

*На правах рукописи*

**Якунина Альбина Викторовна**

**ЭПИЛЕПСИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ:  
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ,  
ПРОГНОЗ РОЖДЕНИЯ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА**

3.1.24. Неврология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Самара – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Повереннова Ирина Евгеньевна**

**Официальные оппоненты:**

**Бурд Сергей Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, профессор кафедры.

**Жидкова Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, профессор кафедры.

**Маслова Наталья Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, Российская Федерация, г. Самара, ул. К. Маркса, 165Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

Хивинцева Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Во всем мире эпилепсией страдают около 60 млн человек, половина из которых – женщины. Около 15 млн пациенток с эпилепсией находятся в детородном возрасте. Частота новых случаев эпилепсии, диагностированных у женщин детородного возраста, составляет 20-30 на 100 000 населения в год (Tomson T., 2019; Blaszczyk B. et al., 2022).

Распространенность эпилепсии среди беременных составляет 0,3-0,7%. Отмечается увеличение количества беременностей у пациенток с эпилепсией в последние два десятилетия. Статистические отчеты свидетельствуют, что 0,3%–0,4% новорожденных рождаются от матерей, страдающих эпилепсией. (Дмитренко Д.В. и соавт. 2014; Карлов В.А. и соавт., 2019; Elvedi-Gasparovic V. et al., 2020; Blaszczyk B. et al., 2022; de Lima Leite M. et al., 2022).

В ряде проведенных исследований было показано, что у большинства женщин с эпилепсией репродуктивного возраста, принимающих противоэпилептические препараты, репродуктивные нарушения отсутствуют (Жидкова И.А., 2013; Головкина Н.В. и соавт., 2015; Halani S. et al., 2017; Pennell P.V. et al., 2018). Другие же исследователи выявляли проблемы с фертильностью при эпилепсии даже в тех случаях, когда женщина не получала противоэпилептического лечения (Мухин К.Ю. и соавт., 2018; Шаталов А.Е. и соавт., 2019; Thomas S.V., 2011; MacEachern D.B., 2019). Большинство детей от женщин с эпилепсией рождаются здоровыми и развиваются удовлетворительно в постнатальном периоде, однако имеются определенные риски возникновения врожденных пороков развития и нарушений физического и когнитивного развития (Бочкарева Е.В., 2013; Meador K.J., 2022; Dreier J. W. et al., 2023).

Возможность благополучного деторождения у женщин с эпилепсией реализуется благодаря современным возможностям компенсации заболевания. В последние десятилетия появился ряд высокоэффективных противоэпилептических препаратов, позволяющих добиться ремиссии эпилепсии до наступления беременности (Жидкова И.А. и соавт., 2016; Бурд

С.Г. и соавт., 2018; Карлов В.А. и соавт., 2019; Краско А.С. и соавт., 2020; Власов П.Н., Петрухин В.А., 2022; Perucca P. et al., 2024).

Подавляющее большинство авторов отмечают, что благоприятное течение эпилепсии, минимальный риск возникновения акушерских осложнений во время беременности и родов, а также хороший исход беременности возможен только в случае квалифицированного наблюдения беременной специалистами различного профиля (Власов П.Н., 2012; Шнайдер Н.А. и соавт., 2012; Дмитренко Д.В., 2014; Петрухин В.А. и соавт., 2021; Сидоренко В.Н. и соавт., 2022; Li Y., Meador K.J., 2022; Mazzone P.P. et al., 2023).

С 90-х годов XX столетия формируется ряд крупных национальных и международных регистров наблюдений за беременными с эпилепсией. Основная цель регистров – проведение мониторинга врожденных пороков развития международным сообществом для выявления их базовых частот, причинно-следственных связей происхождения, а также возможность обмена опытом и информацией. Кроме того, накапливаются данные о развитии когнитивных функций детей, проводимой противосеипептической терапии, фармакокинетическим и генетическим аспектам заболевания. Длительные проспективные наблюдения за беременными с эпилепсией показали свою значимость и экономическую эффективность (Решетько О.В., Луцевич К.А., 2022; Tomson T. et al., 2010, 2023; Kinney M.O. et al., 2022; Ademi Z. et al., 2023; Dreier J.W. et al., 2023; Cohen M. J. et al., 2024). Возможность использования эффективных противосеипептических препаратов с достижением компенсации заболевания позволяет большему количеству женщин, больных эпилепсией, реализовать свой детородный потенциал.

**Степень разработанности темы исследования.** Различные аспекты беременности при эпилепсии рассматриваются уже более 50 лет. Большинство исследований проведено в Северной Америке, Европе и Австралии (Tomson T. et al., 2023). В Российской Федерации только в 2017 г. после обсуждения и одобрения Российской противосеипептической лигой на VII Международном форуме эпилептологов стран СНГ и ЕврАзЭС (Сочи, 2016) начал работу

Российский регистр беременности и эпилепсии – это российское национальное проспективно-ретроспективное обсервационное исследование, включающее беременных женщин с эпилепсией, а также женщин, принимающих противоэпилептические препараты по другим показаниям. Кроме основной цели – оценки риска возникновения врожденных пороков развития плода проводится изучение структуры и факторов риска их развития, а также выработка организационных подходов к ведению беременных с эпилепсией (Дмитренко Д.В. и соавт., 2022).

Исследования течения беременности при эпилепсии в российской популяции немногочисленны и охватывают небольшие группы женщин. Результаты наблюдений за течением эпилепсии значительно отличаются в зависимости от временного периода исследования: более ранние наблюдения показывают менее обнадеживающие результаты. Оценка физического и когнитивного развития детей от матерей с эпилепсией в России проведена в единичных исследованиях. Отсутствуют исследования, позволяющие сравнить частоту врожденных пороков развития плода у женщин с эпилепсией с общепопуляционными значениями. В этой связи необходимы дальнейшие исследования проблемы беременности при эпилепсии, включающие большие когорты женщин, для комплексной оценки течения заболевания в период беременности и ее исходов, физического и когнитивного постнатального развития детей, с созданием модели благоприятной реализации деторождения.

**Цель исследования:** оптимизировать тактику лечения эпилепсии в период беременности и разработать стратегии профилактики нарушений физического и интеллектуального развития ребенка от матери, больной эпилепсией, на основании многофакторного анализа.

**Задачи исследования:**

1. Изучить структуру, особенности течения и проводимую терапию эпилепсии у женщин в период подготовки к беременности.

2. Рассмотреть влияние беременности на течение генерализованной и фокальной эпилепсии. Оценить случаи дебюта эпилепсии в период беременности.

3. Выявить факторы, определяющие прогноз и динамику течения эпилепсии в период беременности.

4. Провести оценку исходов беременности и способа родоразрешения.

5. Дать общую характеристику новорожденных, оценить риск возникновения эпилепсии у детей женщин с эпилепсией.

6. Изучить показатели коэффициента интеллекта детей женщин с эпилепсией, выявить «материнские» факторы, влияющие на уровень IQ ребенка.

7. Определить частоту возникновения, структуру, факторы риска врожденных пороков развития (ВПР) у потомства женщин с эпилепсией. Сравнить показатели ВПР в исследуемой когорте, в популяционном регистре ВПР Самарской области и Европейском регистре беременности и эпилепсии EURAP.

8. Изучить частоту носительства однонуклеотидных вариантов rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1* у женщин с эпилепсией, имеющих детей с ВПР и без ВПР, оценить возможные ассоциации с врожденными пороками развития у плода.

**Научная новизна исследования.** Изучена структура, особенности течения и лечения эпилепсии в прегравидарный, гравидарный и послеродовый периоды на большой когорте пациенток на основании длительного проспективного наблюдения за женщинами с эпилепсией на территории Самарской области. На основании многофакторного анализа выявлены предикторы благоприятного и неблагоприятного течения эпилепсии в связи с беременностью.

Впервые проведена оценка частоты возникновения, структуры, факторов риска врожденных пороков развития плода у женщин с эпилепсией в российской популяции, проведено сравнение полученных данных с

общепопуляционными показателями на территории Самарской области и Европейского регистра беременных с эпилепсией EURAP. Молекулярно-генетическим методом определена частота носительства однонуклеотидных вариантов генов фолатного цикла женщинами с эпилепсией в связи с врожденными пороками развития плода, выделены гаплогруппы, относящиеся к возможным факторам риска.

Изучены показатели коэффициента интеллекта детей и их матерей на основании комплексного подхода с учетом различных материнских факторов; выявлены прогностические критерии интеллектуального снижения в детской группе. На основании анализа полученных данных с помощью современных методов статистической обработки выделены значимые критерии и разработаны классификаторы прогноза течения заболевания и благоприятных исходов беременности у женщины с эпилепсией.

**Теоретическая и практическая значимость.** Результаты исследования позволяют улучшить предгравидарную подготовку, ведение гравидарного и послеродового периодов у женщин с эпилепсией. Учет особенностей течения различных форм эпилепсии в период беременности способствует выработке оптимальной лечебной тактики. Дифференцированный подход к оценке возможных факторов риска возникновения врожденных пороков развития и интеллектуального снижения у ребенка помогает еще в прегравидарном периоде устранить модифицируемые факторы и разработать профилактические мероприятия для рождения здорового ребенка.

**Методология и методы исследования.** Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных о клинических проявлениях, течении, диагностике и лечении эпилепсии. Работа выполнена в дизайне открытого наблюдательного когортного исследования с использованием клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, молекулярно-генетических и статистических методов. В исследование вошли данные о 718 случаях беременности у пациенток с эпилепсией. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения IBM SPSS

Advanced Statistics 24.0. В качестве метода многофакторного анализа, позволяющего выделить доминирующие переменные в комплексе взаимодействующих факторов, использован метод «Деревья классификаций».

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Эпилепсия – заболевание, которое при рациональном ведении не препятствует планированию и течению беременности. В подавляющем большинстве случаев эпилепсия в период беременности протекает благоприятно. Протективными факторами стабильного течения эпилепсии представляются возраст беременной до 30 лет, генерализованная форма эпилепсии, наличие ремиссии заболевания в течение не менее года до возникновения беременности, прием вальпроевой кислоты. Факторами риска могут быть фокальная форма эпилепсии и политерапия.

2. Достижение ремиссии приступов в прегравидарном периоде, стабильное течение эпилепсии в период беременности, генерализованная форма эпилепсии могут рассматриваться как предикторы к благополучным самостоятельным родам. Неблагоприятные исходы беременности у женщин с эпилепсией не превышают общепопуляционные показатели, а новорожденные характеризуются удовлетворительными антропометрическими данными и оценкой по шкале Апгар.

3. Коэффициент интеллекта детей, рожденных женщинами с эпилепсией, находится в пределах значений общепопуляционного распределения и зависит от сложного характера взаимодействий ряда внешних факторов. Отрицательное действие на интеллектуальное развитие ребенка может оказывать общий IQ матери равный или ниже 113 баллов, прием препаратов вальпроевой кислоты, а также возраст матери на момент беременности старше 32 лет.

4. Частота и структура врожденных пороков развития плода у женщин с эпилепсией не отличается от частотных характеристик в регистрах Самарской области и Европейском регистре беременности и эпилепсии EURAP. Самостоятельным фактором риска возникновения врожденных пороков развития

плода является прием матерью во время беременности препаратов вальпроевой кислоты.

