

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯКУНИНА
Альбина Викторовна

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

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
доктор медицинских наук,
профессор И.Е. Повереннова

Самара – 2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БТКП – билатеральные тонико-клонические припадки
- ВК – вальпроевая кислота
- ВПр – врожденные пороки развития
- ГТКП – генерализованные тонико-клонические припадки
- ГЭ – генерализованная эпилепсия
- ДАЭ – детская абсансная эпилепсия
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДИ – доверительный интервал
- ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия
- КБЗ – карбамазепин
- КС – кесарево сечение
- ЛЕВ – леветирацетам
- ЛТД – ламотриджин
- ОКС – окскарбазепин
- ОНВ – однонуклеотидный вариант
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОР – отношение рисков
- ОШ – отношение шансов
- ПЭП – противоэпилептические препараты
- РРБЭ – российский регистр беременности и эпилепсии
- ТПМ – топирамат
- ФБ – фенобарбитал
- ФЭ – фокальная эпилепсия
- ЭЭГ – электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
- ЮАЭ – юношеская абсансная эпилепсия
- ЮМЭ – юношеская миоклоническая эпилепсия
- EURAP – Европейский регистр эпилепсии и беременности
- IQ – (intelligence quotient) коэффициент интеллекта
- RR – (relative risk) относительный риск

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эпилепсия и беременность. Вопросы эпидемиологии	14
1.2. Течение эпилепсии в период беременности и после родов	18
1.3. Акушерский анамнез у женщин с эпилепсией и оценка новорожденных ..	27
1.4. Врожденные пороки развития у детей от матерей с эпилепсией	34
1.5. Роль нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития	43
1.6. Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией ...	47
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений	55
2.2. Методы исследования	56
2.2.1. Клинические методы исследования	56
2.2.2. Функциональные методы исследования	58
2.2.3. Нейровизуализационные методы исследования	59
2.2.4. Нейропсихологические методы исследования	60
2.2.5. Молекулярно-генетические методы исследования	61
2.2.6. Методы оценки врожденных пороков развития плода	63
2.2.7. Методы статистической обработки результатов исследования	64
ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОК В ПРЕГРАВИДАРНОМ ПЕРИОДЕ	66
3.1. Эпидемиологические аспекты беременности при эпилепсии	66
3.2. Течение эпилепсии в прегравидарном периоде	69
3.2.1. Общая характеристика течения эпилепсии	69
3.2.2. Генерализованная эпилепсия	73
3.2.3. Фокальная эпилепсия	76
3.3. Противоэпилептическая терапия к моменту возникновения беременности ..	81
Резюме	88

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ	92
4.1. Общая характеристика течения эпилепсии в период беременности	92
4.2. Течение эпилепсии в период беременности на фоне применения различных противоэпилептических препаратов	96
4.3. Моделирование течения эпилепсии в период беременности	99
4.4. Дебют эпилепсии во время беременности	104
Резюме.....	109
ГЛАВА 5. РОДЫ, ТЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ЖЕНЩИН В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ. ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ. ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ	113
5.1. Особенности течения родов и послеродового периода у больных эпилепсией .	113
5.2. Общая характеристика новорожденных от матерей с эпилепсией	118
5.3. Возникновение эпилепсии у детей больных эпилепсией матерей	119
Резюме.....	121
ГЛАВА 6. ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ	123
6.1. Общая характеристика исследуемой группы и результаты тестирования индекса интеллекта (IQ)	123
6.2. Анализ связи IQ ребенка с материнскими факторами.....	125
6.3. Моделирование прогноза влияния материнских факторов на интеллектуальное развитие ребенка.....	129
Резюме	131
ГЛАВА 7. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ	134
7.1. Общая характеристика врожденных пороков развития плода	134
7.2. Сравнительная характеристика ВПР плода у женщин с эпилепсией Самарской области с Европейским регистром беременности и эпилепсии и общепопуляционным регистром ВПР Самарской области	138
7.3. Факторы риска возникновения врожденных пороков развития плода	142

Резюме.....	146
ГЛАВА 8. ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА.....	150
8.1. Исследование ассоциации однонуклеотидных вариантов генов <i>MTHFR</i> , <i>MTR</i> , <i>MTRR</i> и <i>SLC19A1</i> у женщин с эпилепсией с риском врожденных пороков развития у плода	150
8.2. Исследование ассоциации однонуклеотидных вариантов генов <i>MTHFR</i> , <i>MTR</i> , <i>MTRR</i> и <i>SLC19A1</i> у женщин с эпилепсией, принимавших препараты вальпроевой кислоты во время беременности, с риском врожденных пороков развития у плода.....	154
8.3. Исследование ассоциации гаплогрупп однонуклеотидных вариантов генов <i>MTHFR</i> , <i>MTR</i> , <i>MTRR</i> и <i>SLC19A1</i> у матери с риском возникновением врожденных пороков развития у плода.....	158
Резюме.....	162
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	165
ВЫВОДЫ	187
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	190
ЛИТЕРАТУРА	192
ПРИЛОЖЕНИЯ	232

ВВЕДЕНИЕ

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).

Потенциал благополучного деторождения у женщин с эпилепсией реализуется благодаря современным возможностям компенсации течения заболевания. В последние десятилетия появился ряд высокоэффективных противоэпилептических препаратов, позволяющий 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 (Карлов В.А., 2006; 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).

Начиная с конца 90-х годов, сформирован ряд крупнейших 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 противэпилептической 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 противэпилептических 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 проведены в Северной Америке, Европе и Австралии (Tomson T. et al., 2023). В Российской Федерации только в 2017 г. после обсуждения и одобрения Российской противэпилептической лигой на VII Международном форуме эпилептологов стран СНГ и ЕврАзЭС (Сочи, 2016) начал работу

Российский регистр беременности и эпилепсии – это российское национальное проспективно-ретроспективное наблюдательное 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 работы. 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 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 период 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 работы. Результаты исследования способствуют улучшению тактики подготовки к беременности, ведению гравидарного и послеродового периодов у женщин с эпилепсией; учет особенностей течения различных форм эпилепсии в период беременности с наибольшей вероятностью позволяет вырабатывать оптимальный лечебный подход. Дифференцированный подход к оценке возможных факторов риска возникновения врожденных пороков развития и интеллектуального снижения у ребенка позволяет еще в прегравидарном периоде устранить модифицируемые факторы и разработать профилактические мероприятия для рождения здорового ребенка.

Методология и методы диссертационного 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».

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. Фактором риска может 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 мультифакторного заболевания, зависит от аддитивного вклада внешнесредовых факторов и носительства неблагоприятной комбинации генотипов (гаплогруппы) вариативных аллелей генов, кодирующих ключевые ферменты фолатного цикла, у женщин с эпилепсией.

Личное участие автора в получении результатов. 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.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность полученных результатов автором 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.

Апробация 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.

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).

По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из них 29 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе 13 – в изданиях, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus. Получено 2 патента на полезную модель, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 1 свидетельство о регистрации базы данных. Также опубликованы: 1 монография, 5 учебных пособий.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 242 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 16 рисунками. Указатель литературы содержит 353 источника, из них 117 отечественных и 236 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпилепсия и беременность. Вопросы эпидемиологии

Считается, что во всем мире эпилепсией страдают около 60 млн человек, половина из которых – женщины. Около 15 млн пациенток с эпилепсией находятся в детородном возрасте (Tomson T., 2019). Частота новых случаев эпилепсии, диагностированных у женщин детородного возраста, составляет 20-30 на 100 000 в год (Blaszczyk B. et al., 2022). В Индии проживает каждая шестая женщина с эпилепсией, что составляет 2,73 млн пациенток, 52% из которых репродуктивного (15-49 лет) возраста (Begum S., Thomas S.V., 2013). В США примерно 1,5 млн женщин с эпилепсией находятся в детородном возрасте и рожают примерно 25 000 детей в год, то есть 3-5 детей на 1000 родившихся (Harden C.L. et al., 2009; Sazgar M., 2019).

В ряде исследований было показано, что у большинства женщин с эпилепсией репродуктивного возраста, принимающих противоэпилептические препараты, отсутствуют репродуктивные нарушения (Жидкова И.А., 2010, 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 принимала ПЭП (Мухин К.Ю. и соавт., 2018; Шаталов А.Е. и соавт., 2019; Harden C.L. et al., 2009; Thomas S.V., 2011; MacEachern D.V., 2019).

Распространенность эпилепсии среди беременных составляет 0,3-0,7% (Шамсиева Р.Н., Омаров С.-М.А., 2005; Watila M.M. et al., 2015; Menon S. et al., 2019; Elvedi-Gasparovic V. et al., 2020; Blaszczyk B. et al., 2022; de Lima Leite M. et al., 2022; Li Y., Meador K.J., 2022). В последние два десятилетия отмечается увеличение количества беременностей у пациенток с эпилепсией (Дмитренко Д.В. и соавт. 2014; Elvedi-Gasparovic V. et al., 2020). Так в популяции пациенток с эпилепсией Московской области за 15 лет (с 1998 по 2013 годы) произошло увеличение числа родов в 2 раза (Vlasov P.N. et al., 2014). Статистические отчеты

свидетельствуют, что 0,3%–0,4% новорожденных рождается от матерей, страдающих эпилепсией (Карлов В.А. и соавт., 2019).

Возраст на момент наступления беременности у женщин с эпилепсией не отличается от общепопуляционных показателей и составляет от 15,3 до 43,5 лет. В зарубежных исследованиях средний возраст составил от 28,2 до 32,6 лет (Battino D. et al., 2013; Scheuerle A.E. et al., 2019; Meador K.J. et al., 2020; Jiménez M. et al., 2023). В исследованиях в России и в странах постсоветского пространства средний возраст беременных – больных эпилепсией был ниже – 23,9–28,8 лет (Генералов В.О. и соавт., 2012; Прусакова О.И. и соавт., 2014; Головкина Н.В. и соавт., 2015; Маджидова Е.Н., Мамбеткаримова М.С., 2015; Цивцивадзе Е.Б. и соавт., 2017; Гейбатова Л.Г. и соавт., 2018; Вербицкая М.С. и соавт., 2019). Следует отметить, что тенденция последних лет – увеличение среднего возраста деторождения на 2–3 года (Battino D. et al., 2013; Jiménez M. et al., 2023).

Возможность благополучного деторождения у женщин с эпилепсией реализуется, благодаря современным возможностям компенсации эпилепсии. В последние десятилетия появился ряд высокоэффективных ПЭП, позволяющих добиться ремиссии эпилепсии до наступления беременности (Жидкова И.А. и соавт., 2016; Бурд С.Г. и соавт., 2018; Зиганшин А.М. и соавт., 2018; Карлов В.А. и соавт., 2019; Краско А.С. и соавт., 2020; Власов П.Н., Петрухин В.А., 2022). На этом фоне отмечена тенденция к увеличению лекарственной нагрузки в период беременности у женщин с эпилепсией (Keni R.R. et al., 2020; Jiménez M. et al., 2023). По объединенным данным регистров Дании, общее использование ПЭП у беременных женщин увеличилось с 3,8% [95% ДИ 3,3–4,3%] в 2001 году до 6,9% [95% ДИ 6,2–7,6%] в 2016 году (Daugaard S.A. et al., 2019). Увеличение лекарственной нагрузки ПЭП во время беременности с 0,6% в 1995 г. до 1,6% в 2018 г. было прослежено и в Великобритании, причем значительно возросло потребление ПЭП по иным, нежели эпилепсия, показаниям (Madley-Dowd P. et al., 2024).

При том, что женщины чаще стали использовать ПЭП в период беременности, прослеживается тенденция по уходу от политерапии в сторону

монотерапии. Структура лечебной тактики при эпилепсии в период беременности в последние 5-7 лет показывает, что беременели без приема ПЭП от 5,3% до 23% женщин, у подавляющего большинства использовалась монотерапия (53% – 81,5%), политерапия назначалась в 11,15 – 25,7% случаев (Прусакова О.И. и соавт., 2014; Ефимкова Е.Б. и соавт., 2021; Yeh C.C. et al., 2017; Meador K.J. et al., 2018; Elvedi-Gasparovic V. et al., 2020; Hébert J. et al., 2023; Jiménez M. et al., 2023).

Согласно последним рекомендациям рабочей группы по оказанию помощи беременным с эпилепсией, необходимо корректировать лечение в прегравидарный период с переходом от более старых, имеющих тератогенный потенциал, к более современным препаратам (Tomson T. et al., 2019). Большинство авторов подтверждает снижение использования фенобарбитала, вальпроевой кислоты и карбамазепина в период беременности с увеличением применения ламотриджина и леветирацетама (Бурд С.Г. и соавт., 2018; Ларина И.В., 2021; Martinez Ferri M. et al., 2018; Meador K.J. et al., 2018; Daugaard C.A. et al., 2019; Kinney M.O. et al., 2018; Keni R.R. et al., 2020; Jiménez M. et al., 2023; Scholz K. et al., 2023; Vajda F. et al., 2023; Watila M.M. et al., 2023; Wojcik K et al., 2024).

С конца 90-х годов прошлого столетия созданы крупнейшие национальные и международные регистры наблюдений за беременными с эпилепсией. Основная цель регистров – проведение мониторинга врожденных пороков развития (ВПР) международным сообществом для выявления базовых частот ВПР, причинно-следственных связей в их происхождении, возможность обмена опытом и информацией. Кроме того, накапливается информация по когнитивному развитию детей, структуре противосудорожной терапии, фармакокинетическим аспектам ПЭП.

Длительные проспективные наблюдения за беременными с эпилепсией показали свою значимость и экономическую эффективность (Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., 2017; Решетько О.В., Луцевич К.А., 2022; Tomson T. et al., 2010; Kinney M.O., Craig J.J., 2017; Kinney M.O. et al., 2022; Ademi Z. et al., 2023;

Dreier J.W. et al., 2023). Так за последние 20 лет крупными регистрами собрана информация о 20000 беременностей, проходящих на фоне монотерапии (Nucera B. et al., 2022). Крупнейшие из них – Европейский регистр эпилепсии и беременности, Северо-Американский регистр, Регистр беременности и эпилепсии Великобритании и Ирландии, Австралийский регистр беременности и антиэпилептических препаратов для беременных женщин с эпилепсией и сопутствующими заболеваниями и др.

Северо-Американский регистр (North American AED Pregnancy Registry) был организован в 1997 г. для регистрации беременных из США и Канады, принимающих ПЭП, в Бостоне, штат Массачусетс. Этот регистр был первым больничным регистром, созданным для определения безопасности ПЭП. К 2022 г. в нем было зарегистрировано 10982 беременностей, и случаи продолжают регистрироваться (Holmes L.V. et al., 2011, 2023; Hernández-Díaz S. et al., 2012; Hébert J. et al., 2023).

Европейский регистр эпилепсии и беременности (EURAP) – это проспективное обсервационное исследование беременных, получающих ПЭП. Регистрация случаев беременностей женщин с эпилепсией начата в 1999 г., в настоящий момент информацию поставляют 47 стран Европы, Океании, Азии, Северной Америки и Африки. Учитывая, что рапорты в регистр подаются большим количеством стран с трех континентов, этот регистр в настоящее время считается международным. Так, в отчете за май 2023 г. зарегистрировано более 29 тысяч беременностей, 17273 случая из которых могут быть подвергнуты анализу. Данные по различным аспектам течения и исходов беременности у женщин с эпилепсией опубликованы во многих работах (EURAP Study Group, 2006; Battino D., 2013; Tomson T. et al., 2011, 2016, 2018, 2019; Vossler D.G., 2019).

Регистр беременности и эпилепсии Великобритании и Ирландии (The UK Epilepsy and Pregnancy Register) – проспективное наблюдательное регистрационное исследование, основанное в 1996 г., созданное для определения относительной безопасности ПЭП. К 2016 г. оценке было подвергнуто 9247

беременностей, и регистр продолжает пополняться (Campbell E. et al., 2013, 2014; Kinney M.O. et al., 2018).

Австралийский регистр беременности для женщин, принимающих ПЭП (Australian Pregnancy Register) – независимый регистр наблюдений, собирающий уже более 20 лет информацию о беременных с эпилепсией, а также о беременных, принимающих ПЭП по иным показаниям. К 2020 г. в регистре для анализа была доступна информация о 2182 беременностях (Vajda F.J.E., 2010; Vajda F.J.E. et al., 2020, 2021, 2022).

Регистр эпилепсии и беременности штата Керала (Kerala registry of Epilepsy and Pregnancy) – это больничный регистр, который с 1998 г. проспективно наблюдает беременных с эпилепсией в Индии. К 2017 г. была собрана информация о 1962 беременностях (Keni R.R. et al., 2018, 2020).

С 2017 г. в Российской Федерации после обсуждения и одобрения Российской противоэпилептической лигой на VII Международном форуме эпилептологов стран СНГ и ЕврАзЭС (Сочи, 2016) начал работу Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ). РРБЭ – это российское национальное проспективно-ретроспективное обсервационное исследование, включающее беременных женщин с эпилепсией, а также беременных, принимающих ПЭП по другим показаниям. Кроме оценки риска возникновения ВПР плода, являющейся основной целью, идет изучение структуры и факторов риска ВПР, а также выработка организационных подходов по ведению беременных с эпилепсией (Дмитренко Д.В. и соавт., 2017, 2022).

1.2. Течение эпилепсии в период беременности и после родов

Изучение особенностей течения эпилепсии в период беременности по данным зарубежных и отечественных исследований позволило выделить группы пациенток относительно динамики приступов: ухудшение течения эпилепсии, отсутствие динамики приступов, улучшение течения эпилепсии. Диапазон разброса показателей в разных исследованиях достаточно велик: учащение эпилептических припадков зарегистрировано в 15,8%–50,0% случаев, положительная динамика в течении заболевания регистрировалась в 8,0%–24,0%

наблюдений, а в большинстве случаев (от 51,0% до 70,5%) беременность не влияла на течение эпилепсии (Дмитренко Д.В. и соавт., 2014; Прусакова О.И. и соавт., 2018; EURAP study group, 2006; Battino D. et al., 2013; Dadah S.M.L. et al., 2014; Pennell P.V. et al., 2020).

Результаты наблюдений за течением эпилепсии значительно отличаются в различные временные периоды. Так более ранние наблюдения показывают менее обнадеживающие результаты. В обзоре данных наблюдений с 1980 г., включавшем 4000 беременностей, повышение частоты приступов было зарегистрировано в среднем в 25% случаев с колебаниями от 13% до 47% (Battino D., Tomson T., 2008). По сравнению с более ранними годами, в настоящее время динамика припадков в период беременности становится более благоприятной. По данным EURAP за 2006 год беременность не изменила течение эпилепсии в 63,6% случаев, в 17,3% приступы участились, а в 15,9% произошла редукция приступов (EURAP study group, 2006). Количество доступных для анализа беременностей возросло с 1956 случаев в 2006 г. до 3806 в 2013 г. Было отмечено отсутствие ухудшения в 70,5% наблюдений, участились приступы в 15,8% (Battino D. et al., 2013). По данным регистра беременности и эпилепсии Индии, за период с 1998 по 2017 гг. количество случаев учащения эпилептических припадков в период беременности снизилось с 57,2% до 32,9% (Keni R.R. et al., 2020). Исследования последних лет отчетливо показывают уменьшение частоты случаев декомпенсации эпилепсии в связи с беременностью, что можно объяснить большей доступностью разнообразных эффективных ПЭП, а также совершенствованием тактики ведения беременности при эпилепсии (Ефимкова Е.Б. и соавт., 2021; Blaszczyk B. et al., 2022; Li Y., Meador K.J., 2022).

Интерес отечественных исследователей к проблеме беременности при эпилепсии проявляется уже более 30 лет. В.А. Карлов в 1990 г. впервые обобщил опыт клиники нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета, где учащение эпилептических приступов во время беременности было отмечено лишь в 7,5% случаев. Совместно с Московским областным научно-исследовательским институтом акушерства и

гинекологии ведется многолетнее наблюдение за беременными женщинами с эпилепсией. После обобщения совместного опыта в 2001 году были изданы методические рекомендации по ведению беременности и родоразрешению при эпилепсии, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации (Карлов В.А. и соавт., 2001). В последующих работах продолжает освещаться данный аспект с учетом появления новейших ПЭП и персонализированного подхода к пациенту (Карлов В.А., 2006, 2019; Власов П.Н., 2004, 2009, 2011, 2015; Власов П.Н. и соавт., 2013, 2022; Жидкова И.А. и соавт. 2007, 2009; Жидкова И.А., 2010, 2021; Петрухин В.А. и соавт., 2017, 2021). Согласно обобщенным данным, обострение течения эпилепсии во время беременности наблюдается приблизительно в 10% случаях, в 5% происходит урежение припадков, а в 85% наблюдений существенного изменения частоты припадков не происходит (Карлов В.А. и соавт., 2002).

Достаточно благоприятное течение заболевания отмечено в исследовании М.К. Агафоновой (2005). Среди 98 прослеженных беременностей отрицательная динамика эпилепсии возникла у 17,3% пациенток, в 31,4% отмечено улучшение в течении заболевания, в 51,3% течение эпилепсии не изменилось. Исследование Р.Н. Шамсиевой и С.-М.А. Омарова (2005), проведенное в тот же временной период, показывает подобную тенденцию стабильного течения эпилепсии – в 53,4% случаев частота приступов осталась прежней, однако чаще регистрировалось ухудшение – в 28,3%, и реже – положительная динамика относительно частоты приступов – в 18,3% наблюдений. Учащение эпилептических припадков во время беременности у каждой четвертой женщины из 129 наблюдений показано Е.Б. Цивцивадзе и соавт. (2017). Вероятно, данные наблюдений женщин с эпилепсией в период беременности, полученные акушерами-гинекологами и неврологами, будут отличаться. При регулярном же наблюдении беременной неврологом-эпилептологом и использовании адекватной лечебной тактики следует ожидать более благоприятного течения эпилепсии в период гестации (Карлов В.А. и соавт., 2016; Рязанцева Е.В, 2018; Петрухин В.А. и соавт., 2021; Сидоренко В.Н. и соавт., 2022).

Особую ценность представляют экспертные заключения на основе анализа большого количества исследований с позиций доказательной медицины. Так С.L. Harden et al. (2009) изучили 25 англоязычных публикаций, на основании которых было сформулировано заключение об отсутствии убедительных доказательств изменения частоты припадков и повышения частоты эпилептического статуса в период беременности. Отмечается, что отсутствие приступов в течение 9 месяцев, предшествующих беременности, с высокой частотой (84-92%) прогнозирует сохранение ремиссии и во время беременности (уровень доказательности В). Исследования последних лет также подтверждают высокую вероятность сохранения ремиссии в случае ее длительности год и более до возникновения беременности (Прусакова О.И. и соавт., 2018; Reisinger T.L. et al., 2013; Jedrzejczak J. et al., 2017; Shahla M. et al., 2018; Pennel P.V. et al., 2020; Huang C. et al., 2020; Vajda F.J.E. et al., 2022; Jiménez M. et al., 2023).

Обобщенные данные Австралийского регистра беременности за период 1998-2016 гг. о течении 1939 беременностей у женщин с эпилепсией показывают, что у имеющих эпилептические приступы в течение года до беременности пациенток риск возникновения припадков в период беременности в 3-4 раза выше, чем у женщин, забеременевших на фоне ремиссии (Vajda F.J.E. et al., 2018). Припадки, перенесенные за 1 месяц до беременности, могут увеличить вероятность их повторения во время беременности в 15 раз (Sveberg L. et al., 2015). Повторяющиеся приступы в течение 6 месяцев до зачатия с высокой вероятностью прогнозируют их возникновение во время беременности (Watila M.M. et al., 2015). Не контролируемые приступы в течение 6 месяцев до беременности не только дают четырехкратное увеличение рисков в период беременности [95% ДИ 2,476-6,695], но и двукратное увеличение рисков приступов (ОШ 1,978; [95% ДИ 1,44 - 2,72]) в послеродовом периоде (Nosny H. et al., 2023).

Несмотря на то, что в подавляющем большинстве случаев эпилепсия в период беременности протекает благоприятно, случаи декомпенсации изучаются достаточно тщательно. Практически все исследователи подтверждают, что

основным фактором декомпенсации эпилепсии является дефект лечения (Агафонова М.К., 2005; Карлов В.А., 2006; Дмитренко Д.В. и соавт., 2014, 2022; Рязанцева Е.В., 2018; Цивцивадзе Е.Б. и соавт., 2019; Наумова Г.И. и соавт., 2023; Wu M. et al., 2016; Vajda F.J.E. et al., 2018).

М. Shahla et al. (2018) приводят данные, что у некомплаентных пациенток ухудшение возникало в 90,0% случаев, а у женщин, соблюдающих предписанное лечение, лишь в 9,8% наблюдений. В другом исследовании частота судорожных приступов у пациенток, не принимающих ПЭП до беременности и на ранних сроках гестации, была выше, чем у лечившихся пациенток – 31,7% и 22,3% соответственно (Vajda F.J.E. et al., 2018). Планируемая беременность реже ассоциирована с декомпенсацией эпилепсии (Жидкова И.А., 2010; Карлов В.А. и соавт., 2016; Sveberg L. et al., 2015; Li Y., Meador K.J., 2022).

У женщин, принимавших ПЭП в период беременности в режиме монотерапии, отмечена связь изменения течения эпилепсии с отдельными ПЭП (Дмитренко Д.В. и соавт., 2014; Mari L. et al., 2022; Freund V. et al., 2023). В проспективном исследовании EURAP доля беременностей без припадков была значительно ниже у женщин, получавших ламотриджин (58,2%), чем у пациенток, принимавших вальпроат (75,0%), карбамазепин (67,35%) или фенобарбитал (73,4%). Так, прием ламотриджина чаще был ассоциирован с возникновением тонико-клонических приступов (21,1%), чем прием вальпроевой кислоты (11,5%), карбамазепина (12,6%) и фенобарбитала (14,0%) (Battino D. et al., 2013).

S.V. Thomas et al. (2012) представили, что в режиме монотерапии единственным ПЭП, показавшим самый низкий риск рецидива приступов, была вальпроевая кислота. Согласно изменениям в медицинской инструкции, рекомендациям экспертов Международной и Российской противоэпилептических лиг, вальпроаты не должны применяться у девочек и женщин репродуктивного возраста, кроме случаев резистентной эпилепсии, отсутствия эффекта либо невозможности применения других ПЭП или методов лечения для достижения контроля заболевания (Авакян Г.Н. и соавт., 2019; Watkins L., 2019). Однако при

анализе случаев Европейского регистра EURAP было показано, что высокая эффективность вальпроевой кислоты нивелировалась в случаях превентивного перевода беременных на другие ПЭП (Tomson T. et al., 2016). Ухудшение течения эпилепсии при переходе с вальпроевой кислоты, эффективной для пациентки, на прием другого препарата отмечено и другими исследователями (Генералов В.О. и соавт., 2012; Наумова Г.И., 2019; Наумова Г.И. и соавт., 2023; Angus-Leppan H. et al., 2020; Cerulli Irelli E. et al., 2020, 2022). Многие исследователи сходятся во мнении, что прием ламотриджина ассоциирован с декомпенсацией течения эпилепсии в период беременности (Дмитренко Д.В. и соавт., 2014; Hernández-Díaz S. et al., 2012; Battino D. et al., 2013; Li J. et al., 2022; Müffelmann B. et al., 2022). В наблюдении M. Martinez Ferri et al. (2018) выявлено, что более частое использование леветирацетама беременными обеспечивало более стойкий контроль над приступами, чем прием ламотриджина. Исследования последних лет подтверждают высокую эффективность леветирацетама и в прегравидарный период, и в период беременности (Куо С.У. et al., 2020; Mari L. et al., 2022). В ряде исследований также было показано, что декомпенсация эпилепсии коррелирует с политерапией (Thomas S.V. et al., 2012; Battino D. et al., 2013; Vajda F.J.E. et al., 2018; Li J. et al., 2022; Voinescu P.E. et al., 2022; Jiménez M. et al., 2023). Большинство авторов отметило ухудшение течения эпилепсии во втором и третьем триместрах беременности (Агафонова М.К., 2005; Дмитренко Д.В. и соавт., 2014; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2014; Петрухин В.А. и соавт., 2017; Цивцивадзе Е.Б., 2017, 2018; Рязанцева Е.В. и соавт., 2018; Ефимкова Е.Б., 2021; Петрухин В.А. и соавт., 2021; EURAP study group, 2006; Battino D. et al., 2013; Reisinger T.L. et al., 2013). Также имеются данные, свидетельствующие о преобладании частоты декомпенсации течения заболевания в первом триместре беременности (Шахсинова Р.Н., 2005; Убейконь Д.А. и соавт., 2019; Назаренко Е.В. и соавт., 2019; Thomas S.V. et al., 2012, Li R. et al., 2023).

В. Freund et al. (2023) выявили, что 77% декомпенсаций эпилепсии у женщин, получающих ламотриджин и леветирацетам, происходят в первом триместре беременности. В исследовании Д.В. Дмитренко (2014) лучший

контроль над генерализованными тонико-клоническими приступами в первом триместре наблюдался при симптоматической эпилепсии, во втором триместре – при идиопатической эпилепсии. Криптогенная эпилепсия была сопряжена с худшим течением заболевания как до беременности, так и во время гестации.

Большинство авторов придерживаются мнения, что фокальная эпилепсия в период беременности декомпенсируется чаще, чем генерализованная (Шнайдер Н.А. и соавт., 2012; Иванова Н.Е. и соавт., 2020; EURAP study group, 2006; Tomson T. et al., 2011; Battino D. et al., 2013; Reisinger T.L. et al., 2013; Vajda F.J.E. et al., 2018; Voinescu P.E. et al., 2022). В исследовании M. Shahla et al. (2018) среди женщин с фокальной формой заболевания ухудшение возникло в $35,0 \pm 6,1\%$ наблюдений, а с генерализованной – в $15,6 \pm 6,4\%$ (ОШ 2.97 [95% ДИ 1.0–8.81]). L. Mari. et al. (2022) считают генерализованную эпилепсию предиктором стабильного течения, подтверждая гипотезу о протективной роли беременности в отношении судорожных припадков.

Некоторые исследователи к факторам риска декомпенсации относят также длительность течения эпилепсии до беременности и повторные беременности, с каждой из которых риски увеличиваются (Шахсинова Р.Н., 2005). F.J.E. Vajda et al. (2022) отмечают, что риски декомпенсации увеличиваются при повторной беременности только в том случае, если лечение не меняется, своевременная же коррекция терапии является благоприятным предиктором.

Рассматриваются различные механизмы ухудшения контроля над приступами в период беременности: гормональные, метаболические, физиологические, психологические, фармакокинетические (Бочкарева Е.В. и соавт., 2011; Kusznir Vitturi B. et al., 2019; Avachat C. et al., 2022). Изменение соотношения эстрогены / прогестерон в период беременности может повышать риски возникновения декомпенсации. Эстрадиол обладает проэпилептогенным действием, в то время как прогестерон – противоэпилептогенным, седативным и анестетическим действием (Зиганшин А.М. и соавт., 2019; Карлов В.А., 2019; Herzog A.G., 2015; Tauboll E. et al., 2015). Во время беременности повышенное содержание эстрогенов приводит к повышению активности изоферментов

цитохрома Р450 печени, что может существенно менять метаболизм ряда лекарственных препаратов, включая большинство ПЭП, снижая их плазменные концентрации (Reimers A., 2011; Avachat C. et al., 2022). Снижение плазменной концентрации ПЭП у беременной также может быть обусловлено другими физиологическими изменениями. В период беременности увеличивается объем циркулирующей плазмы крови на 30-50%, повышается сердечный выброс, в результате чего увеличивается объем распределения ПЭП, скорость клубочковой фильтрации и почечный клиренс (Карлов В.А. и соавт., 2016; Reimers A., 2011; Kinney M.O. et al., 2017). По мере прогрессирования беременности снижается уровень сывороточного альбумина, что может существенно влиять на фармакокинетику ПЭП, связывающихся с белками плазмы (Avachat C. et al., 2022; Li Y., Meador K.J., 2022).

Серьезной причиной декомпенсации эпилепсии в период беременности являются особенности фармакокинетики ПЭП (Шнайдер Н.А. и соавт., 2010; Липатова Л.В., 2017; Котов А.С., Фирсов К.В., 2019; Nucera V. et al., 2022, Tomson T. et al., 2023). В исследовании T.L. Reisinger et al. (2013) показана высокая частота ухудшения течения заболевания – 38,4% от всех наблюдаемых женщин, несмотря на увеличение дозировок ПЭП в период беременности. Авторы связали декомпенсацию эпилепсии с мощным увеличением клиренса ламотриджина и леветирацетама, получаемых пациентками. Другие исследователи также отмечают, что беременные с эпилепсией нуждаются в более частой коррекции этих ПЭП из-за выраженного снижения плазменных концентраций (Дмитренко Д.В. и соавт., 2014; Voinescu P.E. et al., 2018; Tomson T. et al., 2019; Pennell P.V. et al., 2020; Li Y., Avachat C. et al., 2022; Meador K.J., 2022; Freund V. et al., 2023).

Случаи эпилептического статуса в период беременности были зарегистрированы в 0,8–3,1% наблюдений (Агафонова М.К., 2005; Шахсинова Р.Н., 2005; Меликова Ш.Я., 2017; Lu Y.T. et al., 2016; Wu M. et al., 2016; Hosny H. et al., 2023). Развитие эпилептического статуса может быть обусловлено декомпенсацией самой эпилепсии, или вызвано острой неврологической патологией (Rosenow F., Mann C., 2023). Высокая частота эпилептического

статуса у беременных (12,3%) по данным R.R. Keni, R. Ashalatha (2017), была обусловлена острой структурной патологией в 15/17 (88,3%) случаях – эклампсией, тромбозом кортикальных вен, субарахноидальным кровоизлиянием, синдромом задней обратимой энцефалопатии, энцефалитом, а не предшествующей эпилепсией. В большинстве случаев декомпенсация эпилепсии с развитием эпилептического статуса возникала в связи с погрешностями в лечении (Гейбатова Л.Г. и соавт., 2018; Иванова Н.Е. и соавт., 2020; Lu Y.T. et al., 2016; Wu M. et al., 2016). Проспективное исследование EURAP показало уменьшение частоты эпилептического статуса с 2% в 2006 г. до 0,6% в 2013 г., при этом статус судорожных приступов регистрировался только в 0,3% случаев. Материнской смертности из-за эпилептического статуса отмечено не было (EURAP study group, 2006; Battino D. et al., 2013). В исследовании Д.В. Дмитренко (2014) в 122 случаях беременности эпилептического статуса зарегистрировано не было; в 0,9% наблюдений возникло серийное течение генерализованных тонико-клонических припадков на фоне нарушения противозепилептической терапии.

Эпилептические припадки впервые могут дебютировать в период беременности и далее продолжаться, а в ряде случаев возникать только исключительно во время беременности – это так называемая гестационная эпилепсия (Жидкова И.А. и соавт., 2012). В исследовании G.J. Ma et al. (2020) эпилепсия возникла в период беременности у 5 из 211 (2,4%) наблюдаемых женщин. W. Li et al. (2019) зарегистрировали дебют эпилепсии в гравидарный период в 2,1% наблюдений.

Приступы впервые возникали на любом сроке беременности, но преимущественно во втором и третьем триместрах. S. Melikova et al. (2020) получили более высокую частоту дебюта эпилепсии в период беременности – у 12 из 112 (10,7%), половина их пришлась на первый триместр. Доминирование дебюта эпилепсии во втором триместре беременности отметила М.К. Агафонова (2005).

Послеродовой период также является угрожаемым по возникновению эпилепсии (Шахсинова Р.Н., 2005; Thomas S.V. et al., 2012). Психологические и бытовые аспекты, такие как стрессовые ситуации, изменение структуры и продолжительности сна становятся наиболее актуальными именно в послеродовом периоде (Nucera V. et al., 2022). М.К. Агафонова (2005) отмечала, что среди всех случаев ухудшения течения эпилепсии в 15,4% декомпенсация возникла в раннем послеродовом периоде на фоне четких провоцирующих факторов. В.А. Карлов (2006) подчеркивает, что послеродовой период является критическим для женщин, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией. В его наблюдениях в 14 из 17 случаев беременности при данной форме эпилепсии возникло обострение заболевания после родов. Подобные данные по декомпенсации генерализованной эпилепсии преимущественно в послеродовом периоде получены и в исследовании О.В. Гребенюк и соавт. (2013) и Н. Nosny et al. (2023), которые также выявили, что генетическая этиология эпилепсии увеличивает риск припадков в послеродовом периоде в 2,7 раза чаще, чем неизвестная этиология (ОШ 2,778 [95% ДИ 1,156-6,679]). S.V. Thomas et al. (2012), наблюдая 1297 беременностей у женщин с эпилепсией, выявили максимальную частоту декомпенсации заболевания в раннем послеродовом периоде (1-3 день) как при генерализованной, так и при фокальной эпилепсии.

Большинство авторов единодушно во мнении, что тщательная предгравидарная подготовка с коррекцией терапии, выработкой алгоритма наблюдения в период беременности значительно повышает шансы благоприятного протекания и эпилепсии, и беременности (Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., 2012; Бельская Г.Н., Пономарева И.В., 2015; Карлов В.А. и соавт., 2019; Жидкова И.А., 2021; Battino D. et al., 2013; Abe K. et al., 2014; Kinney M.O. et al., 2017; Askarieh A. et al., 2022; Freund V. et al., 2023).

1.3. Акушерский анамнез у женщин с эпилепсией и оценка новорожденных

Ряд авторов считает, что у больных эпилепсией женщин частота гестозов, самопроизвольных аборт, аномальных положений плода и плаценты, а также

вероятность рождения близнецов практически не отличается от популяционных показателей. Вместе с тем, в ряде исследований отмечается повышение показателя преждевременных родов (Карлов В.А. и соавт., 2002; Агафонова М.К., 2005; Шахсинова Р.Н., 2005; Котов А.С., Фирсов К.В., 2019; Borthen I., 2015; Elvedi-Gašparović V. et al., 2020).

Когортное исследование в Швеции показало, что по сравнению с женщинами без эпилепсии у беременных с эпилепсией повышены риски неблагоприятных исходов беременности и родов, включая преэклампсию, отслойку плаценты, преждевременные роды, мертворождения (Razaz N. et al., 2017). Метаанализ Р.Р. Mazzone et al. (2023) выявил повышение числа преждевременных родов, материнской и неонатальной смертности.

Имеются исследования, в которых отмечено повышение риска кровотечения в раннем послеродовом периоде как у женщин, принимающих ПЭП, так и у больных эпилепсией, не принимающих ПЭП (Borthen I. et al., 2011), а также независимо от лечения по сравнению с женщинами без эпилепсии (Viale L. et al., 2015; Huang C.Y. et al., 2020; Kaur T.P. et al., 2020). Повышенный риск преэклампсии по сравнению со здоровыми женщинами также показан в ряде исследований, где прием ПЭП не повышал рисков осложнений беременности (MacDonald S.C. et al., 2015; Razaz N. et al., 2017) и повышал такой риск (Viale L. et al., 2015). Имеются данные, свидетельствующие о том, что риск геморрагических осложнений в родах у женщин с эпилепсией, принимающих ПЭП, не выше, чем у соматически здоровых женщин (Златорунская М.А., 2010; Цивцивадзе Е.Б. и соавт., 2020; Ефимкова Е.Б. и соавт., 2021; Algahtani H. et al., 2019; Isikalan M.M. et al., 2021). В ряде исследований показана связь между частотой возникновения осложнений беременности и некомпенсированной эпилепсией на фоне приема ПЭП (Шамсиева Р.Н., Омаров С.-М.А., 2005; Цивцивадзе Е.Б. и соавт., 2019; Kuznir Vitturi V. et al., 2019; Elvedi-Gašparović V. et al., 2020). В исследовании I. Borthen et al. (2011) был выявлен повышенный риск осложнений беременности и родов у женщин, принимавших ПЭП, по сравнению с нелечеными пациентками. Особенности прегравидарного течения

эпилепсии, дозы ПЭП, прием фолиевой кислоты не показали значимости в этом исследовании.

Отмечена высокая частота материнской смертности во время беременности у женщин с эпилепсией по данным регистра США – 80 случаев на 100000 в сравнении с 6 случаями на 100000 среди не страдающих эпилепсией (MacDonald S.C. et al., 2015). В Великобритании количество смертей, связанных с эпилепсией, в период беременности и вскоре после нее составил 1 на 1000, что примерно в 10 раз выше, чем в популяции в целом (Edey S. et al., 2014). В отечественных работах не имеется указаний на наличие материнских смертей. В целом, несмотря на описанные осложнения, они встречаются не часто, и у 90% женщин беременность протекает нормально (Nieves M.Z. et al., 2019).

Большинство авторов отмечает, что у пациенток с эпилепсией оперативное родоразрешение, включая плановое и экстренное кесарево сечение, встречается чаще, чем в популяции женщин без эпилепсии (Власов П.Н., 2011; Прусакова О.И. и соавт., 2016; Магалов Ш.И. и соавт., 2017; Вербицкая М.С. и соавт., 2019; Наумова Г.И., 2023; MacDonald S.C. et al., 2015; Viale L. et al., 2015; Artama M. et al., 2017; Razaz N. et al., 2017; Elvedi-Gasparovic V. et al., 2020; Majkowska-Zwolińska B. et al., 2020). Следует отметить, что не только осложнения беременности, но и изменение профилей риска (например, у более возрастных первородящих) или плановые процедуры по просьбе пациенток часто упоминаются в качестве причин увеличения числа кесаревых сечений (Mylonas I., Friese K., 2015; Jedrzejczak J. et al., 2020). Фактором принятия решения о проведении кесарева сечения является также настрой акушеров-гинекологов, опасующихся возникновения приступов в родах, даже при стабильном течении эпилепсии (Магалов Ш.И. и соавт., 2017; Majkowska-Zwolińska B. et al., 2020). F.J.E. Vajda et al. (2022) в популяции австралийских женщин отметили тенденцию к увеличению частоты кесарева сечения в течение последних 20 лет на 0,59% ежегодно с 26,0% до 37,3% в 2020 г. У женщин с эпилепсией наблюдалось аналогичное увеличение: 0,71% в год, 34,4% и 48,7 соответственно.

В исследовании М.А. Златорунской (2010) только 54% родов прошли через естественные родовые пути, а оперативное вмешательство было в 46% случаев, что в два раза превышало соответствующее число в группе сравнения (здоровые женщины). Сопоставимые данные по частоте кесарева сечения получены в других отечественных исследованиях: Д.В. Дмитренко и соавт. (2014) – 48,7%; Н.Ф. Михайлова и соавт. (2021) – 45%. По данным Российского регистра беременности и эпилепсии, частота кесарева сечения превысила 60% (Наумова Г.И. и соавт., 2023). Напротив, специализированные стационары показывают высокие результаты по самостоятельным родам (Прусакова О.И. и соавт., 2018; Цивцивадзе Е.Б. и соавт., 2019, 2020). Среди наблюдавшихся в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии с 2014 по 2017 гг. 159 женщин с эпилепсией родоразрешение путем кесарева сечения проведено лишь 27 (17,0%) пациенткам, причем эпилепсия стала показанием к операции только в трех случаях (Рязанцева Е.В. и соавт., 2018; Ефимкова Е.Б. и соавт., 2021). И.В. Ларина (2021) сообщила, что из 42 беременностей на фоне эпилепсии только в 5 (11,9%) случаях было предпринято оперативное родоразрешение.

подавляющее большинство авторов отмечает, что благоприятное течение эпилепсии, минимальный риск возникновения акушерских осложнений во время беременности и родов, а также хороший исход беременности возможен только в случае квалифицированного регулярного наблюдения беременной специалистами различного профиля (Карлов В.А., 2006; Власов П.Н., 2009, 2012; Златорунская М.А., 2010; Шнайдер Н.А. и соавт., 2012; Дмитренко Д.В., 2014; Петров Ю.А. и соавт., 2019; Петрухин В.А. и соавт., 2021; Сидоренко В.Н. и соавт., 2022; Li Y., Meador K.J., 2022; Mazzone P.P. et al., 2023).

Несмотря на то, что практически все ПЭП проникают в материнское молоко, грудное вскармливание пациенткам с эпилепсией не противопоказано (Власов П.Н. и соавт., 2013; Котов А.С., Фирсов К.В., 2019; Сидоренко В.Н. и соавт., 2022; Meador K.J. et al., 2014; Meador K.J., 2022). Преимущество грудного вскармливания как для матери, так и для ребенка широко признано и

документировано (Veiby G., 2015), но отмечается, что показатель частоты грудного вскармливания у матерей с эпилепсией ниже, чем у здоровых матерей в виду опасений влияния ПЭП на ребенка (Магалов Ш.И. и соавт., 2017; Hao N. et al., 2017; Johnson E.L. et al., 2018; Jedrzejczak J. et al., 2020). При активной поддержке лактации акушерами-гинекологами грудное вскармливание может осуществляться подавляющим большинством женщин с эпилепсией – 98,5-99,2% (Цивцивадзе Е.Б. и соавт., 2017, 2020; Ефимкова Е.Б. и соавт., 2021; Egawa M. et al., 2020). Не было выявлено неблагоприятных когнитивных последствий у детей в трех- и шестилетнем возрасте при грудном вскармливании их женщинами, принимавшими ПЭП, в сравнении с детьми, не получавшими грудного молока (Meador K.J. et al., 2010, 2014). Кроме того, было обнаружено, что дети, находившиеся на грудном вскармливании, имели значительно более высокий общий и вербальный индекс интеллекта (IQ). Отмечена также положительная динамика в отношении приступов для матери в связи с ранним началом и продолжительностью грудного вскармливания (Veiby G. et al., 2013; Haunt S., 2016; Gerard E.E. et al., 2023).

Большинство детей от женщин с эпилепсией рождаются здоровыми и развиваются удовлетворительно в постнатальном периоде, однако имеются определенные риски возникновения ВПР и нарушений физического и когнитивного развития (Бочкарева Е.В., 2013; Meador K.J., 2022). К наиболее важным факторам, оказывающим негативное влияние на состояние здоровья потомства женщин с эпилепсией, относят генерализованные судороги у матери во время беременности и родов (гипоксия); тератогенное влияние ПЭП; неблагоприятные социальные и семейные последствия, связанные с хроническим заболеванием матери (Наумова Г.И., 2019).

Характер влияния припадков у матери на плод зависит от их типа. Считается, что только генерализованные тонико-клонические приступы могут причинять непосредственный вред плоду (Жидкова И.А., Карлов В.А., 2007; Зиганшин А.М. и соавт., 2019; Котов А.С., Фирсов К.В., 2019; Tomson T. et al., 2023). Генерализованные тонико-клонические припадки вызывают лактатацидоз,

передающийся плоду и способный вызвать у него брадикардию, приводить к гипоксии (Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., 2012; Niilesmaa V.K., Teramo K.A., 2013; Pennell P.V., 2013). Однако имеются исследования, в которых показана связь низкого веса плода не с генерализованными припадками у матери (Huang S.Y. et al., 2020), а с некомпенсированной эпилепсией, которая увеличивает риск мертворождения (Петров Ю.А. и соавт., 2019).

Имеются данные, показывающие связь внутриутробной гибели плода с ПЭП, принимаемыми матерью во время беременности. Так T. Tomson et al. (2015) показали, что количество мертворождений не отличалось при монотерапии различными ПЭП, но возрастало при политерапии. Значимым фактором внутриутробной гибели плода в этом исследовании оказалось также наличие ВПР у одного из родителей. Подобные данные о влиянии политерапии и семейного анамнеза ВПР при синдроме потери плода получены и в исследовании K.J. Meador et al. (2020).

Имеются сведения, что судорожный эпилептический статус приводит к внутриутробной смерти плода в значительном количестве наблюдений, а также к высокой материнской смертности (Шахсинова Р.Н., 2005; Меликова Ш.Я., 2017; Lu Y.T. et al., 2016; Wu M. et al., 2016; Keni R.R., Ashalatha R., 2017). Вместе с тем, в крупном проспективном исследовании, включавшем 2000 случаев беременностей, сообщалось о единственной внутриутробной смерти и отсутствии материнской смертности среди 36 случаев эпилептического статуса, из которых 12 были судорожными (EURAP Study Group, 2006).

Большинство детей от женщин с эпилепсией рождается доношенными (Агафонова М.К., 2005; Маджидова Е.Н., Мамбеткаримова М.С., 2015; He S. et al., 2017; Jeon J.Y. et al., 2020). Характеристики физического развития новорожденного отличаются в различных исследованиях. Большинство авторов (Агафонова М.К., 2005; Кожокару А.Б. и соавт., 2010; Головкина Н.В. и соавт., 2015; He S. et al., 2017; Algahtani H. et al., 2019 и др.) подтверждает удовлетворительные антропометрические показатели у новорожденных (рост, вес, окружность головы и груди, процент убыли массы тела). Другие

исследования выявляют худшие показатели физического развития новорожденных (масса, рост, трофика) у матерей с эпилепсией (Карлов В.А., 2006; Магалов Ш.И. и соавт., 2017; Вербицкая М.С. и соавт., 2019; Лекомцев В.Т., Клименко Н.А., 2021; Razaz N. et al., 2017; Galappatthy P. et al., 2018; Huang C.Y. et al., 2020; Isikalan M.M. et al., 2021; Lavu A. et al., 2023). В наблюдении R. Knight et al. (2023) низкая масса тела новорожденных отмечена у матерей, принимавших топирамат при беременности.

Большинство авторов описывают удовлетворительные показатели оценки новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах после рождения (Агафонова М.К., 2005; Шамсиева Р.Н., Омаров С.-М.А., 2005; Душанова Г.А. и соавт., 2013; Головкина Н.В. и соавт., 2015; Маджидова Е.Н., Мамбеткаримова М.С., 2015; Рязанцева Е.В. и соавт., 2018; He S. et al., 2017), хотя в ряде исследований показаны значительные различия с группой сравнения (Гафурова М.Р., 2014; Магалов Ш.И. и соавт., 2017). Некоторые исследования выявляют более высокие риски низких баллов по шкале Апгар для новорожденных от женщин с эпилепсией (Бочкарева Е.В., 2013; Razaz N. et al., 2017; Huang C.Y. et al., 2020; Isikalan M.M. et al., 2021).

Отмечен большой процент гипоксических поражений центральной нервной системы среди новорожденных от женщин с эпилепсией (Агафонова М.К., 2005; Шамсиева Р.Н., Омаров С.-М.А., 2005; Бочкарева Е.В., 2013; Гафурова М.Р., 2014; Морозов Д.В., Мухин К.Ю., 2014; Магалов Ш.И. и соавт., 2017; Петров Ю.А. и соавт., 2019; Лекомцев В.Т., Клименко Н.А., 2021; Artama M. et al., 2017; Razaz N. et al., 2017). В то же время адекватная дородовая подготовка, проводимая акушерами-гинекологами, значительно улучшает перинатальные исходы (Ашурова Г.С., 2012; Гафурова М.Р., 2013, 2015; Петрухин В.А. и соавт., 2015, 2021).

Вопросы наследования эпилепсии являются весьма актуальными. Считается, что вероятность возникновения эпилепсии у потомства женщин с идиопатической эпилепсией достигает 10%, а при симптоматической и криптогенной эпилепсии процент несколько выше, чем в популяции (2-3%). Если

эпилепсией страдают оба родителя, риск может повышаться до 20% (Власенко А.И., Дьяченко Д.Т., 2019).

Результаты Австралийского регистра показали, что к концу года после родов припадки имели место у младенцев от 47 беременностей (2,4%), включая фебрильные судороги у 18 (0,92%) детей, причем последний показатель был выше, чем 0,4% и 0,59% для той же ситуации в общей популяции. Припадки в младенчестве были более вероятны у потомства матерей с генерализованной эпилепсией по сравнению с фокальной (3,65% против 1,56%; RR = 2,332; $p < 0,05$). Припадки также были более вероятны у младенцев с пороками развития плода, особенно у тех, которые были обнаружены только после первого послеродового месяца (Vajda F.J.E. et al., 2020). Возникновение на первом году жизни эпилептических припадков у младенцев от матерей с генерализованной эпилепсией отметили также Н. Algahtani et al. (2019).

1.4. Врожденные пороки развития у детей от матерей с эпилепсией

Этиология ВПР гетерогенна: на наследственные факторы (включая генные мутации, хромосомные aberrации) приходится около 5-10%, еще 5-10% ВПР возникают на фоне воздействия известных тератогенов, а около 20% ВПР – результат сочетания неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов (мультифакторные ВПР), 1-2% представляют «механические» проблемы, остальные случаи не имеют известной причины (Баранов В.С. и соавт., 2020). Растущий объем данных эпидемиологических исследований по типу «случай–контроль» показал, что генетические факторы могут достигать 70% распространенности ВПР (Greene N.D., Copp A.J., 2014). Отмечается «груз» отягощенной наследственности при возникновении ВПР (Дмитренко Д.В. и соавт., 2014; Гринюк Д.Р. и соавт., 2019; Vajda F.J.E. et al., 2013, 2021). Так по данным Т. Tomson et al. (2012) частота ВПР увеличивается в четыре раза, если имеется родительская отягощенность по ВПР. В исследовании Е. Campbell et al. (2013) показано, что наличие ВПР у первого ребенка женщины с эпилепсией увеличивает риск для второго и последующих детей.

