

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****LITERATURE REVIEW**

DOI: 10.38095/2181-466X-20231124-77-80

УДК 616.853-085

**РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У МАТЕРИ И ПЛОДА  
У РОЖЕНИЦ С ЭПИЛЕПСИЕЙ****Ш. А. Зуфарова<sup>1</sup>, Ф. Т. Косимхожиева<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Республиканский центр репродуктивного здоровья населения, Ташкент<sup>2</sup>Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан**Ключевые слова:** беременность, эпилепсия, тератогенный риск, противоэпилептические препараты, осложнения, антиконвульсанты.**Tayanch soʻzlar:** homiladorlik, epilepsiya, teratogen xavf, antiepileptik dorilar, asoratlari, antikonvulsanlar.**Key words:** pregnancy, epilepsy, teratogenic risk, antiepileptic drugs, complications, anticonvulsants.

Ведение рожениц с эпилепсией является одной из наиболее актуальных и малоизученных проблем материнства и детства. Недостаточная изученность коморбидности состояния, стоящего на стыке неврологии и акушерства и гинекологии зачастую вызывает немало необоснованных страхов или наоборот, остается без должного внимания. Целью данной статьи было раскрыть возможные осложнения у матери и плода в зависимости от вида и формы эпилепсии, выбранной тактики противоэпилептической терапии и индивидуальных особенностей рожениц. Также были изучены факторы, способствующие развитию этих осложнений и отягчающие течение беременности.

**EPILEPSIYASI BOR HOMILADOR AYOLLARDA ONA VA HOMILADA  
ASORATLAR RIVOJLANISHI XAVFI****Sh. A. Zufarova<sup>1</sup>, F. T. Kosimhojijeva<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Respublika aholi reproduktiv salomatligi markazi, Toshkent<sup>2</sup>Andijon davlat tibbiyot instituti, Andijon, Oʻzbekiston

Epilepsiyasi bor homilador ayollarni davolash onalik va bolalikning eng dolzarb va kam oʻrganilgan muammolaridan biridir. Nevrologiya, akusherlik va ginekologiya chorrahasida joylashgan holatning komorbidligi haqida yetarli maʼlumot koʻpincha koʻplab asossiz qoʻrquvlarni keltirib chiqaradi yoki aksincha, tegishli eʼtiborsiz qoladi. Ushbu maqolaning maqsadi epilepsiya turlari va shakllariga, antiepileptik terapiyaning tanlangan taktikasiga va tugʻruqdagi ayollarning individual xususiyatlariga qarab ona va homilada yuzaga kelishi mumkin boʻlgan asoratlarni aniqlash edi. Ushbu asoratlarning rivojlanishiga yordam beruvchi va homiladorlikning kechishini ogʻirlashtiradigan omillar ham oʻrganildi.

**RISK OF COMPLICATIONS IN MOTHER AND FETUS IN WOMEN WITH EPILEPSY****Sh. A. Zufarova<sup>1</sup>, F. T. Kosimhojijeva<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Republican Center for Reproductive Health, Tashkent<sup>2</sup>Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

Management of women in labor with epilepsy is one of the most pressing and little-studied problems of motherhood and childhood. Insufficient knowledge of the comorbidity of a condition at the intersection of neurology and obstetrics and gynecology often causes many unfounded fears or, conversely, remains without attention. The purpose of this article was to reveal possible complications in the mother and fetus depending on the types and forms of epilepsy, the chosen tactics of antiepileptic therapy and the individual characteristics of women in labor. Factors contributing to the development of these complications and aggravating the course of pregnancy were also studied.

Эпилепсия — распространенное, хроническое и серьезное неврологическое заболевание, лечение которого обычно необходимо продолжать во время беременности. Таким образом, тератогенный риск противоэпилептических препаратов (ПЭП) является очевидным, но одним из многих [7, 12, 19].

Беременность обычно не влияет на частоту припадков у рожениц с эпилепсией (РЭ). Хотя процентное соотношение варьируется в разных исследованиях, примерно у 60% пациенток частота приступов аналогична исходной частоте припадков до беременности, тогда как у 15% наблюдается увеличение частоты, а у 15% — снижение. Если у пациентки были приступы, если она здорова в течение 1 года до беременности, весьма вероятно (80%), что во время беременности у нее и дальше не будет припадков. Частота эпилептического статуса у беременных РЭ сопоставима с годовой частотой 1,6% в общей популяции эпилептиков [13, 15, 21].

Другие осложнения, связанные с беременностью матери, такие как гестационная гипертензия и преэклампсия, могут увеличиваться у РЭ с отношением шансов около 1,5, согласно норвежскому популяционному регистру. Использование противоэпилептических

препаратов (ПЭП) способствовало общему риску. Частота возникновения этих осложнений между РЭ и контрольной группой была обнаружена в проспективном контролируемом исследовании 179 беременностей у РЭ [1, 16].