5. Риск врожденных пороков развития плода как мультифакторное заболевание зависит от аддитивного вклада внешнесредовых факторов и носительства неблагоприятной комбинации генотипов (гаплогруппы) вариативных аллелей генов, кодирующих ключевые ферменты фолатного цикла, у женщин с эпилепсией.

**Степень достоверности исследования.** Достоверность полученных автором результатов основывается на глубоком изучении и анализе фактического материала, на достаточном объеме исследования, использовании современных высокоинформативных методик клинического исследования, а также адекватных методов статистической обработки результатов, полученных в ходе исследования.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения, амбулаторно-поликлинической службы и перинатального центра ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина. Материалы диссертации используются в лекционном курсе и в практических занятиях со студентами института клинической медицины, института педиатрии, института профилактической медицины и с ординаторами кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Личный вклад автора.** Лично автором получены научные результаты, на всех этапах исследования самостоятельно проведено неврологическое обследование пациентов, разделение их на группы исследования, проанализированы полученные результаты и проведена их статистическая обработка, оформлен текст научных публикаций и диссертации. По материалам исследования сформулированы выводы и практические рекомендации.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения работы доложены на Межрегиональной научно-практической конференции «Современные вопросы организации специализированной медицинской

помощи детям и взрослым с эпилепсией» (Красноярск, 2015), XX Всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2015), научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» (Москва, 2017), VIII Международном форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (Сочи, 2017), IV Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2018), IX Международном форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (Ростов-на-Дону, 2018), международном конгрессе «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» (Санкт-Петербург, 2019), межрегиональной научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению эпилепсии и коморбидных состояний» (Красноярск, 2020), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Эпилепсия и пароксизмальные состояния – как междисциплинарная проблема» (Москва, 2021), VIII межрегиональной научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению эпилепсии и коморбидных состояний» (Красноярск, 2021), научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской неврологии-V» (Воронеж, 2021), XII Международном форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (Москва, 2023), Всероссийской научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» (Москва, 2024).

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 50 печатных работ в отечественных и зарубежных изданиях, в их числе одна монография, 29 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 13 – в изданиях, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus. Получено 2 патента на полезную модель, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и свидетельство о регистрации базы данных.

**Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Оптимизация методов диагностики, лечения и реабилитации больных с эпилепсией, иммуноопосредованными, цереброваскулярными заболеваниями и другими социально значимыми болезнями центральной и периферической нервной системы на основе современных нейротехнологий» (гос. регистрация № АААА-А15-115123110058-4).

**Соответствие паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование соответствует п. 1 «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы» (Эпидемиология (распространенность и заболеваемость), клиникогенеалогический анализ, клиническая феноменология, патогенез (молекулярная генетика, нейробиология, нейрохимия, методы диагностики), лечение (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия), п. 2 «Детская неврология» (Перинатальное поражение нервной системы, врожденные аномалии развития нервной системы, нарушение психомоторного развития. Генетически обусловленные заболевания центральной и периферической нервной системы. Экстрапирамидные расстройства детского возраста. Болезни накопления и обмена веществ) и п. 13 «Неврология эпилепсии и пароксизмальных нарушений сознания» (Эпилепсия (этиология, эпилептогенез, патофизиология, диагностика, лечение). Эпилептические приступы при заболеваниях центральной нервной системы. Эпилептические энцефалопатии. Пароксизмальные двигательные расстройства и нарушения сознания) паспорта научной специальности 3.1.24. «Неврология».

**Структура и объем работы.** Текст диссертации изложен на 242 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка

литературы, включающего 353 источника (117 отечественных и 236 зарубежных авторов)..Диссертация содержит 44 таблицы, 16 рисунков, 3 приложения.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** В работе представлено исследование 718 случаев беременности у 536 женщин, наблюдавшихся в Самарском областном противэпилептическом центре на базе ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина в период с 2012 г. по 2020 г.

Включение пациенток в исследование осуществляли после подписания информированного добровольного согласия. Основные критерии включения в исследование были следующие: регистрация места жительства пациентки на территории Самарской области; наличие клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных критериев диагноза эпилепсии; дебют эпилепсии до или в период оцениваемой беременности; эпилепсия с текущими приступами в настоящий период; эпилепсия, когда к моменту возникновения беременности была достигнута ремиссия приступов любой длительности. Критериями не включения в исследования были: прерывание беременности в течение первых 12-ти недель гестации; отсутствие катамнеза по исходу беременности и периода не менее 6 месяцев после родов; случаи беременности и родов в период до возникновения эпилепсии.

На каждую пациентку была заполнена подробная карта с анамнестическими, проспективными и катамнестическими данными по текущей эпилепсии и беременности. Тип эпилептических приступов и форма эпилепсии определялись с помощью клинических методов, электроэнцефалографического и нейровизуализационного исследования (ИЛАЕ, 1989, 2017). Ввиду отсутствия единых подходов к классифицированию частоты эпилептических приступов, за частые приступы принимали частоту

один и более в месяц, среднюю частоту приступов – 3-11 в год; редкими считались приступы, повторяющиеся не чаще двух раз в год.

Для определения коэффициента интеллекта матери и ребенка использовали тест Векслера – вариант для подростков с 16 лет и взрослых (WAIS) и для детей с 6 до 16 лет (WISC). Результаты интерпретировались в соответствии с общепринятыми IQ показателями.

Врожденные пороки развития (ВПР) плода диагностировали в результате трехэтапного скринингового обследования беременных, по показаниям проводили пренатальную инвазивную диагностику. Постнатальное подтверждение ВПР проводилось клиническими методами и инструментальными методами. Регистрация ВПР осуществлялась в соответствии с Приказом МЗ РФ №268 «О мониторинге ВПР у детей от 10.09.1998г.

Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR; rs1805087 гена MTR; rs1801394 гена MTRR и rs1051266 гена SLC19A1 определялось путем проведения аллель-специфичной амплификации в амплификаторах «Терцик» (ДНК-технология) с последующим электрофорезом с бромистым этидием в 3% агарозном геле.

Статистическую обработку полученных данных производили на персональном компьютере, оснащенный соответствующим программным обеспечением. Анализ статистических данных проводили с использованием программы IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 (Разработчик - IBM Corporation. Номер программы: 5725-A54. Номер лицензии: Z125-3301-14. Срок действия лицензии: бессрочная). Для оформления результатов исследования использовали программные средства «Word» пакета Microsoft Office фирмы Microsoft.

Для описания количественных показателей составляли вариационные ряды (ряды распределения). Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производили оценку описательных статистик. Описательные статистики в тексте представлены как  $\bar{X}(S)$ , где  $\bar{X}$  – среднее

арифметическое,  $S$  – стандартное отклонение при распределении признака по нормальному закону распределения, или  $Me (Q_1, Q_3)$ , где  $Me$ -медиана,  $Q_1$  и  $Q_3$ -первый и третий квартили при распределении признака, отличном от нормального закона распределения.

Для описания качественных признаков указывали абсолютное значение и долю в % в скобках. Для сравнения средних значений количественных признаков, распределение которых соответствовало нормальному, применяли критерий Стьюдента, а для тех, распределение которых не соответствовало нормальному, применяли критерий Манна-Уитни. Для определения характера распределения показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Анализ качественных показателей проводили через исследование их частот посредством таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$ , критерия Пирсона с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Для определения тесноты связи между переменными проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона для нормально распределенных переменных или ранговой корреляции Спирмена для переменных, распределение которых было отлично от нормального.

Многофакторный анализ проводили с помощью метода «Деревья классификаций». Использовали метод CRT (Classification and Regression Trees) – алгоритм, который при построении дерева осуществляет полный перебор всех возможных вариантов одномерного бинарного ветвления и устанавливает наиболее важные независимые переменные, доминирующие в комплексе взаимодействующих факторов. Результатом обработки было построение визуальной модели исследуемого аспекта.

Статистический анализ результатов молекулярно-генетического тестирования осуществляли с помощью пакетов прикладных программ IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 и онлайн-калькулятора для расчета равновесия Харди-Вайнберга, доступного по электронному адресу <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>. Для описания качественных данных использовали процент и 95% доверительный интервал (95 % ДИ).

Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) при значениях ожидаемых частот больше 5. Если более 20% ожидаемых частот были меньше 5, то использовался точный критерий Фишера. Для оценки факторов риска, ассоциирующихся с развитием ВПР оценивали показатели отношения шансов (ОШ, [95% ДИ]). Межгрупповые различия признавали как статистически значимые при значении  $p < 0,05$ . Для выявления паттерна сходства и формирования внутренне гомогенных блоков использовали оригинальную авторскую программу SANCT – structural analysis of contingency tables ((Хромов-Борисов Н.Н., Лаззаротто Г.Б., Кист Т.Б.Л., 2004).

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе исследования было оценено 718 беременностей у 536 женщин. У 379/536 (70,7%) пациенток с эпилепсией наблюдали одну беременность, у 134/536 (25,0%) – две, у 21/536 (3,9%) – три, у двух (0,4%) – четыре беременности. Беременность на фоне генерализованной эпилепсии проанализирована в 249/718 (34,7%) наблюдениях, на фоне фокальной эпилепсии – в 469/718 (65,3%) случаях. Каждая из беременностей рассматривалась как отдельный случай, так как повторные беременности у одной и той же женщины возникали в иных условиях: изменялся возраст пациентки, течение эпилепсии (частота и структура эпилептических приступов), проводившаяся противоэпилептическая терапия, а также учитывались особенности течения самой беременности и другие характеристики. Диагноз эпилепсии у женщин к моменту беременности был установлен в 696/718 (96,9%) наблюдениях, в 22/718 (3,1%) наблюдениях эпилепсия дебютировала в период беременности или в раннем послеродовом периоде.

Возраст пациенток на момент возникновения у них беременности колебался от 16 лет до 41 года, средний возраст составил 25,9 (4,8) лет. Средний возраст матерей при рождении первых детей составил 24,5 (4,5), при повторных беременностях – 28,9 (4,2) лет. Распределение наблюдений по

возрасту возникновения первой и повторных беременностей представлено на рис.1.