Данные 25 популяционных регистров в EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) за 1980-2012 гг. показывают частоту ВПР от 1,0% до 4,1%, в среднем – 2,3% (Morris J.K. et al., 2018). По данным Н.С. Демиковой и соавт. (2015), за период 2006-2012 гг. колебания частоты ВПР в 31 российском регионе были от 9,9 до 50,05 на 1000 рождений, составив в среднем по России 23,04 на 1000 рождений. Обновленные данные по 23 российским региональным регистрам ВПР показывают, что за 2011-2020 гг. зарегистрировано 116705 случаев ВПР из 4379889 родившихся, что составило 2,7%. Объем данных, накопленных в настоящее время, позволяет считать результат 2,5-2,7% базовой частотой ВПР в целом по России, хотя исследователи и подчеркивают определенную вариабельность результатов в различных регионах страны (Демикова Н.С., Путинцев А.Н., 2023).

Многие авторы отмечают, что результаты по частотам ВПР в различных исследованиях отличаются в виду различных подходов к диагностике и регистрации (Nucera V. et al., 2022). Нередко исследователи при подсчете рисков трактуют малые аномалии развития в качестве ВПР, что также увеличивает их число. Так переоценка результатов регистра беременностей на фоне приема леветирацетама показала разницу подходов к этому вопросу. Из 44 аномалий развития, зарегистрированных в этом регистре как ВПР, эксперты Европейского EURAP определили таковыми только 22, а Североамериканского регистра NAAPR – всего 7 (Scheuerle A.E. et al., 2019). Регистры беременности и эпилепсии также используют различную методологию регистрации и последующего наблюдения, что приводит к формированию отличающихся когорт, имеются различия в регистрации собираемых переменных (Kaplan Y.C., Demir O., 2021). Хромосомные аномалии и генные синдромы также могут быть включены в подсчет, или не включаться (Morris J.K. et al., 2018). Таким образом, при сравнении результатов различных когортных наблюдений не всегда существует уверенность, что подобное сравнивается с подобным (Демикова Н.С. и соавт., 2015).

Связь между приемом ПЭП и пороками развития плода активно изучается с 1963 г. (Карлов В.А., 1990; Карлов В.А. и соавт., 2002; Кожокару А.Б. и соавт., 2010; Дмитренко Д.В., 2014; Harden C.L. et al., 2009; Meador K. et al., 2022). Считается, что исходный уровень тератогенеза у больных эпилепсией, не принимавших во время беременности ПЭП, составляет 1,2-4% (Holmes L.V. et al., 2023). Противозлептическая терапия во время беременности повышает риск пороков развития у плода в целом в 2-3 раза, до 3-6% (Lagana A.S. et al., 2016; Holmes L.V. et al., 2023).

Большинство авторов признает, что политерапия является самостоятельным фактором риска возникновения ВПР плода (Краско А.С. и соавт., 2020; Vajda F.J.E. et al., 2010; Holmes L.V. et al., 2011; Tomson T. et al., 2011; Keni R.R., 2018; Pekoz M.T. et al., 2023). Последние данные по оценке политерапии в сравнении с монотерапией показали, что неблагоприятными сочетаниями являются комбинации с вальпроевой кислотой и топираматом, а остальные ПЭП не увеличивают риска (Ковалева И.Ю., 2017; Маслова Н.Н. и соавт., 2017; Keni R.R. et al., 2018; Vajda F.J.E. et al., 2016, 2019). Тем не менее, в отношении вальпроевой кислоты (ВК) было отмечено, что политерапия с использованием малых доз ВК сопряжена с более низким риском ВПР, чем монотерапия высокими дозами (Tomson T. et al., 2015; Fietz A.K. et al., 2024).

Большинство ПЭП преодолевают плацентарный барьер и достигают значимых концентраций в тканях плода. Дозозависимый неблагоприятный эффект ПЭП подтверждают большинство исследователей (Oguni M., Osawa M., 2004; Battino D., Tomson T., 2007; Vajda F.J.E. et al., 2007; Tomson T. et al., 2011, 2018; Cohen J.M. et al., 2023). Риск развития мальформаций и врожденных аномалий различается при приеме разных ПЭП (Hernández-Díaz S. et al., 2012; Tomson T. et al., 2011, 2018; Cohen J.M. et al., 2023). Абсолютный и относительный риск, сопряженный с приемом отдельных ПЭП, еще не выяснен, хотя имеется определенный консенсус среди исследователей (Бочкарева Е.В. и соавт., 2011; Tomson T. et al., 2019).

ПЭП первой генерации (примидон, фенитоин, фенобарбитал) ассоциируются с высоким риском возникновения ВПР (Карлов и соавт., 2002; Meador K., 2008; Perucca E., 2021). На фоне приема фенобарбитала ВПР плода возникли в 5,5–6,5% случаев беременности, фенитоина – в 6,4% (Hernández-Díaz S. et al., 2012; Tomson T. et al., 2018). Более современные препараты, относящиеся в настоящее время к «традиционным», показали различный тератогенный потенциал. Данные по карбамазепину противоречивы. В ряде исследований отмечен его достаточно благоприятный тератогенный профиль (Blotiere P.O. et al., 2019). Риск развития врожденного дефекта нервной трубки при приеме карбамазепина во время беременности достигал 1-3%, что сопоставимо с общепопуляционным риском (Карлов В.А. и соавт., 2002; Hernández-Díaz S. et al., 2012; Campbell E. et al., 2014; Petersen I. et al., 2017; Cohen J.M. et al., 2023). Однако имеются данные, которые показывают неблагоприятное влияние карбамазепина на возникновение ВПР плода (Vajda F.J.E. et al., 2020). Т. Tomson et al. (2018) отметили, что риск ВПР возрастает с увеличением дозы карбамазепина. Сравнение с более современными препаратами показало, что карбамазепин в дозе более 700 мг связан с повышенным риском пороков развития по сравнению с ламотриджином ≤ 325 мг и леветирацетамом (Mula M., 2020).

Наиболее тератогенными ПЭП в настоящее время считаются препараты вальпроевой кислоты. Сведения о неблагоприятной ассоциации пороков развития нервной трубки плода с приемом вальпроатов во время беременности начали накапливаться с 80-х годов прошлого столетия. В дальнейшем были получены данные о возникновении других ВПР на фоне экспозиции вальпроатами – пороков развития сердца, мочевыделительных путей, конечностей и других аномалий скелета, расщелины губы и неба, дисморфических черт строения (Дмитренко Д.В., 2014; Hernández-Díaz S. et al., 2012; Tomson T. et al., 2018; Vajda F.J.E. et al., 2020; Christensen J. et al., 2021; Cohen J.M. et al., 2023). Риски ВПР плода на фоне приема вальпроатов составляют от 6% до 14% (Tomson T. et al., 2012; Campbell E. et al., 2014; Kilic D. et al., 2014; Vajda F.J.E. et al., 2014; Petersen

I. et al., 2017; Seshachala V.V. et al., 2021). Регистр беременных с эпилепсией в Индии (Kerala Registry of Epilepsy), проанализировав случаи ВПР за 2010-2019 гг., показал максимальный риск при приеме матерью вальпроата – 10,36% по сравнению с приемом других ПЭП – 4,96% (Seshachala V.V et al., 2021).

Практически все наблюдения подтверждают наличие дозозависимого тератогенного эффекта, но если исследования более ранних лет определяли «пороговую» дозу для вальпроата в 1000 мг/сутки, то последние сообщения говорят о дозе ≤ 650 мг/сутки (Tomson T. et al., 2018; Vosak M. et al., 2019). В ряде исследований высказано предположение, что связь ВПР с приемом вальпроевой кислоты может быть обусловлена фармакогенетическими особенностями (Шнайдер Н.А. и соавт., 2010; Сокова Е.А. и соавт., 2018; Campbell E. et al., 2013; Vajda F.J.E. et al., 2013; Avachat C. et al., 2022). Общепринятые средние терапевтические и даже низкие дозировки могут оказаться для конкретной женщины субтоксическими и токсическими в связи с индивидуальными генетически детерминированными особенностями метаболизма ПЭП, а избыточная материнская концентрация ПЭП повышает его тератогенные эффекты (Шнайдер Н.А. и соавт., 2011; Дмитренко Д.В., 2014; Дмитренко Д.В. и соавт., 2017; Сокова Е.А. и соавт., 2018; Jose M. et al., 2014; Polepally A.R. et al., 2014).

Использование топирамата в период беременности давало обнадеживающие результаты в начале его массового применения (Vajda F.J.E. et al., 2014), но по мере накопления данных было отмечено его влияние на формирование ВПР (Hernández-Díaz S. et al., 2012; Keni R.R. et al., 2018; Vajda F.J.E. et al., 2020). Исследование J.M. Cohen et al. (2023) показало, что в сравнении с ламотриджином при приеме топирамата имеются повышенные риски ВПР, которые возрастают с увеличением дозы препарата. Специфичным для топирамата ВПР плода признана заячья губа (Hernández-Díaz S. et al., 2012; Margulis A.V., et al., 2012; Blotiere P.O. et al.; 2019, Bromley R. et al., 2023).

Считается, что одним из наиболее безопасных ПЭП, накопившим достаточную исследовательскую базу, в настоящее время является ламотриджин

(Hernández-Díaz S. et al., 2012; Petersen I. et al., 2017; Blotiere P.O. et al., 2019; Tomson T. et al., 2019; Arfman I.J. et al., 2020; Li Y., Meador K.J., 2022; Bromley R. et al., 2023, Cohen J.M. et al., 2023). Регистр случаев беременности на фоне применения ламотриджина, поддерживаемый компанией «ГлаксоСмитКляйн», с 1992 г. по 2010 г. зарегистрировал 2444 случая с известным исходом. При применении монотерапии ламотриджином в первом триместре беременности было выявлено 35 случаев серьезных ВПР из 1558 исходов беременности, что составило 2,2%. Зависимости частоты ВПР от суточной дозы ламотриджина (от 25 мг до 1200 мг) выявлено не было. При комбинированной терапии, не включающей вальпроаты, сообщалось о 12 случаях ВПР из 430 исходов (2,8%). Риск ВПР значительно повышался по сравнению с общепопуляционным – до 10,7%, лишь при комбинации с вальпроатами – зарегистрировано 14 случаев из 150 исходов (Cunnington M.C. et al., 2011). Некоторые исследования показали пропорциональную зависимость дозы ламотриджина и частоты ВПР: при суточной дозировке менее 300 мг уровень тератогенеза составил 2,0% (17/836), а в дозе более 300 мг – уже 4,5% (20/444) (Tomson T. et al., 2012, 2019; Kinney M.O. et al., 2017).

Окскарбазепин, являющийся более современным препаратом по отношению к карбамазепину, не дает токсичных эпоксид-метаболитов в составе продуктов деградации, играющих еще и тератогенную роль. Эта особенность позволила рассматривать его в качестве перспективного для использования при беременности (Власов П.Н., Молочкова В.В., 2009). В отдельных исследованиях не было показано повышения рисков ВПР на фоне приема окскарбазепина (Blotiere P.O. et al., 2019). Анализ национальных регистров Дании, Швеции, Норвегии, Финляндии и Исландии также не показал повышенных рисков ВПР плода при приеме окскарбазепина (Cohen J.M. et al., 2023).

Благоприятный тератогенный профиль демонстрирует современный препарат леветирацетам (Hernández-Díaz S. et al., 2012; Mawhinney E. et al., 2013; Blotiere P.O. et al., 2019; Scheuerle A.E. et al., 2019; Li Y., Meador K.J., 2022; Shi X. et al., 2022; Bromley R. et al., 2023; Cohen J.M. et al., 2023; Hoeltzenbein M. et al.,

2024). По данным ряда авторов, риск ВПР на фоне монотерапии леветирацетамом составляет 0,7–2,8%, что не превышает общепопуляционных значений (Campbell E. et al., 2014; Vajda F.J.E. et al., 2014; Tomson T. et al., 2018). Риски при политерапии были выше – 6,4–8,7%, но авторы связывали их с приемом сопутствующего вальпроата и топирамата (Mawhinney E. et al., 2013; Vajda F.J.E. et al., 2014; Scheuerle A.E. et al., 2019).

Появились данные о повышенных рисках в виде расщелины позвоночника на фоне приема зонисамида (Vajda F.J.E. et al., 2023). Данные по ПЭП последнего поколения (эсликарбазепин, руфинамид, перампанел, прегабалин, лакосамид, бриварацетам) пока немногочисленны и не позволяют делать однозначных заключений по их тератогенности (Жидкова И.А., 2014, 2015; Kinney M.O. et al., 2017; Singh K.P., Verma N., 2019; Arfman I.J. et al., 2020; Bromley R. et al., 2023; Hoeltzenbein M. et al., 2023). Наибольший риск пороков развития плода существует в случае приема ПЭП в первом триместре беременности, а повышение дозировок или назначение препарата во втором-третьем триместрах не увеличивает риска (Дмитренко Д.В., 2014; Котов А.С., Фирсов К.В., 2019; Margulis A.V. et al., 2012; Asranna A. et al., 2018; Tomson T. et al., 2019).

Данные отечественных авторов о наблюдениях за беременными с эпилепсией немногочисленны и ограничиваются небольшим количеством случаев. Более ранние исследования показывают в группе исследования в целом более высокие риски ВПР плода у женщин с эпилепсией. М.К. Агафонова (2005) в исследовании из 50 детей зарегистрировала аномалии развития у 4 (8,0%): выявлена спинномозговая грыжа, недоразвитие фаланг пальцев одной кисти и две малых аномалии – легкая гипоплазия и гипоспадия полового члена. Подобные результаты показаны в исследовании Р.Н. Шахсиновой (2005) – ВПР плода в целом обнаружены в 8,9% случаев. В этот же период в исследовании В.А. Карлова (2006) среди 97 рожденных детей от матерей с эпилепсией врожденная аномалия зарегистрирована только у одного – недоразвитый шестой палец, больших аномалий не было. Анализ 150 беременностей показал обобщенный уровень тератогенеза, включающий монотерапию и политерапию, в 2,1%, а в

целом по группе – 1,3% (Власов П.Н. и соавт., 2008, 2009). В более поздних российских исследованиях частота ВПР была ниже, или сопоставима с общепопуляционной – от 0,8% до 3,3% (Джобавва Э.М. и соавт., 2009; Златорунская М.А., 2010; Дмитренко Д.В. и соавт., 2014; Рязанцева Е.В. и соавт., 2018; Цивцивадзе Е.Б. и соавт., 2018; Петрухин В.А. и соавт., 2021). Созданный в 2017 г. РРБЭ позволит сравнить риск серьезных ВПР на фоне приема матерью различных ПЭП и их комбинаций в разных субъектах Российской Федерации и разработать стратегии профилактики ВПР (Дмитренко Д.В. и соавт., 2017).

Результаты отдельных исследований, включающих ограниченное количество наблюдений, не позволяют выявить истинные риски ВПР, особенно касающиеся отдельных препаратов. К. Meador et al. (2008) представили результаты метаанализа 59 исследований, включающих 65533 беременностей у женщин с эпилепсией и 1817024 беременностей у здоровых женщин. Частота пороков развития у потомства женщин с эпилепсией (7,08%) была выше, чем у здоровых женщин (2,28%). Частота пороков развития плода возрастала при политерапии (16,78%) и была наиболее высока при приеме вальпроатов, достигая 10,73% при монотерапии.

Европейский надзорный орган по контролю за врожденными аномалиями (EUROCAT) использовал подход «случай-контроль», работая в своей базе данных исследований ПЭП, полученной из 19 популяционных реестров врожденных аномалий, включающих 98 075 случаев с пороками развития среди 3,8 миллиона родов в Европе. Они обнаружили повышенный риск расщелины позвоночника при приеме двух противосудорожных препаратов: вальпроата (ОШ 12,7 [95% ДИ 7,7–20,7]) и карбамазепина (ОШ 2,6 [95% ДИ 1,2–5,3]) (Jentink J. et al., 2010).

В Кохрановском обзоре 2016 г. представлен мета-анализ монотерапии противосудорожными препаратами, и объединенные данные показали, что распространенность пороков развития составляет 1,47% для габапентина, 1,77% для леветирацетама, 2,39% для окскарбазепина, 4,28% для топирамата, 4,93% для карбамазепина, 6,26% для фенитоина, 7,10% для фенобарбитала, 8,49% для

примидона и 10,93% для вальпроата. Не было обнаружено различий в распространенности пороков развития между получавшими ламотриджин и контрольной группой (Weston J. et al., 2016).

Большие базы данных, позволяющие в проспективном режиме отслеживать основные тенденции у беременных с эпилепсией, заключены в региональных, национальных, международных регистрах. Важным достижением стала публикация данных Европейского регистра EURAP, основанных на анализе 7355 беременностей, подвергшихся воздействию 8 различных ПЭП в монотерапии. Это исследование дает оценки риска как конкретных препаратов, так и их доз. Самая низкая распространенность основных ВПР у детей была связана с воздействием леветирацетама (2,8%), ламотриджина (2,9%) и окскарбазепина (3,0%). Оценки распространенности были промежуточными для топирамата (3,9%), карбамазепина (5,5%), фенитоина (6,4%) и фенобарбитала (6,5%) и самыми высокими – для вальпроата (10,3%). Повышенный риск с увеличением дозы был выявлен для ламотриджина и карбамазепина и был наиболее заметен для фенобарбитала и вальпроата (Pegussa E., 2021).

Анализ Североамериканского регистра беременности показал, что риск серьезных пороков развития составил 9,3% для вальпроата, 5,5% для фенобарбитала, 4,2% для топирамата, 3,0% для карбамазепина, 2,9% для фенитоина, 2,4% для леветирацетама и 2,0% для ламотриджина. По сравнению с ламотриджином относительный риск составил 5,1 [95% ДИ 3,0 – 8,5] для вальпроата, 2,9 [95% ДИ 1,4 – 5,8] для фенобарбитала и 2,2 [95% ДИ 1,2 – 4,0] для топирамата (Hernández-Díaz S. et al., 2012).

В Австралийском регистре противоэпилептических препаратов при беременности были проанализированы данные о 2182 беременностях. Пороки развития плода имели место в 74 из 842 беременностей, связанных с предшествующим психическим заболеванием матери (8,8%), и в 84 из 1340 беременностей сравнения (6,27%), относительный риск (RR) = 1,402 [95% ДИ 1,038 – 1,893]. Логистическая регрессия показала статистически значимое влияние ранее существовавшего психического заболевания матери, получавшей

медикаментозное лечение, не леченного психического заболевания и использования циталопрама, карбамазепина, вальпроата и топирамата на повышение риска ВПР плода (Vajda F.J.E. et al., 2020).

1.5. Роль нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития

Механизмы тератогенного влияния ПЭП сложны и до сих пор не известны (Pegussa P. et al., 2020). Возникновение ВПР возможно из-за эмбриотоксического действия эпоксид-метаболитов ПЭП, которые, связываясь с нуклеиновыми кислотами и протеинами, негативно влияют на синтез ДНК и РНК (Дмитренко Д.В., 2014). В качестве специфических механизмов тератогенного действия предполагается также усиление фетального оксидативного стресса (Дмитренко Д.В. и соавт., 2017; Ornoy A. et al., 2023).

Наиболее важными факторами возникновения ВПР в настоящее время считаются нарушения фолатного цикла с дефицитом фолатов и гипергомоцистинемией (Шнайдер Н.А. и соавт., 2010, 2011; Дмитренко Д.В., 2014; Арутюнян А.В., 2021; Шенгелия М.О. и соавт., 2022; Valentin M. et al., 2018; Naninck E.F.G. et al., 2019; Sijilmassi O. et al., 2021). Фолатный цикл – это цикл ферментативных взаимопревращений производных фолиевой кислоты (витамин В9), который затрагивает базовые пути метаболизма клетки. Продукты фолатного цикла используются для таких клеточных процессов, как восстановление метионина, синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, метилирование ДНК (Шенгелия М.О. и соавт., 2022). Дефицит фолиевой кислоты во время беременности связан не только с риском ВПР плода, но и с низким весом при рождении, преждевременными родами, выкидышем и преэклампсией у матери (Valentin M. et al., 2018).

В фолатном цикле участвует более десятка ферментов, основные из которых MTHFR, MTR, MTRR, MTHFD1, DHFR, BHMT, SHMT1, SBS (Кох Н.В. и соавт., 2015). Для генов, кодирующих данные ферменты, описаны значимые однонуклеотидные варианты (ОНВ), которые приводят к изменению активности ферментов (Chitayat D. et al., 2016; Almekkawi A.K. et al., 2022). Ген *MTHFR*

локализован на коротком плече первой хромосомы в локусе 1p36.2 и кодирует белок метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR). Являясь внутриклеточным ферментом, MTHFR катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Последний является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК. Дефицит MTHFR приводит к снижению метилирования ДНК, что вызывает активацию генов, участвующих в росте и дифференцировке клеток. В случае снижения активности этого фермента у женщин фертильного возраста усиливается влияние тератогенных и мутагенных факторов внешней среды на плод, включая ксенобиотики, к которым относятся ПЭП (Liew S.C., Gupta E.D., 2015). Редкие мутации в гене *MTHFR* связаны с аутосомно-рецессивным дефицитом MTHFR, приводящим к гомоцистинурии. Кроме того, два ОНВ этого гена (с.677 C > T и с.1298 A > C) были вовлечены в легкую форму дефицита MTHFR, связанную с гипергомоцистеинемией (Levin B.L., Varga E., 2016).

Наиболее изученной мутацией является вариант (rs 1801133), в котором цитозин (C) в позиции 677 заменен тиминном (T), что приводит к замене в белке аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 222) в сайте связывания фолата (Shane B. et al., 2018). У гомозиготных носителей мутантного аллеля (генотип T/T) отмечается термолабильность (зависимость химических реакций от температуры) MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения. Частота встречаемости варианта T-гена *MTHFR* в популяции достаточно велика: гетерозигота (C/T) – 56%, гомозигота (T/T) – 10%-16%. В европейской популяции преобладают гетерозиготные генотипы C/T. Исследования последних двадцати лет показали связь между гомозиготным (T/T) вариантом с.677 C > T *MTHFR* женщины и дефектом невральнoй трубки ребенка, пороков сердца и лицевых аномалий (Назаренко М.С. и соавт., 2011; Yan L. et al., 2012; Yang Y. et al., 2015; Yadav U. et al., 2015; Almekawi A.K. et al., 2022).

М. Munisamy et al. (2015) обнаружили, что нарушение обмена фолатов со снижением уровня фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемией было сопряжено

не только с носительством однонуклеотидного варианта *MTHFR* с.677 C > T, но и с приемом ПЭП.

Вариант с.1298 A > C (rs1801131) гена *MTHFR* связан с точечной заменой нуклеотида аденин (A) на цитозин (C), что приводит к замене аминокислотного остатка глутаминовой кислоты на аланин в регуляторном домене фермента и сопровождается небольшим снижением его активности. При гомозиготном носительстве (C/C) активность фермента *MTHFR* снижена больше, чем при гетерозиготном (A/C), но это не приводит к снижению фолиевой кислоты в крови и к повышению гомоцистеина, как это наблюдается при варианте T/T *MTHFR* с.677 C > T. Однако у компаунд-гетерозигот, являющихся носителями гетерозиготных вариантов обеих мутаций (C/T с.677 C > T и A/C с.1298 A > C), снижение концентрации фолиевой кислоты подобно таковому у гомозиготных носителей T/T с.677 C > T, что также может увеличивать риски ВПР плода (Дмитренко Д.В., 2014; Abdulla R., et al., 2020).

Ген *MTR* расположен на коротком плече первой хромосомы в положении 1q43. Ген кодирует фермент кобаламин-зависимую метионинсинтазу (*MTR*). Основная функция *MTR* – реметилирование гомоцистеина в метионин, при этом сам фермент переходит в неактивное состояние. Для восстановления работы *MTR* необходим фермент метионинсинтаза–редуктаза (*MTRR*). Ген *MTRR* локализован на коротком плече пятой хромосомы в локусе 5p15.31. Варианты rs1805087 *MTR* (с.2756 A > G) и rs1801394 *MTRR* (с.66 A > G) приводят к снижению активности восстановления метионина из гомоцистеина, что усиливается при дефиците витамина B₁₂ (Кох Н.В. и соавт., 2015). Были продемонстрированы корреляции между генетической вариабельностью этих генов и пороками развития невральнй трубки (Bassuk A.G., Kibar Z., 2009; Doudney K., 2009).

Кроме ферментов в обеспечении нормальной работы фолатного цикла играют роль переносчики-транспортёры фолатов из плазмы крови внутрь клетки. Транспортёр RFC1 (SLC19A1) может претендовать на роль такого переносчика. На внутриклеточную концентрацию фолатов влияет ОНВ rs1051266 (с.80 A>G),

который приводит к замене гистина на аргинин (p.His27Arg) и вызывает нарушение экспрессии белкового продукта, провоцируя ряд патологических эффектов. При этом гомозиготный G/G с.80 A>G генотип гена *SLC19A1* является фактором риска формирования врожденных дефектов нервной трубки плода, носительство которого реализуется сниженным уровнем фолиевой кислоты сыворотки крови (Findley T.O. et al., 2017; Almekkawi A.K. et al., 2022). Из-за ведущей роли в пути метаболизма фолатов ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1* пользуются наибольшим вниманием и могут составлять значительную долю риска развития пороков нервной трубки плода (Almekkawi A.K. et al., 2022). Показано, что гомо- и гетерозиготное носительство однонуклеотидных вариантов фолатного цикла, особенно гетерозиготного носительства генов *MTHFR* (33,3%) и *MTRR* (40,5%) у матери с эпилепсией, ассоциировано с риском возникновения ВПР на фоне приема ПЭП (Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., 2012; Дмитренко Д.В., 2014).

ПЭП влияют на уровень гомоцистеина и метаболизм фолиевой кислоты различными путями и в разной степени (Munisamy M. et al., 2015). Всем беременным женщинам, принимающим ПЭП, рекомендован дополнительный прием фолиевой кислоты (Котов А.С., Фирсов К.В., 2019; Spiegel R., Merius H., 2020; Alvestad S. et al., 2022; Meador K.J., 2022). По мнению Н.А. Шнайдер и соавт. (2012), дозы фолиевой кислоты целесообразно подбирать индивидуально, исходя из носительства ОНВ генов фолатного цикла.

Несмотря на доказанный антифолатный механизм влияния ПЭП, имеются разноречивые данные об эффективности вспомогательного периконцепционного приема препаратов фолиевой кислоты. В регистр Керала (Индия) с 1998 по 2017 гг. было включено 1962 беременности. За этот период, несмотря на активное использование фолиевой кислоты, частота ВПР осталась практически прежней – 7,5%–7,3% (Keni R.R. et al., 2020). Анализ беременностей женщин из Австралийского регистра противоэпилептических препаратов, которые принимали фолаты до и во время беременности, не показал статистически

значимого влияния дозы фолиевой кислоты на снижения частоты ВПР в целом и аномалий невральнoй трубки плода (Vajda F.J.E. et al., 2021). Периконцепционный прием фолатов также не показал значимого влияния на формирование ВПР плода у женщин с эпилепсией и в исследовании K.J. Meador et al. (2020).

1.6. Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией

За более чем пятидесятилетний период изучения связи между приемом ПЭП и ВПР плода накоплены большие массивы данных по исходам беременности. Значительно позже исследователи начали оценивать постнатальное когнитивное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией (Veiby G. et al., 2013; Kinney M.O. et al., 2022; Dreier J.W. et al., 2023).

В 2010 году R. Vanach et al. был опубликован первый мета-анализ семи исследований с оценкой 218 экспонированных внутриутробно вальпроевой кислотой и карбамазепином детей в сравнении с 494 детьми, матери которых не получали ПЭП, который показал отрицательное влияние вальпроевой кислоты на коэффициент интеллекта (IQ) ребенка по сравнению с группой контроля. Первое крупномасштабное популяционное исследование, оценивающее моторное и когнитивное развитие детей, проведено G.Veiby et al. в 2013 г. Оно показало, что исследуемые показатели у детей от матерей с эпилепсией, не принимающих ПЭП, и от отцов с эпилепсией не отличались от таковых показателей у детей от здоровых матерей. Между тем, в группе экспонированных ПЭП детей имелись различные нарушения. В последующее десятилетие количество исследований особенностей физического и умственного постнатального развития детей от матерей с эпилепсией прогрессивно выросло. Большинство исследований выявляло какие-либо дефекты когнитивного развития детей, матери которых принимали ПЭП в период беременности, по сравнению с не экспонированными ПЭП детьми как в популяции здоровых матерей, так и в популяции больных эпилепсией женщин (Gopinath N., et al., 2015; Bromley R.L. et al., 2016; Dreier J.W. et al., 2023). Некоторые исследования показали, что у внутриутробно

экспонированных ПЭП детей более низкий IQ, и речевые нарушения выявляются не только в детском, но и в подростковом возрасте, а также у молодых людей, что приводит к более низкому уровню образования (Thomas S.V. et al., 2022).

Ряд отечественных и зарубежных исследований выявил, что средние показатели общего IQ ребенка укладываются в нормальные возрастные значения (Кожокару А.Б. и соавт., 2021; Huber-Mollema Y. et al., 2020). При удовлетворительных показателях общего интеллекта более чем у половины детей наблюдалась диспропорциональность развития интеллектуальных функций. У 28% вербальный интеллект был выше невербального более чем на 10 единиц вследствие неравномерного развития или задержки развития некоторых высших психических функций, а у 36% невербальный показатель значительно превышал вербальный, что может быть обусловлено задержкой речевого развития или педагогической запущенностью (Михайлова Н.Ф. и соавт., 2021). Исследование K.J. Meador et al. (2023) вербального индекса не показало различий между группой детей от женщин без эпилепсии и с эпилепсией, принимавших современные ПЭП.

Считается, что политерапия и высокие дозировки ПЭП являются факторами, отрицательно влияющими на когнитивное развитие детей (Михайлова Н.Ф. и соавт., 2021; Güveli B.T., 2015; Richards N. et al., 2019). В то же время в исследовании R.L. Bromley et al. (2019) не было доказано значимой связи между IQ детей и схемой противосудорожного лечения матери (моно- или политерапия, высокие или умеренные дозы ПЭП).

Наиболее изученным к настоящему времени является потенциальное влияние наиболее длительно применяемых в клинической практике ПЭП – вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина. Негативное влияние вальпроевой кислоты на постнатальное физическое и психическое развитие детей признается большинством авторов (Banach R. et al., 2010; Deshmukh U. et al., 2016; Bromley R.L. et al., 2017, 2019; Tomson T. et al., 2019; Daugaard C.A. et al., 2020; Perucca E., 2021). R.L. Bromley et al. (2016) показали, что повышение дозы ВК ассоциировано со снижением показателей общего IQ (-

10,6 [95% ДИ -16,3- -5,0], $p < 0,001$), вербального IQ (-11,2 [95% ДИ -16,8- -5,5], $p < 0,001$), невербального IQ (-11,1 [95% ДИ -17,3- -4,9], $p < 0,001$) и экспрессивной речи (-2,3 [95% ДИ -3,4- -1,6], $p < 0,001$). В исследовании Y. Huber-Mollema et al. (2020) все показатели в шести исследованных нейрокогнитивных областях, особенно речи, были ниже на фоне внутриутробной экспозицией вальпроатом в сравнении с карбамазепином, ламотриджином и леветирацетамом. Нарушение речевых навыков в связи с внутриутробной экспозицией вальпроатами было показано и G. Unnikrishnan et al. (2020). Дозозависимый эффект влияния ВК, снижение вербального и невербального IQ, влияние на кратковременную слуховую память также подтвердили M.J. Cohen et al. (2019). Имеются данные о наличии у таких детей эмоциональных нарушений и поведенческих проблем (Deshmukh U. et al., 2016; Richards N. et al., 2019). В исследовании C.A. Daugaard (2020) среди матерей с эпилепсией потомство, получавшее вальпроат внутриутробно, имело повышенный риск умственной отсталости (ОШ 1,95 [95% ДИ 1,21-3,14]) и умственной отсталости с задержкой развития в детском возрасте (ОШ 3,07 [95% ДИ 2,24-4,20]) по сравнению с детьми без внутриутробного воздействия. Кроме того, дети с внутриутробным воздействием вальпроатом подвергаются значительно большему риску диагноза синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (Cohen M.J. et al., 2013).

Между тем, данные о внутриутробном влиянии других ПЭП противоречивы. Имеются исследования, в которых прослежена ассоциация между приемом матерью фенобарбитала и снижением IQ ребенка (Gopinath N. et al., 2015) и речевыми нарушениями (Unnikrishnan G. et al., 2020), повышается также риск умственной отсталости (Daugaard C.A. et al., 2020). Проведены исследования, которые показывают, что при использовании матерью карбамазепина может страдать раннее развитие ребенка, но оно не отличается от развития в школьные годы детей, экспонированных внутриутробно ламотриджином. В то же время T. Ren et al. (2023) показали, что подростки 16-ти летнего возраста, экспонированные внутриутробно карбамазепином, имеют худшую успеваемость, чем экспонированные ламотриджином. Отмечается, что IQ детей, подвергшихся

воздействию карбамазепина и ламотриджина, выше, чем вальпроатов (Richards N. et al., 2019; Huber-Mollema Y. et al., 2020). Есть данные, что умственная отсталость на фоне внутриутробной экспозиции карбамазепином развивается чаще, чем у не экспонированных детей (Daugaard C.A. et al., 2020), в то же время сообщается об отсутствии речевых нарушений у детей, получивших карбамазепин внутриутробно, в сравнении с детьми здоровых женщин (Unnikrishnan G. et al., 2020). Метаанализ показал риск задержки когнитивного и психомоторного развития, гиперактивности с дефицитом внимания, а также повышенный риск аутизма у экспонированных ПЭП детей (Veroniki A.A. et al., 2017).

J.W. Dreier et al. (2023) при обследовании детей дошкольного возраста выявили ассоциацию пренатального воздействия топирамата с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (ОШ 2,38 [95% ДИ 1,40-4,06]). Имеются также данные о поведенческих нарушениях у детей, экспонированных топираматом (Knight R. et al., 2023).

Рядом авторов представлены данные, что прием матерью ламотриджина в период беременности не влиял на IQ ребенка и показатели памяти (Cohen M.J. et al., 2019; Daugaard C.A. et al., 2020; Huber-Mollema Y. et al., 2020), в то же время, у детей возникают эмоциональные и поведенческие проблемы (Richards N. et al., 2019). В других исследованиях не было отмечено влияния ламотриджина на поведенческие особенности детей (Deshmukh U. et al., 2016; Dreier J.W. et al., 2023).

Исследования последних лет показывают хороший нейрокогнитивный профиль детей, матери которых принимали леветирацетам. Он значительно не отличается от детей, которые не подверглись внутриутробной экспозиции ПЭП (Huber-Mollema Y. et al., 2020; Thomas S.V. et al., 2022). Исследование по шкале Бейли когнитивного, моторного и языкового развития 277 детей в возрасте 12 и 24 месяцев не показало отрицательного воздействия ламотриджина и леветирацетама в период внутриутробного развития по сравнению с не экспонированными детьми. Не было также получено связи различных дозировок

этих ПЭП с ухудшением развития детей (Bromley R.L. et al., 2023). Обследование более старших детей (средний возраст 7,5 лет) выявило ассоциацию приема матерью леветирацетама и тревожностью, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью у их потомства (Dreier J.W. et al., 2023).

M.J. Cohen et al. (2024) показали, что адаптивное функционирование (поведенческие, эмоциональные особенности) не отличалось у детей 2-6 лет от женщин с эпилепсией и без эпилепсии. Но у детей, экспонированных внутриутробно леветирацетамом и ламотриджином в высоких дозировках к третьему триместру, что приводило к нарастанию плазменной концентрации, было выявлено значительное снижение функционирования.

Клинические исследования подтвердили тенденцию, что дети матерей, получавших в период беременности «старые» и «традиционные» ПЭП, показали худшие результаты, чем дети, внутриутробно экспонированные ПЭП последних поколений (Михайлова Н.Ф. и соавт., 2021; Huber-Mollema Y. et al., 2020; Meador K.J. et al., 2023). Большинство авторов сходится во мнении, что несмотря на отсутствии убедительных данных об отрицательном влиянии более новых ПЭП (ламотриджина, топирамата, леветирацетама) на когнитивную сферу потомства, в виду малочисленности и непродолжительности наблюдений пока еще преждевременно делать какие-либо выводы, и требуются дальнейшие исследования в этом направлении (Bromley R.L. et al., 2016, 2023; Cohen M.J. et al., 2019; Richards N. et al., 2019; Knight R. et al., 2021). Тем не менее, предварительные данные указывают на то, что эти препараты, вероятно, являются более безопасными альтернативами вальпроатам (Kinney M.O. et al., 2017; Dreier J.W. et al., 2023). К настоящему моменту нет еще результатов исследований, которые оценивали бы внутриутробное воздействие лакосамида, эсликарбазепина, перампанела и зонисамида (Knight R. et al., 2021).

Несмотря на наличие исследований, показавших неблагоприятное воздействие ПЭП, есть наблюдения, которые отмечают нормальное речевое и психомоторное развитие детей, несмотря на внутриутробную экспозицию ПЭП (Соловьева Л.А., Давлетова Л.А., 2020). Имеются данные, где формы эпилепсии

матери коррелировали с когнитивными нарушениями, зарегистрированными у детей. Так в случае фокальной эпилепсии у матери дети чаще страдали нарушениями внимания, поведения, памяти, устной речи (Михайлова Н.Ф. и соавт., 2021). В некоторых исследованиях когнитивные исходы были связаны с возникавшими тонико-клоническими припадками у матери во время беременности. Выявлены различия по мышлению, вниманию, уровню социализации между детьми матерей с ремиссией эпилепсии в период беременности и без таковой (Михайлова Н.Ф. и соавт., 2021). В исследовании с использованием матерями ламотриджина и леветирацетама не было доказательств того, что судорожные припадки влияют на когнитивные показатели развития ребенка (Bromley R.L. et al., 2023). Обращалось внимание на влияние акушерских проблем матери (анемия, перенесенные ОРВИ, токсикоз и др.) на мнестические, речевые, гностические навыки ребенка (Михайлова М.Ф. и соавт., 2021).

Имеются данные о связи периконцепционного приема фолиевой кислоты матерью и когнитивного развития ребенка (Husebye E.S.N. et al., 2018). Так, общий IQ был выше у детей как в трехлетнем, так и в шестилетнем возрасте, матери которых принимали фолаты (Meador K.J. et al., 2020).

Изучение влияния ПЭП на пренатальное и постнатальное развитие ребенка является актуальным, поскольку проблема психофизического здоровья многогранна и может зависеть от множества социокультурных условий, в которых развивается ребенок (Власов П.Н., 2015). Ряд исследований, в которых изучалось не только когнитивное развитие детей, но и уровень интеллектуального развития матерей, показал, что материнский IQ является независимым фактором, влияющим на IQ детей (Meador K.J. et al., 2011, 2023; Gopinath N. et al., 2015; Kasradze S. et al., 2017; Thomas S.V. et al., 2022). Отцовский же IQ не вносил значимых изменений в общие результаты (Meador K.J. et al., 2011).

Значимым фактором, также влияющим на IQ ребенка, являлся уровень образования родителей (Meador K.J. et al., 2011; Gopinath N. et al., 2015; Thomas

S.V. et al., 2022; Meador K.J. et al., 2023). S. Kasradze et al. (2017) не только показали, что IQ матери является фактором, влияющим на IQ ребенка, но и отметили, что IQ женщин с эпилепсией был ниже, чем у здоровых женщин. В качестве фактора влияния на детский IQ ими также был выделен возраст формирования фразовой речи. В исследовании В.А. Карлова и соавт. (2010) показана связь снижения общего интеллекта ребенка с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме, низким социальным статусом родителей. Среди других факторов, определяющих когнитивные показатели детей, отмечают послеродовую тревожность матери, пол и этническую принадлежность ребенка (Meador K.J. et al., 2023).

Было показано, что внутриутробное воздействие противосудорожных препаратов связано со значительно повышенным риском расстройства аутистического спектра у потомства. Исследования продемонстрировали, что риск расстройств аутистического спектра при воздействии вальпроата составил 4,4% по сравнению с 1,5% в общей популяции (Christensen J. et al., 2013). В другом исследовании корреляций расстройств аутистического спектра с воздействием противосудорожных препаратов у детей, подвергавшихся политерапии без вальпроатов, не наблюдалось, что позволяет предположить, что вальпроаты (или доза вальпроатов), а не политерапия являются критическим фактором, определяющим эту взаимосвязь (Wood A.G. et al., 2015). Не было обнаружено значительного увеличения аутистических расстройств среди детей от матерей, получавших карбамазепин или ламотриджин (Sabers A. et al., 2014). У детей, матери которых принимали топирамат, частота расстройств аутистического спектра была значительно выше, чем в популяции – 19,1% и 1,1% соответственно (Knight R. et al., 2023).

Анализ современной литературы, посвященной проблеме течения и исходов беременности при эпилепсии, показывает, что рождение здорового ребенка у больной женщины – реально достижимая цель, а добиться результата можно при тщательной прегравидарной подготовке и рациональном ведении беременности с привлечением специалистов различного профиля. Между тем, еще не решен

вопрос целесообразности и возможности применения в период беременности новых ПЭП, не выработана единая тактика предупреждения декомпенсации эпилепсии в период беременности и после родов; имеется ряд акушерских проблем, требующих решения.

Несмотря на выявление отдельных прогностических критериев ухудшения течения заболевания и неблагоприятного исхода беременности, требуется многофакторный подход для создания модели благоприятного течения беременности у матери и постнатального развития ребенка. Имеются большие национальные и международные регистры беременных с эпилепсией, информация в которых собирается уже более 20 лет, однако случаи беременностей из Российской Федерации не регистрируются в международных регистрах, а РРБЭ создан недавно и еще не накопил достаточно сведений для рапортирования промежуточных отчетов. В отечественной литературе отсутствуют данные о больших когортных исследованиях, проводимых среди беременных женщин с эпилепсией. Нерешенные вопросы, посвященные данной проблеме, побудили к выбору темы настоящего исследования.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

Работа является открытым наблюдательным когортным исследованием течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, больных эпилепсией. Всего исследовано 718 случаев беременности у 536 женщин, наблюдавшихся в Самарском областном противоэпилептическом центре на базе ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина в период с 2012 по 2020 гг.

Критерии включения в исследование:

- письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании;
- 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.

Критерии не включения в исследование:

- отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании или отзыв письменного информированного согласия;
- 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.

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. Из оцененных 718 беременностей 379 (52,8%) были единственной беременностью у женщины, 268 (37,3%) – двумя беременностями у одной

женщины, 63 (8,8%) – тремя беременностями у одной женщины, в 8 случаях (1,1%) – четырьмя беременностями у одной женщины.

Беременность на фоне генерализованной эпилепсии протекала у 190/536 (35,5%) женщин. Одна беременность на фоне заболевания возникла у 136/190 (71,6%) женщин, две беременности – у 49/190 (25,8%) женщин, три беременности – у 5 / 190 (2,6%) женщин. У одной женщины до возникновения беременности не было эпилептических приступов, а дебютировала генерализованная эпилепсия уже во время беременности. Всего беременность на фоне генерализованной эпилепсии проанализирована в 249/718 (34,7%) наблюдениях.

Беременность на фоне фокальной эпилепсии протекала у 346/536 (64,5%) женщин. Одна беременность на фоне заболевания возникла у 243/346 (70,2%) женщин, две беременности – у 85 / 346 (24,6%) женщин, три беременности – у 16/346 (4,6%) женщин, у двух женщин (0,6%) проанализировано четыре беременности. У 21/346 (6,1%) женщины до возникновения беременности не было эпилептических приступов, дебютировала фокальная эпилепсия уже во время беременности. Всего беременность на фоне фокальной эпилепсии отмечена в 469/718 (65,3%) наблюдениях.

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.

У жительниц городов Самарской области наблюдалось 530 (73,8%) случаев беременности, у жительниц сельской местности – 188 (26,2%).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

На всех пациенток, включенных в исследование, заполняли «Карту осмотра больной эпилепсией женщины», которая содержала паспортные данные, анамнестические данные, информацию о течении эпилепсии в прегравидарный и

гравидарный период, период после родов, характеристику новорожденных, другие обстоятельства (приложение 1). Сбор анамнестических данных пациентки включал наличие указаний на эпилептические припадки у родственников, наличие семейного анамнеза ВПР плода, акушерский анамнез (предшествующие беременности и их исход).

Данные по эпилепсии включали возраст дебют заболевания, тип приступов и их частоту в период, предшествующий беременности, в случае возникновения ремиссии приступов – ее длительность. Фиксировали особенности течения эпилепсии в период беременности и после родов, изменение характера и частоты эпилептических припадков, оценивалась динамика приступов в сравнении с прегравидарным течением. Учитывая отсутствие единых подходов к классифицированию частоты эпилептических приступов, за частые приступы была принята частота один и более в месяц, средняя частота приступов – 3-11 в год, редкими считались приступы, которые повторялись не чаще двух раз в год.

Противоэпилептическую терапию, включая суточные дозы, оценивали с момента возникновения эпилепсии и до возникновения беременности. Тщательно фиксировали схему приема ПЭП, на фоне которой возникла беременность, изменение схемы терапии и суточных доз ПЭП в течение периода беременности.

Выясняли обстоятельства текущей беременности, касающиеся фолатной профилактики, сопутствующей патологии, сроков и результатов скринингового обследования на ВПР плода. Фиксировали информацию о дате, месте и способе родоразрешения женщины, состоянии после родов. Параметры физического состояния новорожденного (вес, рост, оценка по Шкале Апгар на 1 и 5 минутах) оценивали по информации из выписной документации из родильного дома. Последующие данные о состоянии ребенка и возникновении эпилептических припадков у него получали из медицинской документации ребенка, предоставляемой матерью. Отсроченные катамнестические данные о течении эпилепсии у женщины после родов и развитии ребенка, включая постнатальную диагностику ВПР, были получены в ходе последующих визитов женщины или посредством телефонного интервью.

У всех пациенток проводили общесоматический осмотр с целью исключения соматических причин пароксизмальных состояний и диагностики сопутствующей патологии. Использовали общепринятую методику терапевтического обследования: осмотр, измерение артериального давления на обеих руках, исследование пульса, аускультация легких и сердца, пальпация и перкуссия живота.

Все наблюдаемые пациентки проходили тщательный неврологический осмотр с целью выявления неврологического дефицита. Использовали стандартную методику исследования нервной системы. Оценивали наличие общемозговых и менингеальных симптомов, исследовали функцию черепных нервов, чувствительную, двигательную, вегетативную сферы, высшие корковые функции. Для определения типа эпилептических приступов и формы эпилепсии до 2017 г. использовали международную классификацию приступов и эпилепсии (ILAE, 1989). После принятия Международной противоэпилептической лигой в 2017 г. новой классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (Авакян Г.Н. и соавт., 2017) трактовка типа приступов и формулировка диагноза эпилепсии у всех пациенток была пересмотрена в соответствии с принятой классификацией.

2.2.2. Функциональные методы исследования

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – исследование биоэлектрической активности головного мозга. Рутинную ЭЭГ регистрировали в течение 30 минут в состоянии активного и пассивного бодрствования. Исследуемый находился в экранированной затемненной кабине в положении сидя в кресле, либо лежа на кушетке, с закрытыми глазами. Проводили пробы с открыванием и закрыванием глаз, с гипервентиляцией в течение трех минут, с ритмической фотостимуляцией. Регистрацию электроэнцефалограммы осуществляли с помощью электродов, расположенных в симметричных точках поверхности черепа справа и слева по схеме «10%-20%». Референтные электроды в виде клипсы накладывали на мочки ушей. Применяли би- и монополярные отведения,

монополярные относительно ушного электрода и отведения с использованием усредненного потенциала.

Изучали основную (фоновую) активность в виде α - и β -ритма, их зональные различия, частотно-амплитудные характеристики. Тщательно выделяли патологические графоэлементы: комплексы «острая-медленная волна», высокоамплитудные острые и медленные волны, пароксизмальные виды активности.

Всем пациенткам до возникновения беременности неоднократно производилось ЭЭГ-исследование с целью уточнения формы и особенностей течения эпилепсии, а также для контроля проводимой терапии. Поскольку процедура ЭЭГ безопасна для беременной и плода, во время оцениваемой беременности ЭЭГ по мере необходимости проводилась в 551/718 (76,7%) наблюдениях для мониторинга динамики нейрофизиологических изменений с целью прогноза течения заболевания и коррекции терапии.

Длительный мониторинг ЭЭГ с видеофиксацией (видео-ЭЭГ-мониторинг) проводили в течение трех часов. Длительное наблюдение позволяет оценить по электроэнцефалограмме деятельность мозга в нескольких состояниях (бодрствование, в том числе в спокойном состоянии и при функциональных пробах, сон, бодрствование после просыпания). Видео-ЭЭГ-мониторинг до момента наступления беременности был проведен в 151/718 (21,0%) наблюдениях. В период беременности видео-ЭЭГ-мониторинг проводили только в тех случаях, когда результаты были важны для прогнозирования течения беременности и определения тактики лекарственной терапии и родоразрешения, а также в случаях дебюта эпилепсии в гравидарный период. Всего было проведено 52/718 (7,2%) исследования видео-ЭЭГ-мониторинга в период беременности.

2.2.3. Нейровизуализационные методы исследования

«Золотым стандартом» нейровизуализации структурных изменений головного мозга у больных эпилепсией является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с мощностью магнитного поля на менее 1,5

Тесла и шагом сканирования 1-1,5 мм. Исследование проводили в T1, T2, FLAIR-DWI-режимах, при наличии показаний проводили контрастирование гадолинием.

МРТ является информативным и безопасным исследованием у беременных женщин и может проводиться по показаниям со стороны акушерской или не акушерской патологии на любом сроке беременности (Семенова Е.С. и соавт., 2020). Всем пациенткам с эпилепсией исследование было проведено с целью верификации структурной патологии головного мозга до возникновения беременности. Во время беременности МРТ головного мозга проводили строго по показаниям в 19/22 (86,4%) случаях дебюта эпилепсии и в 3/696 (0,4%) наблюдениях «драматичного» учащения эпилептических припадков у пациенток с ранее диагностированной эпилепсией.

2.2.4. Нейропсихологические методы исследования

Тест Векслера является одной из наиболее известных и распространенных методик для определения степени интеллектуального развития человека. Векслером была разработана иерархическая модель интеллекта, лежащая в основе данной методики. С помощью этой методики возможно проведение качественной диагностики не только общего интеллекта, но и его составляющих – вербального и невербального интеллекта. Были использованы варианты, адаптированные в России: тест WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), предназначенный для тестирования подростков и взрослых (от 16 лет) и тест WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children), предназначенный для тестирования детей и подростков (от 6 до 16 лет). Тест Векслера включает в себя независимые субтесты, разгруппированные на исследования невербального коэффициента интеллекта – 5 (6) субтестов и вербального коэффициента интеллекта – 6 субтестов. В вербальную часть входят субтесты:

- «общая осведомленность» (29 вопросов);
- «понимание» (14 заданий);
- «арифметика» (14 заданий);
- «нахождение сходства» (13 заданий);
- «запоминание цифр» (14 заданий)

- «словарный запас» (42 понятия)

В невербальную часть входят субтесты:

- «шифровка / цифровые символы»;
- «недостающие детали» (21 карточка);
- «кубики Косса» (40 заданий);
- «последовательные картинки» (8 серий);
- «сборка объекта / складывание фигур» (4 задания);
- «лабиринты» (только для шкалы WISC).

Все субтесты расположены в таком порядке, что имеют тенденцию к постепенному усложнению и включают различное количество вопросов и заданий, требующих выполнения.

После выполнения обследуемым всех предложенных тестов выносятся оценка, исчисляемая в баллах, которая впоследствии переводится в унифицированные оценки по каждой шкале, подвергаясь тщательному анализу. Полученные результаты интерпретировали в соответствии с классификацией IQ показателей (табл. 1).