Материнская смертность у РЭ в 10 раз выше, чем среди населения в целом, большая часть которой, предположительно, связана с внезапной смертью при эпилепсии (suddenly death in epilepsy – SUDEP), которая широко известна под ее аббревиатурой. В одном отчете половина смертей, связанных с эпилепсией, (79% из SUDEP) наблюдались у пациентов, принимавших ламотриджин в качестве монотерапии, что подчеркивает важность мониторинга уровней препарата, на которые влияют гормональные изменения [20].

Ежегодно в США у РЭ рождается около 24 000 младенцев. Существует повышенный риск малой для гестационного возраста массы тела при рождении и окружности головы в связи с применением ПЭП. Судороги во время беременности не были связаны с непосредственными осложнениями у плода, за исключением случаев гипоксии матери, при которой у плода документально подтверждена брадикардия, обратимая после прекращения судорожной активности. Однако в некоторых исследованиях сообщалось о повышенном риске преждевременных родов у женщин с нелеченой эпилепсией по сравнению с женщинами без эпилепсии [2, 14]. Эта тенденция наблюдается в отдельном исследовании в подгруппе РЭ, которые курят. Поэтому особенно важно консультировать РЭ относительно курения во время беременности [10].

Наиболее известным и документально подтвержденным тератогенным действием ПЭП является вальпроат, вызывающий дефекты нервной трубки. Риск того, что вальпроат может вызвать серьезные врожденные пороки развития (ВПР), составляет 10% и явно зависит от дозы. Ежедневные дозы 1500 мг в день или выше связаны с риском 24%, тогда как дозы 700 мг в день или меньше несут риск от 5% до 6%.<sup>24</sup> Эти пороки развития являются серьезными и включают дефекты средней линии, такие как дефекты позвоночника (спина бифида), гипоспадия и пороки развития головного мозга внутриутробно, последний из которых может быть несовместим с жизнеспособной беременностью [5, 11]. Также встречаются дефекты конечностей, такие как пороки развития лучевых лучей. Риск дефектов нервной трубки, пороков развития сердца и расщелин лица в целом возникает с большей частотой при внутриутробном воздействии ПЭП и считается эффектом класса препарата; однако риск при применении вальпроата значительно выше, чем при использовании других ПЭП. Кроме того, воздействие вальпроата внутриутробно связано с повышенным риском развития аутизма или расстройств аутистического спектра, даже если у матери нет эпилепсии. 6 лет; этот риск также был связан с дозой [18]. В целом, группы сравнения фенитоина, карбамазепина и ламотриджина в этом исследовании были связаны с ожидаемыми когнитивными результатами у подвергшихся воздействию детей. Важно отметить, что в этом исследовании употребление фолиевой кислоты в дозе не менее 0,4 мг в день и грудное вскармливание были связаны с улучшением когнитивных показателей. Побочный эффект вальпроата почти нормализовался до ожидаемого диапазона когнитивных показателей в группе, принимавшей вальпроат, но вскармливаемой грудью [6, 8, 17].

Другими важными и специфическими ВПР являются пороки сердца при приеме фенобарбитала, первого ПЭП, признанного тератогенным согласно Североамериканскому регистру беременных ПЭП, с общим риском ВПР 6%, а также пороки сердца при приеме топирамата, риск которого составляет 4%. с расщелинами лица как специфическим неблагоприятным исходом [2, 21]. При воздействии топирамата и зонисамида также существует явный риск низкой массы тела при рождении.<sup>28</sup> Ламотриджин, карбамазепин, фенитоин и леветирацетам, другие ПЭП, оцененные в этом исследовании, были связаны с тератогенным действием. риск МСМ составляет от 2% до 3%, уровень которого четко не отличается от риска в общей популяции. Согласно недавнему Кокрейновскому обзору по этой теме, было обнаружено, что леветирацетам и ламотриджин несут наименьший тератогенный риск. Эти соображения должны быть сбалансированы с риском возникновения судорог, возникающих при их использовании, если уровни снизятся до незащитного уровня [9, 14].

Категории риска для беременных ПЭП обычно определяются по классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Хотя эти категории по-прежнему обозначают перечисленные ПЭП, с 30 июня

2015 г. FDA больше не использует эти буквенные категории для обозначения риска беременности. Риск беременности для недавно одобренных лекарств будет включать краткое обсуждение информации из реестра, если таковая имеется, информации о лактации и доступной клинической информации, касающейся контрацепции и бесплодия. Ранее одобренные препараты будут постепенно заменены на обновленные представления о риске [7, 18].