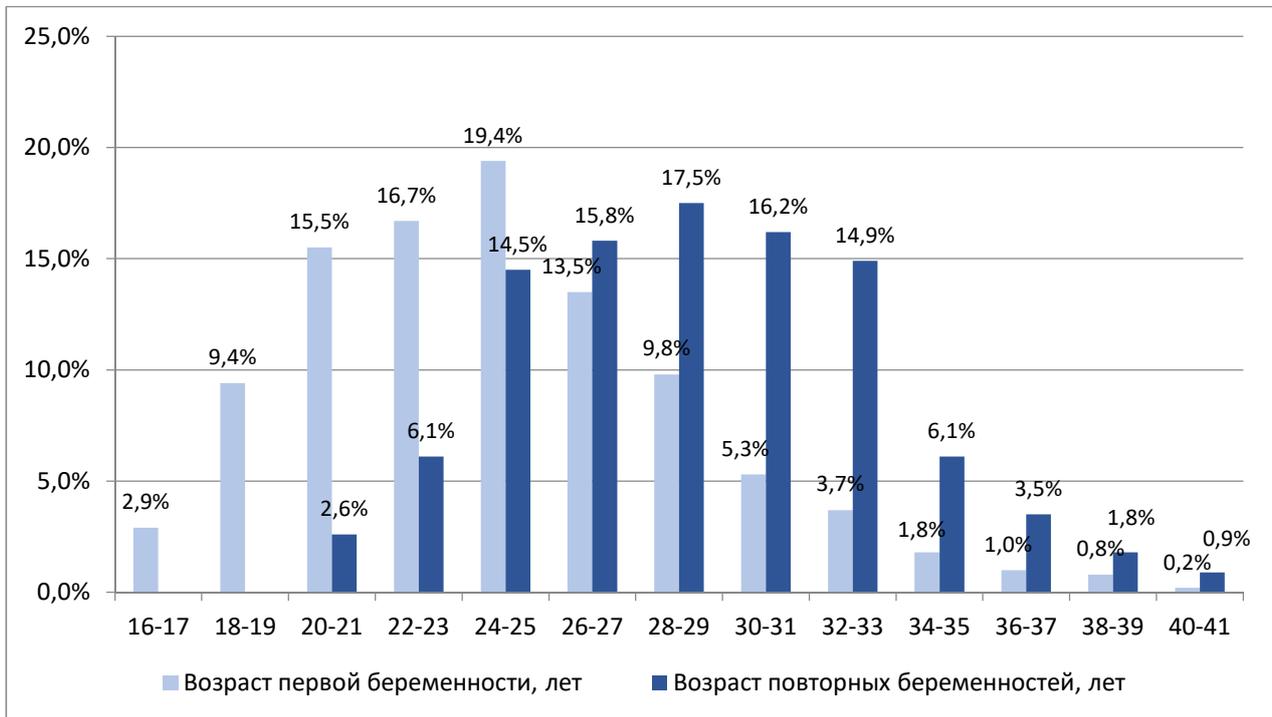


Рисунок 1. Распределение женщин по возрасту возникновения первой и повторных беременностей, закончившихся родами

Возраст дебюта эпилепсии исследованных пациенток был от 1 до 41 года, средний возраст составил 14,4 (6,7) лет. Возраст дебюта генерализованной эпилепсии (ГЭ) и фокальной эпилепсии (ФЭ) не различался. Продолжительность периода от дебюта эпилепсии до момента возникновения беременности составила от 1 года до 34 лет, медиана – 11,4 лет (6; 16) лет. Продолжительность «активной» эпилепсии с повторяющимися приступами до момента возникновения ремиссии или без нее колебалась от 1 года до 34 лет, медиана – 9 (5;14) лет. Структура форм эпилепсии, на фоне которых возникла беременность, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Структура форм эпилепсии, на фоне которых возникла беременность

Форма эпилепсии	Количество наблюдений	
	Абс.	%
Генерализованная эпилепсия (n = 248)		

Детская абсансная	21	8,5
Юношеская абсансная	20	8,1
Юношеская миоклоническая	93	37,5
ИГЭ с изолированными тонико-клоническими приступами	95	38,3
Другие формы ГЭ	19	7,7
Фокальная эпилепсия (n = 448)		
Идиопатическая	8	1,8
Структурная, в том числе на фоне:	124	27,7
- перинатальной патологии	26	5,8
- ЧМТ	19	4,2
- цереброваскулярной патологии	17	3,8
- ВПР мозга	13	2,9
- оперированных опухолей	6	1,3
- другой структурной патологии	34	7,6
Не уточненной причины	316	70,5

Беременность возникла на фоне клинической ремиссии эпилепсии с отсутствием всех видов приступов в 316/696 (45,5%) случаях. Ремиссия только генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) при ГЭ или билатеральных тонико-клонических приступов (БТКП) при ФЭ с сохранением других генерализованных или фокальных приступов была достигнута в 113/696 (16,2%) наблюдениях. В целом тонико-клонические судорожные приступы отсутствовали к моменту беременности у 429/696 (61,6%) пациенток. Ремиссия всех эпилептических приступов до беременности статистически значимо чаще была достигнута при ГЭ – в 142/248 (57,2%) случаях, чем при ФЭ – в 174/448 (38,8%) наблюдениях ( $p < 0,001$ ).

К моменту возникновения беременности в 231/696 (33,1%) случаях пациентки не принимали противосудорожные препараты (ПЭП), в 347/696 (49,9%) наблюдениях принимали один ПЭП, в 118/696 (17,0%) случаев проводилась политерапия. В режиме монотерапии использовалась вальпроевая кислота – 170 (49,0%) случаев, карбамазепин – 80 (23,1%), фенобарбитал – 32 (9,2%), ламотриджин – 30 (8,6%), топирамат – 21 (6,0%), леветирацетам – в 10 (2,9%), окскарбазепин – 5 (1,4%) наблюдений. Из 118 наблюдений политерапии 107 (90,7%) женщин получали комбинацию из двух ПЭП, 10

беременностей (8,5%) проходили на фоне приема трех ПЭП, одна пациентка (0,8%) забеременела на фоне приема четырех препаратов. Дуотерапия насчитывала 19 вариантов комбинаций доступных ПЭП различных поколений. В целом течение генерализованной и фокальной эпилепсии в прегравидарный период не отличалось на фоне монотерапии, политерапии и без приема ПЭП.

Изучение динамики лекарственной нагрузки на женщину с эпилепсией показало, что к настоящему времени значительно увеличилось число беременностей на фоне приема ПЭП – с 39,5% в 2001 г. до 75,4% в 2020 г. Наряду с этим четко прослеживается тенденция по увеличению количества ремиссий эпилепсии – с 21,1% в 2001 г. до 58,0% в 2020 г. Таким образом, возможность использования эффективных ПЭП с достижением компенсации заболевания позволяет большему количеству женщин, больных эпилепсией, реализовать свой детородный потенциал.

В период беременности в подавляющем большинстве случаев – 497/718 (69,2%) изменения течения эпилепсии не произошло; учащение эпилептических приступов возникло в 128/718 (17,8%) наблюдениях; урежение и исчезновение приступов – в 71/718 (10,0%) наблюдениях; дебют эпилепсии в период беременности развился у 22/718 (3,1%) женщин. Случаев судорожного и бессудорожного эпилептических статусов зарегистрировано не было.

При ГЭ стабильное течение сохранялось в период беременности статистически значимо чаще, чем при ФЭ – в 78,7% и 67,4% случаев соответственно ( $p = 0,001$ ). ФЭ чаще была сопряжена с учащением приступов в период беременности. Анализ взаимосвязи терапии эпилепсии и течения беременности показал, что у женщин, не принимавших ПЭП к моменту возникновения беременности, отмечено самое благоприятное течение беременности: ухудшение течения эпилепсии по сравнению с прегравидарным отмечено лишь в 33/231 (14,3%) случаях. В группе политерапии декомпенсация возникала чаще, чем в группе монотерапии – в 36/118 (30,5%) и 57/347 (16,4%) наблюдениях соответственно ( $p < 0,001$ ).

Анализ наблюдений беременностей на фоне монотерапии эпилепсии показал, что наиболее стабильное течение эпилепсии было при приеме пациентками вальпроевой кислоты – учащение приступов возникло лишь в 19/168 (11,3%) случаях ( $p = 0,04$ ), как это следует из данных табл. 2.

Таблица 2

Стабильное течение эпилепсии на фоне терапии различными ПЭП

ПЭП (монотерапия)	Стабильное течение, количество наблюдений		p-значение
	Абс.	%	
Вальпроевая кислота (n=168)	149	88,7	$p = 0,004$
Карбамазепин (n = 82)	67	81,7	$p = 0,24$
Фенобарбитал (n = 33)	27	81,8	$p = 0,31$
Ламотриджин (n = 30)	20	66,7	$p = 0,49$
Топирамат (n = 21)	15	71,4	$p = 0,41$
Леветирацетам (n = 10)	9	90	$p = 0,09$

После определения ряда факторов, которые могут влиять на течение эпилепсии в период беременности, был проведен многофакторный анализ с помощью метода «Деревья классификаций». Результаты построения алгоритма течения эпилепсии в период беременности представлены на рис. 2.

Как видно, при возникновении беременности в возрасте старше 30 лет риск ухудшения течения заболевания был практически в два раза выше, чем у женщин более молодого возраста – у 87/547 (29,9%) и 35/117 (15,9%) пациенток соответственно. В группе беременных моложе 30 лет протективными факторами благоприятного протекания беременности явились достижение ремиссии в прегравидарный период длительностью от одного года, генерализованная форма эпилепсии и противоэпилептическая терапия с использованием вальпроевой кислоты в режиме монотерапии.

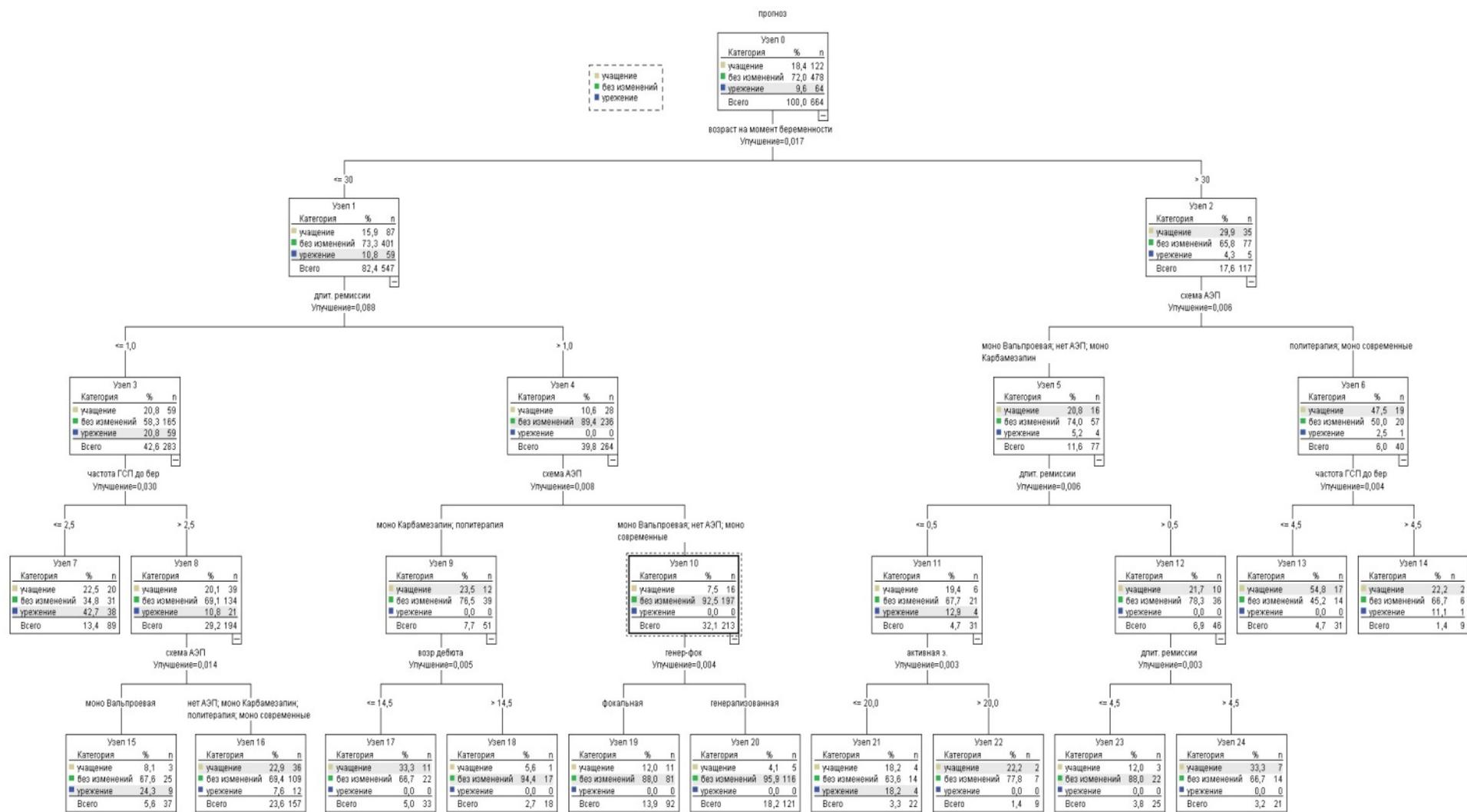


Рисунок 2. Результаты многомерного анализа факторов, влияющих на течение эпилепсии в период беременности