Таблица 1

Классификация IQ показателей по Векслеру

IQ показатель	Уровень интеллектуального развития	Процент выявления (по выборке 1,7 тыс. лиц от 16 до 64 лет)
130 и выше	Весьма высокий интеллект	2,2
120-129	Высокий интеллект	6,7
110-119	«Хорошая норма»	16,1
90-109	Средний уровень	50,0
80-89	Сниженная норма	16,1
70-79	Пограничный уровень	6,7
69 и ниже	Умственный дефект	2,2

2.2.5. Молекулярно-генетические методы исследования

Забор крови в объёме 10 мл из локтевой вены пациента производили в асептических условиях в вакуумные пробирки. Собранную кровь наносили на бланки из фильтровального ватмана производства фирмы «Гринвен» (Россия). Молекулярно-генетическую диагностику проводили на базе лаборатории

генодиагностики инфекционных заболеваний ГБУЗ СО «Самарская МСЧ № 2». Выделение геномной ДНК осуществляли с использованием коммерческого набора «ДНК–экспресс кровь» производства НПФ «ЛИТЕХ». После проведения термического лизиса в твердотельном термостате «Термит» образец центрифугировался на ультраскоростной центрифуге «Minispin» (Эппендорф) и супернатант брался в работу.

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

Для обозначения вариантов генотипа ОНВ rs1801133 гена *MTHFR* были приняты следующие обозначения: распространенный гомозиготный генотип СС (цитозин/цитозин), гетерозиготный генотип СТ (цитозин / тимин), минорный (вариативный) гомозиготный генотип ТТ (тимин / тимин).

Для обозначения вариантов генотипа ОНВ rs1801131 гена *MTHFR* были приняты следующие обозначения: распространенный гомозиготный генотип АА (аденин / аденин), гетерозиготный генотип АС (аденин / цитозин), минорный (вариативный) гомозиготный генотип СС (цитозин / цитозин).

Для обозначения вариантов генотипа ОНВ rs1805087 гена *MTR* были приняты следующие обозначения: распространенный гомозиготный генотип АА (аденин / аденин), гетерозиготный генотип АГ (аденин / гуанин), минорный (вариативный) гомозиготный генотип ГГ (гуанин / гуанин).

Для обозначения вариантов генотипа ОНВ rs1801394 гена *MTRR* были приняты следующие обозначения: распространенный гомозиготный генотип АА (аденин / аденин), гетерозиготный генотип АГ (аденин / гуанин), минорный (вариативный) гомозиготный генотип ГГ (гуанин / гуанин).

Для обозначения вариантов генотипа ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1* были приняты следующие обозначения: распространенный гомозиготный генотип ГГ

(гуанин / гуанин), гетерозиготный генотип GA (гуанин / аденин), минорный (вариативный) гомозиготный генотип AA (аденин / аденин).

2.2.6. Метод оценки врожденных пороков развития

Врожденный порок развития – это морфологический дефект органа, тела, возникающий в результате нарушения внутриутробного развития эмбриона и стойкого нарушения морфогенеза (органогенеза), сопровождающийся выраженными нарушениями функций органов. ВПР классифицировали согласно номенклатуре патологических состояний в тератологии и классификации пороков развития (Лазюк Г.И., 1991).

Пренатальную неинвазивную диагностику ВПР плода проводили согласно трехэтапному скрининговому обследованию беременных (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ N 808н «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» от 2.10.2009 г.; Приказ Министерства здравоохранения РФ N 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю Акушерство и гинекология» от 1 ноября 2012 г.). Первый скрининг проводили на сроках 11-14 недель беременности путем проведения ультразвукового исследования плода и биохимического скрининга уровней связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина; второй скрининг – на сроке 18-21 (20-22) недели и третий скрининг – на сроке 30-34 (32-34) недели беременности путем ультразвукового исследования плода. При выявлении ВПР плода в результате неинвазивного скрининга по показаниям проводили пренатальную диагностику с использованием инвазивных методов обследования.

Постнатальную диагностику ВПР ребенка осуществляли с использованием клинического фенотипического метода и подтверждающей диагностики с применением специфических методов инструментального исследования. В случае гибели плода или ребенка диагноз подтверждали при патологоанатомическом вскрытии.

2.2.7. Методы статистической обработки результатов исследования

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 χ^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 проводился с помощью метода «Деревья классификаций». Использовался 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 осуществлялся с помощью пакетов прикладных программ IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 и онлайн-калькулятора для расчета равновесия Харди-Вайнберга (ПХВ), 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 (χ^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 признавались 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).

ГЛАВА 3

ТЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОК В ПРЕГРАВИДАРНОМ ПЕРИОДЕ

3.1. Эпидемиологические аспекты беременности при эпилепсии

Возраст пациенток с эпилепсией на момент возникновения у них беременности колебался от 16 лет до 41 года, средний возраст составил 25,9 (4,8) лет. Распределение наблюдений по форме эпилепсии и возрасту женщины к возникновению беременности представлено в табл. 2.

Как видно, в возрасте 21-30 лет возникло большинство – 493/718 (68,7%) беременностей, что отражает общепопуляционные тенденции.

Таблица 2

Распределение наблюдений по форме эпилепсии
и возрасту возникновения беременности

Форма Возраст	Генерализованная эпилепсия (n = 249)		Фокальная эпилепсия (n = 469)		Всего (n = 718)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
16-20 лет	33	13,3	71	15,1	104	14,5
21-25 лет	119	47,8	143	30,5	262	36,4
26-30 лет	71	28,5	160	34,1	231	32,2
31-35 лет	19	7,6	78	16,6	97	13,5
36-40 лет	7	2,8	16	3,5	23	3,2
41 год	-	-	1	0,2	1	0,1
Всего	249	100,0	469	100,0	718	100,0

Средний возраст матерей при рождении первых детей составил 24,5 (4,5). Повторные беременности и роды возникали у женщин в возрасте от 20 лет до 41 года, средний возраст – 28,9 (4,2) лет. Распределение наблюдений по возрасту возникновения первой и повторных беременностей представлено на рис. 1.

Возраст дебюта эпилепсии у наблюдаемых женщин колебался от 1 до 41 года, средний возраст составил 14,4 (6,7) лет. Распределение исследованных по возрасту дебюта заболевания представлено на рис. 2. Как видно, подавляющее большинство случаев заболевания возникло в возрасте до 21 года – 84,1%. Более чем в трети случаев (36,2%) пик заболеваемости эпилепсией пришелся на пубертатный период.

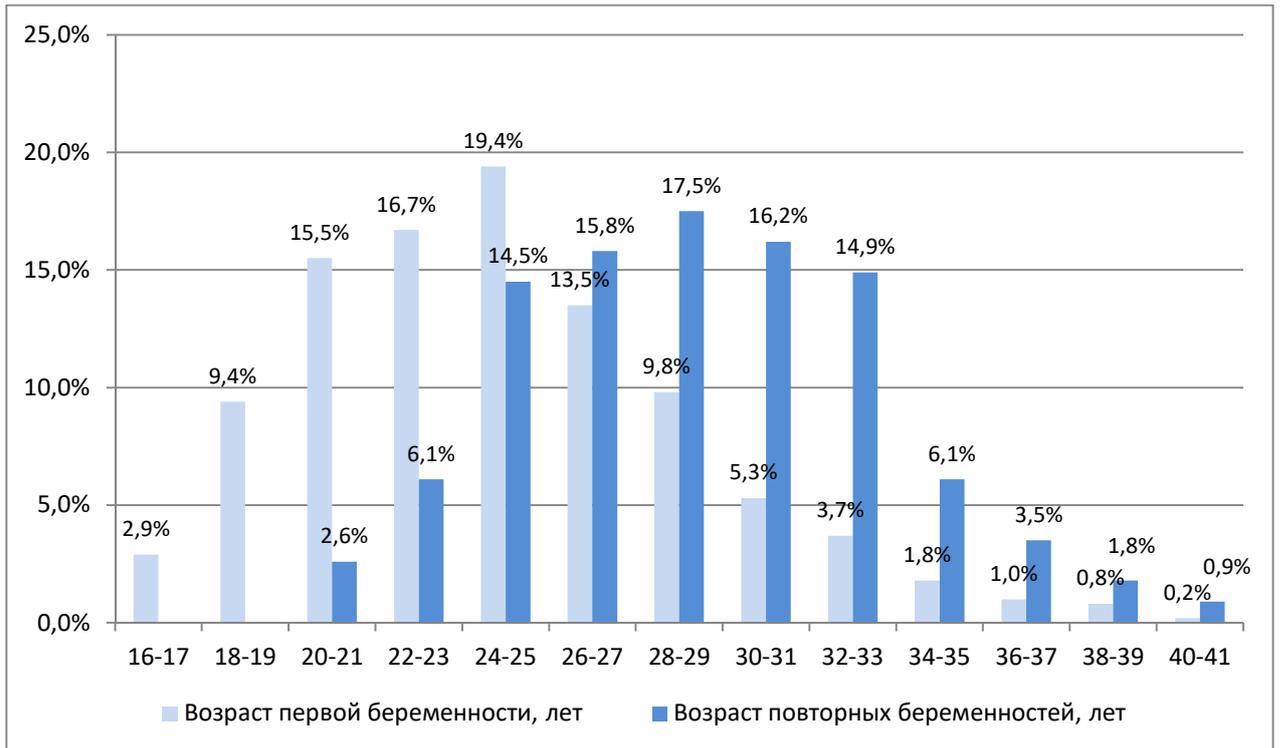


Рисунок 1. Распределение женщин по возрасту возникновения первой и повторных беременностей, закончившихся родами

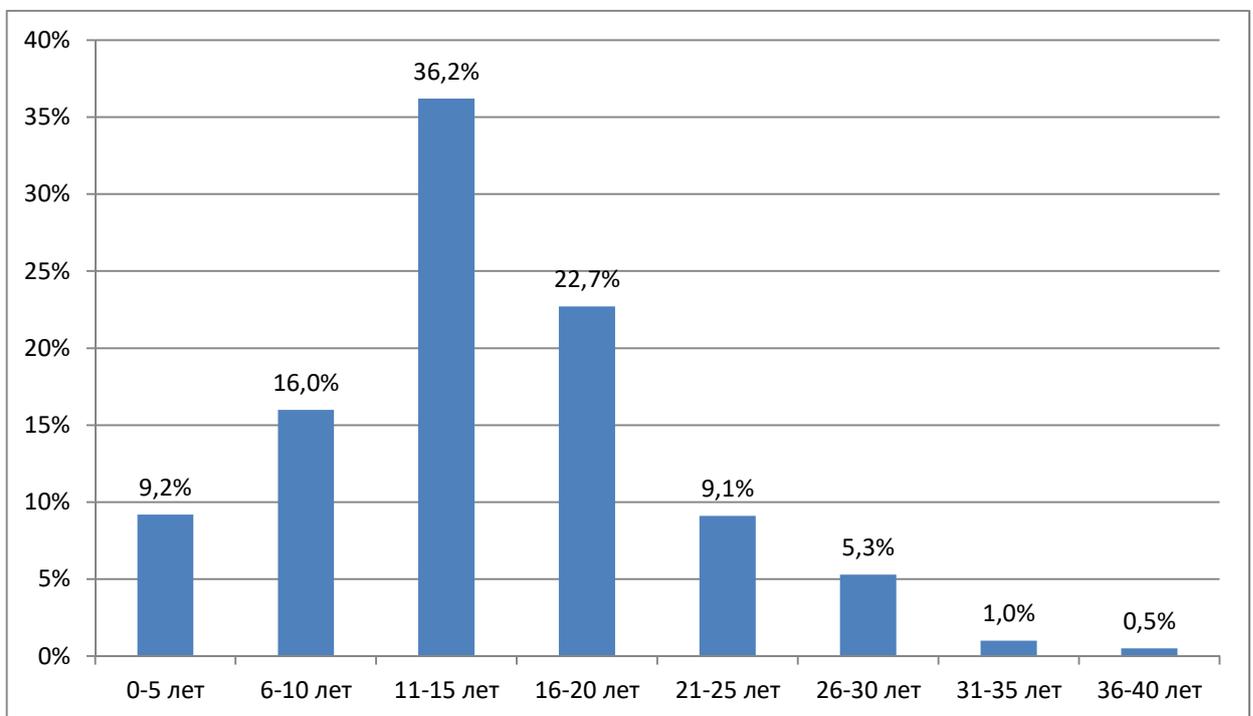


Рисунок 2. Гистограмма возраста дебюта эпилепсии у пациенток

Большая вариабельность возраста начала заболевания позволяет судить также и о многообразии форм эпилепсии, на фоне которых женщины беременели

и рожали детей. Медианный возраст дебюта генерализованной эпилепсии (ГЭ) составил 13,9 (5,0) лет, фокальной эпилепсии (ФЭ) – 14,6 (7,4) лет.

Идиопатическая эпилепсия диагностирована в 257/718 (35,8%) случаях беременностей, структурная эпилепсия – в 129/718 (18,0%), эпилепсия не установленной причины отмечена в 332/718 (46,2%) наблюдениях. Продолжительность периода от дебюта эпилепсии до момента возникновения беременности составила от 1 года до 34 лет, медиана – 11,0 (6; 16) лет.

Продолжительность активно текущей эпилепсии с повторяющимися приступами до наступления ремиссии эпилепсии или без ремиссии колебалась от 1 года до 34 лет, медиана – 9 (5;14) лет. Распределение пациенток по длительности активно текущей эпилепсии до возникновения беременности представлено на рис. 3.

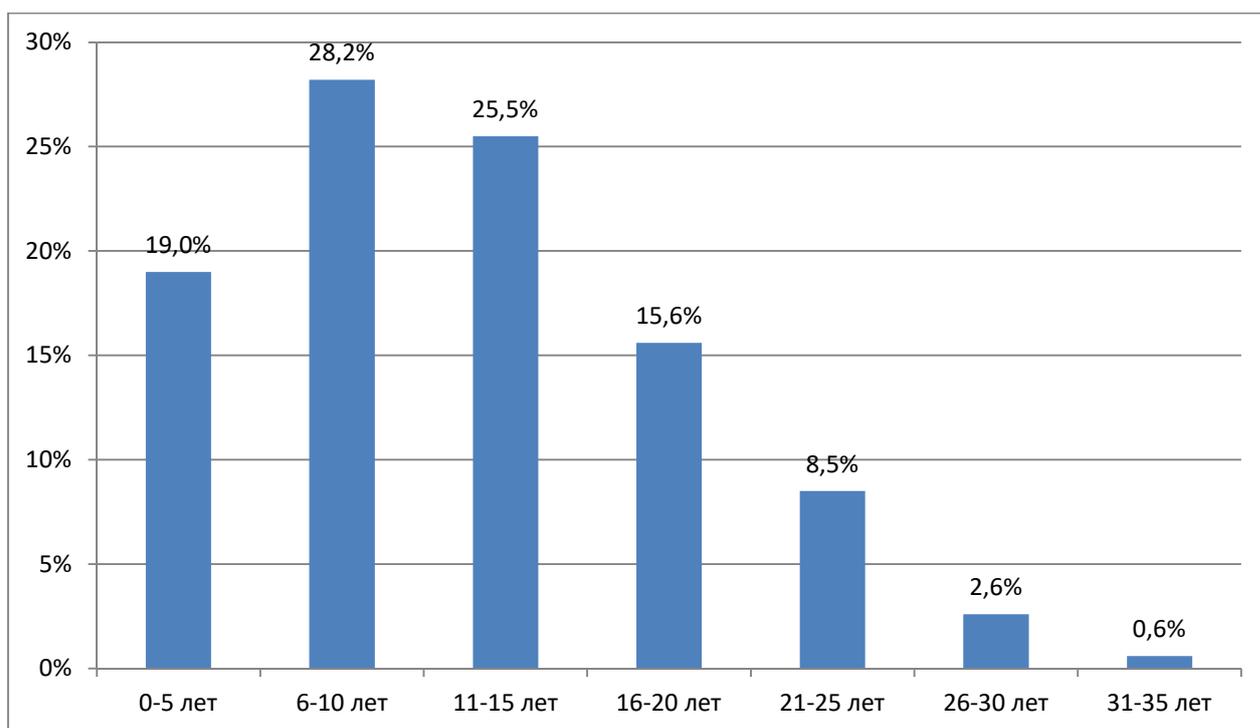


Рисунок 3. Длительность активно текущей эпилепсии до возникновения беременности

В подавляющем большинстве наблюдений – 582/718 (81,0%) анамнез эпилепсии с повторяющимися приступами составлял более 5 лет, что не может свидетельствовать об абсолютно доброкачественном течении заболевания до

беременности, хотя зачастую продолжающиеся припадки можно было объяснить неадекватной противосеизмической терапией.

Наличие отягощенного анамнеза по эпилепсии выявлено в 90/718 (12,5%) наблюдениях. Родственники первой степени родства (родные сибсы, один из родителей) страдали эпилепсией у 35/90 (38,9%) пациенток, у четырех из них имелось указание на наличие эпилепсии также у родственников второй степени родства (бабушка, родные дядя и тетя). В 44/90 (48,9%) наблюдениях имелось указание на наличие эпилептических припадков у родственников второй степени родства. В 11 (12,2%) наблюдениях эпилепсией страдали родственники третьей и четвертой степени родства. Наши наблюдения включили случаи четырех беременностей у двух пар близнецов – однойцевой пары сестёр с ГЭ и двуяйцевой пары сестёр с ФЭ. В табл. 3 представлена семейная отягощенность по эпилепсии в группах больных с генерализованной и фокальной формами, которая достоверно не различалась в группах.

Таблица 3

Семейная отягощенность по эпилепсии в группах больных

Эпилепсия / Степень родства	Генерализованная эпилепсия	Фокальная эпилепсия	р-значение
1 степень родства	13 (5,2%)	22 (4,7%)	p = 0,084
2 степень родства	23 (9,2%)	21 (4,5%)	p = 0,833
3 степень родства	7 (2,8%)	1 (0,2%)	p = 0,058
4 степень родства	2 (0,8%)	1 (0,2%)	p = 1,0
Общая отягощенность	45 (18,1%)	45 (9,6%)	p = 0,065

3.2. Течение эпилепсии в прегравидарном периоде

3.2.1. Общая характеристика течения эпилепсии

Достоверный диагноз эпилепсии к моменту наступления беременности имелся в 696/718 (96,9%) наблюдениях. Дебют эпилепсии в период беременности развился у 22/718 (3,1%) пациенток. У этих женщин до беременности не было ни одного эпилептического приступа, и они не имели никаких критериев для постановки диагноза эпилепсии. Вариант дебюта эпилепсии во время беременности рассматривается в 4 главе.

Беременность на фоне ГЭ возникла в 248/696 (35,6%) случаях, на фоне ФЭ – в 448/696 (64,4%) случаях. Преобладание фокальной формы в когорте беременных с эпилепсией подтверждается и в других исследованиях и является отражением общепопуляционной структуры эпилепсии (Begum S. et al., 2013).

Беременность возникла на фоне клинической ремиссии эпилепсии с отсутствием всех видов приступов в 316/696 (45,5%) наблюдениях. Длительность клинической ремиссии эпилепсии составила от 1 до 19 лет, медиана – 3,0 (2; 5) года. Ремиссия только генерализованных тонико-клонических припадков (ГТКП) при ГЭ или билатеральных тонико-клонических припадков при ФЭ (БТКП) с сохранением других генерализованных или фокальных форм приступов была достигнута в 113/696 (16,2%) случаях. В целом тонико-клонические судорожные приступы отсутствовали к моменту беременности у 429/696 (61,6%) пациенток.

На рис. 4 представлено распределение наблюдений по течению эпилепсии в прегравидарном периоде.

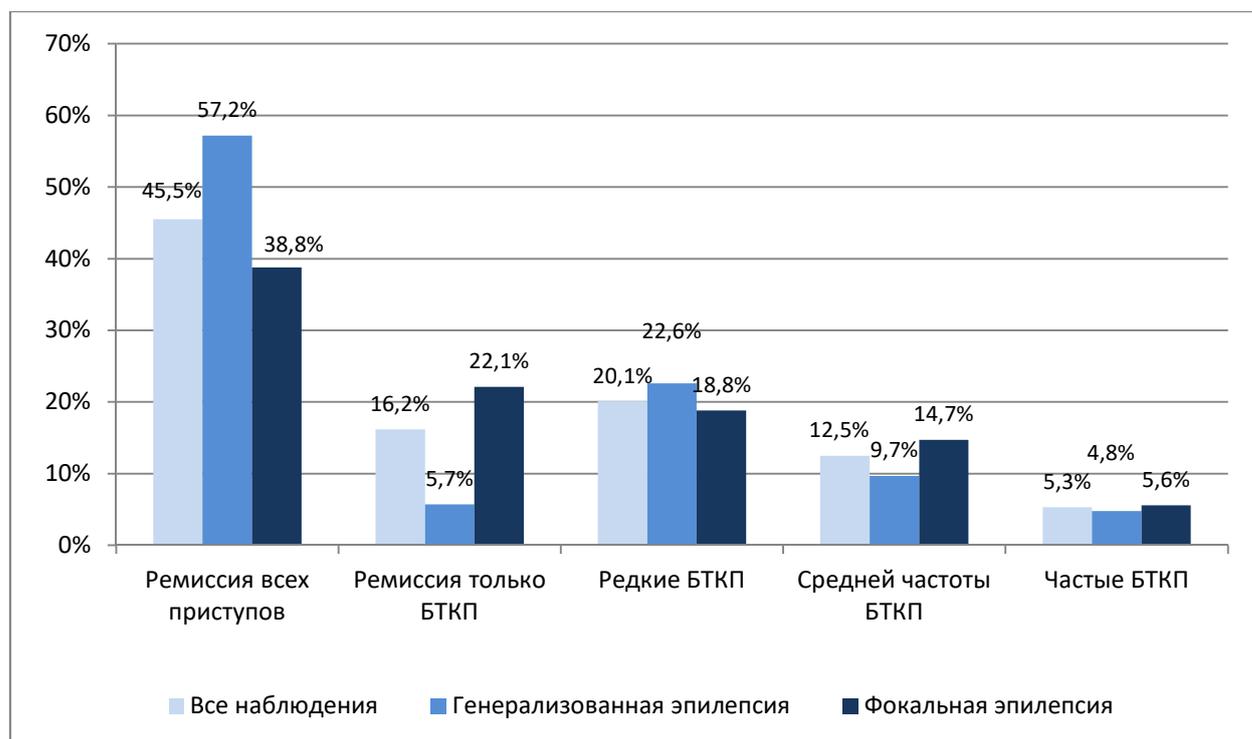


Рисунок 4. Распределение наблюдений по течению эпилепсии в прегравидарном периоде

Ремиссия всех эпилептических припадков до беременности (клиническая ремиссия заболевания) достоверно чаще была достигнута при ГЭ – в 142/248

(57,2%) случаях, чем при ФЭ – в 174/448 (38,8%) наблюдениях ($p < 0,001$). В целом удалось добиться ремиссии ГТКП / БТКП к моменту возникновения беременности в 156/248 (62,9%) случаях ГЭ и в 273/448 (60,9%) случаях ФЭ. Таким образом, редукции или полного прекращения ГТКП / БТКП до наступления беременности вполне реально добиться в большинстве случаев как при генерализованной, так и при фокальной форме эпилепсии.

Частые ГТКП / БТКП (один и более в месяц) возникали к моменту беременности у 37/696 (5,3%) женщин, средняя частота ГТКП / БТКП (3-11 в год) отмечалась в 90/696 (12,9%) наблюдениях, у 140/696 (20,1%) женщин ГТКП / БТКП были редкими и повторялись не чаще двух раз в год. В целом достаточно благоприятное течение эпилепсии к моменту возникновения беременности без ГТКП / БТКП или с ГТКП / БТКП, возникающими не чаще двух раз в год, отмечено в 569/696 (81,8%) наблюдениях. Частота ГТКП / БТКП в тех случаях, когда не удавалось добиться их ремиссии до наступления беременности, при генерализованной и фокальной эпилепсии была сопоставима.

Согласно анамнестическим данным, в подавляющем большинстве случаев менструации не влияли на частоту эпилептических приступов в 601/696 (86,4%) наблюдениях. Учащение эпилептических припадков в перименструальном периоде было отмечено в 95/696 (13,6%) наблюдениях.

В 161/696 (23,1%) случае к моменту возникновения беременности у женщин имелось отягощение акушерского анамнеза. В 106/161 (65,8%) наблюдениях это медицинские аборт, причем у 46/106 (43,4%) пациенток искусственное прерывание беременности в анамнезе было проведено неоднократно. У 45/161 (28,0%) исследуемых предыдущие беременности закончились самопроизвольным прерыванием на сроках до 12 недель. В 9/161 (5,6%) наблюдениях в анамнезе у женщин были указания как на самопроизвольное, так и на искусственное прерывание беременности.

Все женщины, страдающие эпилепсией, до возникновения беременности наблюдались у невролога поликлиники по месту жительства. Специализированную эпилептологическую помощь в разные периоды до

беременности получали 413/536 (77,1%) женщин. Рутинная практика взрослого невролога-эпилептолога при консультировании женщин детородного возраста включает обсуждение вопросов контрацепции и планирования беременности. Все девушки и женщины должны предупреждаться о целесообразности при необходимости переоценки проводимого противоэпилептического лечения на этапе планирования беременности. В связи с этим считаем необходимым консультирование неврологом-эпилептологом пациенток детородного возраста с эпилепсией в прегравидарном периоде.

Планирование текущей беременности с обсуждением подходов периконцепционной профилактики и оптимизации терапии эпилепсии до наступления беременности осуществлено в 150/696 (21,6%) случаях. Среди обратившихся в этот период было 106/150 (70,7%) женщин, которые планировали первую беременность. Совместное с неврологом-эпилептологом планирование повторной беременности было в 44/150 (29,3%) случаях, когда корректировалась текущая терапия эпилепсии. Обращение к неврологу-эпилептологу в первом триместре беременности осуществлено в 163/696 (23,4%) случаях. По поводу первой беременности обратилось 117/163 (71,8%) женщин, у 46/163 (28,2%) обратившихся женщин были повторные беременности.

Во втором триместре беременности осуществлена первичная консультация неврологом-эпилептологом 148/696 (21,3%) пациенток: в 100/148 (67,6%) случаях были проконсультированы первобеременные, в 48/148 (32,4%) наблюдениях – повторно беременные. Впервые только лишь в третьем триместре беременности получили специализированную эпилептологическую помощь 93/696 (13,4%) женщины. На этом сроке отмечалось повышение количества обращений повторно беременных – 38/93 (40,9 %), большинство наблюдений протекания беременности которых было благоприятным, а основанием к обращению была необходимость получения рекомендаций по родоразрешению. Консультации первобеременных осуществлены в 55/93 (59,1%) наблюдениях.

Не получали консультацию эпилептолога в связи с текущей беременностью 142/696 (20,4%) женщины. Эти случаи беременности были оценены нами

анамнестически. У 41/142 (28,9%) женщины беременность проходила в 1987-2001 годах до развертывания специализированной эпилептологической службы в регионе, остальные амбулаторно наблюдались только неврологом поликлиники в связи с благоприятным течением эпилепсии. Первая беременность была у 97/142 (68,3%) женщин, повторные беременности – у 45/142 (31,7%).

3.2.2. Генерализованная эпилепсия

В 248/696 (35,6%) случаях беременность развилась у женщин, страдающих генерализованной эпилепсией. Беременность протекала на фоне детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) в 21/248 (8,5%) наблюдениях, юношеской абсансной эпилепсии (ЮАЭ) – в 20/248 (8,1%) наблюдениях, юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) – в 93/248 (37,5%) наблюдениях, идиопатической генерализованной эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими припадками (ИГЭ с ГТКП) – 95/248 (38,3%), другие формы ГЭ отмечены в 19/248 (7,7%) наблюдениях, как это видно на рис. 5.

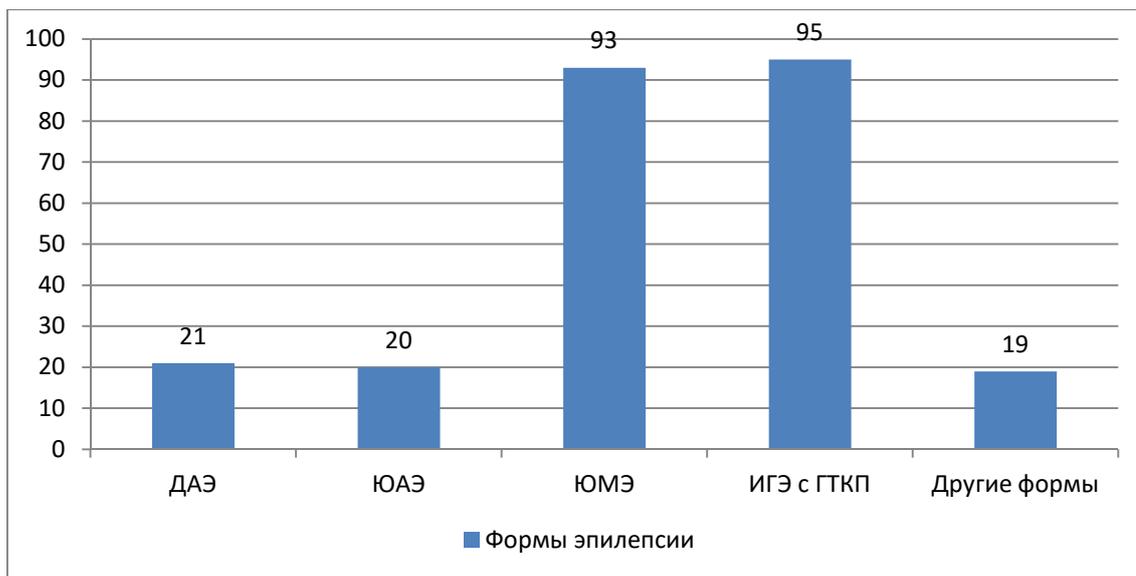


Рисунок 5. Распределение наблюдений по формам генерализованной эпилепсии, на фоне которых возникли беременности

В 142/248 (57,2%) случаях к моменту возникновения беременности эпилепсия находилась в стадии ремиссии всех приступов. Длительность клинической ремиссии ГЭ была от 1 до 19 лет, медиана 2 (1; 4) года. В 14/248 (5,7%) наблюдениях прегравидарное течение эпилепсии характеризовалось отсутствием ГТКП, но отмечались другие приступы (абсансы, миоклонии). В

целом в 156/248 (62,9%) случае беременность у женщин возникла на фоне ремиссии ГТКП.

В 92 / 248 (37,1%) наблюдениях беременность возникла на фоне эпилепсии с не компенсированными полностью ГТКП. В 56/248 (22,6%) случаев ГТКП были редкими (1-2 в год), у 24/248 (9,7%) пациенток приступы возникали с частотой 3-10 в год, в 12/248 (4,8%) наблюдениях частота ГТКП к началу беременности была высокой – 1 и более в месяц.

Таким образом, достаточно благоприятное течение эпилепсии без ГТКП или с ГТКП, возникающими не чаще двух раз в год, в прегравидарном периоде регистрировалось в 212/248 (85,5%) наблюдениях. Во всех случаях ГЭ с некомпенсированными ГТКП неблагоприятное течение эпилепсии было связано с погрешностями в лечении – приемом ПЭП в недостаточной дозе или с полным отказом пациентки от приема препаратов.

Наиболее благоприятное течение эпилепсии к моменту возникновения беременности наблюдалось у пациенток с ДАЭ – ремиссия всех эпилептических приступов достигнута в 13/21 (61,9%) случаях, ремиссия ГТКП при сохранении абсансов была достигнута в 5/21 (23,8%) наблюдениях, редкие ГТКП (1-2 раза в год) были в 2/21 (9,5%) наблюдениях, частые ГТКП отмечены лишь в одном наблюдении (4,8%), как это представлено на рис. 6.

Достаточно благоприятный фон для течения беременности был достигнут также при ЮМЭ – ремиссия всех видов приступов до наступления беременности отмечена в 62/93 (66,7%) наблюдениях, отсутствие ГТКП при сохранении абсансов и / или миоклонических приступов – в 8/93 (8,6%), редкие ГТКП – в 12/93 (12,9%) наблюдениях, ГТКП средней частоты – в 7/93 (7,5%), частые ГТКП – в 4/93 (4,3%) случаях.

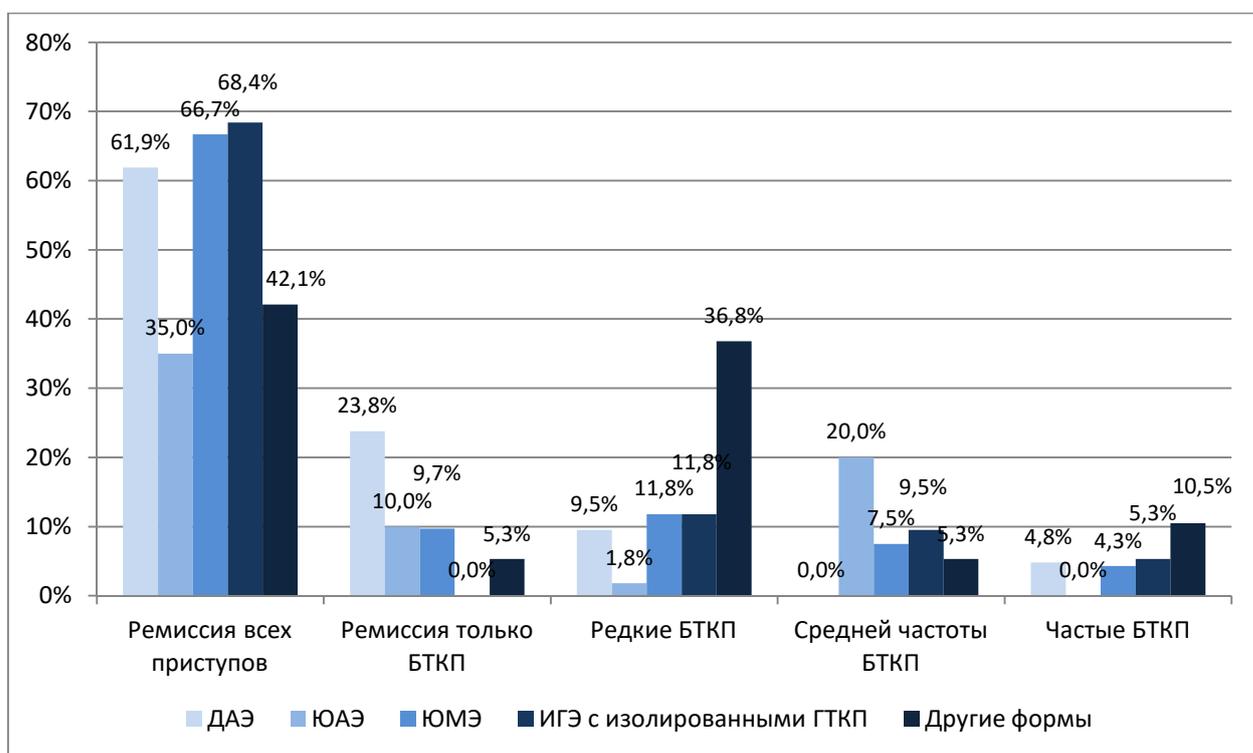


Рисунок 6. Частота эпилептических приступов при генерализованной эпилепсии в прегравидарном периоде

При ИГЭ с изолированными ГТКП ремиссия была достигнута в 65/95 (68,4%) случаях, в 16/95 (16,8%) наблюдениях приступы были редкими, ГТКП средней частоты наблюдались у 9/95 (9,5%) пациенток, частые ГТКП отмечены в 5/95 (5,3%) наблюдениях. Менее благоприятно протекала ЮАЭ, при которой ремиссия всех видов приступов возникла у 720 (35,0%) больных, в 2/20 (10,0%) случаях сохранялись абсансы при ремиссии ГТКП, в 7/20 (35%) наблюдениях ГТКП были редкими, в 4/20 (20,0%) ГТКП возникали со средней частотой.

Статистически значимо чаще к моменту возникновения беременности ГТКП отсутствовали при ДАЭ у 18/21 (85,7%) пациенток ($p = 0,006$), при ЮМЭ – у 70/93 (75,3%) пациенток ($p = 0,007$) и при ИГЭ с ГТКП – у 65/95 (69,4%) пациенток ($p = 0,041$) больных, чем при ЮАЭ – только у 9/20 (45,0%). Прегравидарное течение ДАЭ, ЮМЭ и ИГЭ с изолированными ГТКП, таким образом, не отличалось между собой. Наши наблюдения отражают общепринятое представление об относительной резистентности к лечению юношеской абсансной эпилепсии.

В целом прегравидарное течение ГЭ можно охарактеризовать как достаточно благоприятное. В подавляющем большинстве случаев – 20/21 (95,2%) при ДАЭ, 82/93 (88,2%) при ЮМЭ, 81/95 (85,3%) при ИГЭ с изолированными ГТКП, 16/20 (80,0%) при ЮАЭ, в 16/19 (84,2%) при других формах течение эпилепсии характеризовалось либо отсутствием ГТКП, либо редкой частотой их возникновения. Оценка зависимости частоты эпилептических приступов от фазы менструального цикла показала, что течение эпилепсии в 216/248 (87,1%) наблюдениях не сопровождалось ухудшением в перименструальный период, в 32/248 (12,9%) случаев в период менструации эпилептические приступы имели тенденцию к учащению.

3.2.3. Фокальная эпилепсия

Проанализировано течение 448/469 (95,5%) случаев беременности на фоне текущей ФЭ. На фоне височно-долевой эпилепсии возникла 261/448 (58,3%) беременность, на фоне лобно-долевой эпилепсии – 91/448 (20,3%), на фоне затылочной-долевой – 12/448 (2,7%), на фоне теменно-долевой эпилепсии – 5/448 (1,1%) беременностей. В 79/448 (17,3%) случаях беременности установить точную локализацию эпилептогенного очага и форму ФЭ не удалось в связи с отсутствием у пациенток необходимых клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных данных.

Идиопатическая форма ФЭ диагностирована в 8/448 (1,8%) наблюдениях. Одна беременность возникла у женщины с доброкачественной эпилепсией детского возраста с центрально-височными пиками (роландическая эпилепсия) в стадии ремиссии, остальные беременности протекали на фоне наличия у пациенток доброкачественной эпилепсии с затылочными пароксизмами. Единственная беременность была у двух женщин, в остальных наблюдениях отмечены повторные беременности.

Структурная эпилепсия наблюдалась в 124/448 (27,7%) наблюдениях. В 26/124 (21,0%) случаях этиологическим фактором эпилепсии было перинатальное поражение головного мозга, в том числе в 6/26 (23,1%) случаях беременность имели пациентки с детским церебральным параличом. В 19/124 (15,3%)

наблюдениях эпилепсия возникла после перенесенной черепно-мозговой травмы, в 19/124 (15,3%) случаях фактором риска ФЭ был мезиальный темпоральный склероз (табл. 4).

Таблица 4

Факторы риска возникновения структурной фокальной эпилепсии

Факторы риска структурной эпилепсии (n = 124)		Абс.	%
Перинатальная патология, в том числе		26	21,0
	детский церебральный паралич	6	4,8
Черепно-мозговая травма		19	15,3
Мезиальный темпоральный склероз		19	15,3
Цереброваскулярная патология, в том числе		17	13,7
	артериовенозные мальформации, не осложненные ОНМК	12	9,7
	артериовенозные мальформации, осложненные ОНМК	3	2,4
	венозные каверномы	2	1,6
Врожденные пороки развития головного мозга, в том числе		13	10,5
	гетеротопия серого вещества	10	8,1
	генетически детерминированные	2	1,6
	фокальная корковая дисплазия	1	0,8
Нейроинфекции		9	7,3
Опухоль головного мозга		6	4,8
Структурное повреждение головного мозга неясной этиологии		15	12,1

На фоне сосудистой патологии эпилепсия возникла в 17/124 (13,7%) случаях, 15/17 (88,2%) беременностей проходили на фоне диагностированных артериовенозных мальформаций, 2/17 (11,8%) – на фоне каверномы, выявленной после повторных родов у одной женщины. До возникновения беременности в 3/17 (17,7%) случаях течение основного сосудистого заболевания осложнилось развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в 8/17 (47,1%) наблюдениях до возникновения беременности проводились оперативные вмешательства (эндоваскулярная эмболизация, трепанация черепа с клипированием мальформации).

У 13/124 (10,5%) пациенток фактором развития эпилепсии были различные аномалии развития головного мозга. В 2/13 (15,4%) наблюдениях выявлены генетически детерминированные ВПР головного мозга (тригоцефалия Опица и синдром Клиппеля-Фейля), в 1/13 (7,7%) – фокальная корковая дисплазия, в 10/13 (76,9%) наблюдениях беременность протекала на фоне гетеротопий головного мозга. В 9/124 (7,3%) случаях эпилептические приступы возникли у пациенток

после перенесенной нейроинфекции (менингоэнцефалиты, в том числе осложненные абсцедированием; эхинококкоз головного мозга, энцефалит Расмуссена). На фоне опухолей головного мозга, по поводу которых они были прооперированы задолго до наступления беременности, эпилепсия дебютировала у 6/124 (4,8%) женщин. В 15/124 (12,1%) наблюдениях у пациенток имелись структурные нарушения головного мозга (локальный атрофический процесс, глиозные изменения) неясной этиологии.

В 316/448 (70,5%) наблюдениях факторов риска возникновения эпилепсии выявить не удалось. Высокий удельный вес эпилепсии с неуточненной этиологией объясняется тем, что достаточно часто пациентки обращались к неврологу-эпилептологу уже с имеющейся беременностью, что препятствовало проведению нейрорадиологического обследования, а после родоразрешения пациентки нередко не выполняли рекомендаций по дообследованию, и не удавалось проследить длительный катамнез эпилепсии.

Беременность возникла на фоне полной ремиссии всех видов приступов в 179/448 (40,0%) случаях. Длительность клинической ремиссии ФЭ составила от 1 до 17 лет, медиана 3 (1; 5) года. В 99/448 (22,1%) случаях была достигнута ремиссия БТКП с фокальным началом, но фокальные приступы (с нарушением или без нарушения осознанности) сохранялись. Таким образом, на фоне ремиссии БТКП наблюдалось 278/448 (62,1%) беременностей. У 170/448 (37,9%) пациенток БТКП в прегравидарном периоде сохранялись. Редкие (1-2 в год) БТКП возникали у 79/448 (17,3%), средняя частота (3-11 в год) БТКП регистрировалась в 66/448 (14,7%) наблюдениях, частые (1 и более в месяц) БТКП возникали у 25/448 (5,6%) женщин. В целом достаточно благоприятное для вынашивания беременности течение эпилепсии с ремиссией БТКП или с БТКП, возникающими не чаще двух раз в год, регистрировалось в 357/448 (79,7%) наблюдениях.

На рис. 7 представлены варианты течения различных форм ФЭ. При височно-долевой эпилепсии к моменту возникновения беременности ремиссия всех приступов наблюдалась в 92/261 (35,2%) случаях, ремиссия БТКП при сохранении фокальных приступов – в 64/261 (24,5%) случаях, БТКП в

прегравидарном периоде сохранялись в 105/261 (40,2%) наблюдениях. В тех случаях, где не удалось добиться ремиссии БТКП до беременности, преобладали редкие припадки – в 55/105 (52,4%) наблюдениях и приступы средней частоты – в 38/105 (36,2%) случаях, высокая частота БТКП наблюдалась у 12/105 (11,4%) женщин. Таким образом, достаточно компенсированное течение эпилепсии с ремиссией БТКП или с частотой их возникновения не чаще двух раз в год было достигнуто в 211/261 (80,8%) наблюдениях.

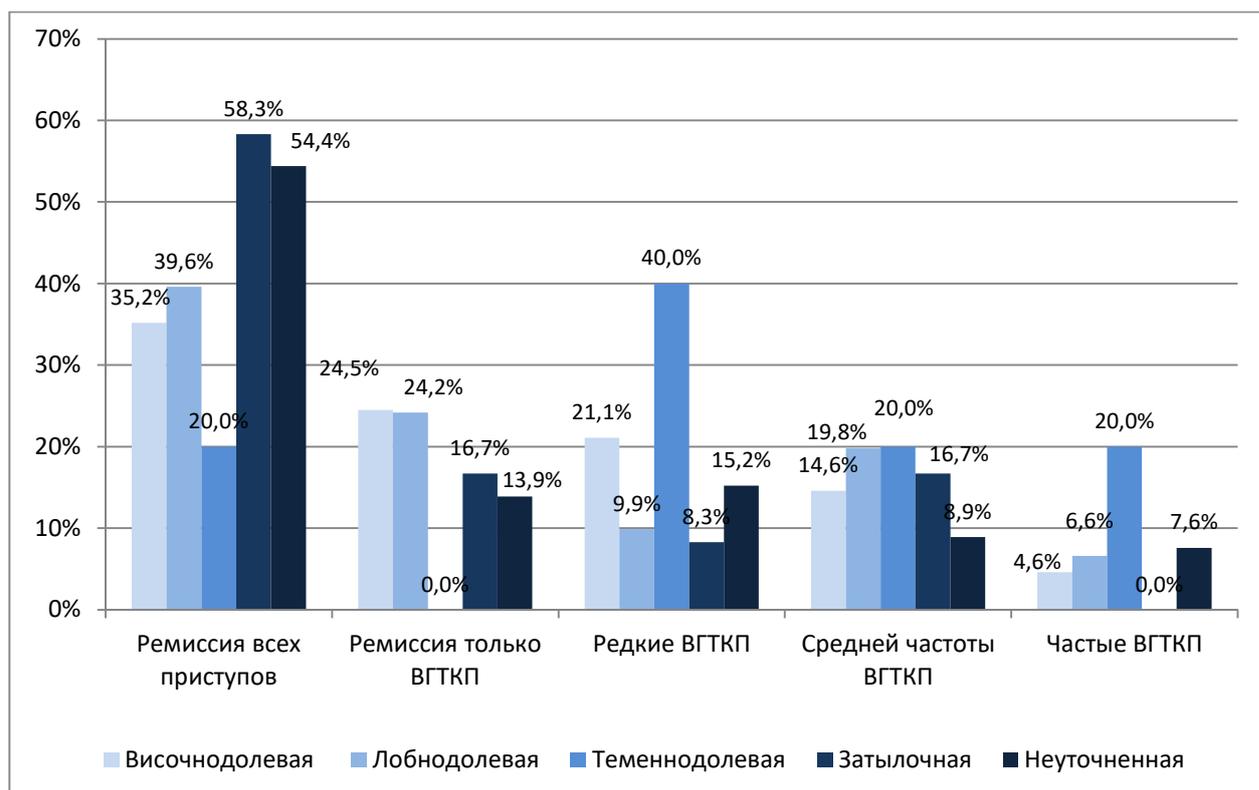


Рисунок 7. Распределение фокальной эпилепсии по характеру течения в прегравидарном периоде

Лобно-долевая эпилепсия не отличалась по частоте ремиссий БТКП в прегравидарный период от височно-долевой: ремиссия всех приступов наблюдалась у 36/91 (39,6%) женщин, ремиссия БТКП при сохранении фокальных приступов – в 22/91 (24,2%) наблюдениях. Беременность возникла на фоне сохраняющихся БТКП в 33 (36,3%) наблюдениях, причем преобладали приступы средней частоты – в 18/33 (54,6%) случаях, редкие приступы возникали в 9/33 (27,3%), а частые приступы – в 6/33 (18,2%) наблюдениях. Течение ФЭ с

возникновением БТКП не чаще двух в год при лобно-долевой эпилепсии можно было считать компенсированным у 67/91 (73,6%) больных.

При затылочно-долевой эпилепсии преобладающим типом течения в прегравидарном периоде была ремиссия заболевания с отсутствием всех приступов в 7/12 (58,3%) случаях, отсутствие БТКП при сохранении фокальных приступов наблюдалось в двух случаях (16,7%). Редкие БТКП имелись у одной пациентки (8,3%), БТКП средней частоты – в двух наблюдениях (16,7%), наблюдений с частыми БТКП зарегистрировано не было. Компенсированным течением затылочно-долевая эпилепсия в целом характеризовалась у 10/12 (83,3%) женщин.

В немногочисленных наблюдениях теменно-затылочной эпилепсии ремиссия всех приступов регистрировалась у одной женщины, в двух случаях БТКП возникали редко, у одной пациентки сохранялись БТКП средней частоты, в одном случае БТКП были частыми.

Структурная эпилепсия и эпилепсия неуточненной природы в прегравидарный период протекали одинаково. При структурной эпилепсии ремиссия всех типов приступов отмечена в 46/124 (37,1%) наблюдениях, ремиссия БТКП при сохранении фокальных приступов – в 30/124 (24,2%); при эпилепсии не уточненной причины соответствующие показатели были 121/316 (38,3%) и 68/316 (21,5%) наблюдений. При структурной эпилепсии БТКП сохранялись с редкой частотой у 25/124 (20,2%) пациенток, были средней частоты в 14/124 (11,3%) наблюдениях, повторялись часто у 9/124 (7,3%) женщин.

Эпилепсия неуточненной природы в прегравидарный период характеризовалась редкими БТКП в 59/316 (18,7%) случаях, БТКП средней частоты были у 52/316 (16,5%) пациенток, частыми – у 16/316 (5,1%) женщин. Частота эпилептических припадков не увеличивалась в перименструальном периоде в 385/448 (85,9%) наблюдениях, в 63/448 (14,1%) случаях отмечалось ухудшение течения заболевания в перименструальном периоде.

3.3. Противозипилептическая терапия к моменту возникновения беременности

К моменту возникновения беременности в 231/696 (33,1%) случаях пациентки не принимали ПЭП, в 347/696 (49,9%) наблюдениях принимали один ПЭП, в 118/696 (17,0%) случаев проводилась политерапия. Распределение больных в зависимости от противозипилептической терапии, на фоне которой возникла беременность, в различные годы наблюдения представлено в табл. 5.

Таблица 5

Структура противозипилептической терапии и случаи ремиссии эпилепсии к моменту возникновения беременности в различные периоды

Терапия / Годы	Без лечения		Монотерапия		Политерапия		Всего беременностей		Ремиссия эпилепсии	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1987-2001	23	60,5	15	39,5	-	-	38	5,5	8	21,1
2002-2005	25	31,3	41	51,3	14	17,5	80	11,5	26	32,5
2006-2010	85	37,0	109	47,4	36	15,7	230	33,0	106	46,1
2011-2015	64	30,5	109	51,9	37	17,6	210	30,2	114	54,3
2016-2020	34	24,6	72	52,2	32	23,2	138	19,8	80	58,0
Итого	231	33,2	347	49,9	118	16,9	696	100,0	334	48,0

Из данных табл. 5 видно, что в период с 2002 по 2005 год в сравнении с предыдущими годами произошло изменение терапевтических подходов в виде снижения «безлекарственного фона» более чем вдвое с 60,5% до 31,3%. Напротив, возросло как количество монотерапии с 39,5% до 51,3%, так и проводимой политерапии – до 17,5%. В последующие годы эти подходы остаются стабильными. Указанные особенности объясняются становлением и развитием эпилептологической службы в регионе, появлением новых и новейших ПЭП, совершенствованием терапевтических подходов и, как следствие, достижением стабильного течения эпилепсии, позволяющего прогнозировать благоприятный фон для протекания беременности. Показатель удельного веса случаев ремиссии эпилепсии к моменту наступления беременности, рассчитанный в эти же периоды, увеличился более чем в два раза с 21,1% до 58,0%. Более благоприятное течение эпилепсии, которого удалось добиться на

современном этапе, позволило большему числу женщин, больных эпилепсией, реализовать свой детородный потенциал.

В тех случаях, когда беременность возникла на безлекарственном фоне, только в 127/231 (55,0%) наблюдениях была достигнута предшествующая ремиссия заболевания, и были клинические основания для отмены ПЭП. В остальных 104/231 (45,0%) наблюдениях те или иные эпилептические припадки имели место, но пациентки сознательно отказались от приема ПЭП. В 36/231 (15,6%) случаях в структуре эпилептических приступов до беременности не было ГТКП / БТКП, но возникали другие виды припадков. В 68/231 (29,4%) наблюдениях сохранялись ГТКП / БТКП различной частоты: в 37/231 (16,0%) – редкие, в 27/231 (11,7%) – средней частоты, в 4/231 (1,7%) – частые. Распределение пациенток по виду противоэпилептической терапии к моменту возникновения беременности представлено на рис. 8.

