 2011;6(4):27–46. [Bochkareva EV, Kholodova IN, Koval GS, et al. Influence of epilepsy and antiepileptic therapy on reproductive health and the health of children, who were born from women with epilepsy: main risk factors (a review). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii.* 2011;6(4):27–46.]