В возрастной группе беременных старше 30 лет показатели течения эпилепсии до беременности (длительность заболевания, длительность ремиссии, частота ГТКП / БТКП) не явились значимыми факторами прогноза течения заболевания в период беременности. Протективным фактором благоприятного течения может служить схема противоэпилептической терапии – монотерапия вальпроевой кислотой и карбамазепином, а также безлекарственный фон наступления беременности.

В 22/718 (3,1%) наблюдениях дебют эпилепсии был связан с беременностью и родами. В 6/22 (27,3%) случаях эпилептические приступы дебютировали в первом триместре беременности на сроках от 6 до 12 недель, в 10/22 (45,4%) – припадки возникли во втором триместре, в 4/22 (18,2%) дебют пришелся на конец беременности, в 2/22 (9,1%) наблюдениях эпилепсия дебютировала в раннем послеродовом периоде. У 20/22 (90,9%) пациенток эпилепсия дебютировала с ГТКП / БТКП. В 1/22 (4,6%) наблюдении была диагностирована генерализованная форма заболевания, у остальных пациенток (21 наблюдение) эпилепсия была фокальной. Среди ФЭ структурная форма была выявлена в 5/21 (23,8%) наблюдениях – это артериовенозная мальформация (2 пациентки), посттравматические изменения головного мозга, фокальная корковая дисплазия и эхинококкоз головного мозга. Из этих больных только в 2/22 (9,1%) случаях было принято решение о досрочном родоразрешении в связи с причинами, не связанными с эпилепсией.

Беременность закончилась родами в 711/718 (99,0%) наблюдениях, из них в 7/711 (1,0%) зафиксировано мертворождение на фоне внутриутробной гибели плода. В 7/718 (1,0%) случаях беременность была прервана по медицинским показаниям до 22 недель беременности в связи ВПР плода (5 случаев), патологией в виде многоводия на фоне многоплодной беременности (1 случай), множественным эхинококковым поражением матери (1 случай).

Самопроизвольные роды через естественные родовые пути произошли только в 281/711 (39,5%) наблюдении, в 430/711 (60,5%) случаях беременным проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. Показанием к

КС при первых родах было некомпенсированное течение эпилепсии в 106/485 (21,9%) случаях, акушерские причины – в 102/485 (21,0%) наблюдениях, структурная неврологическая патология – в 16/485 (3,3%) наблюдениях, экстрагенитальная патология – у 13/485 (2,7%) женщин. Были выделены также ятрогенные причины кесарева сечения в 27/485 (5,6%) случаях первых родов и желание женщины – в 24/485 (4,9%) случаях. Зарегистрирован один случай материнской смерти (0,1%) в период родов по акушерской причине – эмболии околоплодными водами. В табл. 3 проанализированы факторы возможного влияния на способ родоразрешения. Значимо чаще родоразрешение через естественные родовые пути проходило при достижении ремиссии всех эпилептических приступов к моменту возникновения беременности ( $p = 0,007$ ); отсутствии каких-либо приступов в период беременности ( $p < 0,001$ ); при стабильном течении заболевания в период беременности, не отличающемся от течения в прегравидарный период ( $p < 0,001$ ); при генерализованной эпилепсии ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3

## Факторы, влияющие на выбор естественного способа родоразрешения

Факторы	Наблюдения естественного родоразрешения		p - значение
	Абс.	%	
Сроки первой консультации невролога-эпилептолога в связи с беременностью			
До беременности	60	41,1	p = 0,20
Во время беременности	143	34,7	
Тип течения эпилепсии до беременности			
Ремиссия всех приступов	150	44,9	p = 0,007
Повторяющиеся приступы	131	34,8	
Тип течения эпилепсии в период беременности			
Течение не изменилось	208	42,3	p < 0,001
Учащение приступов	41	32,3	
Урежение приступов	24	33,8	
Тип течения приступов в период беременности			
Отсутствие всех видов приступов	182	48,9	p < 0,001
Наличие приступов	99	29,3	
Форма эпилепсии			
Генерализованная	128	51,8	p < 0,001

Фокальная	153	33,5	
-----------	-----	------	--

В послеродовом периоде в 591/718 (82,4%) наблюдении частота приступов не изменилась по сравнению с прегравидарным периодом. Декомпенсация в течение первого послеродового года возникала с одинаковой частотой при ГЭ и ФЭ – в 49/249 (19,7%) и 69/468 (15,9%) наблюдениях соответственно с максимумом в течение первых трех месяцев.

Рождением живого плода закончилось 704 беременности. В 698/704 (99,1%) случаях произошли одноплодные роды, в 6/704 (0,9%) случаях – роды двойней. Всего родилось 716 детей – 367/716 (51,3%) мальчиков и 349/716 (48,7%) девочек. Доношенными родилось 680/716 (95,0%) детей. Масса новорожденных колебалась от 2050 г до 5300 г, рост – от 39 см до 62 см. Критериям массы зрелого доношенного новорожденного (2600 – 4000 г) отвечали 612/680 (90,0%) детей, критериям роста (46 – 56 см) – 591/680 (86,9%) детей. Среднее значение по шкале Апгар у доношенных детей на первой минуте составило 7,5 (0,7) баллов, на 5 минуте – 8,0 (0,6) баллов.

Недоношенными в сроки от 26 до 37 недель родилось 36/716 (5,0%) детей. Масса недоношенных детей при рождении колебалась от 980 г до 3250 г, рост новорожденных составлял от 33 см до 56 см. Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 6,3 (1,2) балла, на 5 минуте – 6,7 (1,0) балла.

Зафиксированы случаи смерти детей: 2/716 (0,3%) ребенка погибли в периоде новорожденности в связи с грубыми ВПР сердца и случилась внезапная смерть во сне одного ребенка с болезнью Дауна на втором году жизни.

При последующем наблюдении у 20/713 (2,8%) детей, рожденных от матерей с эпилепсией, была диагностирована эпилепсия: у 10/20 (50,0%) фокальная, у 6/20 (30,0%) – генерализованная, а 4/20 (20,0%) случая требовали уточнения формы заболевания. Дебют эпилепсии у детей в большинстве случаев пришелся на детский возраст с 2 до 7 лет – в 16/20 (80%) наблюдениях,

в 4/20 (20%) случаях эпилепсия дебютировала в подростковом возрасте (11-16 лет).

Для оценки когнитивного развития детей от матерей с эпилепсией из общей группы наблюдения было отобрано 69 пар «мать, больная эпилепсией – её ребенок». Возраст обследованных детей составил от 7 до 14 лет, средний возраст – 8,8 (1,9) лет. Среди матерей у 50/69 (72,5%) была фокальная эпилепсия, у 19/69 (27,5%) – генерализованная эпилепсия. Беременность протекала на фоне ремиссии всех приступов у 45/69 (65,2%) женщин, редкие ГТКП / БТКП возникали у 11/69 (15,9%), частые бессудорожные приступы при отсутствии ГТКП / БТКП возникали у 11/69 (15,9%) женщин, у двух женщин (3,0%) сохранялись частые ГТКП / БТКП во время беременности. Беременность на безлекарственном фоне проходила у 18/69 (26,1%) женщин, монотерапия проводилась 34/69 (49,3%) женщинам, политерапию из двух ПЭП принимали 17/69 (24,6%).

Общий IQ обследованных детей колебался от 80 до 154 баллов, среднее значение – 120,7 (18,2) баллов, что укладывалось в границы высокого интеллекта. Показатели вербального IQ были несколько ниже, колеблясь от 72 до 154 баллов, среднее значение – 110,8 (19,5) баллов, что укладывалось в показатели хорошей нормы. Невербальный IQ детей был значительно выше – от 85 до 156 баллов, среднее значение – 126,7 (16,1) баллов. Средние же показатели материнского интеллекта, которые были ниже, чем детского, укладывались в критерии среднего уровня (табл. 4).

Таблица 4

Показатели средних значений IQ матерей, больных эпилепсией, и их детей

IQ	IQ общий, балл	IQ вербальный, балл	IQ невербальный, балл
Ребенок	120,7(18,2)	110,8 (19,5)	126,7 (16,1)
Мать	106,0 (14,4)	106,7 (16,2)	103,5 (11,8)

На рис. 3 представлены показатели IQ детей, которые оказались выше не только материнских значений, но и превосходили общепопуляционные показатели.