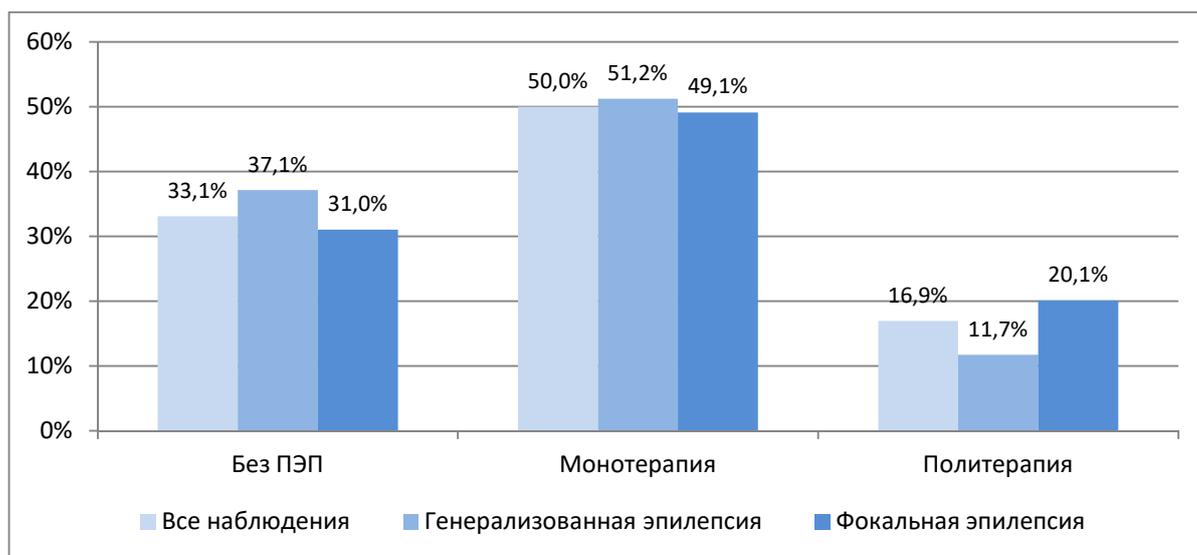


Рисунок 8. Распределение наблюдений по виду противоэпилептической терапии к моменту возникновения беременности

При ГЭ не получали терапии 92/248 (37,1%) пациентки, при ФЭ – 139/448 (31,0%) женщин. Монотерапия использовалась при ГЭ в 127/248 (51,2%) наблюдениях, при ФЭ – в 220/448 (49,1%) случаях. Беременность на фоне политерапии протекала у 29 / 248 (11,7%) женщин с ГЭ и у 89/448 (19,9%) пациенток с ФЭ.

Анализ особенностей течения эпилепсии на фоне моно-, политерапии и без приема ПЭП показал, что в прегравидарном периоде течение ГЭ и ФЭ значимо не различалось (табл. 6). Среди женщин, забеременевших без приема ПЭП, как благоприятное протекание эпилепсии с ремиссией ГТКП / БТКП, так и неблагоприятное течение заболевания с частыми и средней частоты ГТКП / БТКП наблюдалось одинаково часто.

Таблица 6

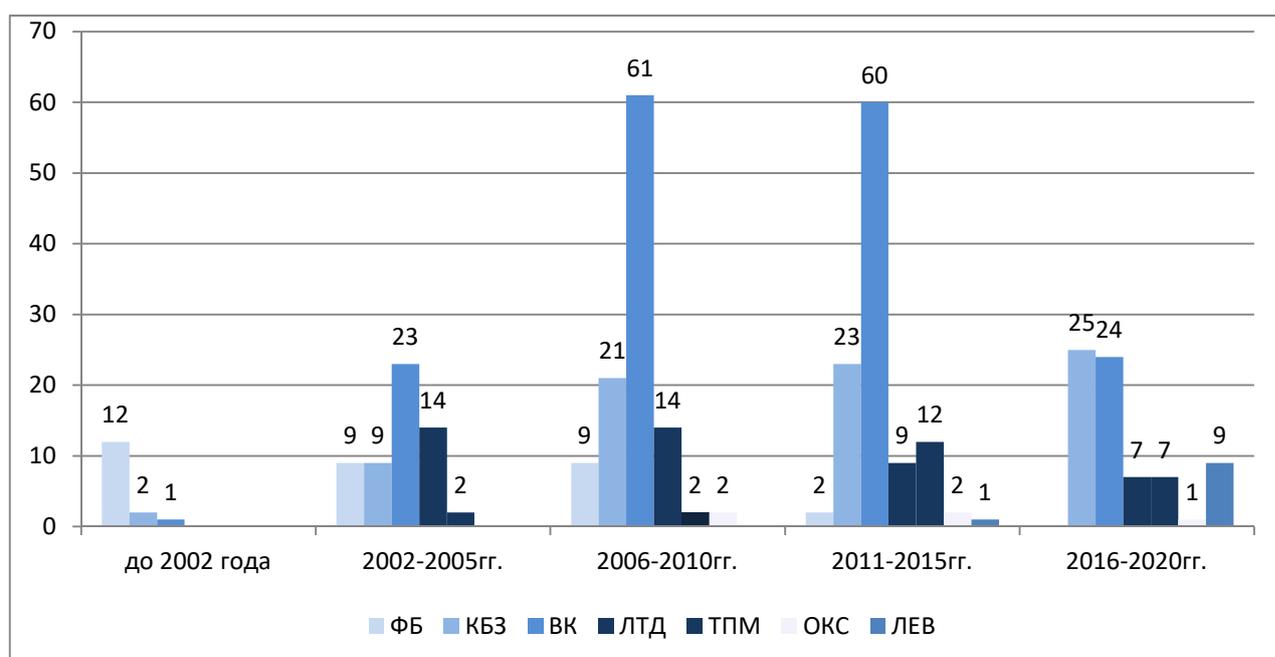
Структура противосудорожной терапии и тип течения заболевания при генерализованной и фокальной эпилепсии в прегравидарном периоде

Частота ГТКП / БТКП	Без лечения		Монотерапия		Политерапия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генерализованная эпилепсия (n = 248)						
Частые ГТКП	3	3,3	6	4,7	3	10,3
Средней частоты ГТКП	9	9,8	14	11,0	1	3,5
Редкие ГТКП	20	21,7	28	22,1	8	27,6
Ремиссия ГТКП	60	65,2	79	62,2	17	58,6
Всего	92	100	127	100	29	100
Фокальная эпилепсия (n = 448)						
Частые БТКП	1	0,7	16	7,3	8	9,0
Средней частоты БТКП	18	13,0	33	15,0	15	16,9
Редкие БТКП	25	18,0	44	20,0	15	16,9
Ремиссия БТКП	95	68,3	127	57,7	51	57,2
Всего	139	100	220	100	89	100
Итого	231	33,1	347	49,9	118	17,0

В случаях лечения одним ПЭП при ГЭ ремиссия достигалась в 79/127 (62,2%) случаях, при ФЭ – в 127/220 (57,7%) наблюдениях ($p = 0,21$), а ГТКП / БТКП возникали с высокой и средней частотой в 20/127 (15,7%) и 49/220 (22,3%) наблюдениях соответственно ($p = 0,07$). При политерапии частота ремиссий была одинаковой при обеих формах эпилепсии, а случаи с ГТКП / БТКП высокой и средней частоты при ФЭ встречались в 23/118 (25,9%) случаях, а при ГЭ – в 4/29 (13,8%) наблюдениях ($p = 0,08$).

В режиме монотерапии пациентки получали вальпроевую кислоту в 170/347 (49,0%) наблюдениях, карбамазепин – в 80/347 (23,1%), фенобарбитал – в 32/347 (9,2%), ламотриджин – в 30/347 (8,6%), топирамат – в 21/347 (6,0%), левитирацетам – в 10/347 (2,9%), окскарбазепин – в 5/347 (1,4%) наблюдениях.

Изменение структуры противозепилептической терапии в различные периоды наблюдения представлено на рис. 9. До 90-х годов XX столетия доминирующим ПЭП был фенобарбитал и его производные, а более новые препараты – карбамазепин и вальпроевая кислота начали внедряться с 70-х – 80-х годов и вышли на лидирующие позиции к 2000 году. До последнего времени они являлись «традиционными» ПЭП.



(ФБ – фенобарбитал; КБЗ – карбамазепин; ВК – вальпроевая кислота; ЛТД – ламотриджин; ТПМ – топирамат; ОКС – окскарбазепин; ЛЕВ – левитирацетам)

Рисунок 9. Структура противозепилептической монотерапии к моменту возникновения беременности в различные периоды наблюдения

«Новые ПЭП» – ламотриджин, топирамат и окскарбазепин по мере появления также начали широко применяться, оказавшись достаточно оптимальными для использования при беременности. С 2016 года не было зарегистрировано ни одной беременности на фоне фенобарбитала. В структуре терапии при беременности значительно вырос удельный вес левитирацетама. Кроме того, в последние три года отмечено значительное снижение использования вальпроевой кислоты у женщин детородного возраста. Из 118 случаев 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. У двух женщин беременность возникла на фоне дуотерапии с использованием ПЭП последнего поколения – карбамазепин в комбинации с перампанелом и топирамат в комбинации с бриварацетамом. Самой частой комбинацией в дуотерапии было использование вальпроевой кислоты и карбамазепина, вальпроевой кислоты и ламотриджина и вальпроевой кислоты и топирамата – в 33 (30,8%), 23 (21,5%) и 12 (11,2%) наблюдениях соответственно. Терапия тремя ПЭП проводилась в семи различных комбинациях.

В структуре принимаемой терапии чаще всего использовались препараты вальпроевой кислоты как при монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП. Политерапия с использованием вальпроевой кислоты к моменту возникновения беременности была у 85/118 (72,0%) женщин. При ГЭ пациентки принимали ВК в суточной дозе от 150 до 1500 мг, медиана суточной дозы составила 600 (500; 900) мг, при ФЭ суточная доза колебалась от 125 до 2500 мг, медиана суточной дозы – 900 (600; 1000) мг. Суточные дозировки в лечении ГЭ с использованием вальпроевой кислоты были сопоставимы при монотерапии и политерапии. При лечении ФЭ в монотерапии ВК использовалась в меньших дозировках, чем при политерапии ($p < 0,001$). Большие дозы вальпроевой кислоты, являющейся субстратом цитохромов печени P450, использовались, как правило, в сочетании с карбамазепином, являющимся индуктором этих ферментов.

В табл. 7. представлены медианы и средние значения суточных доз противосудорожных препаратов в лечении генерализованной и фокальной эпилепсии в прегравидарном периоде.

Следующим по частоте применения и в монотерапии, и в политерапии был карбамазепин. В целом политерапия с использованием карбамазепина была использована у 60/118 (50,9%) пациенток. Суточные дозы карбамазепина составили от 100 до 1200 мг, медиана суточной дозы была 500 (400; 800) мг.

Медианы и средние суточные дозировки противосудорожных препаратов в лечении генерализованной и фокальной эпилепсии в прегравидарном периоде

Группа ПЭП	дозы ПЭП, мг			
	Монотерапия		Политерапия	
	Генерализованная эпилепсия	Фокальная эпилепсия	Генерализованная эпилепсия	Фокальная эпилепсия
Вальпроевая кислота	600 (500; 1000)	750 (500; 1000)	600 (500; 900)	900 (600; 1200)
Карбамазепин	300 (200; 400)	400 (400; 700)	400 (100; 600)	600 (400; 800)
Фенобарбитал	200 (100; 200)	175 (100; 300)	50 (50; 100)	200 (100; 300)
Ламотриджин	150 (100; 175)	100 (100; 200)	100 (50; 200)	100 (75; 100)
Топирамат	150 (100; 200)	150 (100; 300)	100 (75; 200)	100 (100; 200)
Оскарбазепин	–	840,0 (457,4)	–	900,0 (519,6)

Только в одном наблюдении беременность возникла на очень высокой суточной дозе карбамазепина – 2000 мг, разделенной на два приема в режиме монотерапии, которая обеспечивала ремиссию всех приступов. Попытка оптимизировать терапию при подготовке к беременности, предпринятая неврологом, привела к возобновлению БТКП, и пациентка самостоятельно вернулась к дозировке успешной терапии. Подавляющее большинство женщин, принимавших карбамазепин, имели ФЭ – 76 (95,0%) наблюдений монотерапии и 54 (88,5%) наблюдений политерапии. Суточные дозы карбамазепина при ГЭ были практически вдвое меньше, чем при ФЭ ($p = 0,005$) (табл. 7). У трех пациенток было нерациональное назначение карбамазепина, и схема лечения была изменена в период беременности. Лечение ФЭ проводилось сопоставимыми дозами, используемыми как в монотерапии, так и в политерапии.

Препараты барбитурового ряда (фенобарбитал, бензобарбитал) пациентки принимали в 32 (9,2%) наблюдениях монотерапии эпилепсии и в 14 (11,9%) наблюдениях при использовании политерапии. Суточные дозы барбитуратов были от 50 мг до 300 мг, медиана суточной дозы – 200 (100; 200) мг. При лечении ФЭ как в режиме моно-, так и политерапии медианы суточной дозы были сопоставимыми. Такие же суточные дозы были использованы и в монотерапии

ГЭ ($p = 0,789$). Политерапия ГЭ с использованием фенобарбитала была только у трех пациенток: в дозе 50 мг/сутки у двух и 100 мг/сутки у одной больной.

Ламотриджин занимал четвертое место среди всех случаев монотерапии – 30 (8,6%) наблюдений, но значительно чаще назначался в схемах политерапии – 40 (33,9%) наблюдений. Наиболее часто в комбинации с ламотриджином использовалась вальпроевая кислота – 29 (72,5%) случаев, что объясняется достаточно высокой эффективностью такой терапии. В остальных 11 наблюдениях ламотриджин сочетался с карбамазепином, топираматом и леветирацетамом. Ламотриджин использовался в суточных дозах от 25 до 550 мг, медиана составила 100 (75; 200) мг. Из данных табл. 7 видно, что и при генерализованной, и при фокальной эпилепсии суточные дозы ламотриджина, использованного в режиме монотерапии и политерапии, сопоставимы ($p = 0,995$).

Топирамат был использован в режиме монотерапии у 21 (6,0%) женщины, в режиме политерапии – у 27 (22,9%) пациенток. Суточные дозы топирамата составляли от 25 мг до 300 мг, медиана суточной дозы – 100 (100; 200) мг. В политерапии и монотерапии как при ГЭ, так и при ФЭ медианы суточной дозы топирамата были сопоставимы ($p = 0,538$).

Окскарбазепин использовался в лечении у восьми пациенток: в режиме монотерапии у 5 (1,4%), в режиме политерапии – у 3 (2,5%). Суточные дозы составили от 300 мг до 1350 мг, средняя суточная доза – 862,5 (444,6) мг. Дозировки, используемые в монотерапии и политерапии, были сопоставимы.

Оценка медианных суточных дозировок ПЭП при монотерапии показала сопоставимые значения, используемые при генерализованной и фокальной эпилепсии, как это следует из данных табл. 8.

При политерапии ФЭ требовала более высоких доз вальпроевой кислоты, карбамазепина и фенобарбитала, что объясняется как возникновением межлекарственного взаимодействия, так и менее выраженной доброкачественностью протекания фокальной эпилепсии.

Сравнение медианных средних суточных доз ПЭП при генерализованной и фокальной эпилепсии

Группа ПЭП	р-значения	
	Монотерапия	Политерапия
	Генерализованная эпилепсия vs Фокальная эпилепсия	Генерализованная эпилепсия vs Фокальная эпилепсия
Вальпроевая кислота	0,120	0,001
Карбамазепин	0,057	0,024
Фенобарбитал	0,497	0,024
Ламотриджин	0,876	0,829
Топирамат	0,577	0,559
Окскарбазепин	–	–

Резюме

В ходе исследования было оценено течение 718 беременностей у 536 женщин, больных эпилепсией. Беременность на фоне ГЭ проанализирована в 249/718 (34,7%) наблюдениях, на фоне ФЭ – в 469/718 (65,3%) случаях. Преобладание фокальной формы в когорте беременных с эпилепсией подтверждается и в других исследованиях и является отражением общепопуляционной структуры эпилепсии. 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 дебюта эпилепсии исследованных пациенток был от 1 до 41 года. Возраст дебюта генерализованной и фокальной эпилепсии 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. Отягощенный семейный анамнез по эпилепсии был

выявлен в 90/718 (12,5%) случаях. В группе генерализованной и фокальной формы заболевания степень отягощения значимо не различалась.

Беременность возникла на фоне клинической ремиссии эпилепсии с отсутствием всех видов приступов в 316/696 (45,5%) случаях. Ремиссия только ГТКП / БТКП 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 ($p < 0,001$).

В целом удалось добиться ремиссии ГТКП / БТКП к моменту наступления беременности в 156/248 (62,9%) случаях ГЭ и в 273/448 (60,9%) случаях ФЭ. В целом достаточно благоприятное течение эпилепсии к моменту наступления беременности с частотой ГТКП / БТКП не более двух раз в год или их полным отсутствием отмечено в 569/696 (81,8%) наблюдениях. Частота ГТКП / БТКП в тех случаях, когда не удалось добиться их ремиссии до беременности, при генерализованной и фокальной эпилепсии была сопоставима. При ГЭ большинство беременностей возникло на фоне ЮМЭ – 93/248 (37,5%) наблюдения и ИГЭ с изолированными ГТКП – 95/248 (38,3%) наблюдений. Наиболее благоприятное течение эпилепсии наблюдалось у пациенток с ДАЭ, ЮМЭ и ИГЭ с изолированными ГТКП. Статистически значимо чаще к моменту возникновения беременности ГТКП отсутствовали при ДАЭ – 18/21 (85,7%) наблюдений ($p = 0,006$), ЮМЭ – 70/93 (75,3%) наблюдений ($p = 0,007$) и ИГЭ с изолированными ГТКП – 65/95 (69,4%) наблюдений ($p = 0,04$), чем при ЮАЭ – в 9/20 (45%) случаях. В целом прегравидарное течение ГЭ можно охарактеризовать как достаточно благоприятное.

Среди ФЭ преобладала височно-долевая эпилепсия – 261/448 (58,3%) наблюдений, реже диагностировались лобно-долевая – 91/448 (20,3%), затылочно-долевая – 12/448 (2,7%), теменно-долевая – 5/448 (1,1%) эпилепсия. В 79/448 (17,3%) случаях беременности установить точную локализацию

эпилептогенного очага и форму ФЭ не удалось. Идиопатическая форма фокальной эпилепсии диагностирована у 8/448 (1,8%) пациенток, структурная – у 124/448 (27,7%); в 316/448 (70,5%) случаях фактора риска возникновения эпилепсии выявить не удалось. Характер течения структурной эпилепсии и эпилепсии неуточненной причины в прегравидарном периоде не отличался.

К моменту возникновения беременности в 231/696 (33,1%) случае пациентки не принимали ПЭП, в 347/696 (49,9%) принимали один ПЭП, в 118/696 (17,0%) наблюдениях проводилась политерапия. Динамика лекарственной нагрузки на женщину с эпилепсией в разные временные периоды показала, что с конца 80-х годов XX столетия до настоящего времени значительно увеличилось число беременностей на фоне приема ПЭП – с 39,5% в 2001 г. до 75,4% в 2020 г. Вместе с тем, четко прослеживается тенденция по увеличению количества ремиссий эпилепсии – с 21,1% в 2001 г. до 58,0% в 2020 г. Возможность использования эффективных ПЭП с достижением компенсации заболевания позволяет большему количеству женщин, больных эпилепсией, реализовать свой детородный потенциал.

На фоне монотерапии как при ГЭ, так и при ФЭ ремиссия ГТКП / БТКП достигалась более чем в половине случаев (62,2% и 57,7% соответственно). Достаточно высокие показатели ремиссии наблюдались и при политерапии – 58,6% при ГЭ и 57,2% при ФЭ. В целом течение генерализованной и фокальной эпилепсии в прегравидарный период не отличалось на фоне монотерапии, политерапии и без приема ПЭП. 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.

В 2001 г. доминирующим ПЭП был фенобарбитал, а к 2016 г. не было зарегистрировано ни одной беременности на этом препарате. Вальпроевая кислота, которая активно использовалась в течение более чем тридцатилетнего периода, в последние 3-5 лет начала постепенно замещаться леветирацетамом. Помимо монотерапии вальпроевая кислота использовалась в 85/118 (72,0%)

наблюдениях политерапии. Далее по частоте использования в комбинациях были карбамазепин, фенобарбитал, ламотриджин, топирамат, окскарбазепин и леветирацетам.

Медианы суточной дозировки ПЭП, используемые в монотерапии и политерапии, были сопоставимы для ламотриджина, фенобарбитала, топирамата и окскарбазепина. Отличия медианных дозировок при моно- и политерапии вальпроевой кислоты и карбамазепина объясняются как межлекарственным взаимодействием ПЭП, так и особенностями течения эпилепсии. При сравнении суточных доз ПЭП при политерапии оказалось, что ФЭ требовала более высоких дозировок, чем ГЭ, что свидетельствует в пользу ее более резистентного к терапии течения.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Общая характеристика течения эпилепсии в период беременности

В наших наблюдениях в период беременности в большинстве случаев – 497/718 (69,2%) каких-либо выраженных изменений течения эпилепсии не произошло. Можно отметить, что учащение эпилептических приступов возникло в 128/718 (17,8%) наблюдениях, урежение и исчезновение припадков произошло у 71/718 (10,0%) больных, дебют эпилепсии в период беременности развился у 22/718 (3,1%) женщин. Случаев эпилептического статуса как судорожного, так и бессудорожного, в наших наблюдениях зарегистрировано не было.

При ГЭ стабильное течение сохранялось в период беременности статистически значимо чаще, чем при ФЭ – в 195/248 (78,7%) и 302/448 (67,4%) случаях соответственно ($p = 0,001$). Фокальная эпилепсия чаще была сопряжена с учащением приступов в период беременности, как это видно из данных табл. 9. Положительная динамика в виде урежения, а в ряде случаев и исчезновения эпилептических припадков при генерализованной и фокальной эпилепсии наблюдалось одинаково часто – в 22/248 (8,9%) и 49/448 (10,9%) наблюдений соответственно ($p = 0,412$).

Таблица 9

Течение эпилепсии в период беременности

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 696)		Генерализованная эпилепсия (n = 248)		Фокальная эпилепсия (n = 448)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	128	18,4	31	12,5	97	21,7
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	497	71,4	195	78,7	300	67,4
Урежение приступов на 50 -75% от прегравидарной частоты	35	5,0	9	3,6	26	5,8
Урежение приступов на $\geq 75\%$ от прегравидарной частоты	13	1,9	4	1,6	9	2,0
Исчезновение приступов	23	3,3	9	3,6	14	3,1
Всего	696	100,0	248	100,0	448	100,0

При наличии компенсации эпилепсии в прегравидарном периоде с отсутствием любых приступов продолжительностью не менее одного года

наблюдался очень высокий уровень удержания ремиссии в период беременности – в 272/316 (86,1%) наблюдениях (табл. 10). Генерализованная эпилепсия в период беременности оставалась полностью компенсированной статистически значимо чаще, чем фокальная – в 132/142 (93,0%) и 140/174 (80,5%) соответственно ($p = 0,001$).

Таблица 10

Течение эпилепсии в период беременности при ремиссии
всех видов приступов в прегравидарном периоде

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 316)		Генерализованная эпилепсия (n = 142)		Фокальная эпилепсия (n = 174)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	46	13,8	10	6,5	36	20,1
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	288	86,2%	145	93,5	143	79,9
Всего	316	100,0	142	100,0	174	100,0

Течение эпилепсии в период беременности в случаях, когда была достигнута ремиссия ГТКП / БТКП с сохранением других видов генерализованных или фокальных припадков, также показало достаточно высокий уровень стабильности – 85/113 (75,2%) наблюдений, в которых частота приступов либо не изменялась, либо урежалась вплоть до полного исчезновения (табл. 11). При ГЭ благоприятное течение в период беременности без учащения приступов отмечалось в 13/14 (92,9%) наблюдениях, при ФЭ – в 72/99 (72,8%) наблюдениях, но различия не достигали статистической значимости ($p = 0,05$).

Таблица 11

Течение эпилепсии во время беременности при достижении ремиссии
ГТКП / БТКП в прегравидарном периоде

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 113)		Генерализованная эпилепсия (n = 14)		Фокальная эпилепсия (n = 99)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	28	24,8	1	7,1	27	27,2
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	67	59,3	12	85,8	55	55,6
Урежение или исчезновение приступов	18	15,9	1	7,1	17	17,2
Всего	113	100,0	14	100,0	99	100,0

Наблюдения с возникновением беременности на фоне эпилепсии, сопровождающейся ГТКП / БТКП, протекали менее доброкачественно. Учащение эпилептических приступов наблюдалось у 56/267 (20,9%) женщин, у 158/267 (59,2%) приступы повторялись с прежней частотой, различий по течению заболевания в группах генерализованной и фокальной эпилепсии не было (табл. 12).

Таблица 12

Течение эпилепсии в период беременности при наличии ГТКП / БТКП
в прегравидарном периоде

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 267)		Генерализованная эпилепсия (n = 92)		Фокальная эпилепсия (n = 175)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	56	20,9	20	21,7	36	20,6
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	158	59,2	51	55,4	107	61,1
Урежение или исчезновение приступов	53	19,9	21	22,9	32	18,3
Всего	267	100,0	92	100,0	170	100,0

При том, что частота приступов не изменилась по сравнению с прегравидарным периодом только в 55,4% случаев генерализованной и 61,1% фокальной эпилепсии, в 53/267 (19,9%) наблюдениях была отмечена положительная динамика. При ГЭ период беременности протекал благоприятнее прегравидарного у 21/92 (22,9%) женщины, при ФЭ – у 32/170 (18,3%) женщин.

При анализе характера течения эпилепсии в зависимости от частоты ГТКП / БТКП в прегравидарном периоде выявлена тенденция в виде утяжеления эпилепсии в случаях некомпенсированного её течения до беременности.

При сохранении редких ГТКП / БТКП до беременности учащение приступов в гравидарный период возникло в 23/123 (18,7%) наблюдениях (табл. 13), прегравидарное течение эпилепсии с ГТКП / БТКП средней и высокой частоты припадков декомпенсировалось в 17/87 (19,5%) и 12/37 (32,4%) наблюдениях соответственно, как это следует из данных табл. 14 и 15.

Течение эпилепсии в период беременности при наличии редких
ГТКП / БТКП в прегравидарном периоде

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 140)		Генерализованная эпилепсия (n = 56)		Фокальная эпилепсия (n = 84)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	27	19,3	9	16,1	18	21,4
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	106	75,7	41	73,2	65	77,4
Урежение или исчезновение приступов	7	5,0	6	10,7	1	1,2
Всего	140	100,0	56	100,0	84	100,0

При наличии в картине заболевания ГТКП средней или высокой частоты тенденция в виде учащения приступов во время беременности преобладала при генерализованной эпилепсии, но закономерность не достигла статистической значимости.

При сохранении ГТКП / БТКП средней частоты в прегравидарном периоде ухудшение во время беременности произошло в 6/24 (25,0%) случаях на фоне ГЭ и 11/66 (16,7%) случаях при ФЭ (табл. 14).

Таблица 14

Течение эпилепсии в период беременности при наличии ГТКП / БТКП
средней частоты в прегравидарном периоде

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 90)		Генерализованная эпилепсия (n = 24)		Фокальная эпилепсия (n = 66)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	17	18,9	6	25,0	11	16,7
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	40	44,4	8	33,3	32	48,4
Урежение или исчезновение приступов	33	36,7	10	41,7	23	34,9
Всего	90	100,0	24	100,0	66	100,0

Течение эпилепсии в период беременности с частыми ГТКП / БТКП в прегравидарном периоде ухудшилось в 5/12 (41,6%) наблюдениях при ГЭ и в 7/25 (28,0%) наблюдениях при ФЭ (табл. 15).

Течение эпилепсии в период беременности при наличии частых ГТКП / БТКП
в прегравидарном периоде

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 37)		Генерализованная эпилепсия (n = 12)		Фокальная эпилепсия (n = 25)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	12	32,4	5	41,6	7	28,0
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	12	32,4	2	16,8	10	40,0
Урежение или исчезновение приступов	13	35,2	5	41,6	8	32,0
Всего	37	100,0	12	100,0	25	100,0

4.2. Течение эпилепсии в период беременности на фоне применения различных противосудорожных препаратов

У женщин с эпилепсией, не принимавших ПЭП к моменту возникновения беременности, отмечено самое благоприятное протекание беременности – ухудшение течения эпилепсии по сравнению с прегравидарным периодом отмечено лишь в 33/231 (14,3%) случаях (табл. 16). В группе политерапии декомпенсация возникала чаще, чем в группе монотерапии – в 36/118 (30,5%) и 57 / 347 (16,4%) наблюдениях соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 16

Течение эпилепсии у пациенток, не получавших ПЭП в дебюте беременности

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 231)		Генерализованная эпилепсия (n = 92)		Фокальная эпилепсия (n = 139)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	33	14,3	9	9,8	24	17,3
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	177	76,6	73	79,4	103	74,1
Урежение приступов на 50-75% от прегравидарной частоты	5	2,2	3	3,3	2	1,4
Урежение приступов на $\geq 75\%$ от прегравидарной частоты	3	1,3	-	-	3	2,2
Исчезновение приступов	13	5,6	6	6,5	7	5,0
Всего	231	100,0	92	100,0	139	100,0

В группе пациенток, не получавших ПЭП в гравидарный период, в подавляющем большинстве наблюдений как при генерализованной, так и при фокальной эпилепсии беременность не повлияла на частоту приступов – 73/92

(79,4%) и 103/139 (74,1%) случая соответственно. Учащение приступов при ГЭ возникало несколько реже – в 9/92 (9,8%) наблюдениях, чем при ФЭ – в 24/139 (17,3%), но это было статистически не значимо ($p = 0,16$). Улучшение течения эпилепсии с урежением и даже исчезновением приступов наблюдалось в 9/92 (9,8%) наблюдениях при ГЭ и в 12/139 (8,6%) при ФЭ.

У пациенток, принимающих один ПЭП, ухудшение течения эпилепсии по сравнению с прегравидарным периодом возникло в 57/347 (16,4%) наблюдениях (табл. 17). Разницы в частоте декомпенсаций при различных формах эпилепсии не было, при ГЭ течение заболевания ухудшилось в 18/127 (14,1%) случаях, при ФЭ – в 39/220 (17,7%) наблюдениях ($p = 0,48$). Положительная динамика приступов во время беременности наблюдалась при ФЭ в 29/220 (13,1%) наблюдениях, при ГЭ – у 10/128 (8,0%) женщин.

Таблица 17

Течение эпилепсии у пациенток, получавших в начале беременности ПЭП
в режиме монотерапии

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 347)		Генерализованная эпилепсия (n = 127)		Фокальная эпилепсия (n = 220)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	57	16,4	18	14,1	39	17,7
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	251	72,4	99	77,9	152	69,2
Урежение приступов на 50-75% от прегравидарной частоты	23	6,6	4	3,2	19	8,6
Урежение приступов на $\geq 75\%$ от прегравидарной частоты	7	2,0	3	2,4	4	1,8
Исчезновение приступов	9	2,6	3	2,4	6	2,7
Всего	347	100,0	127	100,0	220	100,0

В случаях приема женщиной ПЭП в режиме политерапии учащение приступов было в максимальном числе наблюдений – 36/118 (30,5%) (табл. 18). ФЭ декомпенсировалась в 2,5 раза чаще, чем генерализованная – в 32/89 (36,0%) и 4/29 (13,8%) случаях соответственно ($p = 0,03$). Несмотря на высокий показатель частоты ухудшения, положительная динамика при фокальной эпилепсии была сопоставима с генерализованной – 10/89 (11,2%) и 3/29 (10,3%) наблюдения соответственно.

Течение эпилепсии у пациенток, получавших в начале беременности ПЭП
в режиме политерапии

Тип течения эпилепсии	Все формы эпилепсии (n = 118)		Генерализованная эпилепсия (n = 29)		Фокальная эпилепсия (n = 89)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Учащение приступов	36	30,5	4	13,8	32	36,0
Стабильное течение (частота приступов не изменилась)	69	58,6	22	75,9	47	52,8
Урежение приступов на 50-75% от прегравидарной частоты	7	5,9	2	6,9	5	5,6
Урежение приступов на $\geq 75\%$ от прегравидарной частоты	3	2,5	1	3,4	2	2,2
Исчезновение приступов	3	2,5	-	-	3	3,4
Всего	118	100,0	29	100,0	89	100,0

Оценка типа течения эпилепсии в период беременности в связи с проводимой противоэпилептической терапией показывает, что наблюдения без лечения и на фоне монотерапии проходят благоприятнее, чем с лечением в режиме политерапии. Это объясняется тем, что политерапия требуется больным с более резистентным к лечению течением заболевания, а такой характер эпилепсии в прегравидарный период является предиктором возможной декомпенсации.

Анализ наблюдений беременностей, протекающих на фоне монотерапии, показал, что наиболее стабильное течение эпилепсии было при приеме пациентками препаратов вальпроевой кислоты ($p = 0,04$). Учащение приступов возникло лишь в 19/168 (11,3%) случаях, остальные беременности проходили на фоне стабильного течения эпилепсии или урежения приступов (табл. 19).

Таблица 19

Течение эпилепсии на фоне монотерапии различными ПЭП

Течение эпилепсии / ПЭП	Учащение приступов		Стабильное течение		Урежение приступов	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вальпроевая кислота (n = 168)	19	11,3	124	73,8	25	14,9
Карбамазепин (n = 82)	15	18,3	59	71,9	8	9,8
Фенобарбитал (n = 33)	6	18,2	21	63,6	6	18,2
Ламотриджин (n = 30)	10	33,3	20	66,7	-	-
Топирамат (n = 21)	6	28,6	15	71,4	-	-
Леветирацетам (n = 10)	1	10,0	9	90,0	-	-

Подобная тенденция в виде стойкого удержания прегравидарной частоты эпилептических припадков в 9/10 (90,0%) наблюдениях была и при приеме современного препарата леветирацетам. Эти данные обнадеживают в плане рассмотрения леветирацетама в качестве альтернативы вальпроевой кислоте при использовании во время беременности, однако малое количество наблюдений не позволяет однозначно трактовать полученные результаты. Традиционные ПЭП – фенобарбитал и карбамазепин показали более высокую частоту декомпенсации эпилепсии на фоне их приема – 15/82 (18,3%) и 6/33 (18,2%) соответственно. Еще более высокий показатель учащения приступов отмечен на фоне приема топирамата – в 6/21 (28,6%) наблюдениях. Максимальное же количество декомпенсаций возникло на фоне приема ламотриджина – в 10/30 (33,3%) наблюдениях. Анализ этих случаев показал, что доза ламотриджина не корректировалась в период беременности, поэтому относительная неэффективность ПЭП объясняется, вероятнее всего, значительным снижением концентрации ламотриджина в течение беременности до субтерапевтических доз.

4.3. Моделирование течения эпилепсии в период беременности

После выявления ряда факторов, которые могут влиять на течение эпилепсии в период беременности, был проведен многофакторный анализ с помощью метода «Дерева классификаций». В анализ были включены случаи беременностей, возникших на фоне уже диагностированной эпилепсии, за исключением 32 наблюдений беременностей на фоне приема фенобарбитала в монотерапии, всего 664 наблюдения. С помощью проведенного анализа установлены наиболее важные независимые переменные, доминирующие в комплексе взаимодействующих факторов, которые представлены в табл. 20.

Результаты построения «дерева классификаций» алгоритма течения эпилепсии в период беременности представлены на рис. 10. Базовым критерием прогноза стал возраст женщины на момент возникновения беременности. При возникновении беременности у женщины в возрасте старше 30 лет («узел 2») риск ухудшения течения заболевания возникал практически в 2 раза чаще, чем у женщины более молодого возраста («узел 1») – у 87/547 (29,9%) и 35/117 (15,9%) пациенток соответственно.

Важность независимых переменных при моделировании течения эпилепсии
в период беременности

Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность, %
Длительность ремиссии	0,099	100
Частота ГТКП / БТКП до беременности	0,086	87,2
Схема ПЭП	0,050	50,7
Возраст на момент беременности	0,025	22,5
Возраст дебюта эпилепсии	0,018	18,3
Вид приступов	0,017	17,2
Длительность активной эпилепсии	0,016	15,7
Номер родов	0,005	11,5
Форма эпилепсии (генерализованная – фокальная)	0,004	11,4
Возраст дебюта эпилепсии	0,010	11,8
Семейный анамнез	0,001	1,0

Рассматривая ветвь «узла 1» (женщины, забеременевшие в возрасте до 30 лет) выяснилось, что значимым критерием прогноза явилась длительность ремиссии эпилепсии. В случаях, где длительность бесприступного периода составляла более 1 года («узел 4»), ухудшение возникало в 28/264 (10,6%) случаях. В группе женщин, не достигших ремиссии к моменту беременности более 1 года («узел 3»), ухудшение возникало в 2 раза чаще – у 59/283 (20,8%) женщин. Разделение «узла 3» на две ветви («узел 7» и «узел 8») произошло по критерию частоты ГТКП / БТКП до беременности «более» или «менее» 2,5 приступов в месяц, причем в «узле 7» и «узле 8» учащение приступов возникло в одинаковом количестве наблюдений – 20/89 (22,5%) и 39/194 (20,1%) соответственно.

Далее в «узле 8» было прослежено четкое разделение на две подгруппы по принципу схемы используемой противоэпилептической терапии. Схемы лечения эпилепсии были скомпонованы следующим образом: без приема ПЭП, монотерапия вальпроевой кислотой, монотерапия карбамазепином, монотерапия современными препаратами (ламотриджин, топирамат, леветирацетам, окскарбазепин), политерапия.

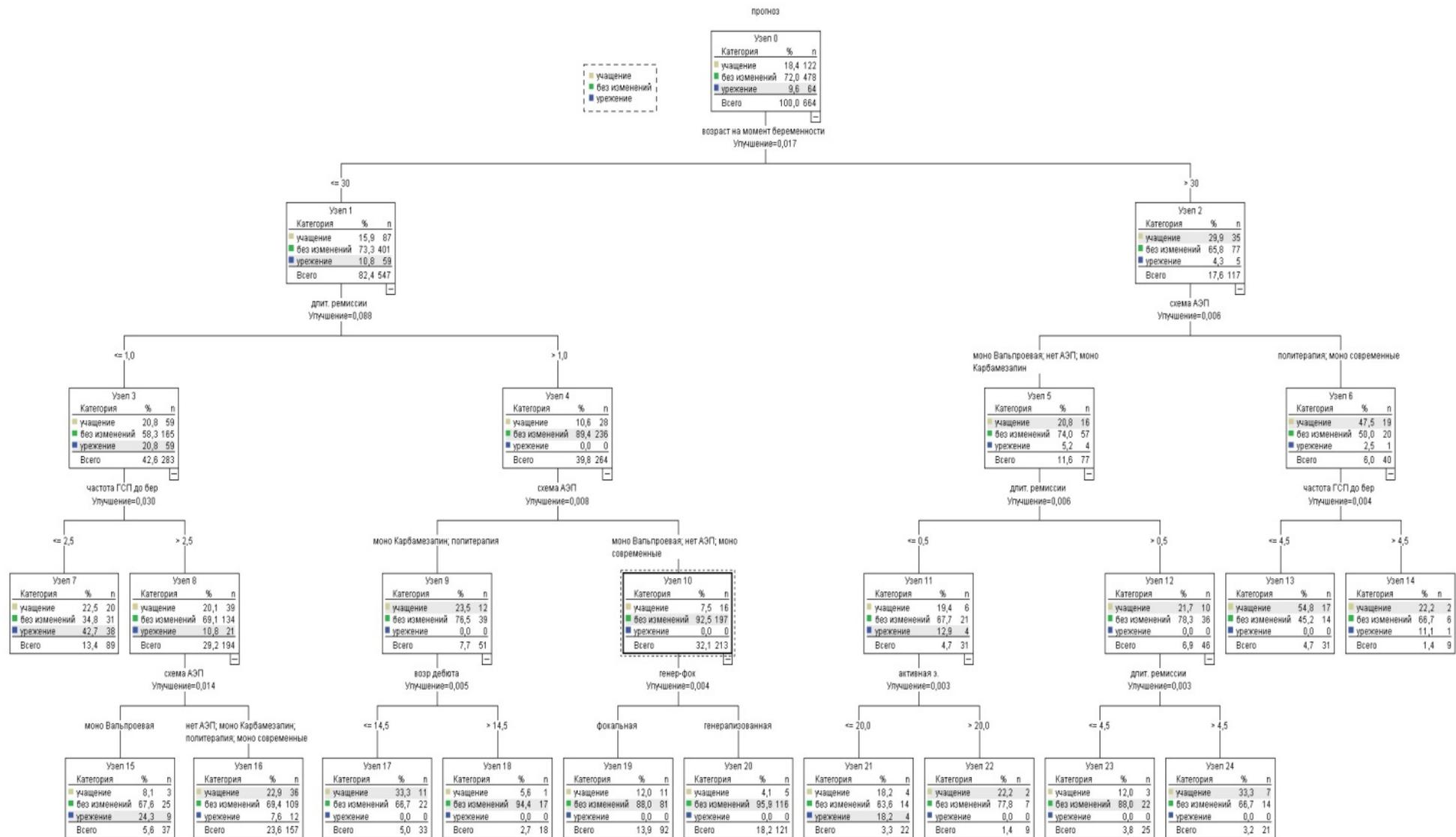


Рисунок 10. Результаты многомерного анализа факторов, влияющих на течение эпилепсии в период беременности

В отдельную подгруппу «узел 15» выделены наблюдения женщин, лечившихся вальпроевой кислотой, а в «узел 16» попали все остальные схемы терапии, включая безлекарственный фон. У пациенток, получавших вальпроевую кислоту, ухудшение в период беременности возникло только в 3/37 (8,1%) наблюдениях, что было в 2,8 раза реже, чем на остальных схемах лечения и без терапии – 36/157 (22,9%).

В «узле 4» объединились наблюдения беременностей, возникших на фоне ремиссии в течение одного года и более. Эта подгруппа разделилась на две ветви в зависимости от схемы противоэпилептического лечения. В подгруппе «узел 9» объединились случаи на монотерапии карбамазепином и политерапии, в подгруппе «узел 10» – наблюдения без ПЭП, на монотерапии вальпроевой кислотой и монотерапии современными ПЭП.

В наблюдениях беременностей на монотерапии карбамазепином и политерапии ухудшение возникло у 12/51 (23,5%) женщин, что было в 3,1 раза чаще, чем на альтернативной терапии. В свою очередь, у женщин в подгруппе «узел 9» значимым прогностическим признаком стала переменная «возраст дебюта эпилепсии». В случаях дебюта заболевания в возрасте старше 14,5 лет учащение приступов возникло лишь у 1/18 (5,6%) женщины, при этом более ранний дебют эпилепсии был связан с ухудшением течения заболевания в 11/33 (33,3%) случаях.

В подгруппе «узел 10» объединились самые доброкачественные варианты течения как самой эпилепсии, так и беременности, и в этой подгруппе также четко было прослежено более доброкачественное течение ГЭ по сравнению с фокальной. При ФЭ («узел 19») ухудшение в период беременности зарегистрировано в 11/92 (12,0%) наблюдениях, в то время как течение ГЭ ухудшилось лишь у 5/121 (4,1%) больных. Таким образом, наиболее благоприятным вариантом течения эпилепсии были случаи беременности у женщин в возрасте до 30 лет с ГЭ в стадии ремиссии не менее 1 года к моменту возникновения беременности.

Ветвление «узла 2» (беременности у женщин старше 30 лет) произошло в зависимости от схемы противоэпилептической терапии. Более доброкачественно протекали случаи на фоне приема вальпроевой кислоты и карбамазепина в монотерапии и без лечения, чем случаи политерапии и монотерапии современными ПЭП – в подгруппе «узел 5» ухудшение возникло у 16/77 (20,8%), в то время как в подгруппе «узел 6» – у 19/40 (47,5%) женщин.

Ветвление немногочисленной подгруппы с самым неблагоприятным течением эпилепсии в период беременности («узел 6») произошло на основании переменной «частота ГТКП до беременности», причем были получены парадоксальные, на первый взгляд, данные. В случаях, где прегравидарная частота ГТКП / БТКП была более 4,5 в год («узел 14»), ухудшение возникло в 2,5 раза реже, чем при более низкой исходной частоте приступов («узел 13»). В целом наблюдения, включенные в обе подгруппы, характеризуются наличием ГТКП / БТКП к моменту возникновения беременности, а выявленная закономерность прогнозирует учащение приступов при меньшем исходном их количестве и при сохранении средней и высокой частоты приступов. Таким образом, наличие ГТКП / БТКП до возникновения беременности может служить предиктором ухудшения течения эпилепсии.

Подгруппа «узел 5», являющаяся как бы более доброкачественной ветвью «узла 2», разделилась на подгруппы «узел 11» и «узел 12» на основании независимой переменной «длительность ремиссии». Несмотря на то, что в «узел 11» сгруппировались случаи эпилепсии с недолгосрочной ремиссией и сохраняющимися приступами, а в «узел 12» – случаи ремиссии эпилепсии от 1 года и более, вероятность ухудшения течения заболевания была сопоставимой: 6/31 (19,4%) и 10/46 (21,7%) соответственно. Оказалось, что в подгруппе текущей эпилепсии («узел 11») длительность заболевания не влияла на частоту развития ухудшения в период беременности. Так в подгруппе с анамнезом эпилепсии до 20 лет («узел 21») учащение приступов возникло у 4/22 (18,2%) женщин, а в подгруппе с более длительно текущей эпилепсией («узел 22») – у 2/9 (22,2%), что было сопоставимо.

Подгруппа случаев ремиссии эпилепсии («узел 12») разделилась на ветви по критерию «длительность ремиссии», причем отмечено, что при более длительной ремиссии ухудшение возникало чаще. Так, при продолжительности бесприступного периода до 4,5 лет срыв ремиссии возник у 3/22 (12,0%) пациенток, а при более длительной ремиссии – у 7/21 (33,3%) женщин. Эта закономерность позволяет говорить о том, что длительность ремиссии эпилепсии не является прогностически благоприятным критерием течения эпилепсии в период беременности.

Таким образом, прогнозируя течение эпилепсии в период беременности, можно основываться на возрасте беременной, критической точкой которого является 30 лет. В группе беременных моложе 30 лет протективными факторами благоприятного протекания беременности являются достижение ремиссии в прегравидарный период от 1 года, генерализованная форма эпилепсии и противоэпилептическая терапия с использованием вальпроевой кислоты в режиме монотерапии. В возрастной группе беременных старше 30 лет риск ухудшения будет выше практически в два раза, а характеристики течения эпилепсии (длительность самой эпилепсии, длительность ремиссии, частота ГТКП / БТКП) не являются значимыми факторами прогноза течения заболевания в период беременности. Протективным фактором благоприятного течения может служить схема противоэпилептической терапии – монотерапия вальпроевой кислотой или карбамазепином, а также безлекарственный фон возникновения беременности.

4.4. Дебют эпилепсии в период беременности

В 22/718 (3,1%) случаях дебют эпилепсии был связан с беременностью и родами. Возраст матерей на момент анализируемой беременности составил от 18 до 41 года, медианный возраст – 25,9 лет (19,4; 32,4). До настоящей беременности у шестерых женщин были предыдущие беременности, закончившиеся благополучными родами, причем к моменту дебюта эпилепсии у одной женщины было уже двое детей, у другой пациентки было уже четверо детей. В 1/22 (4,6%) случае была диагностирована генерализованная форма заболевания, в остальных

21 наблюдении эпилепсия была фокальная. У трёх пациенток имелся отягощенный семейный анамнез по эпилепсии: в одном случае эпилепсией страдала родная сестра пациентки, в двух наблюдениях имелась отягощенность по второй линии родства у женщин – тёти пациенток страдали эпилептическими припадками, причем у одной приступы были в период беременности, а у другой возникли в климактерическом периоде. На рис. 11 представлено распределение пациенток по срокам беременности, в которые впервые возникли эпилептические припадки.

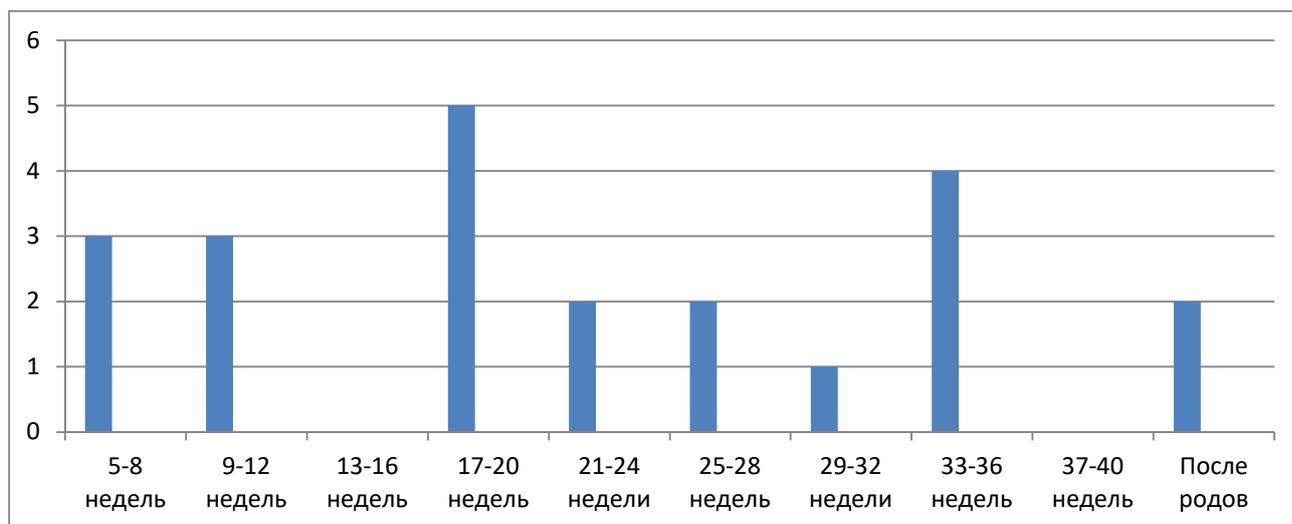


Рисунок 11. Распределение пациенток по срокам беременности, в которые впервые возникли эпилептические припадки

В 6/22 (27,3%) случаях эпилептические приступы дебютировали в первом триместре беременности на сроке от 6 до 12 недель, в 10/22 (45,4%) приступы возникли во втором триместре, у 4/22 (18,2%) женщин дебют приступов пришелся на конец беременности, в 2/22 (9,1%) наблюдениях эпилепсия дебютировала в раннем послеродовом периоде.

У 20/22 (90,9%) пациенток эпилепсия началась с ГТКП / БТКП, в одном случае возникли фокальные приступы с нарушением осознанности и автоматизмами, в одном случае развились фокальные моторные приступы без нарушения осознанности (фокальные соматомоторные). Только в одном наблюдении эпилепсия дебютировала с БТКП, развившихся в виде серии из четырех приступов, в остальных случаях возникали единичные приступы.

Последующее течение заболевания у всех женщин характеризовалось повторением эпилептических припадков с различной частотой как на фоне продолжающейся беременности, так и после родов. Только в одном наблюдении течение эпилепсии можно было отнести к так называемой «олигоэпилепсии» – первый приступ возник во время первой беременности, следующий повторился (без проводимой терапии) через 10 лет во время второй беременности, затем приступы повторялись с интервалом в несколько лет.

Среди случаев ФЭ структурная была выявлена в 5/21 (23,8%) наблюдениях. Структурное повреждение мозга было диагностировано до беременности в трех случаях: у двух женщин – артерио-венозные мальформации, в том числе с разрывом и субарахноидальным кровоизлиянием в анамнезе у одной из них. В одном наблюдении у пациентки в анамнезе была перенесенная тяжелая черепно-мозговая травма, а приступы возникли через 8 лет после острого периода травмы, во время беременности. Экстренное нейровизуализационное обследование при дебюте приступов проведено у 19 беременных женщин из 22. В одном случае выявлена гетеротопия серого вещества, в другом – эхинококкоз головного мозга. У остальных 17/19 (89,5%) пациенток структурного повреждения головного мозга обнаружено не было.

Во всех случаях возникновения судорожных тонико-клонических припадков пациентки были госпитализированы в стационары. Практика показала, что оптимальным в этом случае является пребывание беременной женщины в многопрофильном стационаре, так как требуется помощь специалистов разного профиля. В первую очередь пациентки осматривались акушером-гинекологом, задачей которого была диагностика патологии беременности, включая гестозы, возможную эклампсию, гипоксию плода и определение тактики дальнейшего ведения и лечения. Задачей невролога была дифференциальная диагностика пароксизмального состояния, определение показаний к проведению нейровизуализации и других дополнительных методов обследования, назначение лечения неврологической патологии. При необходимости приглашались специалисты другого профиля – нейрохирурги, генетики, нейрорадиологи и др.

Только в одном наблюдении судорожный синдром, возникший на сроке 30 недель беременности, был расценен как эклампсия. Отсутствие медицинской документации этого случая, которую можно было бы ретроспективно оценить на предмет гипердиагностики, не позволяет однозначно ответить на вопрос: был ли это дебют эпилепсии, или действительно развившаяся эклампсия «проложила дорогу» к повторяющимся впоследствии эпилептическим припадкам и развитию эпилепсии. В проспективных наблюдениях беременности, в которых активно участвовал невролог-эпилептолог, эклампсии не было диагностировано ни в одном случае беременности. Лечебная тактика ведения беременных с впервые возникшими эпилептическими припадками предусматривала назначение ПЭП в случаях, когда эпилептические приступы повторялись, а также после первого приступа, возникшего на фоне выявленного структурного повреждения мозга. Препаратом выбора в наших наблюдениях была вальпроевая кислота, как доступный ПЭП широкого спектра действия с быстрой схемой титрования дозы до терапевтической. Всем пациенткам препарат назначался в сроки после 13-14 недель беременности, что сводило риск ВПР плода к минимуму; дозировки были подобраны индивидуально под контролем терапевтического лекарственного мониторинга; суточная доза была распределена на 2-3 приема.