Риск развития эпилепсии у ребенка в жизни зависит главным образом от типа эпилепсии у матери. Пациенты с наследственными синдромами эпилепсии должны получать соответствующую консультацию. Увеличение заболеваемости эпилепсией связано со снижением гестационного возраста и массы тела при рождении. У детей, родившихся в срок от 22 до 32 недель с массой тела при рождении менее 2000 г, риск развития эпилепсии на первом году жизни увеличивается в 5 раз по сравнению с детьми, родившимися на сроке от 39 до 41 недели с массой тела при рождении от 3000 до 3999 г. [4, 15].

Вывод. Наличие у матери эпилепсии и прием ПЭП безусловно влияет на течение беременности и развитие плода и, риск осложнений может быть немного повышен, но, безусловно, близок к диапазону ожидаемой заболеваемости. Однако это, в свою очередь никак не умаляет значимости и необходимости неврологического мониторинга и индивидуального подхода в ведении рожениц с эпилепсией.

#### Использованная литература:

1. Adab N, Tudur Smith C, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB, McKay AJ, Bromley R. WITHDRAWN: Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 17; (12):CD004848. doi: 10.1002/14651858.CD004848.pub2.
2. Boon P, Ferrao Santos S, Jansen AC, Lagae L, Legros B, Weckhuysen S. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurol Belg*. 2021 Feb;121(1):241-257. doi: 10.1007/s13760-020-01488-y. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33048338; PMCID: PMC7937601.
3. Braillon A, Bewley S. Epilepsy in women during pregnancy. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):646. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00284-1. PMID: 26876712.
4. Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Sep;296(3):421-427. doi: 10.1007/s00404-017-4404-y. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28646257.
5. H Bjork M, Veiby G, A Engelsen B, Gilhus NE. Depression and anxiety during pregnancy and the postpartum period in women with epilepsy: A review of frequency, risks and recommendations for treatment. *Seizure*. 2015 May;28:39-45. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.016. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25777784.
6. Harden C, Lu C. Epilepsy in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019 Feb;37(1):53-62. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.008. PMID: 30470275.
7. He S, Zhu H, Qiu X, Zhu X, Peng A, Duan J, Chen L. Pregnancy outcome in women with epilepsy in Western China: A prospective hospital based study. *Epilepsy Behav*. 2017 Sep;74:10-14. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.034. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28666184.
8. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017 Feb 21;88(8):728-733. doi: 10.1212/WNL.0000000000003637. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28122902.
9. Kamyar M, Varner M. Epilepsy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013 Jun;56(2):330-41. doi: 10.1097/GRF.0b013e31828f2436. PMID: 23563876.
10. Mawer G. Core outcomes for studies of pregnancy with epilepsy. *BJOG*. 2017 Mar;124(4):668. doi: 10.1111/1471-0528.14432. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27878948.
11. McCluskey G, Kinney MO, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Bromley R, MacKillop L, Heath C, Liggan B, Murphy S, Delanty N, Irwin B, Campbell E, Morrow J, Hunt SJ, Craig JJ. Zonisamide safety in pregnancy: Data from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy register. *Seizure*. 2021 Oct;91:311-315. doi: 10.1016/j.seizure.2021.07.002. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34273670.
12. Miškov S, Gjergja Juraški R, Mikula I, Bašić S, Bošnjak Pašić M, Košec V, Sabol Z, Fučić A, Sajko T, Bašić Kes V. The Croatian Model of Integrative Prospective Management of Epilepsy and Pregnancy. *Acta Clin Croat*. 2016 Dec;55(4):535-548. doi: 10.20471/acc.2016.55.04.02. PMID: 29116720.
13. Ruth DJ, Barnett J. Epilepsy in pregnancy: best evidence for care. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2013 Jul-Sep;27(3):217-24. doi: 10.1097/JPN.0b013e31829d1d29. PMID: 23899800.
14. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav*. 2017 Apr;69:186-222. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.018. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28237319.
15. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*. 2019 May;18

- (5):481-491. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30495-2. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30857949.
16. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, Thomas SV. Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*. 2019 Dec;60(12):2343-2345. doi: 10.1111/epi.16395. Epub 2019 Nov 24. PMID: 31763685.
  17. Toscano M, Thornburg LL. Neurological diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019 Apr;31(2):97-109. doi: 10.1097/GCO.0000000000000525. PMID: 30730343.
  18. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. *Seizure*. 2015 Jan;24:77-81. doi: 10.1016/j.seizure.2014.08.008. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25218112.
  19. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Perucca P, Lander CM, Eadie MJ. Twin pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2020 Dec;61(12):2748-2753. doi: 10.1111/epi.16727. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33140408.
  20. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017 May 5;15(1):95. doi: 10.1186/s12916-017-0845-1. PMID: 28472982; PMCID: PMC5418725.
  21. Weckesser A, Denny E. Women living with epilepsy, experiences of pregnancy and reproductive health: a review of the literature. *Seizure*. 2013 Mar;22(2):91-8. doi: 10.1016/j.seizure.2012.11.001. Epub 2012 Nov 24. PMID: 23182977.