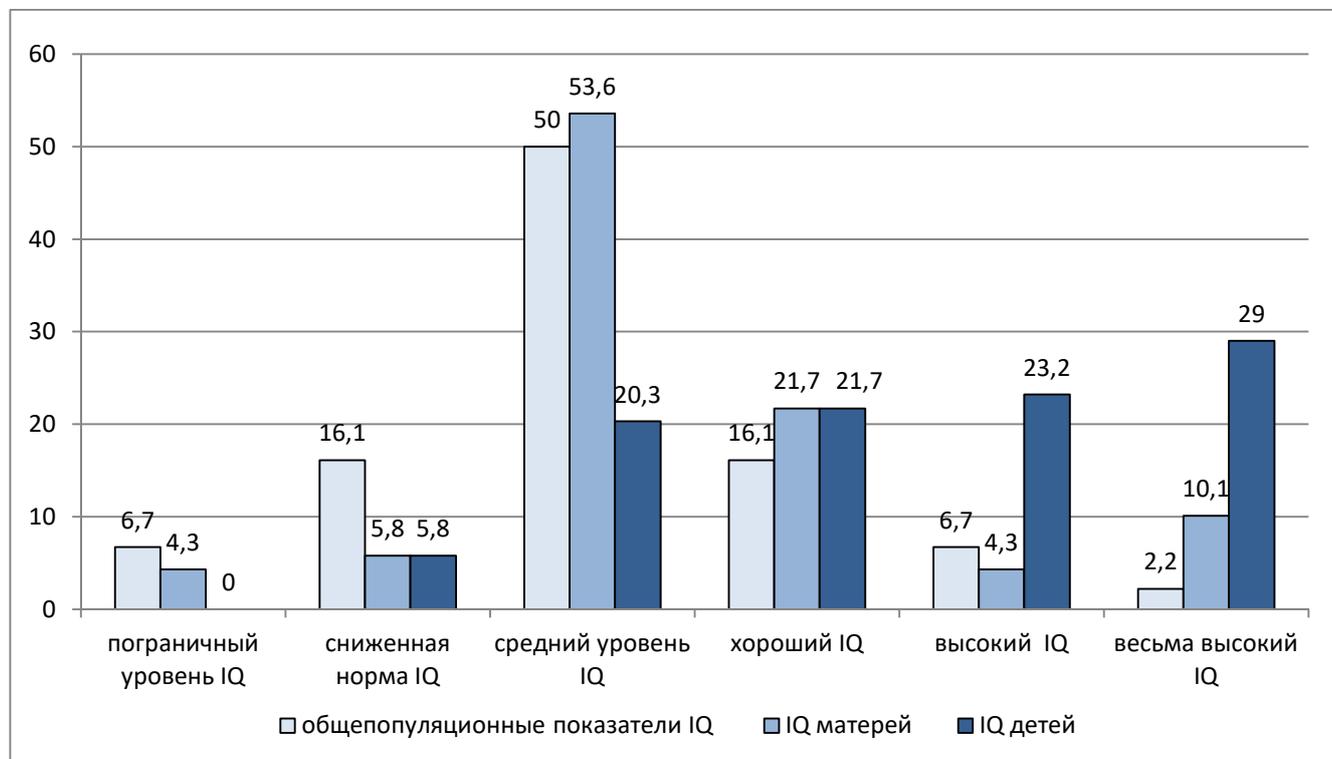


Рисунок 3. Показатели (по Векслеру) общего IQ – общепопуляционные, детей и матерей исследованной группы (в %)

После установления влияния отдельных внешних факторов, таких как генерализованная форма эпилепсии матери ( $p < 0,001$ ), прием ею вальпроевой кислоты ( $p = 0,004$ ), факт полноты семьи ( $p < 0,001$ ) на общий IQ детей, и предполагая сложный характер их взаимодействия, был проведен многофакторный анализ с помощью метода «Деревья классификаций» (рис. 4).

Оказалось, что доминирующим фактором, влияющим на IQ ребенка, является общий IQ матери, а далее – её возраст на момент наступления беременности. Так общий IQ матери выше 113 баллов и возраст на момент беременности моложе 32,0 лет могут явиться протективными факторами более высокого IQ ребенка.

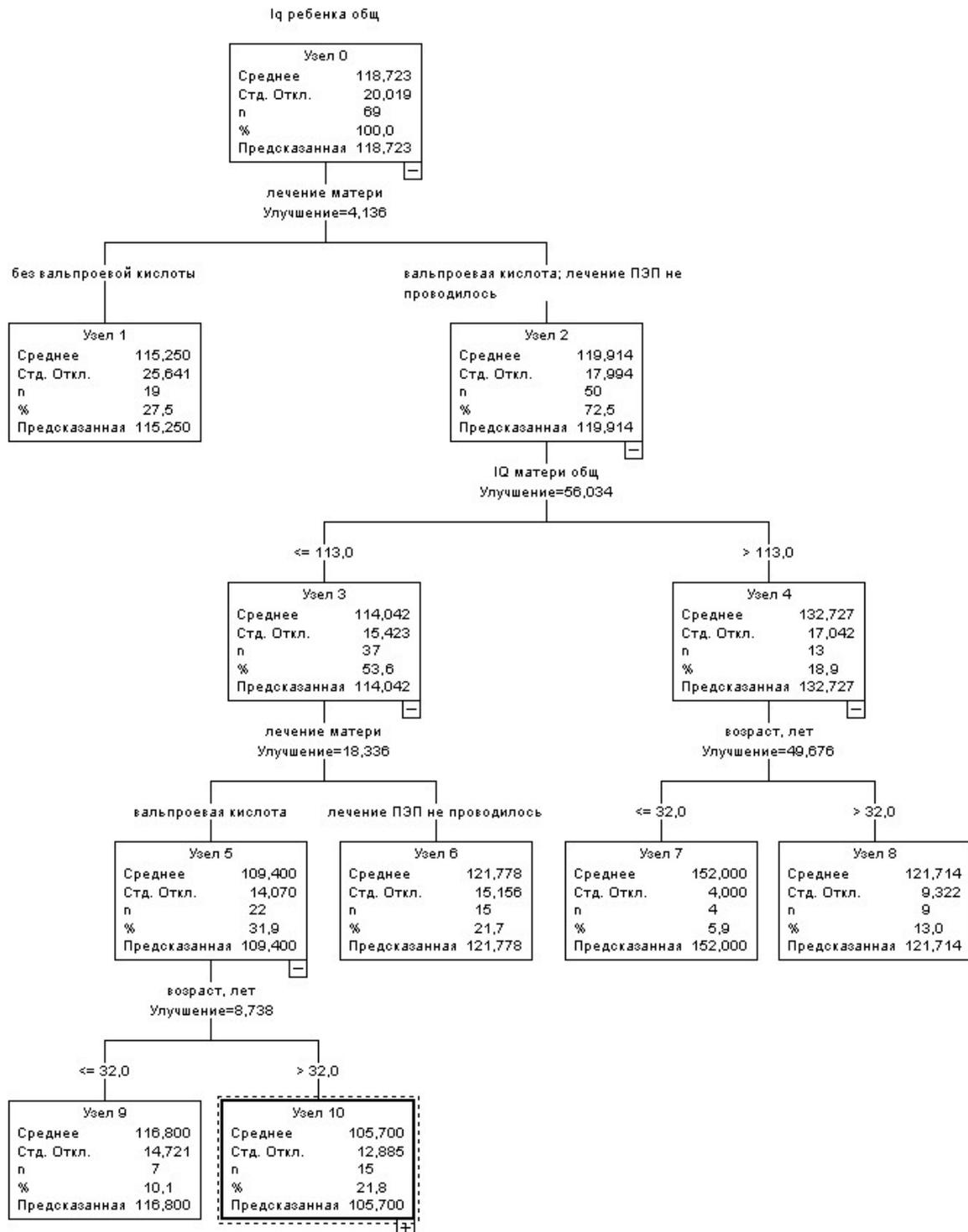


Рисунок 4. Результаты многомерного анализа влияния внешних факторов на общий IQ ребёнка

Отрицательное воздействие на интеллектуальное развитие ребенка может оказывать общий IQ матери равный или ниже 113 баллов, прием препаратов

вальпроевой кислоты, а также возраст матери на момент беременности старше 32,0 лет.

Таким образом, в случае использования больной эпилепсией женщиной к моменту наступления беременности препаратов вальпроевой кислоты необходимо оценивать ее коэффициент интеллекта и возраст для прогнозирования постнатального когнитивного потенциала ребенка.

Из 718 случаев беременности в 23/718 (3,2%) наблюдениях диагностированы врожденные пороки развития (ВПР) плода. У одной из женщин в двух беременностях диагностированы аналогичные ВПР плода – поликистоз почек, в остальных случаях дефекты развития плода были единичными. В 7/23 (30,4%) наблюдениях ВПР можно было отнести к наследственным формам – моногенным в 5 случаях и хромосомным в 2 наблюдениях. Структура аномалий плода была представлена ВПР сердечно-сосудистой и мочеполовой системы – по 6/23 (26,1%) наблюдений, реже встречались множественные ВПР – 3/23 (13,0%) случая, и с одинаковой частотой – 2/23 (8,7%) встречались ВПР центральной нервной системы, костно-мышечной системы, орофациальные ВПР и ВПР на фоне хромосомных мутаций – синдром Дауна и синдром Шерешевского-Тернера. Структура ВПР плода в наших наблюдениях соответствует как данным регистра ВПР в РФ (Демикова Н.С., Путинцев А.Н., 2023), так и данным EURAP, как это представлено на рис. 5.

Пренатально ВПР плода были выявлены в 12/23 (52,2%) наблюдениях, в раннем постнатальном периоде (в родильном доме) диагностировано 7/23 (30,4%) случаев аномалий развития, на первом году жизни выявлено 4/23 (17,4%) случая ВПР.

Прерывание беременности в связи с ВПР было проведено у 5/23 (21,7%) женщин в связи с ВПР центральной нервной системы плода, мочеполовой системы, множественными ВПР и синдромом Шерешевского-Тернера. В 2/18 (11,1%) случаях новорожденные умерли в раннем перинатальном периоде в

связи с грубыми ВПР сердечно-сосудистой системы, в одном случае (5,6%) внезапная смерть ребенка возникла в раннем детстве на фоне синдрома Дауна.

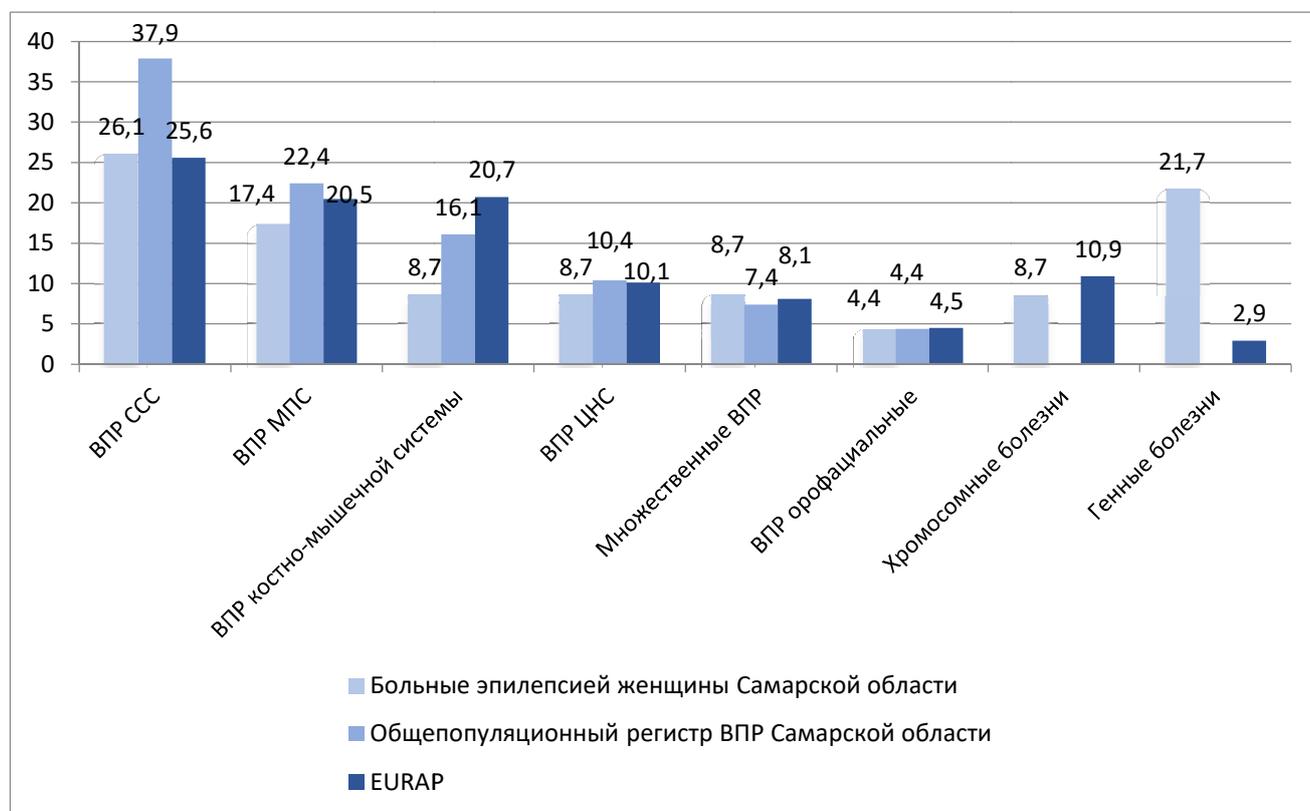


Рисунок 5. Структура ВПР плода (в %) среди женщин с эпилепсией Самарской области, в общепопуляционном регистре ВПР РФ и в Европейском регистре беременности и эпилепсии EURAP

Риск ВПР плода в группе женщин с эпилепсией не имел статистически значимых различий с общепопуляционным риском ВПР в нашем регионе – 3,2% против 3,1% (табл. 5).