Только в 2/22 (9,1%) наблюдениях было принято решение о досрочном родоразрешении: на 30-й неделе беременности в связи с диагностированной эклампсией и на 18 неделе в связи с нарастанием симптоматики эхинококкоза головного мозга и легких, требующей специфического лечения. Родоразрешение через естественные родовые пути произошло у 7/22 (31,8%) женщин, в остальных наблюдениях осуществлено оперативное родоразрешение.

В качестве иллюстрации приводится следующее клиническое наблюдение.

Наблюдение 1. Пациентка У., 28 лет, находящаяся на 25 неделе беременности, поступила в экстренном порядке в ГБУЗ СОКБ им.В.Д. Середавина в связи с развившейся в течение суток серией (из 3 приступов) генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков 21.11.2008 г. В приемном покое повторился еще один тонико-клонический судорожный приступ, начавшийся с адверсии головы и глаз влево.

Из анамнеза выяснено, что в сроке 20 недель беременности впервые в жизни на фоне полного здоровья в течение одних суток развилась серия из 4 БТКП с фокальным началом. Была осмотрена неврологом, нейровизуализационное обследование не проводилось, противоэпилептическая терапия назначена не была. Семейный анамнез пациентки по эпилепсии не отягощен, рождена от нормально протекавшей беременности и самопроизвольных родов. Эпилептических приступов в анамнезе никогда не было. Настоящая беременность у пациентки повторная, первая протекала без осложнений, закончилась самопроизвольными родами через естественные родовые пути, имеется здоровый сын 6 лет.

В неврологическом статусе при поступлении и в период пребывания в стационаре общемозговая, менингеальная и очаговая симптоматика отсутствовала. Пациентка была срочно осмотрена акушером-гинекологом на предмет исключения эклампсии, наличие патологии беременности не подтверждено, витальные показатели плода без значимых отклонений.

В экстренном порядке была проведена МРТ головного мозга (показанием к проведению исследования явилось подозрение на объемное образование головного мозга в связи с дебютом БТКП в виде серийного течения). По результатам выявлено выраженное расширение боковых желудочков (до 27 мм в центральной части), деформация заднего рога левого бокового желудочка с наличием множественных бугорков, вдающихся в просвет желудочка, по уровню сигнала изоинтенсивных серому веществу, без повышения уровня сигнала на введение магневиста. МР-картина была расценена как опухоль заднего рога левого бокового желудочка.

На ЭЭГ зарегистрирована интериктальная эпилептиформная активность в виде редуцированных комплексов «острая-медленная волна» в левых лобных отведениях.

Пациентка была осмотрена окулистом, нейрохирургом, неврологом-эпилептологом, наличие опухоли поставлено под сомнение. На следующий день проведено повторное МР-исследование, картина очаговых изменений в левой перивентрикулярной области консилиумом расценена как субэпендимальная гетеротопия серого вещества. С момента поступления в стационар пациентке была назначена ВК (депакин-хроно) по 500 мг X 2 раза в сутки, состояние стабилизировалось, было принято решение о целесообразности пролонгирования беременности. Эпилептические приступы в стационаре не повторялись, дозировка депакина была увеличена до 1250 мг/сутки. Проведен терапевтический лекарственный мониторинг ВК в плазме: концентрация ВК через 12 часов после приема последней дозы составила 60,5 мкг/мл (референтный коридор 50-100 мкг/мл).

Клинический диагноз при выписке из стационара: Симптоматическая (структурная) фокальная эпилепсия на фоне ВПР головного мозга (субэпендимальной гетеротопии серого вещества), дебют в виде серии вторично-генерализованных (билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом).

В период беременности на фоне регулярного приема ПЭП у пациентки повторился один редуцированный БТКП в 33 недели. Беременность закончилась родами путем планового кесарева сечения без осложнений, родилась доношенная девочка (масса тела 3070 гр, рост 53 см, по Апгар на 1 минуте оценена в 7 баллов, на 5 минуте – 8 баллов).

В течение первого послеродового года у пациентки на фоне регулярного приема ПЭП повторилось 3 БТКП в ночное время (через 4, 5 и 9 месяцев после родов). Схема лечения была изменена: пациентка переведена на политерапию – ВК по 750 мг X 2 раза в день и ламотриджин 50 мг X 2 раза в день, эпилептические приступы у пациентки не повторялись.

Осмотр матери и ребенка в 2018 г. На фоне политерапии эпилептические приступы у пациентки не повторялись. Ребенку 10 лет, учится в общеобразовательной школе, успевает на «удовлетворительно» и «хорошо», посещает танцевальную студию. Проведено тестирование IQ методом Векслера. Результаты тестирования дочери: общий IQ – 85 баллов («плохая» норма), невербальный IQ – 90 баллов (средний уровень), вербальный IQ – 82 балла («плохая» норма). Результаты тестирования матери: общий IQ – 79 баллов (пограничная норма), невербальный IQ – 80 баллов («плохая» норма), вербальный IQ – 78 балла («плохая» норма).

Клинический случай демонстрирует поздний дебют эпилептических припадков в виде серийного течения на фоне ВПР головного мозга пациентки, возникший в 20 недель повторной беременности. Несмотря на сложности диагностики структурной патологии головного мозга беременность удалось сохранить и закончить благополучным родоразрешением.

Резюме

В период беременности в подавляющем большинстве случаев – 497/718 (69,2%) изменения течения эпилепсии не произошло; учащение эпилептических припадков 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. При компенсации эпилепсии в прегравидарном периоде с отсутствием любых

приступов длительностью не менее 1 года наблюдался очень высокий уровень удержания ремиссии в период беременности – в 272/316 (86,1%) наблюдениях.

Генерализованная эпилепсия в период беременности оставалась полностью компенсированной статистически значимо чаще, чем фокальная – в 132/142 (93,0%) и 140/174 (80,5%) случаях соответственно ($p = 0,001$). Течение эпилепсии в период беременности в тех случаях, в которых была достигнута ремиссия ГТКП / БТКП с сохранением других видов генерализованных или фокальных приступов, также было достаточно стабильным – 85/113 (75,2%) наблюдений. В этих случаях благоприятное течение в период беременности без учащения приступов при ГЭ и ФЭ отмечалось в 13/14 (92,9%) и в 72/99 (72,8%) наблюдениях соответственно без статистически значимых различий ($p = 0,05$). Наблюдения с возникновением беременности на фоне эпилепсии, сопровождавшейся ГТКП / БТКП, протекали менее доброкачественно. Учащение эпилептических припадков наблюдалось у 56/267 (20,9%) женщин, у 158/267 (59,2%) приступы повторялись с прежней частотой, причем не было статистически значимой разницы в группах с генерализованной и фокальной эпилепсией.

Анализ взаимосвязи терапии эпилепсии и течения беременности показал, что у женщин, не принимавших ПЭП к моменту возникновения беременности, отмечено самое благоприятное течение беременности: ухудшение 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 ($p < 0,001$).

В группе пациенток, не получавших ПЭП в гравидарный период, в подавляющем большинстве наблюдений как при генерализованной, так и при фокальной эпилепсии беременность не повлияла на частоту приступов – 73/92 (79,4%) и 103/139 (74,1%) случая соответственно, частота декомпенсаций заболевания также была сопоставимой – 9/92 (9,8%) случаев при ГЭ и 24/139 (17,3%) при ФЭ ($p = 0,16$). В случаях приема женщиной ПЭП в режиме политерапии фокальная эпилепсия декомпенсировалась в 2,5 раза чаще, чем

генерализованная – 32/89 (36,0%) и 4/29 (13,8%) соответственно ($p = 0,03$). Анализ случаев беременности, текущей 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 ($p = 0,04$). Стойкое удержание прегравидарной частоты эпилептических приступов возникало также при приеме леветирацетама – в 9/10 (90%) наблюдениях. На фоне приема других ПЭП декомпенсация возникала чаще: при приеме фенобарбитала – 6/33 (18,2%) наблюдений, карбамазепина – 15/82 (18,3%), топирамата – 6/21 (28,6%), ламотриджина – 10/30 (33,3%).

С помощью многофакторного анализа с использованием метода «Деревья классификаций» был построен алгоритм течения эпилепсии в период беременности. Базовым критерием прогноза стал возраст женщины на момент возникновения беременности. При возникновении беременности в возрасте старше 30 лет риск ухудшения течения заболевания возникал практически в два раза чаще, 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 являются достижение ремиссии в прегравидарный период длительностью от одного года, генерализованная форма эпилепсии и противоэпилептическая терапия с использованием вальпроевой кислоты в режиме монотерапии.

В возрастной группе беременных старше 30 лет показатели течения эпилепсии до беременности (длительность самой эпилепсии, длительность ремиссии, частота ГТКП / БТКП) не являются 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%) случаях дебют эпилепсии был связан с беременностью и родами. В 6/22 (27,3%) наблюдениях 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, в остальных 21 случае эпилепсия была фокальная.

Среди ФЭ структурная форма была выявлена в 5/21 (23,8%) наблюдениях: артерио-венозная мальформация (2 пациентки), посттравматические изменения головного мозга, фокальная корковая дисплазия, эхинококк головного мозга. Только в 2/22 (9,1%) случаях было принято решение о досрочном родоразрешении – на 30-й неделе в связи с диагностированной эклампсией и на 18-й неделе в связи с нарастанием симптоматики эхинококкоза головного мозга и легких, требующих специфического лечения. Остальные наблюдения закончились родоразрешением в срок.

ГЛАВА 5

РОДЫ, ТЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ЖЕНЩИН В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ. ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

5.1. Особенности течения родов и послеродового периода у больных эпилепсией

Беременность закончилась родами в 711/718 (99,0%) наблюдениях, в 7/718 (1,0%) случаях беременность была прервана по медицинским показаниям до 22 недель беременности. Показанием к прерыванию беременности в 5/7 наблюдениях были ВПР плода, в одном случае – патология в виде многоводия на фоне многоплодной беременности, в одном случае – множественное эхинококковое поражение. Роды живым плодом произошли в 704/711 (99,0%) случаях, в 7/711 (1,0%) наблюдениях отмечено мертворождение на фоне внутриутробной гибели плода.

Самопроизвольные роды через естественные родовые пути наблюдались только у 281/711 (39,5%) женщин, в 430/711 (60,5%) случаях беременным проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. Причины, по которым было отдано предпочтение оперативному родоразрешению, представлены в табл. 21.

Таблица 21

Тип родоразрешения и показания к кесареву сечению

Тип родоразрешения, показания к кесареву сечению (КС)	Первые роды		Повторные роды		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Через естественные родовые пути	197	40,6	84	37,2	281	39,5
КС, течение эпилепсии	106	21,9	16	7,1	122	17,2
КС, акушерские показания	102	21,0	115	50,8	217	30,5
КС, патология нервной системы	16	3,3	6	2,7	22	3,1
КС, другая экстрагенитальная патология	13	2,7	2	0,9	15	2,1
КС, ятрогенные причины	27	4,9	1	0,4	28	3,9
КС по просьбе женщины	24	4,9	2	0,9	26	3,7
Всего	485	100,0	226	100,0	711	100,0

Так как при повторных родах наличие рубца на матке вследствие предыдущей операции само по себе являлось акушерским показанием к

повторной операции, отдельно была оценена структура первых родов. Некомпенсированное течение эпилепсии было показанием к проведению кесарева сечения в 106/485 (21,9%) случаях первых родов. Наличие акушерских показаний к операции отмечено практически в таком же количестве случаев – 102/485 (21,0%) наблюдения при первых родах. Значительное увеличение акушерской патологии и снижение удельного веса показаний из-за эпилепсии при повторных беременностях объясняется, в основном, появлением рубца на матке и возрастанием патологии беременности с увеличением возраста женщины. При повторном родоразрешении вопросы течения эпилепсии, как правило, рассматривались уже в качестве дополнительных факторов риска.

Также были выделены ятрогенные причины, к которым были отнесены случаи, когда сам факт наличия эпилепсии, а не особенности ее течения, служил показанием к кесареву сечению. Данное показание было определено в 27/485 (5,6%) случаях первых родов и в 28/711 (3,9%) в целом по группе. Эти показания определялись обычно акушером-гинекологом без согласования с неврологом-эпилептологом. Одним из причинных факторов проведения оперативных родов явилось желание самой женщины. В 24/485 (4,9%) случаях первых родов больная эпилепсией женщина была психологически не готова к процессу естественного родоразрешения, хотя течение заболевания вполне это позволяло. Причина данного явления кроется в категорическом запрете самостоятельных родов со стороны акушера-гинеколога, высказанном на начальных этапах беременности и приведшем к отсутствию формирования соответствующей доминанты у беременной женщины. По нашему мнению, как минимум в 51/485 (10,5%) наблюдениях при правильном информировании и мотивировании больной эпилепсией беременной женщины роды у нее также могли бы благоприятно пройти через естественные родовые пути.

Наличие симптоматической эпилепсии на фоне структурной патологии головного мозга явилось показанием к кесареву сечению в 16/485 (3,3%) наблюдениях первых родов и в 28/711 (3,1%) в целом по группе. Такой патологией явилось наличие оперированных опухолей головного мозга, черепных

травм, сосудистых и инфекционных заболеваний. Экстрагенитальная патология других органов и систем явилась причиной оперативного родоразрешения в 13/485 (2,7%) наблюдениях первых родов и у 15/711 (2,1%) женщин в целом по группе.

Частота оперативного родоразрешения и при первых, и при последующих родах в исследуемой нами популяции превышала подобные показатели других российских исследователей (Златорунская М.А., 2010; Дмитренко Д.В., 2014; Михайлова Н.Ф., 2021). В нашем исследовании зарегистрирован один случай материнской смерти (0,1%) в периоде родов по акушерской причине: при проведении кесарева сечения возникла эмболия околоплодными водами – попадание амниотической жидкости в кровоток матери с развитием анафилактической реакции в виде острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

Для поиска модифицируемых факторов, коррекция которых могла бы способствовать увеличению количества самостоятельных родов, был оценен ряд параметров, представленный в табл. 22. При достижении ремиссии всех эпилептических припадков к моменту возникновения беременности родоразрешение через естественные родовые пути происходило статистически значимо чаще, чем при сохраняющихся приступах – 150/334 (44,9%) и 131/377 (34,8%) наблюдений ($p = 0,007$). Такая же закономерность прослеживалась и в отношении способа родоразрешения в зависимости от типа приступов, возникающих в период беременности. Роды через естественные родовые пути при сохранении ремиссии всех эпилептических припадков в течение беременности возникали значительно чаще, чем при наличии каких либо приступов – в 182/372 (48,9%) и 99/338 (29,3%) соответственно ($p < 0,001$). Несмотря на то, что повторяющиеся в гестационном периоде ГТКП / БТКП несут большую угрозу женщине и плоду, частота кесарева сечения в этих случаях не превышала таковую у женщин с повторными бессудорожными приступами. Вероятно, при оценке рисков родового периода бывает достаточно трудно

прогнозировать возможную степень декомпенсации эпилепсии независимо от вида сохраняющихся припадков.

Таблица 22

Факторы, влияющие на выбор естественного способа родоразрешения

	Родоразрешение через естественные родовые пути		Оценка значимости различий, р-значение
	Абс. / Все случаи родов в группе	%	
Сроки первой консультации невролога-эпилептолога в связи с беременностью			
До беременности	60/146	41,1	p = 0,20
Во время беременности, в том числе:	143/412	34,7	
Первый триместр	54/164	32,9	
Второй триместр	53/149	35,6	
Третий триместр	36/99	36,4	
Не осматривались	78/153	51,0	
Тип течения эпилепсии до беременности			
Ремиссия любых приступов	150/334	44,9	p = 0,007
Отсутствие ремиссии приступов, в том числе:	131/377	34,8	
Ремиссия ГТКП / БТКП при наличии других приступов	35/112	31,3	
Редкие ГТКП / БТКП	61/137	44,5	
Средней частоты и частые ГТКП / БТКП	35/128	27,3	
Тип течения эпилепсии в период беременности			
Течение эпилепсии не изменилось	208/292	42,3	p < 0,001
Учащение приступов	41/127	32,3	
Урежение и исчезновение приступов	24/71	33,8	
Вид приступов, возникающих в период беременности			
Отсутствие приступов	182/372	48,9	p < 0,001
Наличие приступов, в том числе:	99/338	29,3	
Наличие ГТКП / БТКП	65/196	33,1	
Наличие бессудорожных приступов	34/142	23,9	
Форма эпилепсии			
Генерализованная	128/247	51,8	p < 0,001
Фокальная	153/457	33,5	

Частота естественных родов зависела также от типа течения эпилепсии в период беременности ($p < 0,001$). Так при стабильном течении заболевания без изменения прегравидарной частоты приступов самостоятельные роды возникали в наибольшем количестве наблюдений – 208/292 (42,3%) случаев. Объяснимо, что ухудшение течения эпилепсии было связано с увеличением числа оперативного родоразрешения. Однако при стабилизации течения эпилепсии с урежением и даже исчезновением приступов количество родов через естественные родовые пути также оставалось низким – 24/71

(33,8%) наблюдения. Планирование беременности совместно с неврологом-эпилептологом до зачатия способствовало повышению возможности самостоятельных родов, но не изменяло общей тенденции.

Было отмечено, что немодифицируемым фактором риска оперативного родоразрешения может являться форма эпилепсии. Так при генерализованной эпилепсии количество самостоятельных родов было статистически значимо выше, чем при фокальной эпилепсии – 128/247 (51,8%) и 153/457 (33,5%) случаев соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, благоприятное течение эпилепсии до беременности, которое более характерно для ГЭ, стабильный тип течения заболевания в период беременности являются важными прогностическими факторами выбора способа родоразрешения.

Оценка течения эпилепсии после родов показала, что в 591/718 (82,4%) случаев частота приступов не изменилась в сравнении 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, как это видно из данных табл. 23.

Таблица 23

Течение эпилепсии у женщин после родов

Течение эпилепсии после родов	Генерализованная эпилепсия		Фокальная эпилепсия		Все случаи	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Без отрицательной динамики	200	80,3	391	83,5	591	82,4
Ухудшение в раннем послеродовом периоде (до 7 суток)	7	2,8	14	3,0	21	2,9
Ухудшение на 1-3 месяце после родов	37	14,9	41	8,8	78	10,9
Ухудшение на 4-6 месяце после родов	2	0,8	8	1,7	10	1,4
Ухудшение на 7-12 месяце после родов	3	1,2	6	1,3	9	1,3
Прекращение приступов	0	0	8	1,7	8	1,1
Всего	249	100,0	468	100,0	717	100,0

Риск ухудшения течения эпилепсии был максимальным в течение первых трех месяцев после родов и был зафиксирован в 78/118 (66,1%) случаях всех наблюдений

декомпенсации. Этот период являлся несколько более опасным в плане ухудшения течения заболевания для генерализованной эпилепсии, чем для фокальной – в 37/49 (75,5%) и 41/69 (59,4%) наблюдениях соответственно, но статистической значимости различия не достигали ($p = 0,1$).

5.2. Общая характеристика новорожденных от матерей с эпилепсией

Рождением живого ребенка закончилось 704 беременности. В 698/704 (99,1%) случаях произошли одноплодные роды, в 6/704 (0,9%) наблюдениях – роды двойней. В случаях двух многоплодных беременностей были использованы вспомогательные репродуктивные технологии, остальные возникли естественным путем. Всего родилось 716 детей – 367/716 (51,3%) мальчиков и 349/716 (48,7%) девочек.

Доношенными в сроки с 38 по 41 неделю беременности родилось 680/716 (95,0%) детей. Масса новорожденных колебалась от 2050 г до 5300 г, средняя масса – 3338 (445,8) г. Средняя масса мальчиков составила 3374 (442,0) гр., средняя масса девочек – 3298 (449,2) гр. Критериям массы зрелого, доношенного новорожденного (2600-4000 гр.) отвечали 612/680 (90,0%) детей, 27/680 (4,0%) детей имели более низкую массу, 41/680 (6%) ребенок – более высокую массу. Рост колебался от 39 до 62 см, средний рост – 53,2 (2,8) см. Средний рост мальчиков составил 53,6 (2,8) см, средний рост девочек – 52,8 (2,7) см. Критериям роста зрелого, доношенного новорожденного (46-56 см) отвечали 591/680 (86,9%) детей, 8/680 (1,2%) детей имели более низкий рост, 81/680 (11,9%) – более высокий рост.

Среднее значение по шкале Апгар на первой минуте у доношенных детей составило 7,5 (0,7). Подавляющее большинство новорожденных на первой минуте было оценено на 7-9 баллов – 631/680 (92,8%) случаев. Более низкие оценки получили 49/680 (7,2%) детей: 43/680 (6,3%) новорожденных оценены на 6 баллов, 5/680 (0,7%) детей на 5 баллов, один ребенок оценен на 3 балла. На 5 минуте среднее значение по шкале Апгар составило 8,0 (0,6) баллов. Хорошие показатели (7-10 баллов) наблюдались у 659/680 (96,9%) новорожденных, на 6 баллов оценено 20/680 (2,9%), один ребенок оценен на 4 балла.

Недоношенными в сроки от 26 до 37 недель родилось 36/716 (5,0%) детей. Причиной преждевременных родов только в 2/36 (5,6%) наблюдениях послужили судорожные припадки у матери, причем в обоих случаях нельзя было исключить эклампсию у беременной с эпилепсией, так как присутствовали другие симптомы тяжелого гестоза. В 34/36 (94,4%) наблюдениях преждевременные роды наступили из-за акушерских осложнений (преэклампсия, маточные кровотечения, угроза расхождения рубца на матке, преждевременное отхождение околоплодных вод); недоношенными родились дети в трех двойнях. Масса недоношенных детей при рождении колебалась от 980 до 3250 г, средняя масса 2270 г (551,6). Рост новорожденных был от 33 до 56 см, средний рост – 47,4 (4,6) см. По шкале Апгар на первой минуте новорожденные были оценены на 3-8 баллов: 18/36 (50,0%) новорожденных оценены на 7-8 баллов, 7/36 (19,4%) – на 6 баллов, 10/36 (27,8%) детей – на 5 баллов, один ребенок оценен на 3 балла. Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 6,3 (1,2) балла. На 5 минуте среднее значение шкальной оценки новорожденного составило 6,7 (1,0) балла. У большинства детей улучшились показатели: на 7-9 баллов было оценено 23/36 (63,9%) новорожденных, на 6 баллов – 11/36 (30,6%) новорожденных, один ребенок оценен на 5 баллов, один ребенок – на 4 балла.

В периоде новорожденности наступила смерть у 2/716 (0,3%) детей, оба ребенка имели ВПР сердца. В одном случае у ребенка постнатально было диагностировано единственное предсердие, транспозиция магистральных сосудов, смерть наступила на седьмые сутки жизни. В другом случае пренатально была диагностирована аномалия Эбштейна, ребенок был прооперирован в первые сутки после рождения, но через 3 дня наступил летальный исход. Еще один летальный исход зафиксирован у девочки с синдромом Дауна: в возрасте двух лет была констатирована внезапная смерть во сне.

5.3. Возникновение эпилепсии у детей больных эпилепсией матерей

Была оценена распространенность эпилепсии в популяции детей, матери которых больны эпилепсией. Учитывая, что на момент оценки дети находились в различном возрасте (от 1 года до 22 лет), и у кого-то возможный дебют

эпилептических припадков еще не наступил, наши данные можно трактовать как «минимальный порог отсечки». Из 713 детей указания на возникшие эпилептические приступы в различном возрасте получены в 21 (3,0%) наблюдении. В одном случае ребенок на первом году жизни перенес фебрильный приступ, затем приступы не повторялись (мальчику в настоящее время 17 лет), в остальных 20/713 (2,8%) наблюдениях диагноз эпилепсии у ребенка от матери с эпилепсией имел достоверные критерии постановки.

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). Зафиксирован единственный случай, когда в семье женщины с фокальной эпилепсией у двух детей возникла фокальная эпилепсия с дебютом в 1,5 и 3 года.

У 10/20 (50,0%) детей была диагностирована фокальная эпилепсия, у 6/20 (30,0%) – генерализованная эпилепсия, в 4/20 (20,0%) случаях форма эпилепсии требовала уточнения. В 13/20 (65,0%) случаях и мать, и ребенок страдали похожими формами эпилепсии. В 4/20 (20,0%) наблюдениях и у матери, и у ребенка была ГЭ, в 9/20 (45,0%) – оба страдали фокальной эпилепсией. В 3/20 (15,0%) наблюдениях формы эпилепсии матери и ребенка отличались. У двух матерей с ГЭ (юношеская абсансная эпилепсия и юношеская миоклоническая эпилепсия) дети страдали фокальной эпилепсией. В одном наблюдении у матери с фокальной эпилепсией ребенок страдал ГЭ (идиопатическая генерализованная эпилепсия с миоклонусом век).

Указания на семейную отягощенность по эпилепсии у матери были выявлены в 5/20 (40,0%) наблюдениях. В одном наблюдении у женщины страдал эпилепсией родственник второй степени родства, в двух наблюдениях – родственники первой степени родства (один из родителей). Особого интереса заслуживает случай дебюта фокальной эпилепсии у двух детей одной женщины. В ее семье эпилептические приступы возникали у ее отца и дедушки по отцовской линии, были редкими, оба не принимали противоэпилептической терапии. Сама женщина страдала идиопатической фокальной эпилепсией с

затылочными пароксизмами (тип Гасто), ремиссия приступов возникла в 14 лет, к моменту первой беременности и в последующие годы она не принимала ПЭП. У обеих дочерей фокальная эпилепсия протекает достаточно доброкачественно, на фоне приема ПЭП достигнута ремиссия. В данном наблюдении возможно предположить моногенный характер эпилепсии с аутосомно-доминантным типом наследования, что требует подтверждения путем молекулярно-генетического тестирования.

Резюме

Беременность закончилась родами в 711/718 (99,0%) наблюдениях, в 7/718 (1,0%) случаях беременность была прервана по медицинским показаниям до 22 недель беременности. Показанием к прерыванию беременности в 5/7 случаях были ВПР плода, в одном случае – патология в виде многоводия на фоне многоплодной беременности, в одном случае – множественное эхинококковое поражение матери. Роды живым плодом произошли в 704/711 (99,0%) случаях, в 7/711 (1,0%) зафиксировано мертворождение на фоне внутриутробной гибели плода.

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 не компенсированное 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 по желанию женщины – в 24/485 (4,9%) случаях. Зарегистрирован один случай материнской смерти (0,1%) в период родов по акушерской причине – эмболии околоплодными водами.

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 ($p < 0,001$).

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 колебался 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 единичная внезапная смерть во сне ребенка с болезнью Дауна на втором году жизни.

Эпилепсия была диагностирована у 20/713 (2,8%) детей матерей с эпилепсией, у 10/20 (50,0%) детей была диагностирована ФЭ, у 6/20 (30,0%) – ГЭ, 4/20 (20,0%) случая требовали уточнения формы заболевания. В 13/20 (65,0%) наблюдениях и мать, и ребенок страдали похожими формами эпилепсии. В одном наблюдении возникновения ФЭ у двух детей одной матери с идиопатической затылочной эпилепсией, имеющей семейный анамнез эпилептических приступов, можно предположить моногенный характер наследования эпилепсии.

ГЛАВА 6

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

6.1. Общая характеристика исследуемой группы и результаты тестирования индекса интеллекта (IQ)

Для оценки когнитивного развития детей от матерей с эпилепсией из общей группы наблюдения было отобрано 69 пар «мать, больная эпилепсией – её ребенок». Возраст матерей на момент обследования составлял от 27 до 42 лет, средний возраст – 33,8 (4,0) лет. Возраст матерей на момент рождения детей составлял от 18 до 35 лет, средний возраст 24,8 (3,5) лет. Возраст обследованных детей составил от 7 до 14 лет, средний возраст – 8,8 (1,9) лет. Среди детей было протестировано 36 (52,2%) девочек и 33 (47,8%) мальчика.

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%). Большинство женщин в монотерапии принимали вальпроевую кислоту – 18/34 (52,9%) и карбамазепин – 10/34 (29,4%). В трех наблюдениях беременные принимали ламотриджин, в единичных наблюдениях был прием фенобарбитала, топирамата и леветирацетама.

Большинство детей воспитывалась в полных семьях, 57/69 (82,6%) женщин были замужем. Больше половины женщин – 36/69 (52,2%) имели высшее образование, причем 29/36 (80,6%) из них были работающими. Средне-специальное образование было у 19/69 (27,5%) женщин, работающих среди них было меньше – 7/19 (36,8%). Среднее образование имели 14/69 (20,3%) женщин, работающих среди них было только 5/14 (35,7%).

Общий IQ обследованных детей колебался от 80 до 154 баллов, среднее значение – 120,7 (18,2) баллов, что укладывается в границы высокого интеллекта. Показатели вербального IQ были несколько ниже, колеблясь от 72 до 154 баллов, средние значения – 110,8 (19,5) баллов, они укладывались в хорошую норму. Невербальный IQ у детей был значительно выше, от 85 до 156 баллов, средние значения – 126,7 (16,1) баллов. У матерей средние показатели общего, вербального и невербального IQ были ниже, чем у детей, как это следует из данных табл. 24.

Таблица 24

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)

В исследуемой группе показатели «весьма высокого» IQ были выявлены у 20/69 (29,0%) детей, «высокого» – у 16/69 (23,2%) детей, «хорошей нормы» – у 15/69 (21,7%) детей, «среднего» – у 14/69 (20,3%), «сниженной нормы» – у 4/69 (5,8%) детей. «Пограничного уровня» IQ и умственного дефекта у исследованных детей выявлено не было. Результаты представлены на рис. 12.

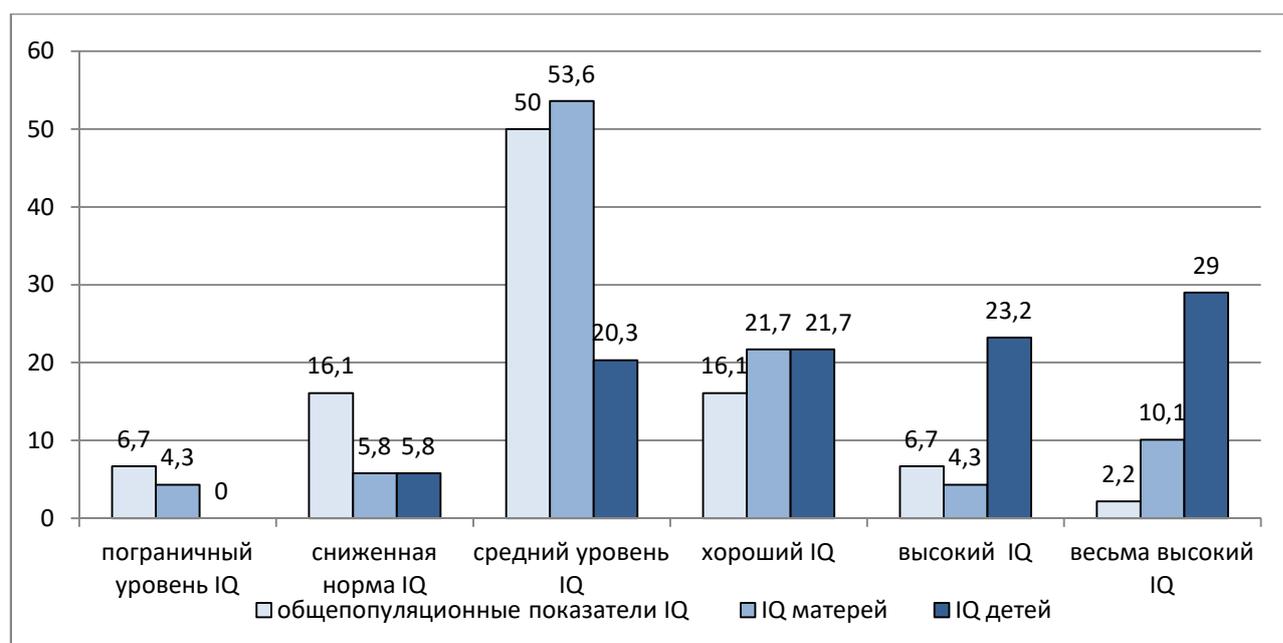


Рисунок 12. Показатели общего IQ общепопуляционные (по Векслеру), детей и матерей исследованной группы (%).

Распределение показателей IQ детей значительно смещено в сторону более высокого интеллекта по сравнению с общепопуляционными показателями, причем группа «весьма высокого» интеллекта оказалась самой многочисленной. Показатели материнского IQ были близки к общепопуляционному распределению.

6.2. Анализ связи IQ ребёнка с материнскими факторами

Для изучения связи уровней IQ ребёнка (общего, вербального и невербального) с состоянием матери в период беременности все пары наблюдения были разбиты на три группы. В первую группу вошли пары, у которых матери не получали противоэпилептическую терапию (18 пар). Вторую группу составили пары, в которых матери проходили противоэпилептическое лечение с помощью препаратов без ВК (19 пар). Третья группа наблюдения была сформирована из пар, в которых матери проходили в период беременности терапию с включением препаратов ВК (32 пары). Анализ связи уровня IQ ребёнка с возрастом матери представлен в табл. 25.

Таблица 25

Связь показателей IQ ребёнка с возрастом матери при рождении в группах наблюдения.

Показатели IQ	Коэффициент корреляции Пирсона		
	r	p	Требуемая n при $p = 0,90$
Группа без лечения матерей ПЭП (n = 18)			
IQ ребенка общий	0,35	0,26	80
IQ ребенка вербальный	0,054	0,86	3572
IQ ребенка невербальный	0,57	0,05	27
Группа лечения матерей ПЭП без вальпроевой кислоты (n = 19)			
IQ ребенка общий	0,08	0,79	1506
IQ ребенка вербальный	0,19	0,54	280
IQ ребенка невербальный	0,005	0,98	не определяется
Группа лечения матерей ПЭП с вальпроевой кислотой (n = 32)			
IQ ребенка общий	-0,30	0,16	111
IQ ребенка вербальный	-0,21	0,32	226
IQ ребенка невербальный	-0,34	0,10	82

По данным табл. 25 следует выделить два интересных момента. Первый – средней силы положительная связь невербального IQ ребёнка с возрастом матери ($r = 0,57$) при его рождении в группе, где матери не получали никакого лечения

ПЭП. При фактическом числе наблюдений ($n = 18$) статистическая значимость ошибки незначительно превышала критическое значение. При числе наблюдений равном или большем, чем 27 пар, полученное значение коэффициента корреляции будет иметь статистическую значимость при мощности критерия 0,9. Второй момент, который обращает на себя внимание – это отрицательная корреляция в группе, в которой матери получали противоэпилептическую терапию с препаратами ВК. Следует отметить, что все три значения коэффициента корреляции не имели статистической значимости при числе наблюдений в 32 пары. Однако анализ мощности показал, что при заданных коэффициентах значимость может стать достаточной для принятия альтернативной гипотезы ($H_0 \rightarrow$ «связи нет») при увеличении числа наблюдений. Таким образом, можно сделать предположение о том, что дети, рожденные от более молодых матерей, имели большие значения IQ.

Результаты корреляционного анализа связи IQ ребёнка с IQ его матери представлен в табл. 26. Анализ проводился отдельно также по трем группам наблюдения.

Таблица 26

Связь показателей IQ ребёнка с IQ матери в группах наблюдения.

Показатели IQ	Коэффициент корреляции Пирсона		
	r	p	Требуемая n при p = 0,90
Группа без лечения матерей ПЭП (n = 18)			
IQ ребенка общий	0,05	0,86	3456
IQ ребенка вербальный	-0,12	0,68	637
IQ ребенка невербальный	0,42	0,17	55
Группа лечения матерей ПЭП без вальпроевой кислоты (n = 19)			
IQ ребенка общий	0,27	0,38	132
IQ ребенка вербальный	0,29	0,35	116
IQ ребенка невербальный	0,28	0,36	122
Группа лечения матерей ПЭП с вальпроевой кислотой (n = 32)			
IQ ребенка общий	0,57	0,005	24
IQ ребенка вербальный	0,45	0,03	47
IQ ребенка невербальный	0,54	0,007	30

Как следует из табл. 26, положительная и статистически значимая корреляция средней силы наблюдалась только в группе, в которой матери в период беременности получали вальпроевую кислоту.

Связь уровня общего IQ ребёнка с рядом категориальных факторов, определяемых статусом матери (лечение ПЭП, форма и тип течения эпилепсии, семейное положение, трудовая деятельность), изучались с помощью однофакторного дисперсионного анализа с помощью сигма-ограниченной модели. Учитывая, что анализируемые группы содержали различное число наблюдений, для расчётов доверительных интервалов применяли взвешенные средние значения. В табл. 27 представлены средние значения общего IQ детей, сгруппированные согласно различных категориальных факторов, и результаты расчётов.

Таблица 27

Связь общего IQ ребёнка с категориальными факторами, определяемыми статусом матери

Материнский фактор	IQ ребёнка общий (баллы)		Число наблюдений	p - значение
	среднее значение	стандартное отклонение		
Лечение матери				
Без ПЭП	120,1	3,9	18	p = 0,11
Без ВК	115,3	7,4	19	
С ВК	119,8	4,2	32	
Схема лечения				
Монотерапия	117,9	4,7	34	p = 0,95
Политерапия	119,1	6,4	17	
Без ПЭП	120,1	3,9	18	
Форма эпилепсии				
Генерализованная	116,9	3,2	19	p < 0,001
Фокальная	125,6	7,1	50	
Течение эпилепсии в период беременности				
Ремиссия	115,2	3,5	45	p = 0,028
Сохраняющиеся приступы	126,3	4,9	24	
Семейное положение				
Замужем	120,7	3,3	57	p < 0,001
Одинокая	107,6	4,3	12	
Трудовая занятость				
Не работает	120,6	4,8	28	p = 0,36
Работает	117,3	3,7	41	

Согласно представленным данным, не удалось установить статистически значимого влияния схемы лечения матери на общий IQ ребенка. Показатели тестирования детей были практически идентичными при монотерапии,

политерапии и без приема ПЭП матерью, а в подгруппе лечения матери ПЭП без ВК общий IQ ребенка был несколько ниже, чем в остальных, но разница также не достигала статистической разницы.

Из перечня возможных факторов установлено статистически значимое влияние на IQ детей формы эпилепсии матери. Так, при генерализованной эпилепсии у матери IQ ребенка – 116,9 (3,2) баллов значительно ниже, чем при материнской фокальной эпилепсии – 125,6 (7,1) баллов. Эти данные заставляют задуматься о возможном генетическом компоненте интеллекта, а также требуют проверки гипотезы о наличии субклинической эпилептиформной активности у детей матерей с генерализованной эпилепсией, которая может служить фактором снижения IQ ребенка (Карлов В.А. и соавт., 2010).

Получены парадоксальные, на первый взгляд, данные о статистически значимом более низком уровне общего IQ детей, рожденных от матерей, у которых период беременности протекал в период ремиссии эпилепсии – 115,2 (3,5) баллов по сравнению с детьми матерей, у которых вынашивание сопровождалось различными вариантами приступов – 126,3 (4,9) баллов. Это потребовало проведения дальнейшего дисперсионного анализа с использованием метода контрастов, который позволил установить, что более низкие значения общего IQ в первой группе (ремиссия) объясняется применением препаратов, содержащих ВК.

Таким образом дети, рожденные от матерей, которые в период ремиссии получали ПЭП, содержащие ВК, имели относительно более низкий общий IQ ($p = 0,004$). Из этих же данных можно сделать вывод, что нами не подтверждено влияние возникающих в период беременности приступов на постнатальное интеллектуальное развитие ребенка.

Из социальных факторов весьма значимым оказался фактор замужества женщин. Так IQ детей матерей-одиночек 107,6 (4,3) оказался статистически значимо ниже по сравнению с детьми, воспитывающимися в полных семьях – 120,6 (4,8). Фактор трудовой занятости матери не имел статистически значимого влияния на интеллектуальное развитие ребенка.

6.3. Моделирование прогноза влияния материнских факторов на интеллектуальное развитие ребенка

Учитывая установленное влияние отдельных внешних факторов на общий IQ детей и предполагая сложный характер их взаимодействия, был проведен многофакторный анализ с помощью метода «Дерева классификаций». Установлены наиболее важные независимые переменные, доминирующие в комплексе взаимодействующих факторов (табл. 28)

Таблица 28

Важность независимых переменных при моделировании прогноза влияния материнских факторов на интеллектуальное развитие ребенка

Независимая переменная	Нормализованная важность, %
IQ матери общий	100,0
Возраст на момент родов	79,5
Схема лечения матери	39,6
Тип течения эпилепсии	39,4
Форма эпилепсии	8,2

Результаты построения «Дерева классификаций» модели прогноза интеллектуального развития ребенка представлены на рис. 13. Из группы обследованных выделилось две ветви на основании схемы терапии матери с сопоставимыми результатами IQ детей.

В «узел 1» попали случаи, в которых матери получали ПЭП, не включающие ВК, а «узел 2» объединил случаи не леченных в период беременности и принимающих ВК. Дальнейшее ветвление «узла 2» произошло по критерию общего IQ матери большего или меньшего 113 баллов.

У детей матерей, имеющих более высокий IQ («узел 4»), уровень интеллекта был выше – 132,7 баллов, чем у детей другой подгруппы («узел 3») – 114,0 баллов. В свою очередь в группе «весьма высокого уровня интеллекта» («узел 4») на основании возраста матери на момент беременности (младше 32,0 лет) выделилась подгруппа («узел 7»), в которой IQ детей показал самые высокие значения – 152,0 балла. Ветвление к данной подгруппе показало, что общий IQ

матери выше 113 баллов и возраст на момент беременности моложе 32,0 лет могут явиться протективными факторами более высокого IQ ребенка.

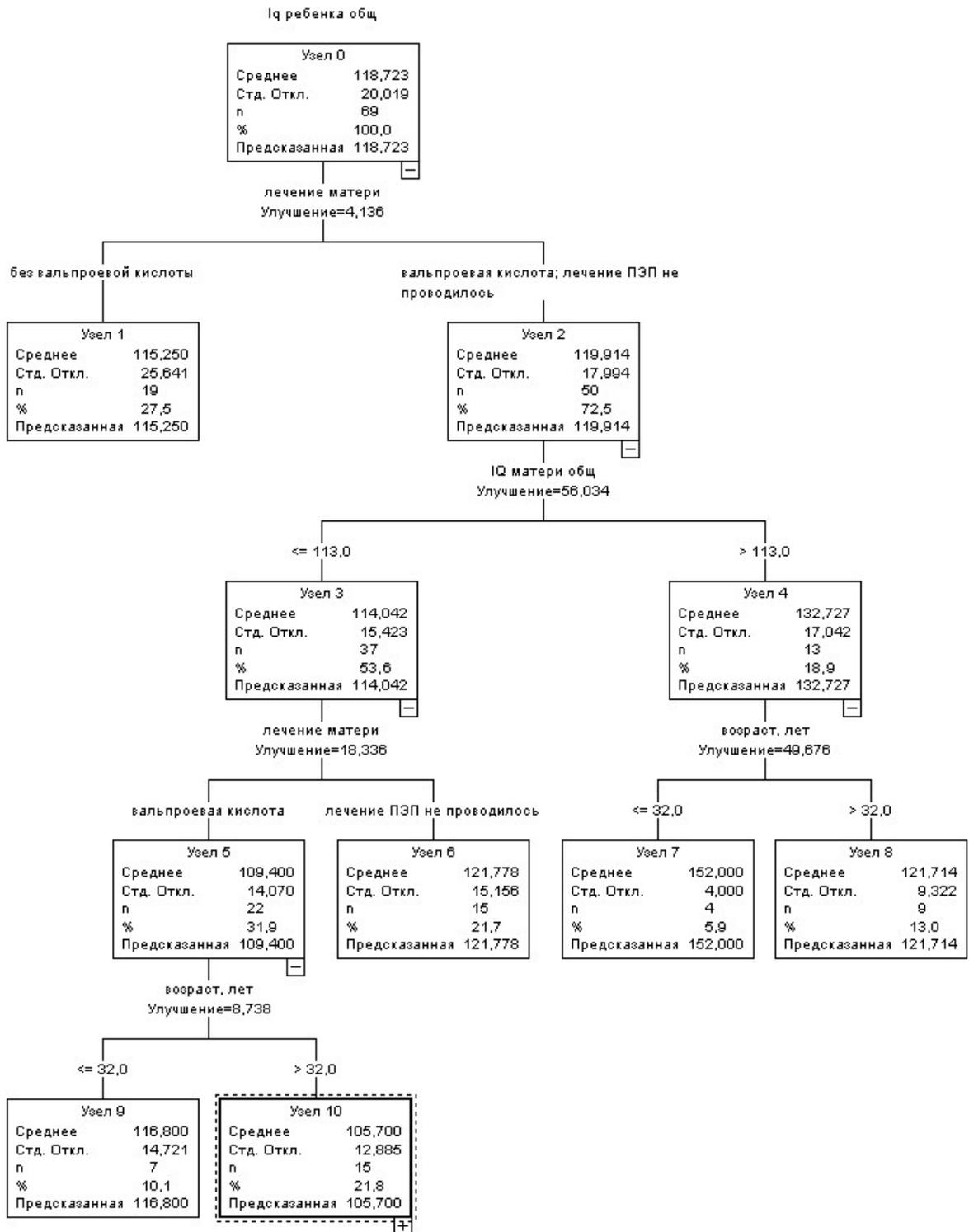


Рисунок 13. Результаты многомерного анализа влияния внешних факторов на общий IQ ребёнка

Группа, объединяющая случаи с более низким материнским интеллектом («узел 3»), разделилась по типу материнской терапии. У детей, экспонированных внутриутробно ПЭП с включением ВК («узел 5»), IQ был ниже – 109,4 баллов, чем у детей, чьи матери не принимали ПЭП в период беременности – 121,8 балл. У женщин, принимавших ВК, значимым для уровня IQ детей оказался возраст на момент беременности. Так IQ детей от матерей старше 32,0 лет оказался ниже – 105,7 (12,9) баллов, чем соответствующие показатели детей более молодых матерей – 116,8 (14,7) баллов. Таким образом, ветвление к «узлу 10» выявило возможные материнские факторы, которые могут оказать отрицательное воздействие на интеллектуальное развитие ребенка. Ими оказались общий IQ матери равный или ниже 113 баллов, прием препаратов вальпроевой кислоты, а также возраст матери на момент возникновения беременности старше 32,0 лет.

Резюме

Для оценки когнитивного развития детей от матерей с эпилепсией из общей группы наблюдения было отобрано 69 пар «мать, больная эпилепсией – ее ребенок». Возраст матерей на момент рождения детей составлял от 18 до 35 лет, средний возраст 24,8 (3,5) лет. 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%).

Для изучения связи уровней IQ ребёнка (общего, вербального и невербального) с состоянием матери в период беременности все пары наблюдения были разбиты на три группы. В первую группу вошли пары, у

которых матери не получали противоэпилептическую терапию (18 пар). Вторую группу составили пары, в которых матери проходили противоэпилептическое лечение с помощью препаратов без ВК (19 пар). Третья группа наблюдения была сформирована из пар, в которых матери проходили в период беременности терапию с включением препаратов ВК (32 пары).

Общий IQ обследованных детей колебался от 80 до 154 баллов, среднее – 120,7 (18,2) баллов, что укладывается в границы высокого интеллекта. Показатели вербального IQ были несколько ниже, колеблясь от 72 до 154 баллов, средние значения – 110,8 (19,5) баллов, которые укладывались в хорошую норму. Невербальный IQ у детей был значительно выше, от 85 до 156 баллов, средние значения – 126,7 (16,1) баллов. В исследуемой группе показатели «весьма высокого» IQ были выявлены у 20/69 (29,0%) детей, «высокого» – у 16/69 (23,2%) детей, «хорошей нормы» – у 15/69 (21,7%) детей, «среднего» – у 14/69 (20,3%) детей, «сниженной нормы» – у 4/69 (5,8%) детей. «Пограничного уровня» IQ и умственного дефекта у детей выявлено не было. У матерей средние показатели общего, вербального и невербального IQ составляли 106,0 (14,4), 106,7 (16,2) и 103,5 (11,8) соответственно. Показатели материнского IQ были близки к общепопуляционному распределению, но были ниже, чем у их детей.

Корреляционный анализ связи IQ ребёнка с IQ его матери показал положительную и статистически значимую связь средней силы ($p = 0,005$) только в группе, в которой матери в период беременности получали вальпроевую кислоту. При оценке связи уровня общего IQ ребёнка с рядом категориальных факторов, определяемых статусом матери, с помощью однофакторного дисперсионного анализа не удалось установить статистически значимого влияния на общий IQ ребенка схемы лечения матери в подгруппах монотерапии, политерапии, без приема ПЭП, а также в подгруппах, где женщины получали лечение с использованием ВК, без использования ВК, не принимали ПЭП. Из перечня факторов, которые были оценены, установлено статистически значимое влияние на IQ детей генерализованной формы эпилепсии матери, при которой детские показатели были ниже ($p < 0,001$). Парадоксально отрицательное влияние

на IQ детей оказывал факт ремиссии приступов в период беременности, который объяснился приемом матерью ВК ($p = 0,004$). Отрицательную роль на IQ детей оказывало определенное семейное положение женщины: так у детей одиноких матерей показатели были ниже, чем у воспитывающихся в полных семьях ($p < 0,001$).

Многофакторный анализ с помощью метода «Деревья классификаций» показал, 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. 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 женщиной к моменту наступления беременности вальпроевой кислоты необходимо оценивать ее коэффициент интеллекта и возраст для прогнозирования постнатального когнитивного потенциала ребенка.

ГЛАВА 7

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

7.1. Общая характеристика врожденных пороков развития плода

Из 718 случаев беременности женщин с эпилепсией ВПР плода диагностированы в 23/718 (3,2%) наблюдениях (Приложение 2). Возраст матерей на момент беременности составил от 18 до 37 лет, средний возраст – 26,7 (4,4) лет. В возрасте 18-20 лет находились 2/23 (8,7%) женщины, 21-25 лет – 6/23 (26,1%) женщин, 26-30 лет – 11/23 (47,8%), 31-35 лет – 3/23 (13,0%), 37 лет – 1/23 (4,4%) женщина. Жительницами городов были 14/23 (60,9%) женщин, 9/23 (39,1%) проживали в сельской местности. Генерализованной эпилепсией страдали 3/23 (13,0%) пациентки, у 20/23 (87%) женщин диагностирована ФЭ.

У одной из женщин в двух беременностях диагностированы аналогичные ВПР плода – поликистоз почек, в остальных случаях дефект развития плода был единичным. У 12 женщин имелись здоровые дети без ВПР от предыдущих или последующих беременностей: у 8 женщин – по одному ребенку, у 2 женщин – по 2 ребенка, у 2 женщин – по 3 ребенка. Единственная беременность с рождением ребенка с ВПР возникла у 9 женщин.

Доминирующее место среди ВПР занимали аномалии сердечно-сосудистой и мочеполовой системы – по 6/23 (26,1%) случаев, реже встречались множественные ВПР – 3/23 (13,0%) наблюдения. С одинаковой частотой – 2/23 (8,7%) случая встречались ВПР центральной нервной системы, костно-мышечной системы и орофациальные ВПР. В двух случаях зарегистрированы ВПР на фоне хромосомных мутаций – синдром Дауна и синдром Шерешевского-Тернера. Структура ВПР плода женщин с эпилепсией Самарской области представлена на рис. 14.

Среди аномалий развития сердечно-сосудистой системы два случая были сопряжены с грубым анатомическим дефектом, послужившим причиной неонатальной гибели плода – аномалия Эбштейна и транспозиция магистральных сосудов с единственным предсердием. В единичном случае была

зарегистрирована тетрада Фалло, по поводу которой проведено успешное хирургическое вмешательство. У двух новорожденных был диагностирован дефект межпредсердной перегородки, один из которых потребовал хирургической коррекции. Единичный случай дефекта межжелудочковой перегородки не потребовал хирургического вмешательства.