Таблица 5

Частота ВПР плода на территории Самарской области в общей популяции и среди женщин с эпилепсией

Регистры	Число рождений	Случаи ВПР	Частота на 100 рождений (%)	р - значение
Общепопуляционный регистр ВПР Самарской области	289674	8983	3,1	р = 0,87
Регистр беременных с эпилепсией Самарской	718	23	3,2	

области				
---------	--	--	--	--

Для сравнения полученных результатов с данными Европейского регистра беременности и эпилепсии (EURAP) был взят отчет от ноября 2020 г., что соответствовало такому же периоду наблюдения, что и в настоящем исследовании (табл. 6).

Частота ВПР плода у женщин с эпилепсией Самарской области оказалась сопоставимой с данными EURAP в подгруппах монотерапии – 2,9% и 4,4% ( $p = 0,17$ ) и политерапии – 4,2% и 6,4% ( $p = 0,45$ ), а в подгруппе не получающих ПЭП разница достигала статистической значимости – 0,4% и 3,6% ( $p = 0,02$ ).

Таблица 6

Частота ВПР в Международном регистре беременности и эпилепсии и Регистре беременности и эпилепсии Самарской области

Показатели	Без ПЭП		Монотерапия		Политерапия		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Данные EURAP (n = 14580)								
ВПР	6	3,6	510	4,4	175	6,4	691	4,7
Хромосомные болезни	1	0,6	70	0,6	16	0,6	87	0,6
Моногенные болезни	-	-	18	0,1	5	0,2	23	0,2
Всего рождений	166	100,0	11087	100,0	2729	100,0	14580	100,0
Данные Самарского регистра беременности и эпилепсии (n = 718)								
ВПР	1	0,4	10	2,9	5	4,2	16	2,2
Хромосомные болезни	-	-	2	0,6	1	0,9	3	0,4
Моногенные болезни	-	-	4	1,2	-	-	4	0,6
Всего	253	100,0	347	100,0	118	100,0	718	100,0
p - значение	p = 0,02		p = 0,17		p = 0,45			

С целью оптимизации прогноза исхода беременности были оценены материнские факторы, которые могли повлиять на возникновение ВПР у плода. Не было выявлено статистически значимой разницы в частоте ВПР плода у женщин в зависимости от возраста на момент беременности ( $p = 0,94$ ), у жительниц городов и сельской местности ( $p = 0,15$ ), пациенток с генерализованной и фокальной эпилепсией ( $p = 0,08$ ), проводивших и не проводивших фолатную профилактику ВПР ( $p = 0,49$ ). Получены данные, что фактором, который может влиять на частоту ВПР, является прием ПЭП матерью

( $p = 0,006$ ), а также прием вальпроевой кислоты в режиме монотерапии ( $p = 0,005$ ). Роль приема матерью вальпроевой кислоты в качестве значимого фактора риска развития ВПР плода была подтверждена при построении многофакторной модели с помощью метода «Деревья классификаций».

В исследовании частоты носительства ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1* приняла участие 61 пациентка с эпилепсией из наблюдаемой когорты после подписания добровольного информированного согласия. Пациентки были разделены на две группы: у 20 женщин были зарегистрированы различные ВПР плода (основная группа), у 41 пациентки рожденные дети не имели ВПР (сопоставимая группа). Распределение генотипов в основной группе и группе сравнения соответствует распределению Харди-Вайнберга, что свидетельствует о репрезентативности выборки и возможности интерпретировать результаты исследования на всю популяцию.

Результаты частоты носительства аллелей и генотипов исследуемых ОНВ представлены в табл. 7.

Таблица 7

Частота носительства аллелей и генотипов ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1805087 гена *MTR*; rs1801394 гена *MTRR* и rs1051266 гена *SLC19A1*

Генотип/ аллели	ВПР есть (основная группа)		ВПР нет (сопоставимая группа)		Р-значение	ОШ	
	п	%	п	%		Абс.	95% ДИ
rs 1801133 гена <i>MTHFR</i>							
Генотип							
СС	12	60,0	24	58,5	0,89	1,1	0,32-3,7
СТ	8	40,0	17	41,5			
ТТ	0	0	0	0			
Всего	20	100	41	100			
РХВ, р		0,34		0,11			
Аллель							
С	32	80	65	79,3	0,91	1,0	0,38-3,1
Т	8	20	17	20,7			
Всего	40		82	100			
rs 1801131 гена <i>MTHFR</i>							
Генотип							
АА	6	30,0	20	48,8	0,35	-	-
АС	11	55,0	16	39,0			
СС	3	15,0	5	12,2			
Всего	20	100	41	100			

PXB, p		0,84		0,34			
Аллель							
C	23	57,5	56	68,3	0,71	1,6	0,7-3,7
A	17	42,5	26	31,7			
Всего	40		82				
rs1801394 гена <i>MTRR</i>							
Генотип							
AA	3	15,0	6	14,6	0,44	-	-
AG	12	60,0	18	43,9			
GG	5	25,0	17	41,5			
Всего	20	100	41	100			
PXB, p		0,52		0,21			
Аллель							
A	18	45,0	30	36,6	0,93	1,4	0,6-3,3
G	22	55,0	52	63,4			
Всего	40	100	82	100			
rs1805087 гена <i>MTR</i>							
Генотип							
AA	12	60,0	27	65,9	0,66	-	-
AG	7	35,0	10	24,4			
GG	1	5,0	4	9,7			
Всего	20	100	41	100			
PXB, p		0,76		0,78			
Аллель							
A	31	77,5	64	78,0	0,91	1,0	0,6-2,8
G	9	22,5	18	22,0			
Всего	40	100	82	100			
rs1051266 гена <i>SLC19A1</i>							
Генотип							
AA	3	15,0	14	34,1	0,66	-	-
AG	11	55,0	15	36,6			
GG	6	30,0	12	29,3			
Всего	20	100	41	100			
PXB, p		0,52		0,002			
Аллель							
A	17	42,5	43	52,4	0,51	1,3	0,6-3,1
G	23	57,5	39	47,6			
Всего	40	100	82	100			

Частота носительства распространенных и вариативных (минорных) аллелей, а также гомозиготных генотипов по распространенным, вариативным (минорным) и гетерозиготным генотипам ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1805087 гена *MTR*; rs1801394 гена *MTRR* и rs1051266 гена *SLC19A1* не отличалась у женщин, имеющих детей с ВПР, и женщин без ВПР у потомства.

Учитывая известную тератогенность вальпроевой кислоты, нами была выделена группа (36/61 пациенток), получающих вальпроевую кислоту в

период беременности. Была оценена частота аллелей и генотипов ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1* у женщин, получавших ВК в период беременности, в подгруппах ВПР плода есть ( $n_1 = 14$ ) и ВПР плода нет ( $n_2 = 22$ ). Не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий в частоте носительства как аллелей, так и генотипов ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1051266 гена *SLC19A1* у матерей детей с ВПР и без ВПР, получавших вальпроевую кислоту в период беременности.

У пациенток, не получавших ПЭП в период беременности, или получавших иные ПЭП, помимо вальпроевой кислоты (25/61 наблюдений), также не выявлено статистически значимых различий в частоте носительства распространенных и вариативных (минорных) аллелей, гомозиготных и гетерозиготных генотипов ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1051266 гена *SLC19A1* в подгруппах женщин, имеющих детей с ВПР ( $n_1 = 6$ ), и женщин, имеющих детей без ВПР ( $n_1 = 19$ ).

В связи с тем, что не было найдено статистически значимых ассоциаций отдельных из изучаемых ОНВ генов фолатного цикла у матери с ВПР у плода дополнительно весь массив полученных данных ДНК-тестирования был проанализирован с использованием программы SANCT.В результате обработки было выделено два внутренне гомогенных блока гаплогрупп ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1*, имеющих статистически значимые различия между блоками ( $p = 0,01$ ). Далее была выявлена статистически значимая взаимосвязь между носительством определённой гаплогруппы матери и формированием врождённых пороков развития плода (табл.8). Показано, что женщины, имеющие детей с ВПР, статистически значимо чаще являлись носителями гаплогруппы TAAAA, CAGAG, CAGGA, TAGAG, CAGGG, CCGAG, TAAAG, CAAAG, CCGAA, CCAGA, CAAGG, CAGAA, CCAAG – в 39/40 (97,5%) случаев

против 68/82 (82,9%) у обследованных без ВПР (ОШ 8,029 [95% ДИ 1,017-63,418],  $p = 0,022$ ). Носительство гаплогруппы TAAGA, TAGAA, CAAAA, CAAGA, CAGAA, CCGGA, CCGGG встречалось у матерей детей с ВПР только в 1/40 (2,5%) случаев, тогда как у матерей детей без ВПР – в 14/82 (17,1%), что может быть расценено как статистически значимый протективный фактор (ОШ 0,026 [95% ДИ 0.016-0.984]  $p = 0,022$ ).

Таблица 8

Частота встречаемости гаплогрупп ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1* у матерей детей с ВПР и без ВПР

Гаплогруппы	ВПР плода		Всего о
	Есть (n = 40)	Нет (n = 82)	
Блок 1 TAAAA, CAGAG, CAGGA, TAGAG, CAGGG, CCGAG, TAAAG,CAAAG,CCGAA, CCAAG,CCAGA,CAAGG, CAGAA	39 (97,5%)	68 (82,9%)	107 (87,7%)
Блок 2 TAAGA, TAGAA, CAAAA, CAAGA, CAGAA, CCGGA, CCGGG	1 (2,5%)	14 (17,1%)	15 (12,3%)
Всего	40 (100,0%)	82 (100,0%)	122 (100,0%)
p	0,022		

Таким образом, проведенное исследование показало, что комплексный подход с учетом многофакторного влияния не только позволяет обеспечить стабильное течение эпилепсии в гравидарный период, но и способствует благоприятному исходу беременности для матери и ребенка.