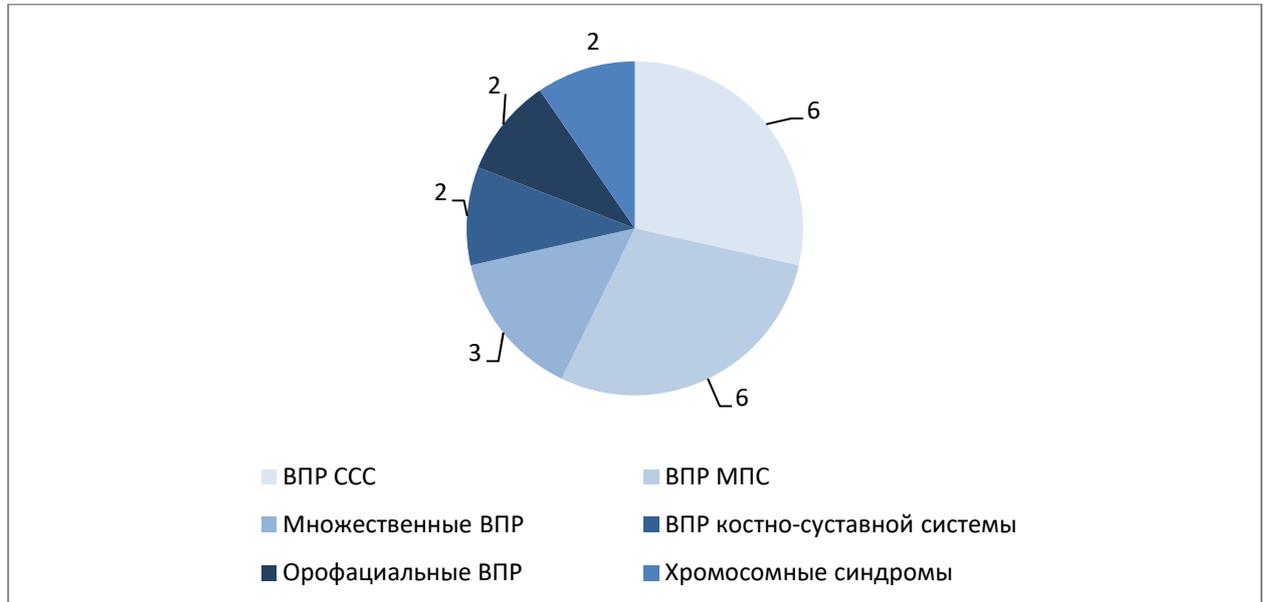


Рисунок 14. Структура ВПР плода женщин с эпилепсией Самарской области

ВПР мочеполовой системы плода в виде поликистоза почек были диагностированы пренатально при повторных беременностях у одной женщины. В первом случае беременность была прервана по медицинским показаниям, другая беременность закончилась срочными родами; ребенку на третьем году жизни проведено хирургическое вмешательство – почка удалена. В остальных случаях ВПР у детей были диагностированы на первом году жизни – в трех случаях гипоспадия и в одном наблюдении – мегауретер.

Все множественные ВПР плода были диагностированы пренатально во время прохождения планового скринингового обследования. В единичных случаях это аплазия легких, сердца, отсутствие хрящей носа, укорочение верхних и нижних конечностей, что было диагностировано на 24 неделе беременности, которая прерывалась по медицинским показаниям. В двух наблюдениях патология была менее грубой и выявлялась уже в третьем триместре

беременности и подтверждалась постнатально. У одного ребенка это было сочетание spina bifida, дефекта межпредсердной перегородки, двусторонней косолапости и дисплазии тазобедренных суставов. В другом случае наблюдалась односторонняя расщелина мягкого и твердого неба, полидактилия, дефект межпредсердной перегородки. Оба ребенка родились в срок, живыми, впоследствии поэтапно проводилась хирургическая коррекция дефектов.

Оба ВПР центральной нервной системы были выявлены пренатально во время скринингового обследования во втором триместре беременности. Было диагностировано менингоцеле в поясничном отделе и синдром Денди-Уокера. Ввиду тяжести выявленной патологии беременности были прерваны по медицинским показаниям.

Патология костно-мышечной системы в обоих случаях была представлена негрубыми проявлениями полидактилии и синдактилии, которые в постнатальный период были скорректированы хирургическим путем. В одном случае ВПР выявлен пренатально на 20 неделе беременности, в другом – после рождения в родильном доме. Орорациальные расщелины были диагностированы в двух случаях пренатально в третьем триместре беременности. Беременности закончились рождением живых детей, у обоих поэтапно проведена хирургическая коррекция дефектов.

В двух случаях ВПР были обусловлены хромосомной патологией. Синдром Дауна был диагностирован у ребенка после рождения, подтвержден кариотипированием. У этой девочки грубых ВПР, требующих хирургического вмешательства в младенчестве, не было, но ребенок внезапно умер во сне в двухлетнем возрасте. Множественные ВПР плода во втором случае были выявлены на 12 неделе беременности, беременность прервана по медицинским показаниям, кариотипирование abortивного материала подтвердило наличие синдрома Шерешевского-Тернера.

Таким образом, пренатально ВПР плода выявлены в 12/23 (52,2%) наблюдениях, преимущественно во втором и третьем триместрах беременности. 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 5/23 (21,7%) женщинам. 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%) смерть ребенка наступила в раннем детстве.

В 5/23 (21,7%) случаев ВПР предположительно можно было отнести к наследственным моногенным формам. В двух случаях ВПР костно-мышечной системы у детей в семейном анамнезе выявлены четкие указания на наличие полидактилии и синдактилии у родственников по вертикальной линии. В одном случае возникшей орофациальной расщелины мама ребенка также имела подобную патологию, прооперированную в детском возрасте. В этих трех случаях можно предположить наследование ВПР по аутосомно-доминантному типу. Возникновение поликистоза почек у потомства одной женщины также позволяет предположить моногенный характер аномалии развития, который может наследоваться как по аутосомно-доминантному типу, так и рецессивно. Кроме того, четкий генетический характер возникших аномалий развития в виде спорадической хромосомной мутации имелся в 2/23 (8,7%) случаях хромосомных синдромов, подтвержденных кариотипированием.

Женщины, родившие детей с ВПР, в 16/23 (69,6%) наблюдениях получали монотерапию ПЭП, в 6/23 (26,1%) наблюдениях – политерапию двумя ПЭП, в одном наблюдении (4,3%) беременность протекала без приема ПЭП. Из данных табл. 29 следует, что риск ВПР плода на фоне монотерапии, политерапии и без лечения матери составил соответственно 16/347 (4,6%), 6/118 (5,1%) и 1/253 (0,4%).

Таблица 29

Риск ВПР плода в зависимости от проводимой терапии эпилепсии у матери

Терапия/ ВПР	Без лечения		Монотерапия,		Политерапия		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ВПР	1	0,4	16	4,6	6	5,1	23	3,2
Без ВПР	252	99,6	331	95,4	112	94,9	695	96,8
Итого	253	100,0	347	100,0	118	100,0	718	100,0

В наблюдениях беременностей, прошедших на фоне монотерапии, ВПР плода возникли при приеме матерью в первом триместре вальпроевой кислоты – 11/16 (68,8%) случаев, карбамазепина – 4/16 (25%) случая и леветирацетама – один (6,2%) случай. ВПР на фоне приема фенобарбитала, топирамата, ламотриджина и окскарбазепина зарегистрировано не было. Вальпроевую кислоту пациентки принимали в дозе от 750 до 1500 мг/сутки, средняя суточная доза составила 927,3 (262,1) мг. Доза КБЗ составила от 400 до 800 мг/сутки, средняя суточная доза – 600 (163,3) мг. В единичном случае ВПР зарегистрирован на фоне ЛЕВ, который пациентка принимала в дозе 2000 мг/сутки. Наибольшие риски возникновения ВПР плода показал прием ВК – 6,6%, несколько меньшие риски были на фоне приема КБЗ – 4,9% (табл. 30). Прием ЛЕВ в нашем наблюдении также дал высокий риск ВПР, но ввиду малочисленности наблюдений данный результат нельзя считать истинным.

Таблица 30

Частота ВПР плода в зависимости от приема матерью различных ПЭП
в режиме монотерапии

Препарат / ВПР	Вальпроевая кислота (ВК)		Карбамазепин (КБЗ)		Леветирацетам (ЛЕВ)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ВПР	11	6,6	4	4,9	1	10,0
Без ВПР	157	93,4	78	95,1	9	90,0
Всего	168	100,0	82	100,0	10	100,0

В 5/6 случаев ВПР, возникших на фоне политерапии, женщины принимали в комбинации с ВК в двух наблюдениях ламотриджин, по одному наблюдению КБЗ, ФБ и ТПМ. В одном случае ВПР зарегистрирован на фоне политерапии топирамата и бриварацетама.

7.2. Сравнительная характеристика ВПР плода у женщин с эпилепсией Самарской области с Европейским регистром беременности и эпилепсии и общепопуляционным регистром ВПР Самарской области

На территории Российской Федерации, согласно приказа Минздрава РФ №268 от 10.09.1998 г. «О мониторинге врожденных пороков развития у детей», с

целью обеспечения единого подхода к отслеживанию частоты ВПР региональными подразделениями медико-генетической службы ведется учет ВПР на основании отчетных форм «Сведения о родившихся». Извещение на ребенка с ВПР заполняется службой, выявившей данную патологию: родильные дома, детские поликлиники, стационары, прозекутуры. Таким образом, случаи возникновения ВПР, диагностированные с этапа пренатального периода по первый год жизни, должны учитываться для расчета базовых общепопуляционных частот. На территории Самарской области медико-генетическим центром с 1999 г. по настоящее время ведется активный учет данной патологии. Согласно данным Н.С. Демиковой, А.С. Путинцева (2023), общая частота ВПР в РФ за 2011-2020 гг. составляет 2,7% с колебаниями между регионами от 0,8% в Кабардино-Балкарии до 4,2% в Красноярском крае. В Самарской области за этот период частота ВПР составила 3,1% (8983 случаев на 289674 рождений).

Для сравнения частоты ВПР плода у женщин с эпилепсией с общепопуляционными частотами на территории Самарской области был осуществлен поиск случаев ВПР из настоящего исследования в общепопуляционном регистре, заполняемом специалистами Самарского медико-генетического центра. Методика заключалась в проверке наличия каждого из наблюдений в общепопуляционном регистре для исключения возможных случаев ВПР, о которых наблюдаемые пациентки не оповестили врача-исследователя. После анализа всех 718 случаев беременности у женщин с эпилепсией не зарегистрированных нами фактов наличия ВПР в общепопуляционном регистре Самарской области не оказалось. Напротив, было выявлено 6 случаев ВПР, выявленных в нашем исследовании, но не зарегистрированных в общепопуляционном регистре ВПР. Анализ этих случаев показал, что основной дефект регистрации (4/6 случая) приходится на постнатальный период, когда патология, выявленная у ребенка уже на амбулаторном этапе наблюдения, не была внесена в извещение о ВПР. Так, не были заполнены извещения на ВПР сердца – дефект межпредсердной перегородки (2 случая) и ВПР мочеполовой

системы – мегауретер и гипоспадия. Еще в двух случаях ВПР предварительно были диагностированы пренатально, но в постнатальном периоде извещения не были заполнены соответствующими медицинскими подразделениями по различным причинам. Так на 32 неделе беременности была диагностирована расщелина верхней губы, ребенок родился с этой патологией, но ВПР зарегистрирован не был (возможно, из-за того, что расщелина была неполной?). В одном наблюдении синдром Денди-Уокера был диагностирован пренатально, беременность была прервана по медицинским показаниям ввиду ВПР. Однако ВПР не был подтвержден прозектурой, так как в ходе родов по показаниям была проведена плодоразрушающая операция.

Таким образом, нами были выявлены дефекты регистрации ВПР в общепопуляционном регистре ВПР Самарской области, что демонстрирует возможные причины более низких показателей риска ВПР в больших общепопуляционных регистрах по сравнению с отдельными когортными исследованиями. При этом мы не выявили дефекта регистрации ВПР плода в когорте беременных с эпилепсией. Следует отметить, что 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%, как это следует из данных табл. 31. Если же пренебречь случаями ВПР, не зарегистрированными в общепопуляционном регистре, то риск будет даже ниже – 17/718 (2,4%).

Таблица 31

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

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

Следующим этапом исследования явилось проведение сравнения с данными Европейского регистра беременности и эпилепсии (EURAP). Были взяты данные, опубликованные в отчете от ноября 2020 г., что соответствовало такому же периоду наблюдения, что и в нашем исследовании. Следует отметить, что при анализе данных EURAP ВПР, связанные с генной и хромосомной патологией, выделяются в иные группы, чем несиндромальные ВПР. В проведенном сравнении наследственные случаи и ВПР, обусловленные хромосомной патологией, также были рассмотрены отдельно, как это видно в табл. 32.

Таблица 32

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

Лечение / 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	
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 рождений	253	100,0	347	100,0	118	100,0	718	
р-значение	p = 0,02		p = 0,17		p = 0,45			

Из показателей таблиц 31 и 32 видно, что частоты ВПР плода у женщин с эпилепсией Самарской области сопоставимы в подгруппах монотерапии и политерапии с данными EURAP даже в том случае, если не выделять в отдельную группу возможные моногенные и хромосомные причины. Если же применить однотипный подход к регистрации ВПР в обоих регистрах, то данные, полученные нами, более оптимистичны, нежели показатели Европейского регистра. Структура ВПР плода в наших наблюдения соответствует как данным по ВПР в РФ (Демикова Н.С., Путинцев А.Н., 2023), так и данным EURAP (рис. 15).



Рисунок 15. Структура ВПР плода (%) среди женщин с эпилепсией Самарской области, в общепопуляционном регистре ВПР РФ и Европейском регистре беременности и эпилепсии EURAP

Так ведущее место занимают ВПР сердечно-сосудистой системы, несколько реже встречаются ВПР мочеполовой системы, далее идут врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы, ВПР центральной нервной системы и множественные ВПР. Другие аномалии развития относятся к редко встречающимся. Хромосомные и генные болезни не выделяются в отдельные группы в общепопуляционном регистре ВПР на территории России.

7.3. Факторы риска возникновения врожденных пороков развития плода

С целью оптимизации прогноза исхода беременности были оценены материнские факторы, которые могли влиять на возникновение ВПР плода. Учитывая, что наследственные причины (генные и хромосомные мутации) являются самостоятельным независимым фактором риска ВПР, проведен анализ в целом по группе ВПР и в группе с исключением случаев, связанных с наследственными причинами. В общепопуляционных исследованиях ВПР плода отмечается, что фактором риска, в том числе наследственных форм ВПР, является более молодой (моложе 25 лет) и более старший (после 35 лет) возраст

матери (Искакова А.К. и соавт., 2018; Aprigio J. et al., 2023; Mamasoula C. et al., 2023). Среди пациенток исследованной группы в возрасте до 25 лет было выявлено 6/305 (2,0%) случаев ВПР, в возрасте 25-35 лет и старше 35 лет – 16/389 (4,1%) и 1/24 (4,2%) случай соответственно, что не подтверждает предполагаемую тенденцию у женщин с эпилепсией. При ином подходе деления на возрастные периоды не выявлено статистически значимых различий рисков ВПР в группах матерей до 30 и старше 30 лет. В табл. 33 представлены результаты расчета рисков развития ВПР плода в зависимости от различных материнских факторов.

Таблица 33

Риски ВПР плода в зависимости от различных материнских факторов

Материнские факторы	Количество родов	Все ВПР, включая наследственные		ВПР за исключением наследственных	
		Абс.	%	Абс.	%
Возраст					
До 30 лет	597	19	3,2	13	2,2
31-41 год	121	4	3,3	3	2,5
p-значение		p = 0,94		p = 0,84	
Место жительства					
Город	530	14	2,6	10	1,9
Сельская местность	188	9	4,8	6	3,1
Оценка значимости различий (p-значение)		p = 0,15		p = 0,29	
Форма эпилепсии					
Генерализованная	249	4	1,6	4	1,6
Фокальная	469	19	4,1	12	2,6
p-значение		p = 0,08		p = 0,39	
Тип приступов в период беременности					
Без приступов	376	10	2,7	7	1,9
Только безсудорожные приступы	143	10	7	6	4,2
ГТКП / БТКП	199	3	1,5	3	1,5
p-значение		p = 0,012		p = 0,18	
Схема терапии в период беременности					
Без приема ПЭП	253	1	0,4	1	0,4
Монотерапия	347	16	4,6	10	2,9
Политерапия	118	6	5,1	5	4,3
p-значение		p = 0,006		p = 0,03	
Прием фолиевой кислоты					
До зачатия	111	6	5,4	4	3,6
С 3-4 недели беременности	78	3	3,9	1	1,3
С 5-7 недели беременности	184	5	2,7	5	2,7
С 8 недели беременности или не принимала в первом триместре	345	9	2,6	6	1,7
p-значение		p = 0,49		p = 0,6	

Не было выявлено статистически значимой разницы в частоте ВПР плода у жительниц городов и сельской местности, пациенток с генерализованной и фокальной эпилепсией. При оценке риска ВПР, включая наследственные, при наличии у матери в период беременности различных типов эпилептических припадков получена статистическая значимость различий, но выявляются парадоксальные закономерности: так минимальный риск ВПР плода сопряжен с ГТКП / БТКП матери в период беременности, а максимальный – с бессудорожными приступами. Учитывая отсутствие патогенетических механизмов воздействия бессудорожных приступов на плод, отсутствие подобных данных в литературных источниках было бы неправильным интерпретировать полученные данные прямолинейно. Тем более, при исключении случаев наследственных ВПР данная тенденция не подтверждается ($p = 0,18$). Необычные результаты получены также при оценке сопряженности ВПР с приемом матерью препаратов фолиевой кислоты. В обеих подгруппах не получено статистически значимых различий, но просматривается тенденция, при которой частота ВПР на фоне фолатной профилактики выше, а при ее отсутствии – ниже.

Единственным фактором из вышеперечисленных, который может влиять на частоту ВПР, является схема терапии эпилепсии в период беременности как в общей группе ($p = 0,006$), так и при исключении наследственных ВПР ($p = 0,03$). Минимальный риск ВПР зарегистрирован при отсутствии лечения в период беременности, максимальный – при использовании политерапии.

Оценка роли различных ПЭП в формировании ВПР плода при проведении монотерапии эпилепсии в период беременности показала, что единственным ПЭП, имеющим значение, является вальпроевая кислота (табл. 34). Статистическая значимость различий была достигнута и в случае учета всех ВПР ($p = 0,005$), и в случае исключения наследственных форм ВПР ($p = 0,047$).

После однофакторного анализа факторов риска ВПР плода был использован многофакторный анализ с использованием метода «Деревья классификаций».

Риски ВПР плода на фоне противоэпилептической терапии в режиме монотерапии

ПЭП	Количество женщин, принимающих ПЭП	Все ВПР, включая наследственные			ВПР за исключением наследственных		
		Абс.	%	Оценка значимости	Абс.	%	р-значение
Вальпроевая кислота	168	11	6,6	p = 0,005	4	4,2	p = 0,047
Карбамазепин	82	4	4,9	p = 0,36	2	2,4	p = 0,87
Фенобарбитал	34	0	0	p = 0,28	0	0	p = 0,37
Ламотриджин	30	0	0	p = 0,31	0	0	p = 0,39
Топирамат	21	0	0	p = 0,39	0	0	p = 0,48
Леветирацетам	10	1	10	p = 0,22	1	10	p = 0,09
Оскарбазепин	3	0	0	p = 0,75	0	0	p = 0,79

Результаты построения «Дерева классификаций» представлены на рис. 16.

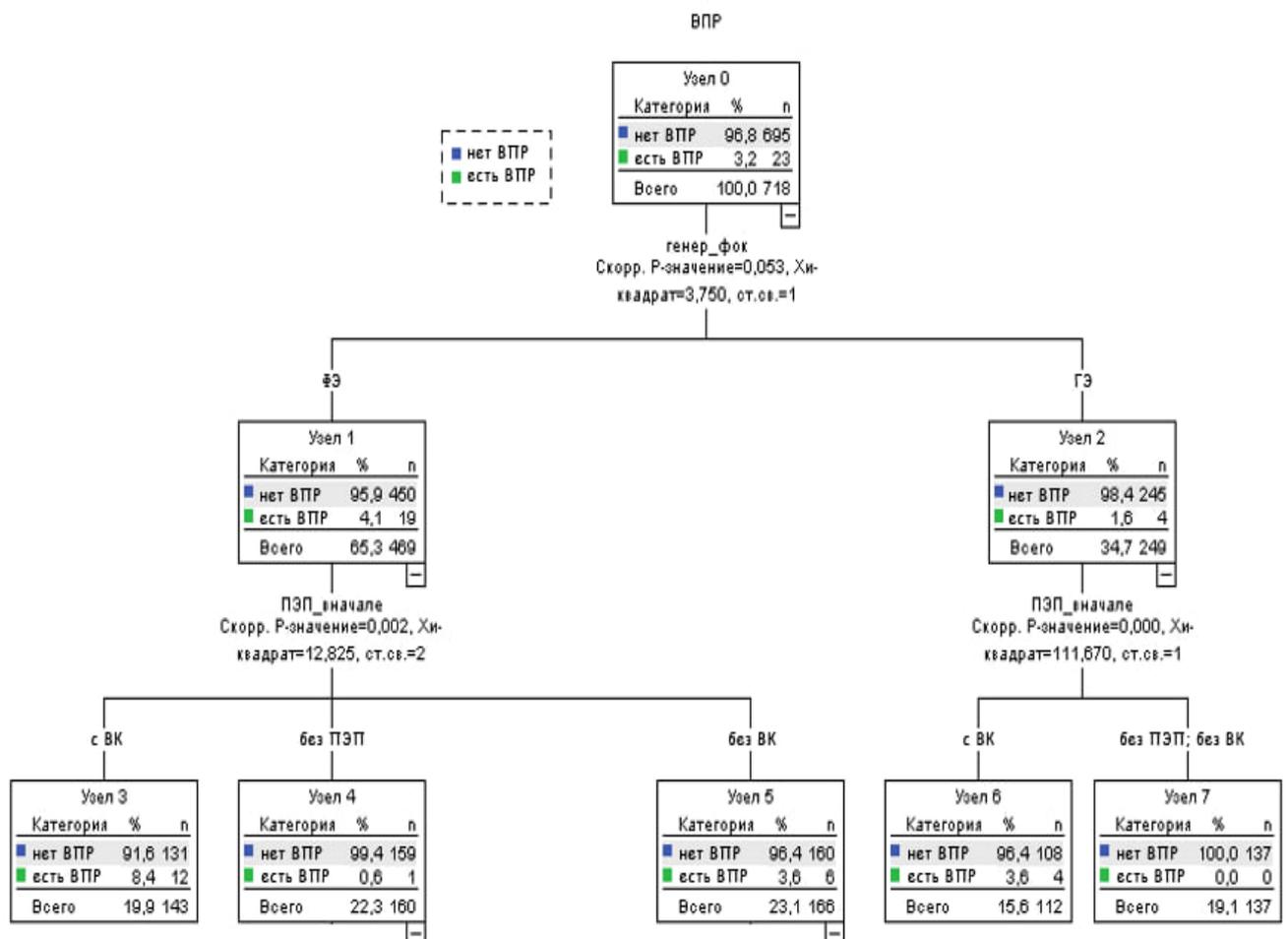


Рисунок 16. Результаты многомерного анализа факторов риска ВПР плода женщин с эпилепсией

Базовым критерием ветвления стала форма эпилепсии матери: при ФЭ зарегистрировано 19/450 (4,1%) случаев ВПР плода, при ГЭ – 4/245 (1,6%) случая. Далее обе формы эпилепсии разделились по критерию использования ПЭП к моменту начала беременности. В «узле 1» (фокальная эпилепсия) было выделено 3 подгруппы – случаи без использования ПЭП в период беременности, терапия с использованием вальпроевой кислоты и терапия без использования вальпроевой кислоты.

Риск ВПР плода при использовании вальпроевой кислоты был максимальным – 12/131 (8,4%) случаев, он в 2,3 раза превышал риск ВПР на фоне терапии другими ПЭП (3,6%) и в 14 раз – риск без приема ПЭП (0,6%). Группа с генерализованной эпилепсией («узел 2») разделилась на две подгруппы. В «узел б» попали случаи терапии с использованием вальпроевой кислоты, риск ВПР составил 4/108 (3,6%) случая. В «узел 7» объединились наблюдения терапии без вальпроевой кислоты и без приема ПЭП, причем ВПР плода в этой подгруппе выявлено не было. Таким образом подтвердилось, что самым значимым фактором риска ВПР плода у женщин с эпилепсией является прием вальпроевой кислоты.

Резюме

Из 718 случаев беременности ВПР плода диагностированы в 23/718 (3,2%) наблюдениях. У одной из женщин в двух беременностях диагностированы аналогичные ВПР плода – поликистоз почек, в остальных случаях дефекты развития плода были единичными. В 12 наблюдениях у женщин имелись здоровые дети без ВПР от предыдущих или последующих беременностей, а единственная беременность с рождением ребенка с ВПР прослежена у 9 женщин.

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%) случая встречались ВПР центральной нервной системы, костно-мышечной системы, орофациальные ВПР и ВПР на фоне хромосомных мутаций – синдром Дауна и синдром Шерешевского-Тернера.

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 5/23 (21,7%) женщинам в связи с ВПР центральной нервной системы, 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.

В 7/23 (30,4%) наблюдениях ВПР можно было отнести к наследственным формам. В трех случаях выявлялась наследственная отягощенность по подобному ВПР у родственников по вертикали (ВПР костно-мышечной системы и орофациальная расщелина), в случае поликистоза почек у двух детей одной женщины предполагалось аутосомно-рецессивное наследование, два случая ВПР были сопряжены с хромосомной патологией.

Риск ВПР плода на фоне монотерапии, политерапии и без лечения матери составил соответственно 16/347 (4,6%), 6/118 (5,1%) и 1/253 (0,4%). В наблюдениях беременностей, прошедших на фоне монотерапии, ВПР плода возникли при приеме матерью в первом триместре вальпроевой кислоты в средней суточной дозе 927,3 (262,1) мг – в 11/16 (68,8%) случаях, карбамазепина в средней суточной дозе 600 (163,3) мг – в 4/16 (25%) случаях и леветирацетама в дозе 2000 мг/сутки – в одном (6,2%) наблюдении. Риски возникновения ВПР плода составили 6,6% на фоне приема ВК и 4,9% на фоне приема КБЗ. Прием ЛЕВ в нашем наблюдении также дал высокий риск ВПР, но ввиду малочисленности наблюдений его нельзя считать истинным. ВПР на фоне приема фенобарбитала, топирамата, ламотриджина и окскарбазепина в режиме монотерапии зарегистрировано не было. В 5/6 случаев ВПР на фоне политерапии женщины принимали комбинацию с ВК – в двух наблюдениях ламотриджин, по одному наблюдению с КБЗ, ФБ и ТПМ. В одном случае ВПР зарегистрирован на фоне политерапии топирамата и бриварацетама.

Согласно Н.С. Демиковой, А.С. Путинцева (2023), общая частота ВПР в РФ за 2011-2020 гг. составляет 2,7% с колебаниями между регионами от 0,8% в Кабардино-Балкарской республике до 4,2% в Красноярском крае. В Самарской области за этот период частота ВПР составила 8983 на 289674 рождений (3,1%). 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% ($p = 0,87$). Кроме того, нами были выявлены дефекты регистрации ВПР в общепопуляционном регистре ВПР Самарской области в виде отсутствия регистрации 6 случаев ВПР плода у женщин с эпилепсией, что демонстрирует возможные причины более низких показателей риска ВПР в больших общепопуляционных регистрах по сравнению с отдельными когортными исследованиями.

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. При анализе данных EURAP ВПР, связанные с генной и хромосомной патологией, выделяются в иные группы, чем несиндромальные ВПР, данные исследования были структурированы подобным образом. Частоты ВПР плода у женщин с эпилепсией Самарской области оказались сопоставимы 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% ($p = 0,02$).

Структура ВПР плода в наших наблюдениях соответствует как данным по РФ, так и данным EURAP. Ведущее место занимают ВПР сердечно-сосудистой системы, несколько реже встречаются ВПР мочеполовой системы, далее идут врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы, ВПР центральной нервной системы и множественные ВПР. Другие аномалии развития относятся к редко встречающимся.

С целью оптимизации прогноза исхода беременности были оценены материнские факторы, которые могли повлиять на возникновение ВПР у плода.

Учитывая, что наследственные причины (генные и хромосомные мутации) являются самостоятельными независимыми факторами риска ВПР, проведен анализ в целом по группе ВПР и в группе с исключением случаев, связанных с наследственными причинами. 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 ($p = 0,08$). Не показало статистически значимой разницы в частоте ВПР сравнение группы женщин, проводивших фолатную профилактику ВПР, и не принимавших фолиевую кислоту ($p = 0,49$). Полученные данные о статистически значимой разнице частотных характеристик ВПР в группах пациенток с различным видом приступов в период беременности невозможно было трактовать однозначно.

Получены данные, что фактором, который может влиять на частоту ВПР, является схема терапии эпилепсии в период беременности как в общей группе ($p = 0,006$), так и при исключении наследственных ВПР ($p = 0,03$). Минимальный риск ВПР зарегистрирован при отсутствии лечения в период беременности, максимальный – при использовании политерапии. Оценка роли различных ПЭП в формировании ВПР плода при проведении монотерапии эпилепсии в период беременности показала, что единственным ПЭП, имеющим значение, является вальпроевая кислота. Статистическая значимость различий была достигнута и в случае учета всех ВПР ($p = 0,005$), и в случае исключения наследственных форм ВПР ($p = 0,47$). Роль приема матерью вальпроевой кислоты в качестве значимого фактора риска развития ВПР плода была подтверждена при построении многофакторной модели с помощью метода «Дерева классификаций». У женщин с фокальной эпилепсией риск ВПР плода при использовании вальпроевой кислоты был максимальным – 12/131 (8,4%) случаев, он в 2,3 раза превышал риск ВПР на фоне терапии другими ПЭП (3,6%) и в 14 раз – риск без приема ПЭП (0,6%). У женщин с генерализованной эпилепсией ВПР плода были зарегистрированы только при приеме вальпроевой кислоты – 4/108 (3,6%) наблюдения.

ГЛАВА 8

**ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ
ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ В
ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА**

8.1. Исследование ассоциации однонуклеотидных вариантов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и *SLC19A1* у женщин с эпилепсией с риском врожденных пороков развития у плода

В исследовании частоты носительства однонуклеотидных вариантов 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 2 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 сопоставимой группе соответствует РХВ, что свидетельствует о репрезентативности выборки и возможности интерпретировать результаты исследования на всю популяцию (табл. 35).

Таблица 35

Распределение частот носительства аллелей и генотипов ОНВ генов
MTHFR, *MTR*; *MTRR*; *SLC19A1*

Ген / Локус / Генотип (n ВПР есть / n ВПР нет)	χ^2 (ВПР есть, n ₁ = 20)	χ^2 (ВПР нет, n ₂ = 41)	p (1)	p (2)
<i>MTHFR</i> rs 1801133 (с. 677)				
CC (12/24)	1,69	3,59	0,19	0,06
CT (8/17)				
TT (0/0)				
<i>MTHFR</i> rs 1801131 (с. 1298)				
AA 6/20	0,065	0,4	0,8	0,53
AC 11/16				
CC 3/5				
<i>MTRR</i> rs 1801394 (с. 66)				
AA 3/6	2,27	0,12	0,13	0,73
AG 12/18				
GG 5/17				

<i>MTR</i> rs 1805087 (с. 2756)				
AA 12/27	0,00026	0,19	0,99	0,66
AG 7/10				
GG 1/4				
<i>SLC19A1</i> rs 1051266 (с. 80)				
AA 3/14	0,314	2,91	0,58	0,088
AG 11/15				
GG 6/12				

Для оценки полученных результатов использовали две модели: мультипликативную (для оценки частот аллелей) и общую (для оценки частот генотипов).

В основной группе частота носительства распространенного аллеля С ОНВ rs 1801133 гена *MTHFR* у матерей детей с ВПР составила 80,0%, а в сопоставимой группе (у матерей детей без ВПР) – 79,3% (табл. 36). Частота минорного (вариативного) аллеля Т в основной и сопоставимой группах составила 20,0% и 20,7% соответственно. Межгрупповые различия частоты аллелей С и Т в обеих группах наблюдения были статистически не значимы ($p = 0,91$, ОШ = 1,0 [0,38-3,1]). Распространенный гомозиготный генотип СС у пациенток основной группы встречался в 60,0% случаев, а в сопоставимой группе – в 58,5% случаев. Гетерозиготный генотип СТ также встречался в сопоставимом числе наблюдений – 40,0% и 41,5% соответственно. Носителей минорного (вариативного) гомозиготного генотипа ТТ в исследуемой когорте не было.

Таблица 36

Частота носительства аллелей и генотипов ОНВ rs 1801133 гена *MTHFR*

Локус 677	ВПР есть		ВПР нет		p	ОШ	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	95% ДИ
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, p		0,34		0,11			
Аллель							
С	32	80,0	65	79,3	0,91	1,0	0,38-3,1
Т	8	20,0	17	20,7			
Всего	40		82	100			

Статистически значимых межгрупповых различий по частоте носительства генотипов СС, СТ, ТТ rs 1801133 гена *MTHFR* не найдено ($p = 0,89$, ОШ = 1,1 [0,32-3,7]).

В основной группе частота носительства распространенного аллеля А ОНВ rs 1801131 гена *MTHFR* у матерей детей с ВПР составила 57,0%, а в сопоставимой группе матерей детей без ВПР – 68,3%. Частота минорного (вариативного) аллеля С в основной и сопоставимой группах составила 42,5% и 31,7% соответственно. Статистически значимого межгруппового различия частоты аллелей С и Т выявлено не было ($p = 0,71$, ОШ = 1,6 [0,7-3,7]). Распространенный гомозиготный генотип АА, гетерозиготный генотип АС, вариативный (минорный) гомозиготный генотип СС ОНВ rs 1801131 гена *MTHFR* в основной группе и сопоставимой группе встречались с частотой без статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,35$).

Таблица 37

Частота носительства аллелей и генотипов ОНВ rs 1801131 гена *MTHFR*

Локус 1298	ВПР есть		ВПР нет		p	ОШ	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	95% ДИ
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			
РХВ, p		0,84		0,34			
Аллель							
А	23	57,5	56	68,3	0,71	1,6	0,7-3,7
С	17	42,5	26	31,7			
Всего	40		82				

Частота носительства распространенного аллеля А ОНВ rs1801394 гена *MTRR* в основной и сопоставимой группах составила 45,0% и 36,5%, а вариативного (минорного) аллеля G – 55,0% и 63,4% соответственно (табл.38). Статистически значимого межгруппового различия выявлено не было ($p = 0,93$, ОШ = 1,4 [0,6-3,3]). В группе матерей детей без ВПР отмечена тенденция к увеличению частоты вариативных гомозиготных генотипов GG и уменьшение гетерозиготных AG генотипов (41,5% и 43,9% соответственно) по сравнению с

группой матерей детей с ВПР (25,0% и 60,0% соответственно), но разница между группами также не достигала статистической значимости ($p = 0,44$).

Таблица 38

Частота носительства аллелей и генотипов ОНВ rs1801394 гена *MTRR*

Локус 66	ВПР есть		ВПР нет		p	ОШ	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	95% ДИ
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			
РХВ, 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			

Сравнение частоты носительства распространенного аллеля А и вариативного (минорного) аллеля G ОНВ rs1805087 гена *MTR* в группах матерей детей с ВПР и без ВПР статистически значимых различий не показало (табл. 39). Носительство распространенного гомозиготного генотипа AA выявлено в 60,0% наблюдений основной группы и 65,9% наблюдений сопоставимой группы, вариативного (минорного) гомозиготного генотипа GG – в 5,0% и 9,7% соответственно, гетерозиготное носительство AG выявлено в 35,0% и 24,4%.

Таблица 39

Частота носительства аллелей и генотипов ОНВ rs1805087 гена *MTR*

Локус 2756	ВПР есть		ВПР нет		p	ОШ	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	95% ДИ
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			
РХВ, 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,			
Всего	40	100	82	100			

В целом частота носительства генотипов ОНВ rs1805087 гена *MTR* у матерей детей с ВПР и без ВПР не имела статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,66$).

Не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий в частоте носительства как аллелей ($p = 0,51$), так и генотипов ($p = 0,66$) ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1* у матерей детей с ВПР и матерей детей без ВПР (табл. 40).

Таблица 40

Частота носительства аллелей и генотипов ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1*

Локус 80	ВПР есть		ВПР нет		p	ОШ	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	95% ДИ
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			
РХВ, 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			

Таким образом, не найдено статистически значимой ассоциации между носительством ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1* у женщин с эпилепсией и риском ВПР у плода.

8.2. Исследование ассоциации однонуклеотидных вариантов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и *SLC19A1* у женщин с эпилепсией, принимавших препараты вальпроевой кислоты во время беременности, с риском врожденных пороков развития у плода

В группе пациенток, которым была проведена ДНК-диагностика ОНВ генов фолатного цикла, 8/61 (13,1%) женщин не получали противосудорожную терапию в период беременности, 37/61 (60,7%) женщин принимали один ПЭП, 16/61 (26,2%) женщин получали политерапию.

Учитывая известную тератогенность вальпроевой кислоты, нами была исследована ассоциация ОНВ генов, кодирующих ключевые ферменты и белок-переносчик фолатного цикла, у женщин, принимавших ВК и не принимавших ВК во время беременности, с возникновением ВПП у плода. Лечение вальпроевой кислотой в монотерапии получали 23/37 (62,2%) пациентки, в схему политерапии ВК была включена у 13/16 (81,3%) пациенток. Таким образом, 36/61 (59,0%) пациенток получали вальпроевую кислоту в период беременности, 25/61 (41,0%) пациенток получали либо иные ПЭП, либо не принимали ПЭП в период беременности. ВПП плода были зарегистрированы у 14/36 (38,9%) пациенток, получавших лечение вальпроевой кислотой в период беременности, и у 6/26 (24,0%) женщин, не получавших вальпроевой кислоты.

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 ВПП плода есть ($n_1 = 14$) и ВПП плода нет ($n_2 = 22$).

Не было статистически значимых отличий в частоте носительства аллелей С и Т ОНВ rs1801133 гена *MTHFR* ($p = 0,8$), аллелей А и С ОНВ rs1801131 гена *MTHFR* ($p = 0,54$), аллелей А и G ОНВ rs1801394 гена *MTRR* ($p = 0,55$), аллелей А и G ОНВ rs1805087 гена *MTR* ($p = 0,88$) и аллелей А и G ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1* ($p = 0,37$) в основной группе и в группе сравнения. Частота носительства распространенных гомозиготных генотипов, вариативных (минорных), а также гетерозиготных генотипов ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* не имела статистически значимых различий (табл. 41).

Таблица 41

Частота генотипов ОНВ генов *MTHFR*, *MTR*; *MTRR*; *SLC19A1* у пациенток, получавших вальпроевую кислоту в период беременности

Локус	ВПП есть, $n_1 = 14$ абс. (%)	ВПП нет, $n_2 = 22$ абс. (%)	χ^2	p	ОШ	
					Абс.	ДИ
rs 1801133 гена <i>MTHFR</i>						
Генотип						

CC	8 (56,1%)	11 (50,0%)	-	-	1,2	0,5-2,7
CT	6 (42,9%)	11 (50,0%)			0,8	0,4-1,9
TT	0	0			-	-
Аллели						
C	22 (78,6%)	33 (75%)	0,06	0,81	1,2	0,3-6,1
T	6 (21,4%)	11 (25%)			0,8	0,2-4,1
rs 1801131 гена <i>MTHFR</i>						
Генотип						
AA	5 (35,7%)	11 (50,0%)	0,76	0,68	0,7	0,3-1,7
AC	7 (50,0%)	9 (40,9%)			1,3	0,6-2,8
CC	2 (14,3%)	2 (9,1%)			1,3	0,5-3,9
Аллели						
A	17 (60,7%)	31 (70,5%)	0,37	0,55	0,6	0,2-2,7
C	11 (39,3%)	13 (29,5%)			1,5	0,4-6,3
rs1801394 гена <i>MTRR</i>						
Генотип						
AA	2 (14,3%)	2 (9,1%)	1,64	0,44	1,3	0,5-3,9
AG	9 (64,3%)	12 (54,5%)			1,3	0,5-3,0
GG	3 (21,4%)	8 (36,4%)			0,6	0,2-1,8
Аллели						
A	13 (46,45)	16 (36,4%)	0,36	0,55	1,5	0,4-6,0
G	15 (53,6%)	28 (63,6%)			0,7	0,2-2,6
rs1805087 гена <i>MTR</i>						
Генотип						
AA	7 (50,0%)	13 (59,1%)	1,15	0,56	0,8	0,4-1,8
AG	7 (50,0%)	8 (36,3%)			1,4	0,6-3,2
GG	0	1 (4,6%)			-	-
Аллели						
A	21 (75,0%)	34 (77,3%)	0,03	0,88	0,9	0,2-4,2
G	7 (25,0%)	10 (22,7%)			1,1	0,2-5,4
rs1051266 гена <i>SLC19A1</i>						
Генотип						
AA	2 (14,3%)	10 (45,5%)	5,33	0,07	0,3	0,1-1,26
AG	7 (50,0%)	4 (18,2%)			2,3	1,1-4,9
GG	5 (35,7%)	8 (36,3%)			0,9	0,4-2,3
Аллели						
A	11 (39,3%)	24 (54,5%)	0,79	0,37	0,5	0,1-2,1
G	17 (60,7%)	20 (45,5%)			1,9	0,5-7,2

Имелась определенная тенденция к увеличению частоты гомозиготных распространенных генотипов AA ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1* у женщин, дети которых не имели ВПР, – 45,5% по сравнению с женщинами, имеющими детей с ВПР, - 14,3%, но в целом различия частоты встречаемости генотипов AA, AG и GG в основной подгруппе группы и в сопоставимой подгруппе статистической значимости не достигали ($p = 0,07$).

У пациенток, не получавших ПЭП в период беременности, или получавших иные ПЭП, помимо ВК, также не выявлено статистически значимых различий в частоте носительства аллелей С и Т ОНВ rs1801133 гена *MTHFR* ($p = 0,73$), аллелей А и С ОНВ rs1801131 гена *MTHFR* ($p = 0,49$), аллелей А и G ОНВ rs1801394 гена *MTRR* ($p = 0,83$), аллелей А и G ОНВ rs1805087 гена *MTR* ($p = 0,72$) и аллелей А и G ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1* ($p = 1,0$) в подгруппах матерей, имеющих детей с ВПР, и матерей, имеющих детей без ВПР (табл. 42).

Частота носительства гомозиготных распространенных и вариативных (итнорных) генотипов, а также гетерозиготных генотипов ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1* не имела статистически значимых различий в подгруппах женщин, имеющих детей с ВПР, и женщин, имеющих детей без ВПР.

Таблица 42

Частота носительства генотипов ОНВ генов *MTHFR*, *MTR*; *MTRR*; *SLC19A1* у пациенток, не получавших вальпроовую кислоту в период беременности

Локус	ВПР есть, n ₁ = 6 абс. (%)	ВПР нет, n ₂ = 19 абс. (%)	χ^2	p	ОШ	
					Абс.	ДИ
rs 1801133 гена <i>MTHFR</i>						
Генотип						
СС	3 (50,0%)	12 (63,2%)	-	-	0,7	0,2-2,7
СТ	3 (50,0%)	17 (36,8%)			1,5	0,4-6,0
ТТ	0	0			-	-
Аллели						
С	9 (75,0%)	31 (81,6%)	0,12	0,73	0,7	0,1-6,0
Т	3 (25%)	7 (18,2%)			1,5	0,2-13,1
rs 1801131 гена <i>MTHFR</i>						
Генотип						
АА	1 (16,7%)	9 (47,4%)	1,99	0,37	0,4	0,1-2,7
АС	4 (66,6%)	7 (36,8%)			2,5	0,6-11,4
СС	1 (16,7%)	3 (15,8%)			1,1	0,2-6,8
Аллели						
А	6 (50,0%)	25 (65,8%)	0,48	0,49	0,5	0,1-3,3
С	6 (50,0%)	13 (34,2%)			1,9	0,3-12,4
rs1801394 гена <i>MTRR</i>						
Генотип						
GG	2 (33,3%)	9 (47,4%)	3,08	0,22	0,4	0,1-1,7
AG	3 (50,0%)	6 (31,6%)			3,0	0,9-9,7
AA	1 (16,7%)	4 (21,0%)			0,6	0,1-3,6
Аллели						

G	7 (58,3%)	24 (63,2%)	0,05	0,83	0,8	0,1-5,3
A	5 (41,7%)	14 (36,8%)			1,2	0,2-8,0
rs1805087 гена <i>MTR</i>						
Генотип						
AA	5 (83,3%)	14 (73,7%)	2,06	0,36	1,6	0,2-10,9
AG	0	4 (21,1%)			-	-
GG	1 (16,7%)	1 (5,2%)			2,3	0,5-11,3
Аллели						
A	10 (83,3%)	32 (84,2%)	0,13	0,72	0,6	0,1-8,4
G	2 (16,7%)	6 (15,8%)			1,6	0,1-21,6
rs1051266 гена <i>SLC19A1</i>						
Генотип						
AA	1 (16,7%)	4 (21,1%)	0,15	0,93	0,8	0,1-5,4
AG	4 (66,6%)	11 (57,8%)			1,3	0,3-5,9
GG	1 (16,7%)	4			0,8	0,1-5,4
Аллели						
A	6 (50,0%)	19 (50,0%)	0	1	1,0	0,2-6,3
G	6 (50,0%)	19 (50,0%)			1,0	0,2-6,3

Таким образом, не найдено статистически значимой ассоциации между носительством ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1* у матерей, принимавших ВК в период беременности, принимавших другие ПЭП и не принимавших ПЭП, с риском ВПР у плода.

8.3. Исследование ассоциации гаплогрупп однонуклеотидных вариантов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и *SLC19A1* у матери с риском возникновением врожденных пороков развития у плода

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 собой (табл. 43).

Блоки гаплогрупп ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1*, объединенные программой SANCT

Гаплогруппы	ВПР плода		<i>p</i>
	Есть (n = 40) Абс. (%)	Нет (n = 82) Абс. (%)	
Блок 1			
TAAAA	3 (7,5%)	7 (8,5%)	0,24
TAAAG	4 (10,0%)	3 (3,7%)	
TAGAG	1 (2,5%)	2 (2,4%)	
CAAAG	5 (12,5%)	4 (4,9%)	
CAAGG	1 (2,5%)	0	
CAGAA	0	14 (17,1%)	
CAGGA	2 (5,0%)	5 (6,1%)	
CAGAG	3 (7,5%)	7 (8,5%)	
CAGGG	3 (7,5%)	5 (6,1%)	
CCAAG	2 (5,0%)	10 (12,2%)	
CCAGA	3 (7,5%)	1 (1,2%)	
CCGAA	8 (20,0%)	5 (6,1%)	
CCGAG	4 (10,0%)	5 (6,1%)	
Блок 2			
CCGGA	0	2 (2,4%)	1,00
CCGGG	0	3 (3,7%)	
TAAGA	0	1 (1,2%)	
TAGAA	0	4 (4,9%)	
CAAAA	0	3 (3,7%)	
CAAGA	0	1 (1,2%)	
CAGAA	1 (2,5%)	0	
Всего	40	82	
<i>p</i>	0,01		

Выявлена статистически значимая ассоциация между носительством определённой гаплогруппы у матери и формированием врождённых пороков развития плода у плода (табл. 44). Показано, что женщины, имеющие детей с ВПР, статистически значимо чаще являлись носителями гаплогруппы из блока 1 (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 гаплогрупп, объединённых во второй блок (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 44

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
	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, носительство матерью определенной гаплогруппы ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1* может предрасполагать к возникновению ВПР плода.

В качестве иллюстрации приводится следующее клиническое наблюдение.

Наблюдение 2. Пациентка Б., на момент беременности (2016 г.) 28 лет.

Жалобы на редкие эпизоды «отключения» сознания с прекращением деятельности в течение нескольких секунд без постприступной спутанности сознания.

Из анамнеза: дебют заболевания в 7 лет в виде генерализованного тонико-клонического приступа на фоне фебрильной температуры, затем ГТКП повторились в 8 и 9 лет, присоединились абсансы. С 9 лет принимала ПЭП с хорошим эффектом, но рецидивами приступов после снижения суточной дозы – сначала ФБ, затем этосуксимид и ВК. С 15 до 22 лет на фоне приема ВК 1200 мг

в сутки и ЛТД 25 мг в сутки достигнута клиническая ремиссия, но в фоновой ЭЭГ сохранялась интериктальная генерализованная эпилептиформная активность в виде комплексов «пик-медленная волна» и «полипик- медленная волна» частотой 3-3,5 Гц и иктальные паттерны генерализованной активности длительностью от 0,7 до 7 секунд. На фоне увеличения ЛТД до 100 мг в сутки отмечена четкая положительная динамика на ЭЭГ, но развилась аллергическая реакция в виде диффузных высыпаний и кожного зуда, в связи с нежелательным явлением ЛТД отменен. На фоне назначения ТПМ возникли выраженные парестезии и нарушения потоотделения, в связи с чем препарат отменен.

Пациентка длительно принимала ВК в дозе 600 мг X 2 раза в день, при терапевтическом лекарственном мониторинге минимальная концентрация ВК составила 75 мкг/мл, максимальная (через 2 часа после приема ПЭП) – 95 мкг/мл (референтный коридор 50 – 100 мкг/мл). В 26 лет в связи с планированием беременности доза ВК была снижена до 900 мг в сутки, на этом фоне повторился ГТКП. На фоне политерапии ВК 1200 мг в сутки и ЛЕВ 500 мг в сутки повторился еще один ГТКП. В схему терапии вновь введен ЛТД по схеме очень медленного наращивания суточной дозы до 50 мг в сутки, доза ВК снижена до 600 мг в сутки, достигнута положительная динамика на ЭЭГ.

Клинический диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия с абсансами и генерализованными тонико-клоническими приступами.

В связи с подготовкой к беременности проведено молекулярно-гетическое тестирование ОНВ генов фолатного цикла. Выявлено гетерозиготное носительство СТ rs1801133, АС rs1801131 гена *MTHFR* и АG ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1*, гомозиготное носительство распространенного аллеля А ОНВ rs1801394 гена *MTRR* и rs1805087 гена *MTR*. Учитывая, что пациентка оказалась компаунд-гетерозиготой ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, повышающий риск гипофолатемии, было проведен биохимический анализ. Уровень фолиевой кислоты в крови – 9,0 нг/мл (референтный коридор 3,1 – 20,5 нг/мл), витамина В12 – 323 пг/мл (референтный коридор 187 – 883 пг/мл).

Беременность у пациентки возникла на фоне приема ЛТД 63,5 мг в сутки и ВК 600 мг в сутки, приема фолиевой кислоты 2 мг в сутки. С 20 недель суточная доза ЛТД постепенно увеличена до 100 мг в сутки, с 28 недель до 125 мг в сутки. В период беременности приступов у пациентки не было. Родоразрешение произошло в срок через естественные родовые пути, родилась девочка (масса тела 3610 гр, рост 52 см, по Апгар на 1 минуте оценена в 7 баллов, на 5 минуте – 8 баллов). ВПР в постнатальном периоде выявлено не было.

При осмотре в 2024 г. у пациентки ремиссия эпилептических приступов в течение 8 лет на фоне приема ВК 600 мг в сутки и ЛТД 75 мг в сутки. Психомоторное и речевое развитие дочери пациентки соответствует возрасту, посещала дошкольное учреждение, подготовительный класс школы, готовится к поступлению в первый класс. Проведено тестирование IQ методом Векслера. Результаты тестирования дочери: общий IQ – 120 баллов (высокий интеллект), невербальный IQ – 110 баллов («хорошая» норма), вербальный IQ – 125 балла (высокий интеллект). Результаты тестирования матери: общий IQ – 113 баллов

(«хорошая» норма), невербальный IQ – 101 баллов (средний уровень), вербальный IQ – 118 балла («хорошая» норма).

Клинический случай демонстрирует трудности оптимального подбора ПЭП при подготовке к беременности, когда отказ от приема ВК привел к декомпенсации эпилепсии. Прегравидарное молекулярно-генетическое тестирование основных ОНВ генов фолатного цикла и последующая биохимическая диагностика позволила минимизировать риски ВПР для плода.

Резюме

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. 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). Было установлено соответствие РХВ в основной и сопоставимой группах.

При исследовании носительства ОНВ rs 1801133 гена *MTHFR* частота носительства распространенного аллеля С и вариативного (минорного) аллеля Т в основной и сопоставимой группах не отличалось ($p = 0,91$), Статистически значимых различий в частоте носительства генотипов СС, СТ и ТТ в группах матерей детей с ВПР и без ВПР не выявлено ($p = 0,89$).

Исследование носительства ОНВ rs 1801131 гена *MTHFR* показало, что частота носительства аллелей С и А не имело статистически значимых различий ($p = 0,71$) в группе матерей детей с ВПР и без ВПР. Так же не были выявлены статистически значимые различия в носительстве генотипов АА, АС и СС в основной и сопоставимой группах ($p = 0,35$).

Частота носительства аллеля А и G ОНВ rs1801394 гена *MTRR* также не показало межгрупповых статистически значимых различий ($p = 0,93$). В группе матерей детей без ВПР отмечена тенденция к увеличению частоты вариативных гомозиготных генотипов GG и уменьшение гетерозиготных AG генотипов (41,5% и 43,9% соответственно) по сравнению с группой матерей детей с ВПР (25,0% и

60,0% соответственно), но разница между группами также не достигала статистической значимости ($p = 0,44$).

Изучение носительства ОНВ rs1805087 гена *MTR* в группах матерей детей с ВПР и без ВПР не показало статистически значимых различий ни по частоте встречаемости аллелей А и G ($p = 0,91$), ни по частоте носительства гетерозиготного, распространенного и вариативного гомозиготного генотипов ($p = 0,66$).

Не было выявлено статистически значимых различий по частоте носительства как аллелей А и G ($p = 0,51$), так и гетерозиготного, распространенного и вариативного гомозиготного генотипов ($p = 0,66$) ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1* у матерей детей с ВПР и матерей детей без ВПР.

В группе пациенток, которым проведена ДНК-диагностика ОНВ генов фолатного цикла, 8/61 (13,1%) женщин не получали противозепилептическую терапию в период беременности, 37/61 (60,7%) женщин принимали один ПЭП, 16/61 (26,2%) женщин получали политерапию. Лечение вальпроевой кислотой в режиме монотерапии получали 23/37 (62,2%) пациенток, в политерапию вальпроевая кислота была включена у 13/16 (81,3%) больных.

Не было статистически значимых отличий в частоте носительства аллелей С и Т ОНВ rs1801133 гена *MTHFR* ($p=0,8$), аллелей А и С ОНВ rs1801131 гена *MTHFR* ($p=0,54$), аллелей G и А ОНВ rs1801394 гена *MTRR* ($p=0,55$), аллелей G и А ОНВ rs1805087 гена *MTR* ($p=0,88$) и аллелей G и А ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1* ($p=0,37$) у матерей детей с ВПР и без ВПР, получавших вальпроевую кислоту в период беременности. Частота носительства распространенных и вариативных (минорных) гомозиготных генотипов, а также гетерозиготных генотипов ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR*, rs 1051266 гена *SLC19A1* не имела статистически значимых различий в подгруппе женщин, получавших ВК в период беременности.

У пациенток, не получавших ПЭП в период беременности, или получавших иные ПЭП, помимо вальпроевой кислоты, также не выявлены статистически значимые различия в частоте носительства аллелей С и Т ОНВ rs1801133 гена

MTHFR ($p = 0,73$), аллелей А и С ОНВ rs1801131 гена *MTHFR* ($p = 0,49$), аллелей А и G ОНВ rs1801394 гена *MTRR* ($p = 0,83$), аллелей А и G ОНВ rs1805087 гена *MTR* ($p = 0,72$) и аллелей А и G ОНВ rs1051266 гена *SLC19A1* ($p = 1,0$) в группе матерей детей с ВПР и матерей детей без ВПР. Частота носительства гетерозиготных, распространенных и вариативных (минорных) гомозиготных генотипов ОНВ rs 1801133 и rs 1801131 гена *MTHFR*; rs 1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs 1051266 гена *SLC19A1* не имела статистически значимых различий. Таким образом, нами не было выявлено ассоциаций между носительством ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs 1051266 гена *SLC19A1* у матерей и возникновением ВПР у плода, в том числе и при использовании в период беременности препаратов вальпроевой кислоты.

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 ($p = 0,01$).

Выявлена статистически значимая ассоциация между носительством определённой гаплогруппы у матери и формированием врождённых пороков развития у плода. Показано, что женщины, имеющие детей с ВПР, статистически значимо чаще являлись носителями гаплогруппы ТАААА, САGAG, САGGA, TAGAG, САGGG, ССGAG, ТААAG, СААAG, ССGAA, ССАGA, САAGG, САGAA, ССАAG – 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 ТААГА, TAGAA, САААА, СААГА, САGAA, ССGGA, ССGGG 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] $p = 0,022$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 противоэпилептической 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.

В настоящем исследовании оценено 718 беременностей у 536 женщин. Беременность на фоне генерализованной эпилепсии проанализирована в 249/718 (34,7%) случаях, на фоне фокальной эпилепсии – в 469/718 (65,3%) случаях. Преобладание фокальной формы в когорте беременных с эпилепсией подтверждается в других наблюдениях и является отражением общепопуляционной структуры эпилепсии (Begum S et al., 2013, Li R. et al., 2023). Диагноз эпилепсии к моменту беременности имелся у женщин в 696/718 (96,9%) наблюдениях, в 22/718 (3,1%) наблюдениях эпилепсия дебютировала в период беременности или раннем послеродовом периоде. При рождении первых детей средний возраст был 24,5 (4,5) года, повторные беременности возникали у женщин среднего возраста 28,9 (4,2) лет. Зарубежные исследования, охватывающие эти же временные промежутки, показывают больший средний возраст женщин к моменту возникновения беременности – от 28,2 до 32,6 лет (Battino D. et al., 2013, Scheuerle A.E. et al., 2019, Meador K.J. et al., 2020, Jiménez M. et al., 2023).

Возраст дебюта эпилепсии у женщин составил от 1 года до 41 года. Возраст дебюта генерализованной и фокальной эпилепсии значительно не различался. Длительность периода от дебюта эпилепсии до момента возникновения беременности составила от 1 года до 34 лет. Таким образом, вариабельность возраста дебюта эпилепсии, длительности заболевания, в том числе активной эпилепсии позволяет судить о широте охвата и считать исследуемую выборку случаев достаточной для интерпретации результатов исследования на популяцию женщин с эпилепсией в целом. Отягощенный семейный анамнез по эпилепсии был выявлен в 90/718 (12,5%) случаях. В группе генерализованной и фокальной формы заболевания степень отягощения значительно не различалась.

Большинством авторов признается, что наибольшее влияние на течение беременности и на плод оказывают судорожные тонико-клонические приступы (Карлов В.А. и соавт., 2019, Chen Y.H. et al., 2009, Rauchenzauner M., 2013). Беременность возникла на фоне клинической ремиссии эпилепсии с отсутствием всех видов приступов в 316/696 (45,5%) случаях. Ремиссия только ГТКП / БТКП 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 генерализованной эпилепсии – в 142/248 (57,2%) случаях, чем при фокальной эпилепсии – в 174/448 (38,8%) наблюдениях ($p < 0,001$). В целом удалось добиться ремиссии ГТКП / БТКП к моменту наступления беременности в 156/248 (62,9%) случаях ГЭ и в 273/448 (60,9%) случаях ФЭ. Частые ГТКП / БТКП (один и более в месяц) возникали к моменту беременности у 37/696 (5,3%) женщин, средняя частота ГТКП / БТКП (3-10 в год) наблюдалась в 90/696 (12,9%) наблюдениях, у 140/696 (20,1%) женщин ГТКП / БТКП были редкими и повторялись не чаще двух раз в год. В целом достаточно благоприятное течение эпилепсии к моменту возникновения беременности без ГТКП / БТКП или с ГТКП / БТКП, возникающими не чаще двух раз в год, отмечено в 569/696 (81,8%) наблюдениях. Частота ГТКП / БТКП в тех случаях, когда не удавалось добиться их ремиссии до наступления беременности, при генерализованной и фокальной эпилепсии была сопоставима.

При генерализованной эпилепсии большинство беременностей возникло на фоне ЮМЭ – 93/248 (37,5%) наблюдения и ИГЭ с изолированными ГТКП – 95/248 (38,3%) наблюдений. Наиболее благоприятное течение эпилепсии наблюдалось у пациенток с ДАЭ, ЮМЭ и ИГЭ с изолированными ГТКП. Статистически значимо чаще к моменту возникновения беременности ГТКП отсутствовали при ДАЭ – 18/21 (85,7%) наблюдений ($p = 0,006$), ЮМЭ – 70/93 (75,3%) наблюдений ($p = 0,007$) и ИГЭ с изолированными ГТКП – 65/95 (69,4%) наблюдений ($p = 0,04$), чем при ЮАЭ – в 9/20 (45%) случаях. В целом прегравидарное течение генерализованной эпилепсии можно охарактеризовать как достаточно благоприятное. В подавляющем большинстве случаев – 20/21 (95,2%) при ДАЭ, 82/93 (88,2%) при ЮМЭ, 81/95 (85,3%) при ИГЭ с изолированными ГТКП, 16/20 (80,0%) при ЮАЭ, в 16/19 (84,2%) при других

формах течение эпилепсии характеризовалось либо отсутствием ГТКП, либо редкой частотой их возникновения.

Среди фокальной эпилепсии преобладала височно-долевая эпилепсия – 261/448 (58,3%) наблюдений, реже диагностировались лобно-долевая – 91/448 (20,3%), затылочно-долевая – 12/448 (2,7%), теменно-долевая – 5/448 (1,1%) эпилепсия. В 79/448 (17,3%) случаях беременности установить точную локализацию эпилептогенного очага и форму ФЭ не удалось. Височно-долевая и лобно-долевая эпилепсии в прегравидарный период не отличались ни по частоте приступов текущей эпилепсии, ни по частоте ремиссий БТКП – 156/261 (59,8%) случаев и 58/91 (63,7%) случаев. Идиопатическая форма фокальной эпилепсии диагностирована у 8/448 (1,8%) пациенток, структурная – у 124/448 (27,7%); в 316/448 (70,5%) случаях фактора риска возникновения эпилепсии выявить не удалось. Характер течения структурной эпилепсии и эпилепсии неуточненной причины в прегравидарный период не отличались – БТКП ко времени наступления беременности отсутствовали в 76/124 (61,3) случаях и 189/316 (59,8%) случаях соответственно. Таким образом, отличий по течению фокальной эпилепсии в прегравидарный период выявлено не было.

К моменту возникновения беременности в 231/696 (33,1%) случае пациентки не принимали ПЭП, в 347/696(49,9%) наблюдениях принимали один ПЭП, в 118/696 (17,0%) случаях проводилась политерапия. По количеству наблюдений политерапии полученные данные соответствуют результатам других исследований, проведенных в этот же период: 20,8% (Jiménez M. et al.,2023), 21,9% (Meador KJ, et al., 2018), 23,0% (Elvedi-Gasparovic V. et al., 2020), 25,7% (Yeh C.C. et al., 2017), 23,6 – 26,4% (Begum S. et al., 2013). Тенденция по преобладанию наблюдений монотерапии над политерапией также подтверждается подавляющим большинством зарубежных исследователей, однако удельный вес случаев без приема ПЭП в других исследованиях в 1,5-6 раз ниже – от 5,3% до 21,0% (Yeh C.C. et al., 2017; Elvedi-Gasparovic V. et al., 2020; Keni R.R. et al., 2020). В популяции беременных с эпилепсией в Китае около трети пациенток также не принимали ПЭП (Li R. et al., 2023). Авторы объясняют

различия меньшей осведомленностью женщин и низким социально-экономическим статусом. Отличия результатов, полученных нами, вероятнее всего, объясняются разницей подходов в формировании наблюдаемой когорты: в Российской Федерации женщины с экстрагенитальной патологией, компенсированной к периоду беременности, по стандартам должны быть проконсультированы специалистом соответствующего профиля, поэтому оказались в поле зрения исследователя.

Динамика лекарственной нагрузки на женщину с эпилепсией в разные периоды показала, что с конца 80-х годов значительно увеличилось число беременностей на фоне приема ПЭП – с 39,5% в 2001 г. до 75,4% в 2020 г. Подобные данные подтверждаются и другими авторами (Jiménez M. et al., 2023). Вместе с тем, четко прослежена тенденция в виде увеличения количества ремиссий эпилепсии – с 21,1% в 2001 г. до 58,0% в 2020 г. Возможность достижения компенсации заболевания при использовании современных эффективных ПЭП позволяет большему количеству больных эпилепсией женщин реализовать свой детородный потенциал, что приводит к увеличению количества беременностей у них (Карлов В.А. и соавт., 2019; Власов П.Н., Петрухин В.А., 2022).

Анализ особенностей течения эпилепсии на фоне моно, политерапии и без приема ПЭП показал, что среди женщин, забеременевших без приема ПЭП, как благоприятное протекание эпилепсии с ремиссией ГТКП / БТКП, так и неблагоприятное течение заболевания с частыми и средней частоты ГТКП / БТКП наблюдалось в одинаково часто. В режиме монотерапии преобладало использование вальпроевой кислоты – в 170 (49,0%) случаях, карбамазепина – в 80 (23,1%), фенобарбитала – в 32 (9,2%), ламотриджина – в 30 (8,6%), топирамата – в 21 (6,0%), леветирацетама – в 10 (2,9%), окскарбазепина – в пяти наблюдениях (1,4%). Анализ динамики лекарственной терапии к моменту беременности показал, что лекарственные тенденции в виде постепенного ухода от традиционных ПЭП к более современным у беременных женщин с эпилепсией совпадают с общепопуляционными (Yeh C.C. et al., 2017; Keni R.R. et al., 2020;

Jiménez M. et al., 2023). В 2001 г. доминирующим ПЭП был фенобарбитал, а к 2016 г. не было ни одной беременности на этом препарате. Вальпроевая кислота, которая активно использовалась в течение 30-ти летнего периода, в последние 3-5 лет начала постепенно замещаться левитирацетамом.

Несмотря на следование современным рекомендациям о целесообразности замены в прегравидарый период традиционных (особенно вальпроевой кислоты) на более современные ПЭП, процесс пересмотра лечения женщин до беременности идет очень медленно в тех популяциях, где традиционные ПЭП были базовыми в последние два десятилетия (Keni R.R. et al., 2020).

Помимо монотерапии вальпроевая кислота была использована в 85/118 (72,0%) случаях политерапии. Оценка медианных суточных дозировок ПЭП при монотерапии показала сопоставимые значения, используемые при генерализованной и фокальной эпилепсии. При политерапии ФЭ требовала более высоких доз вальпроевой кислоты, карбамазепина и фенобарбитала, что объясняется как возникновением межлекарственного взаимодействия, так и меньшей доброкачественностью протекания ФЭ (Shahla M. et al., 2018; Voinescu P.E. et al., 2022). Авторы исследований едины во мнении, что необходима тщательная прегравидарная подготовка женщины с достижением стабильного течения эпилепсии на фоне оптимизации терапии ПЭП (Жидкова И.А., 2010; Карлов В.А. и соавт., 2019; Battino D. et al., 2013; Abe K. et al., 2014; Kinney M.O. et al., 2017; Li Y., Meador K.J., 2022; Freund V. et al., 2023).

Специализированную эпилептологическую помощь в разные периоды до беременности получили 413/536 (77,1%) женщин. Планирование текущей беременности неврологом-эпилептологом до наступления беременности осуществлено у 150/696 (21,6%) женщин. Чаще всего женщины планировали первую беременность – 106/150 (70,7%) случаев, повторные беременности со специалистом планировались значительно реже – лишь в 44/150 (29,3%) наблюдениях. Первичное обращение к неврологу-эпилептологу в первом триместре беременности осуществлено в 163/696 (23,4%) случаях, причем в подавляющем большинстве это была первая беременность – 117/163 (71,8%)

наблюдений. Во втором триместре беременности осуществлена первичная консультация неврологом-эпилептологом в 148/696 (21,3%) наблюдениях, также с преобладанием первобеременных – 100/148 (67,6%) случаях. Первичное обращение только лишь в третьем триместре беременности было в 93/696 (13,4%) случаях, причем на этом сроке отмечалось повышение количества обращений повторно беременных – 38/93 (40,9 %) случаев. Как правило, за первичной консультацией эпилептолога обращались женщины в связи с первой беременностью, что обусловлено опасениями за собственное состояние и здоровье будущего ребенка. Имея предыдущий опыт беременности, при стабильном течении эпилепсии повторно беременные нуждались только в рекомендациях по родоразрешению. Подобная частота оказания специализированной эпилептологической помощи в период беременности с преобладанием консультаций во втором и третьем триместрах показана А. Askarieh et al. (2022) в когорте женщин Великобритании.

В период беременности в подавляющем большинстве случаев – 497/718 (69,2%) изменения течения эпилепсии не произошло, учащение эпилептических припадков возникло в 128/718 (17,8%) наблюдениях, урежение и исчезновение приступов – в 71/718 (10,0%) наблюдениях, дебют эпилепсии в период беременности возник у 22/718 (3,1%) женщин. Отечественные и зарубежные исследования, в том числе основанные на данных крупных регистров, которые охватывают аналогичный временной период, публикуют подобные данные (Дмитренко Д.В. и соавт., 2014; Battino D. et al., 2013; Keni R.R. et al., 2020). В отличие от ряда исследований, показывающих наличие судорожного эпилептического статуса в 0,8-3,1% случаев, в нашем наблюдении случаев судорожного и бессудорожного эпилептического статуса во время беременности зарегистрировано не было (Меликова Ш.Я., 2017; Lu Y.T. et al., 2016; Wu M. et al., 2016; Hosny H. et al., 2023).

L. Mari et al. (2022) считают генерализованную эпилепсию предиктором стабильного течения, подтверждая гипотезу о протективной роли беременности в борьбе с судорожными приступами. При ГЭ стабильное течение сохранялось в

период беременности статистически значимо чаще, чем при ФЭ – в 195/248 (78,7%) и 302/448 (67,4%) случаев соответственно ($p = 0,001$). ФЭ чаще была сопряжена с учащением приступов в период беременности. Исследования последних лет подтверждают высокую вероятность сохранения ремиссии приступов в случае ее длительности год и более до возникновения беременности (Прусакова О.И. и соавт., 2018; Jedrzejczak J. et al., 2017; Shahla M. et al., 2018; Pennel P.V. et al., 2020; Huang C. et al., 2020; Vajda F.J.E. et al., 2022; Jiménez M. et al., 2023). При компенсации эпилепсии в прегравидарном периоде с отсутствием любых приступов длительностью не менее одного года наблюдался очень высокий уровень удержания ремиссии в период беременности – в 272/316 (86,1%) наблюдениях. Генерализованная эпилепсия в период беременности оставалась полностью компенсированной статистически значимо чаще, чем фокальная – в 132/142 (93,0%) и 140/174 (80,5%) соответственно ($p = 0,001$). Полученные данные соотносятся и даже несколько превосходят результаты анализа Австралийского регистра беременных с эпилепсией, где компенсация эпилепсии сохранялась в 83,6% при ГЭ и в 77,4% при ФЭ в случае отсутствия приступов в течение года до беременности (Vajda F.J.E. et al., 2021).

Течение эпилепсии в период беременности в тех случаях, в которых была достигнута ремиссия ГТКП / БТКП с сохранением других видов генерализованных или фокальных приступов, также было достаточно стабильным у 85/113 (75,2%) пациенток. В этих случаях благоприятное течение в период беременности без учащения приступов при ГЭ и ФЭ отмечалось в 13/14 (92,9%) и в 72/99 (72,8%) наблюдениях соответственно без статистически значимых различий ($p = 0,05$). Наблюдения с возникновением беременности на фоне эпилепсии, сопровождавшейся ГТКП / БТКП, протекали менее доброкачественно. Учащение эпилептических припадков наблюдалось у 56/267 (20,9%) женщин, у 158/267 (59,2%) приступы повторялись с прежней частотой, причем не было статистически значимой разницы в группах с генерализованной и фокальной эпилепсией.

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 ($p < 0,001$). В многочисленных исследованиях также было выявлено, что декомпенсация эпилепсии коррелирует с политерапией (Thomas S.V. et al., 2012; Battino D. et al., 2013; Vajda F.J.E. et al., 2018; Li J. et al., 2022; Voinescu P.E. et al., 2022; Jiménez M. et al., 2023).

В группе пациенток, не получавших ПЭП в гравидарный период, в подавляющем большинстве наблюдений как при генерализованной, так и при фокальной эпилепсии беременность не повлияла на частоту приступов – 73/92 (79,4%) и 103/139 (74,1%) случая соответственно, частота декомпенсаций заболевания также была сопоставима – 9/92 (9,8%) случаев при ГЭ и 24/139 (17,3%) при ФЭ ($p = 0,16$). В случае приема женщиной ПЭП в режиме политерапии фокальная эпилепсия декомпенсировалась в 2,5 раза чаще, чем генерализованная – 32/89 (36,0%) и 4/29 (13,8%) соответственно ($p = 0,03$). Анализ случаев беременности, текущей 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 ($p = 0,04$). Стойкое удержание прегравидарной частоты эпилептических приступов возникало также при приеме леветирацетама – в 9/10 (90%) наблюдениях. На фоне приема других ПЭП декомпенсация возникала чаще: при приеме фенобарбитала – 6/33 (18,2%) наблюдений, карбамазепина – 15/82 (18,3%), топирамата – 6/21 (28,6%), ламотриджина – 10/30 (33,3%). Ведущая роль вальпроевой кислоты в удержании компенсации эпилепсии в период беременности также признается многими авторами (Наумова Г.И. и соавт., 2023; Thomas S.V. et al., 2012; Battino D., et al., 2013; Tomson T. et al., 2016; Cerulli Irelli E. et al., 2020, 2022).

С помощью многофакторного анализа с использованием метода «Деревья классификаций» – алгоритма, который при построении дерева осуществляет полный перебор всех возможных вариантов одномерного бинарного ветвления, была построена модель течения эпилепсии в период беременности. Базовым критерием прогноза стал возраст женщины на момент возникновения беременности. При возникновении беременности в возрасте старше 30 лет риск ухудшения течения заболевания возникал практически в два раза чаще, 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 является достижение ремиссии в прегравидарный период длительностью от 1 года, генерализованная форма эпилепсии и противоэпилептическая терапия с использованием вальпроевой кислоты в режиме монотерапии. В возрастной группе беременных старше 30 лет показатели течения эпилепсии до беременности (длительность самой эпилепсии, длительность ремиссии, частота ГТКП / БТКП) не являются 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. Полученные данные подтверждают результаты многофакторного регрессионного анализа, проведенного в популяции женщин с эпилепсией Австралийского регистра беременных, в котором более молодой возраст беременных и генерализованная форма эпилепсии служили статистически значимыми факторами бесприступного протекания эпилепсии (Vajda F.J.E. et al., 2021).

Эпилептические припадки впервые могут дебютировать в период беременности и далее продолжаться, а в ряде случаев возникать только исключительно во время беременности – так называемая гестационная эпилепсия (Жидкова И.А. и соавт., 2012). В нашем исследовании в 22/718 (3,1%) случаях дебют эпилепсии был связан с беременностью и родами, что соответствует результатам других авторов, приводящих цифры в 2,1-10,7% наблюдений дебюта

эпилепсии (Li W. et al., 2019; Ma G.J. et al., 2020; Melikova S. et al., 2020). В 6/22 (27,3%) наблюдениях 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, в остальных 21 случаях эпилепсия была фокальная. Среди ФЭ структурная эпилепсия была выявлена в 5/21 (23,8%) наблюдениях: артерио-венозная мальформация (2 наблюдения), посттравматические изменения головного мозга, фокальная корковая дисплазия, эхинококк головного мозга. Только в 2/22 (9,1%) случаях было принято решение о досрочном родоразрешении на 30-й неделе в связи с диагностированной эклампсией и на 18-й неделе в связи с нарастанием симптоматики эхинококкоза головного мозга и легких, требующих специфического лечения. Остальные наблюдения закончились родоразрешением в срок.

В целом у женщин с эпилепсией беременность закончилась родами в 711/718 (99,0%) наблюдениях, в 7/718 (1,0%) беременность была прервана по медицинским показаниям до 22 недель беременности. Показанием к прерыванию беременности в 5/7 случаях были ВПР плода, в одном случае – патология в виде многоводия на фоне многоплодной беременности, в одном случае – множественное эхинококковое поражение. Роды живым плодом произошли в 704/711 (99,0%) случаях, в 7/711 (1,0%) наблюдениях зафиксировано мертворождение на фоне внутриутробной гибели плода.

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. Высокая частота КС у беременных с эпилепсией выявляется в большинстве исследований (Власов П.Н., 2011; Прусакова О.И. и соавт., 2016; Наумова Г.И. и соавт., 2023; Viale L. et al., 2015; Artama M. et al., 2017; Elvedi-Gasparovic V. et al., 2020;

Majkowska-Zwolińska V. et al., 2020). Однако в ряде отечественных исследований доля оперативного родоразрешения не превышала 50% (Златорунская М.А., 2010; Дмитренко Д.В. и соавт., 2014; Михайлова Н.Ф. и соавт., 2021), а в высоко специализированных стационарах была не более 20% (Прусакова О.И. и соавт., 2018; Цивцивадзе Е.Б. и соавт., 2019, 2020; Ларина И.В., 2021). Показанием к кесареву сечению 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 в 13/485 (2,7%) наблюдениях. Были выделены также ятрогенные причины КС в 27/485 (5,6%) случаях первых родов и желание женщины в 24/485 (4,9%) случаях. Таким образом, принятие решения об оперативном родоразрешении в большинстве случаев принадлежало акушерам-гинекологам, и далеко не всегда реальное течение эпилепсии играло ведущую роль (Магалов Ш.И. и соавт., 2017; Карлов В.А., 2021; Majkowska-Zwolińska V. et al., 2020). Достоверно 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 ($p < 0,001$).

В ряде исследований показана высокая частота материнской смертности у женщин с эпилепсией (Edey S. et al., 2014; MacDonald S.C. et al., 2015). В нашем исследовании зарегистрирован один случай материнской смерти (0,1%) в период родов. Причиной смерти женщины, эпилепсия у которой протекала благоприятно и находилась в стадии ремиссии, стала эмболия околоплодными водами – патологическое акушерское состояние, не связанное с эпилептическими припадками.

Послеродовой период является угрожающим по декомпенсации эпилепсии, особенно при генерализованной форме (Агафонова М.К., 2005; Карлов В.А., 2006; Гребенюк О.В. и соавт., 2013; Thomas S.V. et al., 2012). В послеродовом

периоде в 591/718 (82,4%) случае частота приступов не изменилась в сравнении 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 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%) – роды двойней, всего родилось 716 детей: 367/716 (51,3%) мальчиков и 349/716 (48,7%) девочек. Доношенными родилось абсолютное большинство – 680/716 (95,0%) детей, что подтверждается другими авторами (Агафонова М.К., 2005; Маджидова Е.Н., Мамбеткаримова М.С., 2015; He S. et al., 2017; Jeon J.Y. et al., 2020).

Масса новорожденных колебалась от 2050 г до 5300 г, рост колебался 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. Антропометрические данные детей у женщин с эпилепсией в подавляющем большинстве были удовлетворительными (Агафонова М.К., 2005; Шамсиева Р.Н., Омаров С.-М.А., 2005; Кожокару А.Б. и соавт., 2010; Головкина Н.В. и соавт., 2015; He S. et al., 2017; Algahtani H. et al., 2019). Среднее значение по шкале Апгар у доношенных детей на первой минуте составило 7,5 баллов, на 5 минуте – 8,0 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, средняя масса 2270 г; рост недоношенных был от 33 до 56 см, средний рост – 47,4 см. Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 6,3 балла, на 5 минуте – 6,7 балла. Наше исследование подтверждает весьма удовлетворительные показатели новорожденных по шкале Апгар, полученные другими авторами (Агафонова М.К., 2005; Душанова Г.А. и соавт., 2013; Маджидова Е.Н., Мамбеткаримова М.С., 2015; Рязанцева Е.В. и соавт., 2018; He S. et al., 2017).

Эпилепсия была диагностирована у 20/713 (2,8%) детей от матерей с эпилепсией, у 10/20 (50,0%) была диагностирована ФЭ, у 6/20 (30,0%) – ГЭ, 4/20 (20,0%) случая требовали уточнения формы заболевания. Распространенность

эпилепсии у детей исследуемой группы была выше, чем в популяции Российской Федерации (Авакян Г.Н. и соавт., 2017; Карлов В.А. и соавт., 2021). В 13/20 (65,0%) случаев и мать, и ребенок страдали похожими формами эпилепсии. В случае возникновения ФЭ у двух детей одной матери с идиопатической затылочной эпилепсией, имеющей семейный анамнез эпилептических приступов, можно предположить моногенный характер наследования эпилепсии.

Из 718 случаев беременности ВПР плода диагностированы в 23/718 (3,2%) наблюдениях, что соотносится как с общепопуляционными частотами, зарегистрированными в базе EUROCAT (1-4%), так и с частотами (1,4-6,0%) в группах женщин с эпилепсией (Власов П.Н. и соавт., 2008; Цивцивадзе Е.Б. и соавт., 2018; Петрухин В.А. и соавт., 2021; Lagana A.S. et al., 2016; Morris J.K. et al., 2018; Holmes L.V. et al., 2023). У одной из женщин в двух беременностях диагностированы аналогичные ВПР плода – поликистоз почек, в остальных случаях дефект развития плода был единичным. В 12 случаях у женщин имелись здоровые дети без ВПР от предыдущих или последующих беременностей, единственная беременность с рождением ребенка с ВПР возникла у 9 женщин.

Согласно Н.С. Демиковой, А.С. Путинцеву (2023), общая частота ВПР в РФ за 2011-2020 гг. составляет 2,7% с колебаниями между регионами от 0,8% в Кабардино-Балкарии до 4,2% в Красноярском крае. В Самарской области за этот период частота ВПР составила 8983 на 289674 рождений (3,1%). 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% ($p = 0,87$). Кроме того, нами были выявлены дефекты регистрации ВПР в общепопуляционном регистре ВПР Самарской области в виде отсутствия регистрации 6 случаев ВПР плода у женщин с эпилепсией, что демонстрирует возможные причины более низких показателей риска ВПР в больших общепопуляционных регистрах по сравнению с отдельными когортными исследованиями.

Структура аномалий плода была представлена ВПР сердечно-сосудистой и мочеполовой системы – по 6/23 (26,1%) случаев; реже встречались

множественные ВПР – 3/23 (13,0%) случая; с одинаковой частотой – 2/23 (8,7%) отмечены 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 по ВПР в РФ (Демикова Н.С., Путинцев А.С., 2023), так и данным EURAP (отчет от ноября 2020 г.). Ведущее место занимают ВПР сердечно-сосудистой системы, несколько реже встречаются ВПР мочеполовой системы, далее идут врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы, центральной нервной системы и множественные ВПР. Другие аномалии развития относятся к редко встречающимся.

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 5/23 (21,7%) женщинам.

В 7/23 (30,4%) случаях ВПР можно было отнести к наследственным моногенным формам. В трех наблюдениях выявлялась наследственная отягощенность по подобному ВПР у родственников по вертикали (ВПР костно-мышечной системы и орофациальная расщелина), в случае поликистоза почек у двух детей одной женщины предполагалось аутосомно-рецессивное наследование, два случая ВПР были сопряжены с хромосомной патологией.

Зафиксированы случаи смерти двух детей (2/716 – 0,3%) в период новорожденности в связи с грубыми ВПР сердца и одна внезапная смерть во сне у ребенка с болезнью Дауна на втором году жизни.

Риск ВПР плода на фоне монотерапии, политерапии и без лечения матери составил соответственно 16/347 (4,6%), 6/118 (5,1%) и 1/253 (0,4%). В наблюдениях беременности, прошедшей на фоне монотерапии, ВПР плода возникли при приеме матерью в первом триместре вальпроевой кислоты в средней суточной дозе 927, мг – в 11/16 (68,8%) случаях, карбамазепина в средней суточной дозе 600 мг – в 4/16 (25%) случаях и леветирацетама в дозе

2000 мг/сутки – в одном (6,2%) случае. Риски возникновения ВПР плода составили 6,6% на фоне приема вальпроатов и 4,9% на фоне приема карбамазепина. Прием леветирацетама в нашем наблюдении также дал высокий риск ВПР, но ввиду малочисленности наблюдений его нельзя считать истинным. ВПР на фоне приема фенobarбитала, топирамата, ламотриджина и окскарбазепина в режиме монотерапии зарегистрировано не было. В 5/6 случаев ВПР на фоне политерапии женщины принимали комбинацию с ВК – в двух наблюдениях ламотриджин, по одному наблюдению карбамазепин, фенobarбитал и топирамат. В одном случае ВПР зарегистрирован на фоне политерапии топираматом и бриварацетамом.

С целью оптимизации прогноза исхода беременности были оценены материнские факторы, которые могли повлиять на возникновение ВПР плода. Учитывая, что наследственные причины (генные и хромосомные мутации) являются самостоятельным независимым фактором риска ВПР, проведен анализ в целом по группе ВПР и в группе с исключением случаев, связанных с наследственными причинами. Не подтвердилась значимость возраста женщины (до 25 лет и после 35 лет) на момент беременности в качестве риска возникновения ВПР плода (Искакова А.К. и соавт., 2018; Apriglio J. et al., 2023; Mamasoula C. et al., 2023). Не было выявлено статистически значимой разницы в частоте ВПР плода у жительниц городов и сельской местности ($p = 0,15$), пациенток с генерализованной и фокальной эпилепсией ($p = 0,08$). Анализ данных крупных регистров беременных с эпилепсией не смог продемонстрировать какого-либо благоприятного влияния приема фолиевой кислоты матерью на возникновение ВПР плода (Tomson T. et al., 2018; Keni R.R. et al., 2020; Meador K.J. et al., 2020; Vajda F.J.E. et al., 2021). Наше исследование также не показало статистически значимой разницы в частоте ВПР при сравнении группы женщин, проводивших фолатную профилактику ВПР, и не принимающих фолиевую кислоту ($p = 0,49$). Полученные данные о статистически значимой разнице частотных характеристик ВПР в группах пациенток с различным видом приступов в период беременности нельзя было трактовать

однозначно; роль судорожных приступов не имела доказательств, как и в исследованиях других авторов (Tomson T. et al., 2018).

Получены данные, что фактором, который может влиять на частоту ВПР, является схема терапии эпилепсии в период беременности как в общей группе ($p = 0,006$), так и при исключении наследственных ВПР ($p = 0,03$). Минимальный риск ВПР зарегистрирован при отсутствии лечения в период беременности, максимальный – при использовании политерапии. Наши данные полностью согласуются с результатами других исследователей (Краско А.С. и соавт., 2020; Vajda F.J.E. et al., 2010; Tomson T. et al., 2011; Keni R.R., 2018; Li R. et al., 2023).

В многочисленных исследованиях доказано тератогенное влияние вальпроевой кислоты и топирамата (Дмитренко Д.В., 2014; Tomson T. et al., 2018; Vajda F.J.E. et al., 2020; Christensen J. et al., 2021; Cohen J.M. et al., 2023). Оценка роли различных ПЭП в формировании ВПР плода при проведении монотерапии эпилепсии в период беременности показала, что единственным ПЭП, имеющим значение, является вальпроевая кислота. Статистическая значимость различий была достигнута и в случае учета всех ВПР ($p = 0,005$), и в случае исключения наследственных форм ВПР ($p = 0,47$). Роль приема матерью вальпроевой кислоты в качестве значимого фактора риска развития ВПР плода была подтверждена при построении многофакторной модели с помощью метода «Деревья классификаций». У женщин с фокальной эпилепсией риск ВПР плода при использовании вальпроевой кислоты был максимальным – 12/131 (8,4%) случаев, он в 2,3 раза превышал риск ВПР на фоне терапии другими ПЭП (3,6%) и в 14 раз – риск без приема ПЭП (0,6%). У женщин с генерализованной эпилепсией ВПР плода были зарегистрированы только при приеме вальпроевой кислоты – 4/108 (3,6%) наблюдений.

Для оценки когнитивного развития детей от матерей с эпилепсией из общей группы наблюдения было отобрано 69 пар «мать, больная эпилепсией, и ее ребенок». Ряд исследований, в которых изучалось не только когнитивное развитие детей, но и уровень интеллектуального развития матерей, показал, что материнский IQ является независимым фактором, влияющим на IQ детей,

поэтому нами проведено тестирование коэффициента интеллекта и детей, и их матерей (Thomas S.V. et al., 2007; Meador K.J. et al., 2011, 2023; Gopinath N. et al., 2015; Kasradze S. et al., 2017).

Возраст матерей на момент рождения детей составлял от 18 до 35 лет, средний возраст – 24,8 (3,5) лет. 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%) пациенток. Учитывая, что в фокусе большинства исследований когнитивного развития ребенка было внутриутробное влияние вальпроевой кислоты, все пары в нашем наблюдении были разбиты на три группы (Vanach R. et al., 2010; Deshmukh U. et al., 2016; Tomson T. et al., 2019; Daugaard C.A. et al., 2020; Перусса Е., 2021). В первую группу вошли пары, у которых матери не получали противоэпилептическую терапию (18 пар). Вторую группу составили пары, в которых матери проходили противоэпилептическое лечение без использования ВК (19 пар). Третья группа наблюдения была сформирована из пар, в которых матери проходили в период беременности терапию с использованием препаратов вальпроевой кислоты (32 пары).

Отечественные и зарубежные исследования показали, что средние показатели общего IQ ребенка укладываются в нормальные возрастные значения (Кожокару А.Б., Михайлова Н.Ф. и соавт., 2021; Huber-Mollema Y., et al., 2020). Общий IQ обследованных детей колебался от 80 до 154 баллов, среднее – 120,7 (18,2) баллов, что укладывается в границы высокого интеллекта. Показатели вербального IQ были несколько ниже, колеблясь от 72 до 154 баллов, средние значения – 110,8 (19,5) баллов, что укладывалось в хорошую норму.

Невербальный IQ у детей был значительно выше, от 85 до 156 баллов, средние значения – 126,7 (16,1) баллов. В исследуемой группе показатели «весьма высокого» IQ были выявлены у 20/69 (29,0%) детей, «высокого» – у 16/69 (23,2%) детей, «хорошей нормы» – у 15/69 (21,7%), «среднего» IQ – у 14/69 (20,3%) детей, «сниженной нормы» – у 4/69 (5,8%) детей. «Пограничного уровня» IQ и умственного дефекта у исследованных детей выявлено не было. У матерей средние показатели общего, вербального и невербального IQ составляли 106,0 (14,4), 106,7 (16,2) и 103,5 (11,8) соответственно. Показатели материнского IQ были близки к общепопуляционному распределению, но были ниже, чем у их детей.

Считается, что политерапия и высокие дозировки ПЭП являются факторами, отрицательно влияющими на когнитивное развитие детей (Михайлова Н.Ф. и соавт., 2021; Güveli V.T., 2015; Richards N. et al., 2019). С помощью однофакторного дисперсионного анализа в обследованной группе не удалось установить статистически значимого влияния на общий IQ ребенка схемы лечения матери в подгруппах монотерапия, политерапия, без приема ПЭП ($p = 0,95$), что соответствует результатам исследования R.L. Bromley et al. (2019).

Негативное влияние вальпроевой кислоты на постнатальное физическое и психическое развитие детей признается большинством авторов (Banach R. et al., 2010; Deshmukh U. et al., 2016; Bromley R.L. et al., 2017, 2019; Tomson T. et al., 2019; Daugaard C.A. et al., 2020; Perucca E., 2021). При однофакторном анализе нами были получены неоднозначные результаты. При дисперсионном анализе не было статистически значимого различия IQ детей в подгруппах женщин, принимающих ВК, принимающих другие ПЭП и не леченных в период беременности ($p = 0,11$). Между тем, корреляционный анализ связи IQ ребёнка с IQ его матери показал положительную и статистически значимую связь средней силы ($p = 0,005$) только в группе, в которой матери в период беременности получали вальпроевую кислоту. Парадоксально отрицательное влияние на IQ детей факта ремиссии приступов у матери в период беременности также объяснилось приемом матерями этих детей вальпроатов ($p = 0,004$).

Некоторыми авторами было показано, что в случае фокальной эпилепсии у матери дети чаще страдали нарушениями внимания, поведения, памяти, устной речи (Михайлова Н.Ф. и соавт., 2021). Нами было установлено статистически значимое влияние на IQ детей генерализованной формы эпилепсии матери, при которой детские показатели были ниже ($p < 0,001$). Эти данные заставляют задуматься о возможном генетическом компоненте интеллекта, а также требуют проверки гипотезы о наличии субклинической эпилептиформной активности у детей матерей с генерализованной эпилепсией, которая может служить фактором снижения IQ ребенка (Карлов В.А. и соавт., 2010). Отрицательную роль на IQ детей оказывало определенное семейное положение женщины: так у детей одиноких матерей показатели были ниже, чем у воспитывающихся в полных семьях ($p < 0,001$).

Учитывая установленное влияние отдельных внешних факторов на IQ ребенка и предполагая сложный характер их взаимодействия, был проведен многофакторный анализ с помощью метода «Деревья классификаций». Он показал, 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 лет могут явиться протективными факторами более высокого IQ ребенка. 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.

Хорошо известно, что ВПР являются результатом комбинаций определенных вариантов генов и их взаимодействия с факторами окружающей среды (Бурденный А.М. и соавт., 2017; Taiwo E.T. et al., 2020). Было проведено исследование частоты носительства однонуклеотидного варианта rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR* и rs1051266 гена *SLC19A1*, в котором приняла участие 61 пациентка с эпилепсией из наблюдаемой когорты. Пациентки были разделены на две группы: у 20 из них были зарегистрированы различные ВПР плода (основная группа), у 41 пациентки рожденные дети не имели ВПР (группа

сравнения). Статистически значимая разница отсутствовала в частотах всех протестированных генотипов и аллелей у матерей, имеющих детей с ВПР, и матерей, имеющих детей без ВПР. Идентичные данные были получены в исследовании W.K. Dewelle et al. (2023), которые оценивали такой же комплекс ОНВ генов фолатного цикла на более обширной выборке, а также в исследованиях ассоциаций ОНВ отдельных генов с различными ВПР плода (Grandone E. et al., 2006; O'leary V.V. et al., 2006; Ouyang S. et al., 2013; Godbole K. et al., 2011).

Имеются данные о сочетанном влиянии носительства матерью ОНВ генов фолатного цикла и приема ПЭП в период беременности на возникновение ВПР плода (Дмитренко Д.В., 2014; Munisamy M. et al., 2015). Учитывая известную тератогенность вальпроевой кислоты, нами был проведен поиск ассоциаций ОНВ генов фолатного цикла у женщин, принимавших вальпроевую кислоту и не принимавших вальпроевую кислоту, с возникновением ВПР у плода. Лечение вальпроевой кислотой в монотерапии получали 23/37 (62,2%) пациентки, в политерапию вальпроевая кислота была включена у 13/16 (81,3%) больных. Не было статистически значимых отличий в частоте носительства аллелей, гетерозиготных и гомозиготных распространенных и вариативных (минорных) генотипов ОНВ rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*; rs1801394 гена *MTRR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1051266 гена *SLC19A1* у матерей, имеющих детей с ВПР, и матерей, имеющих детей без ВПР, как среди получавших вальпроевую кислоту в период беременности, так и среди нелеченных этим препаратом. Таким образом, не было выявлено ассоциаций между исследованными ОНВ генов фолатного цикла у матери и возникновением ВПР у плода, в том числе на фоне приема ПЭП.

В настоящий момент нет единственных генов-кандидатов для прогноза ВПР плода и ведения беременности высокого риска (Boyle E.A. et al., 2017; Finnell R.N. et al., 2021). Необходима оценка полигенного риска, при котором суммируется генетический риск нескольких ОНВ, связанных с определенным фенотипом (Choi S.W. et al., 2020). Весь массив полученных данных ДНК-тестирования был проанализирован с использованием программы SANCT

(structural analysis of contingency tables). 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 у матери и формированием врождённых пороков развития у плода. 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%) случаях против 68/82 (82,9%) женщин, не имеющих ВПР у детей (ОШ 8,029 [95% ДИ 1,017-63,418], $p = 0,022$). Носительство гаплогруппы TAAGA, TAGAA, CAAAA, CAAGA, CAGAA, CCGGA, CCGGG встречалось у матерей, имеющих детей с ВПР, только в 1/40 (2,5%) случае, тогда как у матерей, имеющих детей без ВПР, – в 14/82 (17,1%) наблюдениях, что может быть расценено как статистически значимый протективный фактор (ОШ 0,026 [95% ДИ 0,016-0,984] $p = 0,022$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что комплексный подход с учетом многофакторного влияния позволяет обеспечить не только стабильное течение эпилепсии в гравидарный период, но и обеспечить благоприятный исход 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 лет. У беременных моложе 30 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 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 (Приложение 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян, Г. Н. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики / Г. Н. Авакян, Д. В. Блинов, Г. Г. Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 110–123.
2. Агафонова, М. К. Особенности течения эпилепсии у беременных : специальность 14.00.13 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Агафонова Марина Константиновна. – Екатеринбург, 2005. – 31 с.
3. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с эпилепсией / Е. Б. Цивцивадзе, Е. В. Рязанцева, С. В. Новикова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 69–76.
4. Акушерские исходы при различных иммунопатологических состояниях у женщин с эпилепсией / Е. Б. Цивцивадзе, Е. В. Дулаева, С. В. Новикова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 22–28.
5. Алгоритм ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией / Н. А. Шнайдер, Д. В. Дмитренко, А. Т. Егорова [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 36–42.
6. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 2. особенности лечения отдельных групп пациентов / В. А. Карлов, А. Б. Гехт, В. И. Гузева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 7. – С. 120–129.
7. Анализ ассоциаций полиморфного варианта 1298A>C гена 5,10-метилентетрагидрофолат реуктазы (MTHFR) с риском врожденных пороков сердца и челюстно-лицевых аномалий / М. С. Назаренко, М. М. Коваль, Л. И. Минайчева [и др.] // Медицинская генетика. – 2011. – Т. 10, № 12(114). – С. 35–40.

8. Ашурова, Г. С. Репродуктивное здоровье женщин, страдающих эпилепсией : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ашурова Гулбахор Сангиллоевна ; Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения Республики Таджикистан. – Душанбе, 2012. – 23 с.
9. Бельская, Г. Н. Методические рекомендации для врачей. Ведение женщин фертильного возраста и беременных, больных эпилепсией / Г. Н. Бельская, И. В. Пономарева // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 16. – С. 922–924.
10. Беременность и эпилепсия: акушерские осложнения и другие риски течения беременности и исходов родов у женщин, страдающих эпилепсией / О. И. Прусакова, Г. И. Наумова, Н. С. Дейкало [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2018. – № 1(31). – С. 50–52.
11. Беременность и эпилепсия: фокус на изменение частоты приступов в исследованиях и отставание в практике / Н. Е. Иванова, Г. В. Одинцова, А. А. Олейник [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 77–82.
12. Беременность при эпилепсии: тактика ведения и родоразрешения / Е. Б. Цивцивадзе, В. А. Петрухин, С. В. Новикова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 5. – С. 69–79.
13. Больные эпилепсией в акушерско-гинекологической практике: современное состояние вопроса, проблемы и пути их решения (обзор литературы) / Ю. Э. Доброхотова, Л. А. Хейдар, Е. А. Бояр [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 45–48.

14. Бочкарева, Е. В. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бочкарева Елена Владимировна ; Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова. – Москва, 2013. – 24 с.
15. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией / В. А. Петрухин, Е. В. Рязанцева, Е. Б. Цивцивадзе [и др.] // Доктор.Ру. – 2017. – № 8(137). – С. 22–27.
16. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией / Е. В. Рязанцева, Е. Б. Цивцивадзе, С. В. Новикова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 22–25.
17. Ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией / О. И. Прусакова, С. Н. Занько, Г. И. Наумова [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 2(24). – С. 12–15.
18. Власенко, А. И. Влияние антиэпилептической терапии на течение беременности и профилактику развития пороков у плода / А. И. Власенко, Д. Т. Дьяченко // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 38, № S1-1. – С. 76–79.
19. Власов, П. Н. Беременность при эпилепсии / П. Н. Власов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 8–13.
20. Власов, П. Н. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы / П. Н. Власов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 45–46.
21. Власов, П. Н. Планирование и течение беременности у женщин, страдающих эпилепсией / П. Н. Власов // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С. 66–68.
22. Власов, П. Н. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста, и беременных женщин, страдающих эпилепсией / П. Н. Власов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № S1. – С. 4–9.

23. Власов, П. Н. Эпилепсия / П. Н. Власов, В. А. Петрухин // Неврологическая патология и беременность / П. Н. Власов, В. А. Петрухин, К. Н. Ахвледиани [и др.]. – Москва : МЕДпресс-информ, 2022. – 216 с. : ил.
24. Власов, П. Н. Эпилепсия и беременность / П. Н. Власов // Экстрагенитальная патология и беременность / под ред. Л. С. Логутовой. – Москва : Литерра, 2012. – 544 с.
25. Власов, П. Н. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика / П. Н. Власов, В. А. Карлов, В. А. Петрухин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 1. – С. 13–17.
26. Влияние беременности и родов на течение и частоту эпилептических припадков / Д. А. Убейконь, Е. В. Назаренко, Е. В. Третьяк [и др.] // Colloquium-Journal. – 2019. – № 13-3(37). – С. 95–96.
27. Возможности планирования беременности у женщин с эпилепсией / Г. А. Дущанова, Э. Т. Зулфикарова, С. А. Чумаков [и др.] // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 19. – С. 28–37.
28. Гафурова, М. Р. Влияние антиэпилептических препаратов на состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с эпилепсией / М. Р. Гафурова // Практическая медицина. – 2015. – № 1(86). – С. 54–58.
29. Гафурова, М. Р. Оценка эффективности системы прегравидарной подготовки в оптимизации перинатальных исходов у женщин с эпилепсией / М. Р. Гафурова // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 7(121). – С. 47–51.
30. Гафурова, М. Р. Роль донатора оксида азота в оптимизации показателей фетоплацентарного комплекса у беременных с эпилепсией / М. Р. Гафурова // Здоровье женщины. – 2013. – № 8(84). – С. 94.
31. Гейбатова, Л. Г. Особенности наблюдения и коррекция терапии антиэпилептическими препаратами в различные сроки незапланированной беременности у женщин с эпилепсией / Л. Г. Гейбатова, З. Р. Умаханова, Ф. А. Мурачуева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 1(26). – С. 50–55.

32. Демикова, Н. С. Описательная эпидемиология множественных врожденных пороков развития по данным мониторинга ВПР за 2011-2020 годы / Н. С. Демикова, А. Н. Путинцев // Медицинская генетика. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 32–39.
33. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (По данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006-2012 гг.) / Н. С. Демикова, А. С. Лапина, М. А. Подольная [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 72–77.
34. Дмитренко, Д. В. Алгоритм планирования беременности у женщин, страдающих эпилепсией / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 47–50.
35. Дмитренко, Д. В. Организация лечебно-диагностической и медико-социальной помощи женщинам фертильного возраста, страдающим эпилепсией : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» ; 14.02.03 «Общественное здоровье и здравоохранение» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Дмитренко Диана Викторовна. – Красноярск, 2014. – 48 с.
36. Дмитренко, Д. В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла / Д. В. Дмитренко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Спецвыпуск 1. – С. 31–38.
37. Дмитренко, Д. В. Роль молекулярной диагностики в исследовании вклада генов биотрансформации противозэпилептических препаратов в прогнозировании тератогенного потенциала / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, Е. Н. Бочанова // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (18–20 апреля 2017 г.). – Москва, 2017. – С. 521–522.

38. Дмитренко, Д. В. Эпилепсия и беременность / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, А. Т. Егорова. – Москва : Медика, 2014. – 144 с.
39. Жидкова, И. А. Безопасность и переносимость эсликарбазепина ацетата / И. А. Жидкова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Спецвыпуск. – С. 11–12.
40. Жидкова, И. А. Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье женщины : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» ; 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Жидкова Ирина Александровна. – Москва, 2010. – 51 с.
41. Жидкова, И. А. Гендерные аспекты эпилепсии / И. А. Жидкова // Вестник эпилептологии. – 2013. – № 1. – С. 8–12.
42. Жидкова, И. А. Перампанел в терапии фокальных эпилепсий: эффективность и переносимость в повседневной клинической практике / И. А. Жидкова, В. А. Карлов, П. Н. Власов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 9-2. – С. 82–88.
43. Жидкова, И. А. Управление нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема перампанела / И. А. Жидкова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6, № 5. – С. 13–15.
44. Жидкова, И. А. Эпилепсия и беременность: аспекты взаимного влияния, оптимизация фармакотерапии / И. А. Жидкова, В. А. Карлов // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 10. – С. 64–65.
45. Жидкова, И. А. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины / И. А. Жидкова, В. А. Карлов, Л. В. Адамян. – Москва : Palmarium Academic Publishing, 2012. – 278 с.
46. Жидкова, И. А. Эпилепсия: берегите красоту женщины с детских лет / И. А. Жидкова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т. 13, (1S). – С. 65–70.