## ВЫВОДЫ

1. В прегравидарном периоде у 61,6% женщин, больных эпилепсией, удаётся добиться компенсированного течения заболевания, а в целом достаточно благоприятное течение эпилепсии к моменту наступления беременности с частотой тонико-клонических приступов не более двух раз в год или с их полным отсутствием отмечается в 81,8% наблюдений. Ремиссия заболевания, при которой отсутствуют любые приступы, достоверно чаще достигается при генерализованной (57,2%), чем при фокальной (38,8%) эпилепсии ( $p < 0,001$ ).

2. Течение эпилепсии в период беременности у 69,2% женщин остается стабильным по сравнению с прегравидарным периодом; в 17,8% наблюдений развивается декомпенсация заболевания; в 10,0% случаев отмечается положительная динамика частоты приступов. При генерализованной эпилепсии стабильное течение сохраняется в период беременности статистически значимо чаще (78,7%), чем при фокальной эпилепсии (67,4%). Дебют эпилепсии в период беременности наблюдается в 3,1% случаев, и в подавляющем большинстве диагностируется фокальная форма эпилепсии.

3. Риск ухудшения течения эпилепсии во время беременности практически в два раза выше у женщин старше 30,0 лет. У беременных моложе 30,0 лет протективными факторами благоприятного течения эпилепсии является достижение ремиссии в прегравидарный период длительностью от одного года, генерализованная форма эпилепсии и противоэпилептическая терапия с использованием вальпроевой кислоты в режиме монотерапии. В более старшей возрастной группе протективным фактором является монотерапия вальпроевой кислотой или карбамазепином, а также безлекарственный фон течения беременности.

4. Благоприятный исход беременности с рождением живого ребенка зарегистрирован в 98,0% наблюдений, в 1,0% зафиксирована внутриутробная гибель плода, в 1,0% случаев беременность была прервана до срока 22 недели по медицинским показаниям. В большинстве случаев (60,5%) отмечено

оперативное родоразрешение путем кесарева сечения, что в значительной мере обусловлено недостаточным взаимодействием акушерской и неврологической службы. Достоверно чаще родоразрешение через естественные родовые пути проходило у имеющих ремиссию генерализованной ( $p < 0,001$ ) формы эпилепсии к моменту возникновения беременности ( $p = 0,007$ ), при отсутствии каких-либо приступов в период беременности ( $p < 0,001$ ), при стабильном течении заболевания во время беременности, не отличающемся от течения в прегравидарный период ( $p < 0,001$ ).

5. У женщин с эпилепсией в 95,0% рождаются доношенные дети, из которых критериям зрелого доношенного новорожденного по весу отвечают 90,0% детей, по росту – 86,9% детей; хорошие оценки по шкале Апгар (7-9 баллов) на 1 минуте имеют 92,8% и 7-10 баллов на 5 минуте – 96,9% новорожденных.

У 2,8% детей от женщин с эпилепсией впоследствии диагностированы различные формы эпилепсии. Дебют заболевания в 80,0% наблюдений возник в возрасте до 7 лет.

6. Общий индекс интеллекта (IQ) детей от матерей с эпилепсией в среднем составил 120,7 баллов (высокий интеллект), вербальный IQ – 110,8 баллов (хорошая норма), невербальный IQ – 126,7 баллов (высокий интеллект). Отрицательное влияние на общий IQ ребенка от матерей с эпилепсией может оказывать возраст матери старше 32,5 лет, IQ матери ниже 113 баллов, генерализованная форма эпилепсии, прием пациенткой вальпроевой кислоты, а также неполная семья, в которой воспитывается ребенок.

7. Риск врожденных пороков развития плода у женщин с эпилепсией Самарской области не имел статистически значимых различий с общепопуляционным риском ВРП в Самарской области – 3,2% против 3,1% ( $p = 0,87$ ). Риск ВРП на фоне монотерапии составил 4,6%, а политерапии – 5,1%, что сопоставимо с данными EURAP (2020) – 4,4% ( $p = 0,17$ ) и 6,4% ( $p = 0,45$ ) соответственно. У женщин, не получавших противоэпилептические препараты,

врожденные пороки развития плода возникали реже, чем по данным EURAP – 0,4% и 3,6% ( $p = 0,02$ ) соответственно. Прием женщиной препаратов вальпроевой кислоты в период беременности статистически значимо увеличивает риск возникновения врожденных пороков развития у плода ( $p = 0,006$ ).

8. Частота носительства однонуклеотидных вариантов ряда генов фолатного цикла не отличается у матерей детей, имеющих и не имеющих врожденные пороки развития. Прогностическим фактором формирования врожденных пороков развития плода является носительство определенной гаплогруппы генов фолатного цикла. Женщины, имеющие детей с врожденными пороками развития, статистически значимо чаще (97,5%) являлись носителями гаплогруппы TAAAA, CAGAG, CAGGA, TAGAG, CAGGG, CCGAG, TAAAG, CAAAG, CCGAA, CCAGA, CAAGG, CAGAA, CCAAG против 82,9%, не имеющих детей с врожденными пороками развития (ОШ 8.029 [95% ДИ 1,017-63,418],  $p = 0,022$ ). Носительство гаплогруппы TAAGA, TAGAA, CAAAA, CAAGA, CAGAA, CCGGA, CCGGG встречалось у матерей детей с врожденными пороками развития только в 2,5% случаев, а без врожденных пороков развития – в 17,1%, что может быть расценено как статистически значимый протективный фактор (ОШ 0,026 [95% ДИ 0,016-0,984]  $p = 0,022$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все женщины репродуктивного возраста с эпилепсией должны быть проконсультированы неврологом-эпилептологом в плане реализации своего детородного потенциала. Вопрос о возможном планировании беременности у пациенток с эпилепсией должен быть учтен как при первичном назначении противоэпилептической терапии, так и в случае пересмотра схемы терапии у женщин репродуктивного возраста. По возможности до беременности необходимо достичь ремиссии или максимальной компенсации эпилепсии, имея в виду баланс между компенсацией заболевания и возможной лекарственной нагрузкой на будущего ребенка.

2. В связи с тем, что в период беременности у некоторых категорий пациенток возможна декомпенсация течения эпилепсии, необходимо более внимательно относиться к женщинам с фокальной эпилепсией, беременным в возрасте старше 30 лет, к пациенткам, не достигшим ремиссии приступов в прегравидарном периоде и к пациенткам, получающим политерапию. При приеме женщиной ламотриджина в период беременности требуется тщательная оценка оптимальности суточной дозы в связи с высоким риском срыва компенсации заболевания.

3. Ведение беременности у женщин с эпилепсией требует тесного междисциплинарного взаимодействия. При возникновении беременности врачу-неврологу совместно с акушером-гинекологом необходимо формировать у женщины с эпилепсией стойкую психологическую доминанту благоприятного протекания беременности и возможности родоразрешения через естественные родовые пути. Вопрос о целесообразности оперативного родоразрешения должен совместно решаться специалистами различного профиля только в третьем триместре по совокупной оценке течения эпилепсии в гравидарный период, наличия акушерской и другой экстрагенитальной патологии.

4. При назначении противоэпилептической терапии женщине детородного возраста следует избегать необоснованного использования вальпроевой

кислоты, так как при наличии определенных материнских и внешних факторов повышается риск возникновения врожденных пороков развития плода и снижения постнатального интеллектуального развития ребенка.

5. Молекулярно-генетическое тестирование однонуклеотидных вариантов генов фолатного цикла (rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1*) у женщин с эпилепсией, планирующих беременность, может рекомендоваться для прогнозирования возможности фолатного дефицита. Женщины, относящиеся к определенной гаплогруппе (TAAAA, CAGAG, CAGGA, TAGAG, CAGGG, CCGAG, TAAAG, CAAAG, CCGAA, CCAGA, CAAGG, CAGAA, CCAAG), могут иметь повышенные риски врожденных пороков развития плода, поэтому необходима тщательная оценка с исключением других модифицируемых факторов риска.

6. При ведении беременной с эпилепсией целесообразно в практической работе использовать памятку «Подготовка и ведение беременности у женщины с эпилепсией для невролога и акушера-гинеколога».

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшее развитие темы состоит в накоплении большего массива данных в российской популяции, позволяющего провести сравнительный анализ используемых подходов к ведению эпилепсии при беременности в различных территориальных округах, получить эпидемиологические данные по ВПР плода и постнатальному развитию детей от матерей с эпилепсией. Представляет интерес длительное наблюдение за детьми женщин с эпилепсией с оценкой физического и когнитивного развития на различных этапах жизни. Расширение спектра исследования также необходимо в области проведения генетических, в том числе фармакогенетических исследований, позволяющих разработать персонализированные подходы к ведению беременности при эпилепсии.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ****Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. Якунина, А.В. Эпилепсия и беременность / И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, Е.Н. Постнова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – № 3. – С. 41-46.
2. Якунина, А.В. Патофизиологические особенности эпилепсии в различных возрастных группах / В.А. Калинин, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 77-80.
3. Якунина, А.В. Особенности ведения беременных женщин, больных эпилепсией / А.В. Якунина, И.Е. Повереннова // Практическая медицина. – 2009. – № . – С. 111-114.
4. Якунина, А.В. Карбамазепин и окскарбазепин: итоги и перспективы применения в эпилептологии / И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, В.А. Калинин [и др.] // Фарматека. – 2009. – №7. – С. 47-50.
5. Якунина, А.В. Применение лирики (прегабалина) при фокальной фармакорезистентной эпилепсии у взрослых / П.Н. Власов, О.В. Андреева, А.В. Якунина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 12. – С. 53- 59.
6. Якунина, А.В. Беременность на фоне эпилепсии / А.В. Якунина // Врач. – 2010. – № 9. – С.13-15.
7. Якунина, А.В. Оптимизация фармакотерапии эпилепсии / А.В. Якунина, В.А. Калинин // Врач. – 2010. – № 9. – С.18-21.
8. Якунина, А.В. Современные подходы к достижению ремиссии при эпилепсии / В.А. Калинин, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 2. – С.35-38.
9. Якунина, А.В. Эффективность и переносимость пантогама актив у больных парциальной эпилепсией / И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, В.А. Калинин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 2. – С. 54- 59.
10. Якунина, А.В. Фенотропил в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии / И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, В.А. Калинин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2011. – № 5, вып. 2. – С. 81- 83.
11. Якунина, А.В. Особенности возникновения и течения посттравматической эпилепсии / А.В. Якунина, В.А. Калинин, М.В. Куров [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2011. – т.3, специальный выпуск. – С. 118- 120.
12. Якунина, А.В. Оптимизация тактики ведения женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией / И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, В.А. Калинин [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 1. – С. 180-183.
13. Якунина, А.В. Результаты лечения эпилепсии в различных возрастных группах/ И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, В.А. Калинин [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 19. – С. 85-89.

14. Якунина, А.В. Вызванные потенциалы мозга в диагностике эпилепсии у пациентов разных возрастных групп / В.А. Калинин, И.Е. Повереннова, А.В. Якунина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – спецвыпуск «Эпилепсия», № 1. – С. 39- 42.

15. Якунина, А.В. Влияние экстрагенитальной неврологической патологии на ведение беременности и родов / А.В. Якунина, Т.В. Романова, Е.В. Хивинцева // Практическая медицина. – 2012. – № 2. – С. 145-148.

16. Якунина, А.В. Результаты работы противоэпилептической службы на территории Самарской области / И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, В.А. Калинин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 505-509.

17. Якунина, А.В. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода при юношеской миоклонической эпилепсии / А.В. Якунина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – спецвыпуск «Эпилепсия», № 1. – С. 13- 17. – DOI 10.14412/2074-2711-2014-1S-13-17

18. Якунина, А.В. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды / В.А. Калинин, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – спецвыпуск «Эпилепсия», № 1. – С. 26- 30.

19. Якунина, А.В. Случай успешного лечения эпилепсии и миастении у молодой пациентки / Т.В. Романова, А.В. Якунина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – спецвыпуск «Эпилепсия», № 1. – С. 66- 68. – DOI 10.14412/2074-2711-2016-1S-66-68

20. Якунина, А.В. Роль терапевтического лекарственного мониторинга при использовании противоэпилептических препаратов / А.В. Якунина, И. Е. Повереннова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – № 3. – С. 66- 73. – DOI 10.17749/2077-8333.2016.8.3.066-073

21. Якунина, А.В. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода / П.Н. Власов, Н.В. Орехова, М.В. Антонюк, Н.В. Филатова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, С.Н. Зобова, И.Е. Повереннова, А.В. Якунина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – спецвыпуск «Эпилепсия», № 1. – С. 11- 20. – DOI 10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20

22. Якунина, А.В. Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией / А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, В.А. Калинин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – спецвыпуск «Эпилепсия», № 1. – С. 54- 57. – DOI 10.14412/2074-2711-2017-1S-54-57

23. Якунина, А.В. Опыт применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин с эпилепсией в период беременности / А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, В.А. Калинин [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – № 3. – С. 22-31. – DOI 10.17749/2077-8333.2017.9.3.022-031

24. Якунина, А.В. Инновационные методы диагностики и лечения эпилепсии / В.А. Калинин, И.Е. Повереннова, А.В. Якунина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 143-147.

25. Якунина, А.В. Особенности течения фокальной эпилепсии в период беременности и после родов / А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, Е.Д. Вельдяксова // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 1. – С. 63-69. – DOI 10.20333/2500136-2017-1-63-69

26. Якунина, А.В. Клинический случай SYNGAP1-ассоциированной энцефалопатии у девочки с эпилепсией, задержкой психоречевого развития и аутизмом / Н.Н. Савельева, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – спецвыпуск «Эпилепсия», № 1. – С. 62- 65. – DOI 10.14412/2074-2711-2018-1S-62-65

27. Якунина, А.В. Мигрень и эпилепсия: коморбидность и проблемы диагностики (обзор) / В.А. Калинин, И.Е. Повереннова, А.В. Якунина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 154-158.

28. Якунина, А.В. Факторный анализ коэффициента интеллекта детей, рожденных матерями с эпилепсией / А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, В.А. Калинин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 408-416.

29. Yakunina, A.V. Mass Spectrometry as a Quantitative Proteomic Analysis Tool for the Search for Temporal Lobe Epilepsy Biomarkers:A Systematic Review / E.E. Timechko, A.M. Yakimov, A.I. Paramonova, A.A. Usoltseva, N.P. Utyashev, N.O. Ivin, A.A. Utyasheva, A.V. Yakunina [и др.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – № 24. – С. 11130-11156. – DOI 10.3390/ijms241311130

#### **Основные работы, опубликованные в других изданиях:**

30. Якунина, А.В. Особенности течения эпилепсии у беременных женщин и ее влияние на развитие плода и ребенка / А.В. Якунина, Е.Н. Постнова // Сборник научных работ седьмой юбилейной конференции неврологов и нейрохирургов Самарской обл., Самара, 2005. – С.132-136.

31. Якунина, А.В. Проблема беременности и рождения здоровых детей у женщин, страдающих эпилепсией / И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, Е.Н. Постнова // Альманах клинической медицины. – том XIII. – 2006. – С. 47-49.

32. Якунина, А.В. Оценка состояния здоровья детей, рожденных больными эпилепсией женщинами / А.В. Якунина, Е.Н. Постнова // Сборник научных трудов конференции, посвященной 75-летию со дня рождения проф. Л.Н. Нестерова, Самара, 2007. – С. 17-20.

33. Якунина, А.В. Эпилепсия у женщин; вопросы планирования и ведения беременности, особенности развития плода и ребенка / А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, Е.Н. Постнова // Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции неврологов, детских неврологов и нейрохирургов, Киров, 2007. – С. 74-76.

34. Якунина, А.В. Оптимизация достижения ремиссии при эпилепсии / В.А. Калинин, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова // Сборник научных трудов,

посвященный 80-летию неврологической службы в Рязани, Рязань, 2010. – С.136-140.

35. Якунина, А.В. Тератогенное влияние противэпилептических препаратов:изучение проблемы через призму общепопуляционного исследования врожденных пороков развития / А.В. Якунина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – № 7-8. – С.74-77.

36. Якунина, А.В. Итоги работы Самарского областного противэпилептического центра за десятилетний период / И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, В.А. Калинин // Сборник материалов конференции «Эпилепсия в современных условиях», Самара-Тольятти, 2012. – С. 36-39.

37. Якунина, А.В. Применение противэпилептических препаратов в период беременности и лактации / А.В. Якунина // Сборник материалов конференции «Эпилепсия в современных условиях», Самара-Тольятти, 2012. – С. 59-62.

38. Якунина, А.В. Роль междисциплинарного взаимодействия при ведении беременности женщин с эпилепсией / А.В. Якунина, Н.В. Аляева, Е.Н. Постнова // Сборник материалов конференции «Эпилепсия в современных условиях», Самара-Тольятти, 2012. – С. 63-66.

39. Якунина, А.В. Семейный случай юношеской миоклонической эпилепсии у монозиготных близнецов / А.В. Якунина, Н.Н. Савельева // Сборник научных работ по материалам IX Международной научно-практической конференции, Москва, 2013. – С. 256-260.

40. Якунина, А.В. Тератогенное влияние противэпилептических препаратов по данным регистров врожденных пороков развития Самарской области / А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, С.А. Ананьева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – том. 17, №5(2). – С. 433-438.

41. Якунина, А.В. Современные возможности персонализированного назначения противэпилептических препаратов / А.В. Якунина, Е.Д. Вельдяксова, А.А. Писарь // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – т. 19, № 4. – С. 56-61.

42. Якунина, А.В. Значение фармакогенетического тестирования для пациентов с эпилепсией и полиорганной патологией / А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, Е.М. Бекетова // Сборник материалов XX Мерегionalной научно-практической конференции неврологов Оренбургской и Самарской области, Бугуруслан, 2017. – С.105-110.

43. Якунина, А.В. Особенности межлекарственного взаимодействия карбамазепина / А.В. Якунина, Е.Д. Вельдяксова // Сборник материалов XXI Мерегionalной научно.-практической конференции неврологов Оренбургской и Самарской области, Сызрань, 2018. – С. 88-91.

44. Якунина, А.В. Особенности межлекарственного взаимодействия карбамазепина и вальпроевой кислоты в клинической практике / А.В. Якунина, В.А. Калинин, Е.Д. Вельдяксова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – т.21, № 1. – С. 103-110.

45. Якунина, А.В. Дебют эпилепсии в период беременности. Особенности диагностики и тактики ведения / А.В. Якунина, В.А. Калинин, И.Е. Повереннова // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2019. – №3-4. – С. 63- 67.

46. Якунина, А.В. Итоги работы Самарского областного противоэпилептического центра / А.В. Якунина, В.А. Калинин, И.Е. Повереннова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – №1-2. – С.107- 114.

47. Yakunina, A.V. Efficiency and safety of the authors method of wrist tapping as a personalized method of emergency self-help in focal epilepsy / E.A. Narodova, V.V. Narodova, K.V. Petrov, A.V. Yakunina [и др.] // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2021. – т. 1. № 2. – С. 106-110.

48. Якунина, А.В. Особенности оказания помощи при эпилепсии на современном этапе / А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, В.А. Калинин // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. – №1. – С.83- 87.

49. Якунина, А.В. Особенности течения фокальной структурной эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга, в период беременности / А.В. Якунина, П.Н. Дубровин, И.Н. Харлампици // Сборник материалов XV межрегиональной научно-практической конференции «Тольяттинская осень - 2022. Новые междисциплинарные стратегии и технологии в многопрофильном стационаре», Тольятти, 2022. – С.103-105.

50. Якунина, А.В. Роль терапевтического лекарственного мониторинга в ведении пациентов с эпилепсией / А.В. Якунина, В.А. Калинин, И.Е. Повереннова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. – 2024. – №1. – С.71-73.

#### **Патенты на полезную модель:**

1. Патент на полезную модель № 82418 Российская Федерация. Устройство для предотвращения травматизации языка и профилактики асфиксии при эпилептическом припадке : заявка № 2008149742 от 16.12.2008 : зарег. 27.04.2009 / **А.В. Якунина**, В.А. Калинин, И.Е. Повереннова; Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент).

2. Патент на полезную модель № 85087 Российская Федерация. Устройство для фиксации языка в полости рта при эпилептическом припадке: заявка № 2008150538 от 19.12.2008 : зарег. 27.07.2009 / В.А. Калинин, **А.В. Якунина**, И.Е. Повереннова; Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент).

#### **Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ:**

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013614381 Российская Федерация. Программа для ввода, обработки и анализа показателей пациентов с эпилепсией, связанной с мальформациями развития коры головного мозга : заявка № 2013612035 от 06.05.2013 : зарег. 06.05.2013 / Ю.Л. Минаев, И.Е. Повереннова, Т.В. Кузнецова, В.А. Калинин, **А.В. Якунина** [и др.]; Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент).

#### **Свидетельства о регистрации баз данных:**

1. Свидетельство о регистрации базы данных № 2013620329 Российская Федерация. База данных показателей пациентов с эпилепсией: заявка № 2013620056 от 09.01.2013: зарег. 21.02.2013 / Ю.Л. Минаев, И.Е. Повереннова, Т.В. Кузнецова, В.А. Калинин, **А.В. Якунина** [и др.]; Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТКП – билатеральные тонико-клонические припадки

ВПР – врожденные пороки развития

ГТКП – генерализованные тонико-клонические припадки

ГЭ – генерализованная эпилепсия

ДИ – доверительный интервал

ОНВ – однонуклеотидный вариант

ОШ – отношение шансов

ПЭП – противоэпилептические препараты

ФЭ – фокальная эпилепсия

EURAP – Европейский регистр эпилепсии и беременности

IQ – (intelligence quotient) коэффициент интеллекта

Подписано в печать 11.06.2024

Объем 2,2 п.л.

Тираж 150 экз. заказ №

Отпечатано в типографии