47. Здравоохранение России сегодня. Эпилептологическая служба / В. А. Карлов, С. Г. Бурд, М. Б. Миронов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 9. – С. 85–89.
48. Зиганшин, А. М. Беременность и эпилепсия / А. М. Зиганшин, В. А. Кулавский, А. Г. Вашкевич // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 43–48.
49. Златорунская, М. А. Оптимизация ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эпилепсией : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» ; 14.01.11 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Златорунская Мария Алексеевна. – Москва, 2010. – 24 с.
50. Индивидуальный подход к выбору антиэпилептической терапии и клинический фармакомониторинг антиконвульсантов – путь к рациональному использованию лекарственных средств / Н. А. Шнайдер, М. С. Пилюгина, Д. В. Дмитренко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 6. – С. 178–180.
51. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей / В. А. Карлов, И. А. Жидкова, А. В. Серкина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 3-2. – С. 25–30.
52. К проблеме факторов риска врожденных пороков сердца / А. К. Исакова, А. Т. Макжан, Ю. Ю. Корниенко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5-1. – С. 104–107.
53. Карлов, В. А. Эпилепсия / В. А. Карлов. – Москва : Медицина, 1990. – 336 с.
54. Карлов, В. А. Эпилепсия у женщин / В. А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 1. – С. 41–46.
55. Классификация эпилепсии международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 г. / Г. Н. Авакян, Д. В. Блинов, А. В. Лебедева [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 6–25.

56. Клинико-электроэнцефалографические предикторы учащения генерализованных судорожных приступов в гестационной и постгравидарном периодах / О. В. Гребенюк, М. В. Светлик, В. М. Алифирова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 24–30.
57. Ковалева, И. Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии / И. Ю. Ковалева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 51–61.
58. Кожокару, А. Б. Психофизическое и интеллектуальное развитие детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кожокару Анжела Борисовна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2010. – 24 с.
59. Контроль над эпилептическими приступами во время беременности / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, А. Т. Егорова [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 36–45.
60. Котов, А. С. Эпилепсия и беременность. Клиническая лекция / А. С. Котов, К. В. Фирсов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 11-1. – С. 25–30.
61. Кох, Н. В. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лившиц // Медицинская генетика. – 2015. – № 11. – С. 3–8.
62. Ларина, И. В. Актуальные вопросы ведения беременности у пациенток с эпилепсией / И. В. Ларина // Вестник эпилептологии. – 2021. – № 1. – С. 36–47.
63. Лекомцев, В. Т. Некоторые вопросы терапии эпилепсии у беременных / В. Т. Лекомцев, Н. А. Клименко // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2021. – № 1. – С. 53–55.

64. Липатова, Л. В. Снижение рисков у больных эпилепсией женщин в прегравидарном периоде с позиций превентивной медицины / Л. В. Липатова // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2017. – № 2(52). – С. 21–27.
65. Магалов, Ш. И. Исходы беременности у женщин с эпилепсией: результаты ретроспективного исследования / Ш. И. Магалов, Х. Ф. Багирова, Ш. Я. Меликова // Национальный журнал неврологии. – 2017. – № 2(12). – С. 23–30.
66. Магнитно-резонансная томография в диагностике неакушерской патологии у беременных женщин / Е. С. Семенова, И. А. Мащенко, Е. Д. Вышедкевич [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 145.
67. Маджидова, Е. Н. Влияние противоэпилептических препаратов на частоту врожденных пороков развития у детей, рожденных от женщин с эпилепсией / Е. Н. Маджидова, М. С. Мамбеткаримова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 416–417.
68. Маслова, Н. Н. Связь эпилепсии и расстройства аутистического спектра / Н. Н. Маслова, В. А. Скоробогатова, Н. В. Юрьева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 54–63.
69. Меликова, Ш. Я. Особенности течения фокальной эпилепсии у беременных / Ш. Я. Меликова // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 729–732.
70. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, И. Г. Строцкая [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Спецвыпуск 1. – С. 89–96.
71. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний / А. М. Бурдённий, В. И. Логинов, Т. М. Заварыкина [и др.] // Генетика. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 526–540.

72. Морозов, Д. В. Течение беременности и родов у женщин, больных эпилепсией / Д. В. Морозов, К. Ю. Мухин // Неврологический вестник. – 2014. – Т. 46, № 3. – С. 4–7.
73. Мухин, К. Ю. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные) / К. Ю. Мухин, А. О. Пылаева, А. С. Петрухин // Русский журнал детской неврологии. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 7–22.
74. Наумова, Г. И. Отмена вальпроевой кислоты во время беременности: за и против / Г. И. Наумова // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 2(34). – С. 36–40.
75. Особенности ведения беременности и послеродового периода у женщин, страдающих эпилепсией / О. И. Прусакова, Н. С. Дейкало, Т. А. Рождественская [и др.] // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 615–616.
76. Особенности терапевтической тактики при эпилепсии во время беременности / В. А. Карлов, П. Н. Власов, В. И. Краснополяский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2002. – № 3. – С. 63–68.
77. Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии / Г. И. Наумова, П. Н. Власов, О. И. Прусакова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 27–33.
78. Петров, Ю. А. Беременность и роды при эпилепсии в современных условиях / Ю. А. Петров, А. Д. Купина, К. Е. Березовская // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 48–52.
79. Побочные эффекты вальпроатов / П. Н. Власов, Н. В. Орехова, М. В. Антонюк [и др.] // Клиническая эпилептология. – 2009. – № 1. – С. 2–5.
80. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояния и перспективы / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, Т. К. Кошечева [и др.]. – Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2020. – 520 с.

81. Пренатальный стресс при материнской гипергомоцистеинемии: нарушения развития нервной системы плода и функционального состояния плаценты / А. В. Арутюнян, Г. О. Керкешко, Ю. П. Милютина [и др.] // Биохимия. – 2021. – Т. 86, № 6. – С. 716–728.
82. Применение фолиевой кислоты у беременных женщин, страдающих эпилепсией / Э. М. Джобавва, Л. А. Хейдар, Е. А. Бояр [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – № 13. – С. 30–33.
83. Применение препаратов вальпроевой кислоты для лечения идиопатических генерализованных форм эпилепсии при беременности / В. О. Генералов, И. А. Ушакова, Е. В. Цалагова [и др.] // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 665–666.
84. Приоритеты в назначении противоэпилептических препаратов пациентам с эпилепсией по результатам опроса врачей-неврологов / С. Г. Бурд, А. В. Лебедева, М. Б. Миронов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 5. – С. 36–38.
85. Психическое развитие детей матерей, страдающих эпилепсией: оценка отдаленных тератогенных эффектов и предикторы нарушений развития / Н. Ф. Михайлова, А. С. Краско, Г. В. Одинцова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 211–225.
86. Репродуктивный потенциал женщин, страдающих эпилепсией / И. А. Жидкова, В. А. Карлов, Ю. Б. Кунькина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 11. – С. 31–36.
87. Решетько, О. В. Здоровье женщины во время беременности. Клиническая фармакология / О. В. Решетько, К. А. Луцевич. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 200 с.
88. Рождение ребенка у женщин с эпилепсией: вопросы и ответы / В. А. Петрухин, Е. Б. Ефимкова, Е. В. Дулаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 153–159.

89. Российский регистр беременности и эпилепсии / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, А. Н. Горошкин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – № S1. – С. 21–25.
90. Рязанцева, Е. В. Беременность и эпилепсия: акушерские и перинатальные исходы, их связь с иммунологической реактивностью : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Рязанцева Елена Валерьевна ; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». – Москва, 2018. – 24 с.
91. Сидоренко, В. Н. Беременность и эпилепсия: современный междисциплинарный подход к нозологии / В. Н. Сидоренко, У. С. Гудкова, А. В. Гудков // Медицинский журнал. – 2022. – № 2(80). – С. 26–32.
92. Современные методы терапии эпилепсии у женщин во время беременности / А. М. Зиганшин, В. З. Галимзянов, И. М. Насибуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 6(78). – С. 92–96.
93. Соловьева, Л. А. Влияние препаратов, принимаемых матерями, страдающими эпилепсией, на нервно-психическое и физическое развитие детей / Л. А. Соловьева, Л. А. Давлетова // Forcipe. – 2020. – Т. 3, № S1. – С. 699.
94. Соматический и репродуктивный статус беременных женщин с эпилепсией / Н. В. Головкина, Н. А. Шнайдер, А. Т. Егорова [и др.] // В мире научных открытий. – 2015. – № 4(64). – С. 231–250.
95. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей, принимавших противоэпилептическую терапию во время беременности / Е. В. Бочкарева, О. А. Пылаева, К. В. Воронкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – № 5, вып. 2. – С. 43–51.

96. Сравнительная клиническая и антропометрическая характеристика новорожденных, рожденных от матерей с эпилепсией / Н. В. Головкина, А. Т. Егорова, Н. А. Шнайдер [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-3. – С. 363–367.
97. Стигмы дизэмбриогенеза и физическое развитие у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией / А. Б. Кожокару, В. А. Карлов, И. А. Жидкова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 25–31.
98. Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противоэпилептических препаратов у женщин, больных эпилепсией / Н. А. Шнайдер, М. С. Пилюгина, Д. В. Дмитренко [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2011. – № 6(2). – С. 74–78.
99. Студеникин, В. М. Соматическое и неврологическое здоровье детей, родившихся у матерей, страдающих эпилепсией / В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева // Лечащий врач. – 2017. – № 6. – С. 16.
100. Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? / С. Г. Бурд, А. В. Лебедева, Ю. В. Рублева [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 95–104.
101. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности : методические указания / В. А. Карлов, П. Н. Власов, В. И. Краснопольский [и др.]. – Москва, 2001. – 15 с.
102. Терапология человека. Руководство для врачей / Г. И. Лазюк, И. А. Кириллова, Г. И. Кравцова [и др.] ; под ред. Г. И. Лазюка. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1991. – 479 с. : ил.
103. Течение беременности и родов, перинатальные исходы и антиэпилептическая терапия у пациенток с эпилепсией / М. С. Вербицкая, В. С. Вербицкий, М. А. Шкроб [и др.] // Медицинский журнал. – 2019. – № 2(68). – С. 61–64.

104. Улучшение исходов беременности у женщин с эпилепсией на фоне полинейросенсибилизации / Е. Б. Цивцивадзе, Е. В. Дулаева, Т. С. Будыкина [и др.] // Доктор.Ру. – 2019. – № 7(162). – С. 24–29.
105. Фолатзависимые врожденные пороки развития плода / М. О. Шенгелия, О. Н. Беспалова, Н. Д. Шенгелия [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2022. – № 1(52). – С. 49–57.
106. Хромов-Борисов, Н. Н. Биометрические задачи в популяционных исследованиях / Н.Н. Хромов –Борисов, Г.Б. Лаззаротто, Т.Б.Л. Кист // Методы популяционной биологии. Материалы докладов VII Всероссийского популяционного семинара (16-21 февраля 2004 г.). – Сыктывкар, 2004. – С. 62 – 86.
107. Шамсиева, Р. Н. Исходы гестации для матери и плода при эпилепсии / Р. Н. Шамсиева, С.-М. А. Омаров // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 1. – С. 43–46.
108. Шаталов, А. Е. Эпилепсия: риски для беременной и плода / А. Е. Шаталов, Ю. А. Петров, А. Д. Купина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 12-2. – С. 201–205.
109. Шахсинова, Р. Н. Рационализация пренатальной подготовки и родоразрешения женщин с эпилепсией : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шахсинова Раиса Наримановна. – Ростов-на-Дону, 2005. – 18 с.
110. Шнайдер, Н. А. Соматический и репродуктивный статус беременных женщин с эпилепсией / Н. А. Шнайдер, А. Т. Егорова, В. Б. Цхай // В мире научных открытий. – 2015. – № 4(64). – С. 231–250.
111. Эпилепсия и беременность / В. А. Карлов, П. Н. Власов, В. А. Петрухин [и др.] // Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей / под ред. В. А. Карлова. – Москва : БИНОМ, 2019. – С. 672–691.

112. Эпилепсия и беременность / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, А. Т. Егорова [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЕОДАР-Медиа, 2022. – 296 с. : ил.
113. Эпилепсия и беременность / Д. Р. Гринюк, Е. Б. Пилипенко, М. С. Суюнова [и др.] // *Modern Science*. – 2019. – № 12-4. – С. 76–80.
114. Эпилепсия и беременность. Современный взгляд на проблему / Е. Б. Ефимкова, Е. В. Дулаева, И. И. Бочарова [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 61–66.
115. Эпилепсия и беременность: нейropоведенческая тератогенность (обзор литературы) / А. С. Краско, Н. Ф. Михайлова, Г. В. Одинцова [и др.] // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова*. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 55–60.
116. Эпилепсия и беременность: опыт акушера-гинеколога / Е. Б. Ефимкова, С. В. Новикова, Е. В. Дулаева [и др.] // *Медицинский оппонент*. – 2021. – № 3(15). – С. 58–64.
117. Эффективность и безопасность противозепилептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты / Е. А. Сокова, В. В. Архипов, Р. А. Чилова [и др.] // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 72–76.
118. Acid folic and pregnancy: a mandatory supplementation / M. Valentin, P. Coste Mazeau, M. Zerah [et al.] // *Ann. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 79. – P. 91–94.
119. Adaptive behaviour in children exposed to topiramate in the womb: An observational cohort study / R. Knight, J. Craig, B. Irwin [et al.] // *Seizure*. – 2023. – Feb., vol. 105. – P. 56–64.
120. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy / Y. H. Chen, H. Y. Chiou, H. C. Lin [et al.] // *Arch Neurol.* – 2009. – Vol. 66. – P. 979–984.

121. Anti-epileptic drug and folic acid usage during pregnancy, seizure and malformation outcomes: Changes over two decades in the Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy / R. R. Keni, M. Jose, A. S. Reshma [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2020. – Jan., vol. 159. – 106250.
122. Antiepileptic Drug Clearance and Seizure Frequency during Pregnancy in Women with Epilepsy / T. L. Reisinger, M. Newman, D. W. Loring [et al.] // *Epilepsy Behavior.* – 2013. – Vol. 29(1). – P. 13–18.
123. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy / P. E. Voinescu, S. Park, L. Q. Chen [et al.] // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91. – P. e1228–e1236.
124. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations / F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, C. M. Lander [et al.] // *Epilepsia.* – 2016. – Jul., vol. 57(7). – P. 1048–1052.
125. Antiepileptic Drug Teratogenicity and De Novo Genetic Variation Load / P. Perucca, A. Anderson, D. Jazayeri [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2020. – Jun., vol. 87(6). – P. 897–906.
126. Antiepileptic Drug Therapy During Pregnancy in Moscow Region: Comparing of 1998 and 2013 years / P. N. Vlasov, V. A. Petrukhin, V. A. Karlov [et al.] // *Epilepsia.* – 2014. – Vol. 55 (suppl. 2). – 130.
127. Antiepileptic drug use among women from the Taiwanese Registry of Epilepsy and Pregnancy: Obstetric complications and fetal malformation outcomes / C. C. Yeh, E. C. Lussier, Y. T. Sun [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Dec. 18, vol. 12(12). – e0189497.
128. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register / F. J. E. Vajda, J. E. Graham, A. A. Hitchcock [et al.] // *Seizure.* – 2019. – Vol. 65. – P. 6–11.
129. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP / T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni [et al.] // *Neurology.* – 2015. – Aug. 18, vol. 85(7). – P. 580–588.

130. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies / I. Petersen, S. L. Collings, R. L. McCrea [et al.] // *Clin. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 9. – P. 95–103.
131. Antiepileptic Drugs Usage in Pregnant Women with Epilepsy in Saudi Arabia / H. Algahtani, B. Shirah, F. Alkahtani [et al.] // *J. Epilepsy Res.* – 2019. – Dec. 31, vol. 9(2). – P. 134–138.
132. Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: An observational study / M. Hoeltzenbein, I. Bartz, A. K. Fietz [et al.] // *Epilepsia.* – 2024. – Jan., vol. 65(1). – P. 26–36.
133. Antiseizure medication use during pregnancy and neonatal growth outcomes: A systematic review and meta-analysis / A. Lavu, C. Vaccaro, E. Zusman [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2023. – Apr. 18.
134. Approaches to studying the genomic architecture of complex birth defects / E. T. Taiwo, X. Cao, R. M. Cabrera [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2020. – Aug., vol. 40(9). – P. 1047–1055.
135. Ascertainment of malformations in pregnancy registries: Lessons learned in the North American AED Pregnancy Registry / L. B. Holmes, M. Quinn, S. Conant [et al.] // *Birth Defects Res.* – 2023. – Vol. 115(14). – P. 1274–1283.
136. Association between MTHFR C677T polymorphism and neural tube defect risks: A comprehensive evaluation in three groups of NTD patients, mothers, and fathers / Y. Yang, J. Chen, B. Wang [et al.] // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2015. – Vol. 103(6). – P. 488–500.
137. Association between MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and maternal risk for neural tube defects: A meta-analysis / S. Ouyang, Y. Li, Z. Liu [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol. 515. – P. 308–312.
138. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy / N. Razaz, T. Tomson, A. K. Wikström [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74. – P. 983–991.

139. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs with Intellectual Disability and Delayed Childhood Milestones / C. A. Daugaard, L. Pedersen, Y. Sun [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Nov. 2, vol. 3(11). – e2025570.
140. Association of the maternal MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects in offsprings: evidence from 25 case-control studies / L. Yan, L. Zhao, Y. Long [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(10). – e41689.
141. Bassuk, A. G. Genetic basis of neural tube defects / A. G. Bassuk, Z. Kibar // *Semin. Pediatric Neurol.* – 2009. – Sep., vol. 16(3). – P. 101–110.
142. Battino, D. Seizure control in pregnancy / D. Battino, T. Tomson // *Epilepsies in girls and women* / ed. C. P. Panayiotopoulos, P. Crawford, T. Tomson. – UK : *Medicinae, Oxford*, 2008. – P. 138–142.
143. Begum, S. Malformation in index pregnancy in women with epilepsy is not followed by recurrence in subsequent pregnancy / S. Begum, S. P. Sarma, S. V. Thomas // *Epilepsia*. – 2013. – Dec., vol. 54(12). – P. e163–e167.
144. Begum, S. Women with epilepsy in reproductive age group: special issues and management strategies / S. Begum, S. V. Thomas // *J. Assoc Physicians India*. – 2013. – Aug., vol. 61(8 Suppl). – P. 48–51.
145. Behavioral characteristics and cognitive development among school age children born to women with epilepsy / B. T. Güveli, C. Gürses, D. Ataklı [et al.] // *Neurol. Res.* – 2015. – Apr., vol. 37(4). – P. 295–300.
146. Behavioral Outcomes and Neurodevelopmental Disorders Among Children of Women with Epilepsy / M. J. Cohen, K. J. Meador, D. W. Loring // *JAMA Neurol.* – 2024. – Jan. 1, vol. 81(1). – P. 19–29.
147. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine / U. Deshmukh, J. Adams, E. A. Macklin [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2016. – Vol. 54. – P. 5–14.
148. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs—a population-based study / D. Kilic, H. Pedersen, M. Kjaersgaard [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55. – P. 1714–1721.

149. Birth outcomes in pregnant women with epilepsy: A Nationwide multicenter study from Türkiye / M. T. Pekoz, K. Aslan-Kara, B. Tekin [et al.] // *Epilepsia*. – 2023. – Sep., vol. 64(9). – P. 2310–2321.
150. Borthen, I. Obstetrical complications in women with epilepsy / I. Borthen // *Seizure*. – 2015. – Vol. 28. – P. 32–34.
151. Bosak, M. Why do somewomen with epilepsy use valproic acid despite current guidelines? A single-center cohort study / M. Bosak, A. Slowik, W. Turaj // *Epilepsy Behav.* – 2019. – Vol. 98(Pt A). – P. 1–5.
152. Boyle, E. A. An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic / E. A. Boyle, Y. I. Li, J. K. Pritchard // *Cell*. – 2017. – Vol. 169(7). – P. 1177–1186.
153. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years / K. J. Meador, G. A. Baker, N. Browning [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2014. – Vol. 168. – P. 729–736.
154. Breastfeeding initiation, duration and exclusivity in mothers with epilepsy from South West China / N. Hao, H. Jiang, M. Wu [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2017. – Vol. 135. – P. 168–175.
155. Bromley, R. L. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes / R. L. Bromley, G. A. Baker // *Seizure*. – 2017. – Jan., vol. 44. – P. 225–231.
156. Changes in antiepileptic drug prescriptions over a decade in childbearing women in Lombardy region, Italy / A. Clavenna, R. Campi, D. Putignano [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2022. – Mar., vol. 88(3). – P. 1152–1158.
157. Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy / K. J. Meador, P. B. Pennell, R. C. May [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2018. – Jul., vol. 84. – P. 10–14.
158. Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy / P. B. Pennell, J. A. French, R. C. May [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383(26). – P. 2547–2556.

159. Changes over 24 years in a pregnancy register - Teratogenicity and epileptic seizure control / F. Vajda, T. O'Brien, J. Graham [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2023. – Nov., vol. 148. – 109482.
160. Changing antiepilepsy drug prescribing trends in women with epilepsy in the UK and Ireland and the impact on major congenital malformations / M. O. Kinney, J. Morrow, C. C. Patterson [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 89(12). – P. 1320–1323.
161. Children (10-12 years age) of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: Observations from a prospective cohort case control study / N. Gopinath, A. K. Muneer, S. Unnikrishnan [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2015. – Nov., Vol. 117. – P. 58–62.
162. Choi, S. W. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses / S. W. Choi, T. S. Mak, P. F. O'Reilly // *Nat. Protoc.* – 2020. – Vol. 15(9). – P. 2759–2772.
163. Clinical characteristics and outcomes in pregnant women with epilepsy / C. Y. Huang, Y. M. Dai, L. M. Feng [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Nov., vol. 112. – 107433.
164. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of new onset epilepsy during pregnancy / W. Li, N. Hao, Y. Xiao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98(27). – e16156.
165. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate / R. L. Bromley, R. Calderbank, C. P. Cheyne [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Nov. 1, vol. 87(18). – P. 1943–1953.
166. Cognitive functions in children exposed to antiepileptic drugs in utero - Study in Georgia / S. Kasradze, N. Gogatishvili, G. Lomidze [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Jan., vol. 66. – P. 105–112.
167. Cognitive outcomes at age 3 years in children with fetal exposure to antiseizure medications (MONEAD study) in the USA: a prospective, observational cohort study / K. J. Meador, M. J. Cohen, D. W. Loring [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2023. – Aug., vol. 22(8). – P. 712–722.

168. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry / T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17(6). – P. 530–538.
169. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy / S. Hernández-Díaz, C. R. Smith, A. Shen [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78. – P. 1692–1699.
170. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis / A. A. Veroniki, P. Rios, E. Cogo [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7. – e017248.
171. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations / J. M. Cohen, S. Alvestad, C. E. Cesta [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2023. – Mar., vol. 93(3). – P. 551–562.
172. Comparative study of antiepileptic drug use during pregnancy over a period of 12 years in Spain. Efficacy of the newer antiepileptic drugs lamotrigine, levetiracetam, and oxcarbazepine / M. Martínez Ferri, P. Peña Mayor, I. Pérez López-Fraile [et al.] // *Neurologia (Engl. Ed.).* – 2018. – Mar., vol. 33(2). – P. 78–84.
173. Comparison of Perinatal Outcomes for Women with and Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis / P. P. Mazzone, K. M. Hogg, C. J. Weir [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2023. – May 1, vol. 80(5). – P. 484–494.
174. Contraception, pregnancy, and peripartum experiences among women with epilepsy in Bhutan / S. Halani, L. Tshering, E. Bui [et al.] // *Bhutan Epilepsy Project. Epilepsy Res.* – 2017. – Dec., vol. 138. – P. 116–123.
175. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: an observational study / T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni [et al.] // *Neurology.* – 2019. – Vol. 93. – P. e831–e840.
176. Delivery of care, seizure control and medication adherence in women with epilepsy during pregnancy / A. Askarieh, S. MacBride-Stewart, J. Kirby [et al.] // *Seizure.* – 2022. – Aug., vol. 100. – P. 24–29.

177. Developmental outcomes at age four following maternal antiepileptic drug use / N. Richards, D. Reith, M. Stitely [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2019. – Mar. 1, vol. 93. – P. 73–79.
178. Differential impact of antenatal exposure to antiseizure medications on motor and mental development in infants of women with epilepsy / S. V. Thomas, P. Jeemon, M. Jose [et al.] // *Epileptic. Disord.* – 2022. – Jun. 1, Vol. 24(3). – P. 531–540.
179. Do Anti-Epileptic Drug modifications after first trimester of pregnancy influence fetal malformation or cognitive outcome? / A. Asranna, M. Jose, R. M. Philip [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2018. – Oct., vol. 146. – P. 121–125.
180. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Implications on seizure outcome / E. Cerulli Irelli, A. Morano, E. Cocchi [et al.] // *Epilepsia.* – 2020. – Jan., vol. 61(1). – P. 107–114.
181. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: An analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry / T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 609–617.
182. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono-and polytherapy / T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni [et al.] // *Neurology.* – 2015. – Vol. 85. – P. 866–872.
183. Dreier, J. W. Pregnancy and Use of Antiseizure Medication What Do We Know About the Long-term Cognitive Risks for the Child? / J. W. Dreier, K. J. Meador, J. Christensen // *Neurology.* – 2023. – Vol. 100(7). – P. 315–316.
184. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: A prospective cohort study on children of women with epilepsy / G. Veiby, B. A. Engelsen, N. E. Gilhus // *JAMA Neurol.* – 2013. – Vol. 70(11). – P. 1367–1374.
185. Economic Evaluation of the Community Benefit of the Australian Pregnancy Register of Antiseizure Medications / Z. Ademi, C. Marquina, P. Perucca [et al.] // *Neurology.* – 2023. – Vol. 100, N 10. – P. e1028–e1037.
186. Edey, S. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy / S. Edey, N. Moran, L. Nashef // *Epilepsia.* – 2014. – Vol. 55(7). – P. 72–74.

187. Effects of antiepileptic drugs polytherapy on pregnancy outcomes in women with epilepsy: An observation study in northwest China / X. Shi, Y. Wang, Y. Zhang [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2022. – Oct., vol. 135. – 108904.
188. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs / K. J. Meador, G. A. Baker, N. Browning [et al.] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75(22). – P. 1954–1960.
189. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study / K. J. Meador, P. B. Pennell, R. C. May [et al.] // *Neurology.* – 2020. – Feb. 18, vol. 94(7). – P. e729–e740.
190. Enduring language deficits in children of women with epilepsy and the potential role of intrauterine exposure to antiepileptic drugs / G. Unnikrishnan, N. S. Jacob, S. Salim [et al.] // *Epilepsia.* – 2020. – Nov., vol. 61(11). – P. 2442–2451.
191. Épilepsie et santé de la reproduction : cohorte sénégalaise / S. M. L. Dadah, M. Ndiaye, M. S. Diop [et al.] // *Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 608–613.
192. Epilepsy and pregnancy. Factors associated with epileptic seizures during pregnancy / M. Jiménez, L. Grau-López, J. Ciurans [et al.] // *Neurologia (Engl. Ed).* – 2023. – Mar., vol. 38(2). – P. 106–113.
193. Epilepsy and recommendations for breastfeeding / G. Veiby, M. Bjørk, B. A. Engelsen [et al.] // *Seizure.* – 2015. – Vol. 28. – P. 57–65.
194. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis / L. Viale, J. Allotey, F. Cheong-See [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386(10006). – P. 1845–1852.
195. Epilepsy in Pregnancy–Management Principles and Focus on Valproate / B. Blaszczyk, B. Miziak, R. Pluta [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Feb., vol. 23(3). – 1369.
196. Evaluation of folate metabolism gene polymorphisms as risk factors for open and closed neural tube defects / K. Doudney, J. Grinham, J. Whittaker [et al.] // *Am. J. Med. Genet. Part A.* – 2009. – Vol. 149A. – P. 1585–1589.

197. Fertility and birth outcomes in women with epilepsy seeking pregnancy / P. B. Pennell, J. A. French, C. L. Harden [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2018. – Vol. 75. – P. 962–967.
198. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study / M. J. Cohen, K. J. Meador, R. May [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2019. – Jan. 17, vol. 92. – P. 154–164.
199. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years / M. J. Cohen, K. J. Meador, N. Browning [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2013. – Vol. 29(2). – P. 308–315.
200. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations / L. B. Holmes, R. Mittendorf, A. Shen [et al.] // *Arch Neurol.* – 2011. – Vol. 68. – P. 1275–1281.
201. Fetal loss and malformations in the MONEAD study of pregnant women with epilepsy / K. J. Meador, P. B. Pennell, R. C. May [et al.] // *Neurology.* – 2020. – Apr. 7, vol. 94(14). – P. e1502–e1511.
202. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry / M. C. Cunnington, J. G. Weil, J. A. Messenheimer [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76. – P. 1817–1823.
203. Folate Pathway Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Neural Tube Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. K. Almekki, M. W. AlJardali, H. M. Daadaa [et al.] // *J. Pers Med.* – 2022. – Sep. 29, vol. 12(10). – 1609.
204. Folic Acid and Risk of Preterm Birth, Preeclampsia, and Fetal Growth Restriction Among Women with Epilepsy: A Prospective Cohort Study / S. Alvestad, E. S. N. Husebye, J. Christensen [et al.] // *Neurology.* – 2022. – Aug. 9, vol. 99(6). – P. e605–e615.
205. Folic acid dose, valproate, and fetal malformations / F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, J. E. Graham [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Jan., vol. 114(Pt A). – 107569.
206. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update / D. Chitayat, D. Matsui, Y. Amitai [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 56. – P. 170–175.

207. Gene environment interactions in the etiology of neural tube defects / R. H. Finnell, C. D. Caiaffa, S. E. Kim [et al.] // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 10, n 12. – 659612.
208. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy—a matter of importance for the baby? / M. Rauchenzauner, M. Ehrensberger, M. Prieschl [et al.] // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260. – P. 484–488.
209. Gestational folic acid deficiency alters embryonic eye development: Possible role of basement membrane proteins in eye malformations / O. Sijilmassi, A. Del Río Sevilla, E. Maldonado Bautista [et al.] // *Nutrition.* – 2021. – Vol. 90. – 111250.
210. Greene, N. D. Neural tube defects / N. D. Greene, A. J. Copp // *Ann. Rev. Neurosci.* – 2014. – Vol. 37. – 221.
211. Harden, C. L. Pregnancy and epilepsy / C. L. Harden // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2014. – Vol. 20(1). – P. 60–79.
212. Haunt, S. Antiepileptic medications and breastfeeding: Better news than expected? / S. Haunt // *Epilepsy Curr.* – 2016. – Vol. 16(2). – P. 84–86.
213. Herzog, A. G. Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial / A. G. Herzog // *Seizure.* – 2015. – May, vol. 28. – P. 18–25.
214. Hiilesmaa, V. K. Fetal and maternal risks with seizures / V. K. Hiilesmaa, K. A. Teramo // *Epilepsy in women* / C. Harden, S. V. Thomas, T. Tomson [et al.]. – New York : Wiley, 2013. – P. 115–127.
215. Homocysteine metabolism in families from southern Italy with neural tube defects: Role of genetic and nutritional determinants / E. Grandone, A. M. Corrao, D. Colaizzo [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1–5.
216. Impact of maternal first trimester treatment regimen on the outcome of valproate exposed pregnancies: an observational Embryotox cohort study / A. K. Fietz, M. Onken, S. Padberg [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Jan. 5, vol. 14(1). – 674.

217. Impact of MTHFR (C677T) gene polymorphism on antiepileptic drug monotherapy in North Indian epileptic population / M. Munisamy, M. Al-Gahtany, M. Tripathi [et al.] // *Ann. Saudi Med.* – 2015. – Jan.-Feb., vol. 35(1). – P. 51–57.
218. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes / K. Abe, H. Hamada, T. Yamada [et al.] // *Seizure.* – 2014. – Vol. 23. – P. 112–116.
219. Increasing use of newer antiseizure medication during pregnancy: An observational study with special focus on lacosamide / M. Hoeltzenbein, S. Slimi, A. K. Fietz [et al.] // *Seizure.* – 2023. – Apr., vol. 107. – P. 107–113.
220. Initiation and Duration of Breastfeeding in the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs Study / E. E. Gerard, K. J. Meador, C. P. Robalino [et al.] // *Neurology.* – 2023. – Nov. 27, vol. 101(22). – P. e2266-e2276.
221. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome / R. L. Bromley, G. A. Baker, J. Clayton-Smith [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2019. – Jan.-Feb., vol. 71. – P. 16–21.
222. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study / J. Jentink, H. Dolk, M. A. Loane [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – c6581.
223. Işıkalın, M. M. Peripartum hemorrhage and other obstetric and neonatal outcomes in pregnant women with epilepsy: A single-center study / M. M. Işıkalın, K. M. Gündoğan, A. Acar // *Epilepsy Res.* – 2021. – Mar., vol. 171. – 106566.
224. Kaplan, Y. C. Use of Phenytoin, Phenobarbital Carbamazepine, Levetiracetam Lamotrigine and Valproate in Pregnancy and Breastfeeding: Risk of Major Malformations, Dose-dependency, Monotherapy vs Polytherapy, Pharmacokinetics and Clinical Implications / Y. C. Kaplan, O. Demir // *Curr. Neuropharmacol.* – 2021. – Vol. 19(11). – P. 1805–1824.

225. Keni, R. R. Status epilepticus in pregnancy: Etiology, management, and clinical outcomes / R. R. Keni, R. Ashalatha // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Nov., vol. 76. – P. 114–119.
226. Kinney, M. O. Pregnancy and epilepsy; meeting the challenges over the last 25 years: The rise of the pregnancy registries / M. O. Kinney, J. J. Craig // *Seizure.* – 2017. – Jan., vol. 44. – P. 162–168.
227. Kinney, M. O. Preventing Teratogenicity in Women with Epilepsy / M. O. Kinney, P. E. M. Smith, J. J. Craig // *Semin Neurol.* – 2022. – Oct., vol. 2(5). – P. 679–692.
228. Knight, R. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer anti-seizure medications: a systematic review / R. Knight, A. Wittinowski, R. L. Bromley // *Epilepsia.* – 2021. – Vol. 62(8). – P. 1765–1779.
229. Knowledge of pregnancy and procreation in women with epilepsy of childbearing age: a 16-year comparative study in Poland / J. Jedrzejczak, M. Kopytek-Beuzen, J. Gawłowicz [et al.] // *Epilepsy Research.* – 2020. – Vol. 164. – 106372.
230. Kuszniur Vitturi, B. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy / B. Kuszniur Vitturi, F. Barreto Cabral, C. Mella Cukiert // *Seizure.* – 2019. – Vol. 69. – P. 251–257.
231. Lacosamide and pregnancy: Data from spontaneous and solicited reports / P. Perucca, D. Bourikas, P. E. Voinescu [et al.] // *Epilepsia.* – 2024. – Vol. 65(5). – P. 1275 – 1284.
232. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol / A. Reimers, G. Helde, G. Brathen [et al.] // *Epilepsy Research.* – 2011. – Vol. 94(3). – P. 198–205.
233. Language, intelligence, and educational outcomes of adolescents with antenatal exposure to antiseizure medications: Prospective data from the Kerala Registry of epilepsy and pregnancy / S. V. Thomas, S. Salim, N. S. Jacob [et al.] // *Seizure.* – 2022. – Aug., vol. 100. – P. 76–81.

234. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers / E. Mawhinney, J. Craig, J. Morrow [et al.] // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80. – P. 400–405.
235. Levetiracetam Pregnancy Registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations / A. E. Scheuerle, L. B. Holmes, J. D. Albano [et al.] // *Birth Defects Res.* – 2019. – Aug. 1, vol. 111(13). – P. 872–887.
236. Levetiracetam, lamotrigine and carbamazepine: which monotherapy during pregnancy? / L. Mari, F. Placidi, A. Romigi [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2022. – Mar., vol. 43(3). – P. 1993–2001.
237. Li, J. Epilepsy and Pregnancy: An Audit of Specialized Care / J. Li, D. H. Toffa, D. K. Nguyen // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2022. – Sep., vol. 49(5). – P. 678–687.
238. Li, Y. Epilepsy and Pregnancy / Y. Li, K. J. Meador // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2022. – Feb. 1, vol. 28(1). – P. 34–54.
239. Liew, S. C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases / S. C. Liew, E. D. Gupta // *European journal of medical genetics*. – 2015. – Vol. 58, n 1. – P. 1–10.
240. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies / R. Banach, R. Boskovic, T. Einarson [et al.] // *Drug. Saf.* – 2010. – Vol. 33(1). – P. 73–79.
241. Long-term valproic acid exposure increases the number of neocortical neurons in the developing rat brain. A possible new animal model of autism / A. Sabers, F. C. Bertelsen, J. Scheel-Krüger [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2014. – Vol. 580. – P. 12–16.
242. MacEachern, D. B. Infertility, impaired fecundity, and live birth/pregnancy ratio in women with epilepsy in the USA: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry / D. B. MacEachern, H. B. Mandle, A. G. Herzog // *Epilepsia*. – 2019. – Vol. 60(9). – P. 1993–1998.

243. Majkowska-Zwolińska, B. The Rate of and Factors Associated with Delivery by Caesarean Section among Women with Epilepsy: Time Trend in a Single-Centre Cohort in Mazovia, Poland / B. Majkowska-Zwolińska, J. Jędrzejczak // *J. Clin. Med.* – 2022. – May 6, vol. 11(9). – 2622.
244. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers / E. Campbell, F. Kennedy, A. Russell [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 85. – P. 1029–1034.
245. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society / C. L. Harden, J. Hopp, T. Y. Ting [et al.] // *Epilepsia.* – 2009. – Vol. 50, n 5. – P. 1229–1236.
246. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society / C. L. Harden, K. J. Meador, P. B. Pennel [et al.] // *Epilepsia.* – 2009. – Vol. 50, n 5. – P. 1237–1246.
247. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society / C. L. Harden, P. B. Pennel, B. S. Coppel [et al.] // *Epilepsia.* – 2009. – Vol. 50, n 5. – P. 1247–1255.
248. Management of Anti-Seizure Medications during Pregnancy: Advancements in The Past Decade / C. Avachat, J. M. Barry, X. Lyu [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2022. – Dec. 6, vol. 14(12). – 2733.
249. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy / T. Tomson, D. Battino, R. Bromley [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2019. – Vol. 21(6). – P. 497–517.

250. Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum / A. S. Lagana, V. Triolo O, D'Amico, S. M. Cartella [et al.] // Arch Gynecol. Obstet. – 2016. – Mar., vol. 293(3). – P. 493–503.
251. Managing Antiseizure Medications in Pregnancy: Is Earlier and More Frequent Monitoring Better? / B. Freund, B. Chen, P. W. Kaplan [et al.] // Neurol. Clin. Pract. – 2023. – Vol. 13(4). – e200169.
252. Managing epilepsy in women of childbearing age – Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines / J. Jedrzejczak, D. Bomba-Opoń, G. Jakiel [et al.] // Ginekol. Pol. – 2017. – Vol. 88. – P. 278–284.
253. Maternal age and the prevalence of congenital heart defects in Europe, 1995-2015: A register-based study / C. Mamasoula, T. Bigirumurame, T. Chadwick [et al.] // Birth Defects Res. – 2023. – Apr. 1, vol. 115(6). – P. 583–594.
254. Maternal one-carbon metabolism, MTHFR and TCN2 genotypes and neural tube defects in India / K. Godbole, P. Gayathri, S. Ghule [et al.] // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2011. – Vol. 91. – P. 848–856.
255. Meador, K. J. Effects of Maternal Use of Antiseizure Medications on Child Development / K. J. Meador // Neurol. Clin. – 2022. – Nov., vol. 40(4). – P. 755–768.
256. Melikova, S. New-onset epilepsy in pregnant women: clinical features and delivery outcomes / S. Melikova, H. Bagirova, S. Magalov // Seizure. – 2020. – Oct., vol. 81. – P. 138–144.
257. Members of the Birth Defects Research Group. Reduced folate carrier polymorphisms and neural tube defect risk / V. B. O'leary, F. Pangilinan, C. Cox [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2006. – Vol. 87. – P. 364–369.
258. Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication / A. R. Polepally, P. B. Pennell, R. C. Brundage [et al.] // Ann. Clin. Transl. Neurol. – 2014. – Vol. 1(2). – P. 99–106.
259. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child / R. Bromley, N. Adab, M. Bluett-Duncan [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2023. – Aug. 29, vol. 8(8). – CD010224.

260. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child / J. Weston, R. Bromley, C. F. Jackson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 11(11). – CD010224.
261. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States / S. C. MacDonald, B. T. Bateman, T. F. McElrath [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72. – P. 981–988.
262. Mothers of children with Down syndrome: a clinical and epidemiological study / J. Aprigio, C. M. L. de Castro, M. A. C. Lima [et al.] // *J. Community Genet.* – 2023. – Apr., vol. 14(2). – P. 189–195.
263. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature / B. L. Levin, E. Varga // *J. Genet. Couns.* – 2016. – Oct., vol. 25(5). – P. 901–911.
264. Mula, M. Pharmacological treatment of focal epilepsy in adults: an evidence based approaches / M. Mula // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2021. – Vol. 22(3). – P. 317–323.
265. Mutations in folate transporter genes and risk for human myelomeningocele / T. O. Findley, J. C. Tenpenny, M. R. O'Byrne [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2017. – Vol. 173(11). – P. 2973–2984.
266. Mylonas, I. Indications for and risks of elective cesarean section / I. Mylonas, K. Friese // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2015. – Vol. 112(29–30). – P. 489–495.
267. Naninck, E. F. G. The importance of maternal folate status for brain development and function of offspring / E. F. G. Naninck, P. C. Stijger, E. M. Brouwer-Brolsma // *Adv. Nutr.* – 2019. – Vol. 10(3). – P. 502–519.
268. Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure / Y. Huber-Mollema, L. van Iterson, F. J. Oort [et al.] // *J. Neurol.* – 2020. – Vol. 267(6). – P. 1724–1736.
269. Neurodevelopment of babies born to mothers with epilepsy: A prospective observational cohort study / R. L. Bromley, P. Bullen, E. Campbell -Fiñana [et al.] // *Epilepsia.* – 2023. – Sep., vol. 64(9). – P. 2454–2471.

270. Neurological factors and Cesarean section in Australian women with epilepsy / F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, J. E. Graham [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2022. – Jul., vol. 132. – 108740.
271. New-onset epilepsy in women with first time seizures during pregnancy / G. J. Ma, S. Yadav, P. W. Kaplan [et al.] // *Seizure.* – 2020. – Vol. 80. – P. 42–45.
272. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study / I. Borthen, M. G. Eide, A. K. Daltveit [et al.] // *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2011. – Vol. 118(8). – P. 956–965.
273. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study / P. Galappathy, C. K. Liyanage, M. N. Lucas [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Jun. 14, vol. 18(1). – 230.
274. Obstetric outcomes in pregnant women with seizure disorder: A hospital-based, longitudinal study / T. P. Kaur, L. Sahu, A. M. Rathore [et al.] // *Turk J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Sep., vol. 17(3). – P. 161–169.
275. Ornoy, A. Valproic Acid in Pregnancy Revisited: Neurobehavioral, Biochemical and Molecular Changes Affecting the Embryo and Fetus in Humans and in Animals: A Narrative Review / A. Ornoy, B. Echefu, M. Becker // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Dec. 27, vol. 25(1). – 390.
276. Pennell, P. B. Pregnancy, epilepsy, and women's issues / P. B. Pennell // *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* – 2013. – Vol. 19. – P. 697–714.
277. Perucca, E. The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives / E. Perucca // *Perucca Acta Epileptologica.* – 2021. – Vol. 3(22). – P. 1–11.
278. Pharmacogenetic evaluation of ABCB1, Cyp2C9, Cyp2C19 and methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms in teratogenicity of anti-epileptic drugs in women with epilepsy / M. Jose, M. Banerjee, A. Mathew [et al.] // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2014. – Jul., vol. 17(3). – P. 259–266.

279. Polymorphisms in folate metabolism genes as maternal risk factor for neural tube defects: an updated meta-analysis / U. Yadav, P. Kumar, S. K. Yadav [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2015. – Feb., vol. 30(1). – P. 7–24.
280. Polymorphisms in Maternal Selected Folate Metabolism-Related Genes in Neural Tube Defect-Affected Pregnancy / W. K. Dewelle, D. S. Melka, A. T. Aklilu [et al.] // *Adv. Biomed. Res.* – 2023. – Jun. 30, vol. 12. – 160.
281. Predicting epileptic seizure control during pregnancy / F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, J. E. Graham [et al.] // *Epilepsy Behavior.* – 2018. – Vol. 78. – P. 91–95.
282. Preexisting illness, fetal malformation, and seizure control rates in pregnant women with epilepsy / F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, J. E. Graham [et al.] // *Epilepsy and Behavior.* – 2020. – Feb., vol 103(Pt A). – 106481.
283. Pregnancy and Epilepsy: a Korean Tertiary Epilepsy Center Review / J. Y. Jeon, J. G. Bae, K. T. Kim [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – May 18, vol. 35(19). – e119.
284. Pregnancy characteristics and adverse outcomes in offspring of women with epilepsy: a prospective registry study from Mainland China / R. Li, Q. Chen, X. Cao [et al.] // *Front Neurol.* – 2023. – Aug. 11, vol. 14. – 1195003.
285. Pregnancy outcome in women with epilepsy in Western China: A prospective hospital based study / S. He, H. Zhu, X. Qiu [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Sep., vol. 74. – P. 10–14.
286. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts / K. Meador, M. W. Reynolds, S. Crean [et al.] // *Epilepsy Research.* – 2008. – Vol. 81(1). – P. 1–13.
287. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization / T. Tomson, D. Battino, J. Craig [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – May, vol. 51(5). – P. 909–915.

288. Prenatal Carbamazepine Exposure and Academic Performance in Adolescents: A Population-Based Cohort Study / T. Ren, P. M. Y. Lee, F. Li [et al.] // *Neurology*. – 2023. – Feb. 14, Vol. 100(7). – P. e728–e738.
289. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders / J. W. Dreier, M. H. Bjork, S. Alvestad [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2023. – Jun. 1, vol. 80(6). – P. 568–577.
290. Prenatal exposure to valproate and risk of congenital malformations-Could we have known earlier?-A population-based cohort study / J. Christensen, B. B. Trabjerg, Y. Sun // *Epilepsia*. – 2021. – Dec., vol. 62(12). – P. 2981–2993.
291. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism / J. Christensen, T. K. Gronborg, M. J. Sorensen [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309(16). – P. 1696–1703.
292. Prescribing of valproate and oral antiepileptics for women of childbearing age and during pregnancy in Germany between 2010 and 2020 / K. Scholz, I. Köster, I. Meyer [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2023. – Nov., vol. 32(11). – P. 1306–1314.
293. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy / A. G. Wood, C. Nadebaum, V. Anderson [et al.] // *Epilepsia*. – 2015. – Vol. 56(7). – P. 1047–1055.
294. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero / E. Campbell, E. Devenney, J. Morrow [et al.] // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54. – P. 165–171.
295. Relationship of child IQ to parental IQ and education in children with fetal antiepileptic drug exposure / K. J. Meador, G. A. Baker, N. Browning [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2011. – Jun., vol. 21(2). – P. 147–152.
296. Resultados Obstetricos en gestantes con epilepsia / M. Z. Nieves, M. P. C. Badillo, J. M. Conde [et al.] // *Rev. Latin. Perinat.* – 2019. – Vol. 22(1). – P. 24–29.
297. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs / P. O. Blotiere, F. Raguideau, A. Weill [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Jul. 9, vol. 93(2). – P. e167–e180.

298. Role of obstetricians in promoting pregnancy-related knowledge among women with epilepsy in Japan / M. Egawa, K. Hara, M. Ikeda [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 111. – 107176.
299. Rosenow, F. Status epilepticus in pregnancy / F. Rosenow, C. Mann // *Epilepsy Behav.* – 2023. – Jan., vol. 138. – 109034.
300. Sazgar, M. Treatment of women with epilepsy / M. Sazgar // *Continuum.* – 2019. – Vol. 2(2). – P. 408–430.
301. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry / D. Battino, T. Tomson, E. Bonizzoni [et. al.] // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54(9). – P. 1621–1627.
302. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy registry / EURAP Study Group // *Neurology.* – 2006. – Vol. 66. – P. 354–360.
303. Seizure control during pregnancy and postpartum period in women with epilepsy: an Egyptian prospective study / H. Hosny, M. M. Al Kattan, M. A. Zaki [et al.] // *BMC Neurol.* – 2023. – Feb. 2, vol. 23(1). – 54.
304. Seizure control in successive pregnancies in Australian women with epilepsy / F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, J. Graham [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2022. – Nov., vol. 146(5). – P. 610–614.
305. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: one year prospective study / M. M. Watila, O. Beida, S. Kwari [et al.] // *Seizure.* – 2015. – Vol. 26. – P. 7–11.
306. Seizure outcome trajectories in a well-defined cohort of newly diagnosed juvenile myoclonic epilepsy patients / E. Cerulli Irelli, A. Morano, B. Orlando [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2022. – Mar., vol. 145(3). – P. 314–321.
307. Seizures in infancy in the offspring of women with epilepsy / F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, J. E. Graham [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2020. – Jan., vol. 141(1). – P. 33–37.

308. Shahla, M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women / M. Shahla, B. Hijran, M. Sharif // *Acta Neurol. Belg.* – 2018. – Sep., vol. 118(3). – P. 459–464.
309. Shifting Valproic Acid to Levetiracetam in Women of Childbearing Age with Epilepsy: A Retrospective Investigation and Review of the Literature / C. Y. Kuo, Y. H. Liu, I. J. Chou [et al.] // *Front Neurol.* – 2020. – Apr. 24, vol. 11. – 330.
310. Singh, K. P. Pharmacological reports, teratogenic potential of third-generation antiepileptic drugs: current status and research needs / K. P. Singh, N. Verma // *Pharmacol. Rep.* – 2019. – Vol. 71(3). – P. 491–502.
311. Single-nucleotide polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in a South Indian cohort with nonsyndromic cleft lip with or without palate / R. Abdulla, J. Kudkuli, S. Kapoor [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Pathol.* – 2020. – Sep.-Dec. – Vol. 24(3). – P. 453–458.
312. Socio-demographic profiles and obstetrics outcomes of pregnant women with epilepsy in a vulnerability State, Brazil / M. de Lima Leite, T. N. Toporcov, J. D. Pai [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Jul. 20, vol. 17(7). – e0271328.
313. Specific fetal malformations following intrauterine exposure to antiseizure medication / F. Vajda, T. O'Brien, J. Graham [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2023. – May, vol. 142. – 109219.
314. Spiegel, R. Principles of Epilepsy Management for Women in Their Reproductive Years / R. Spiegel, H. Merius // *Front Neurol.* – 2020. – Apr. 28, vol. 11. – 322.
315. Status epilepticus associated with pregnancy: A cohort study / Y. T. Lu, C. W. Hsu, W. C. Tsai [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2016. – Jun., vol. 59. – P. 92–97.
316. Status epilepticus in pregnant women with epilepsy after valproate adjustment: A case series / M. Wu, N. Hao, B. Yan [et al.] // *Seizure.* – 2016. – Vol. 43. – P. 39–41.
317. Sveberg, L. The impact of seizures on pregnancy and delivery / L. Sveberg, S. Svalheim, E. Tauboll // *Seizure.* – 2015. – Vol. 28. – P. 35–38.

318. Tauboll, E. Interactions between hormones and epilepsy / E. Tauboll, L. Sveberg, S. Svalheim // *Seizure*. – 2015. – May, vol. 28. – P. 3–11.
319. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women / F. J. Vajda, T. J. O'Brien, C. M. Lander [et al.] // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54(1). – P. 181–186.
320. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: Dose-dependent, drug-specific, or both? / R. R. Keni, M. Jose, P. S. Sarma [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Feb. 27, vol. 90(9). – P. e790–e796.
321. The 677C→T variant of MTHFR is the major genetic modifier of biomarkers of folate status in a young, healthy Irish population / B. Shane, F. Pangilinan, J. L. Mills [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 108(6). – P. 1334–1341.
322. The control of treated generalized and focal epilepsies during pregnancy / F. J. E. Vajda, T. J. O. Brien, J. E. Graham [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2021. – Dec., vol. 125. – 108406.
323. The effect of socioeconomic status on treatment and pregnancy outcomes in women with epilepsy in Scotland / E. Campbell, S. Hunt, M. O. Kinney [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2013. – Sep., vol. 28(3). – P. 354–357.
324. The Impact of Antiepileptic Treatment in Pregnancy on Perinatal Outcome in Croatia – a Single-Center Study / V. Elvedi-Gasparovic, M. Mikus, P. Beljan [et al.] // *Acta Clin. Croat.* – 2020. – Dec., vol. 59(4). – P. 590–596.
325. The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry: A Canadian Subgroup Analysis / J. Hébert, S. H. Conant, L. B. Holmes [et al.] // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2023. – Mar., vol. 50(2). – P. 214–220.
326. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy / F. J. Vajda, A. A. Hitchcock, J. Graham [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51. – P. 805–810.
327. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update / F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, C. M. Lander [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2014. – Vol. 130. – P. 234–238.

328. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy / I. J. Arfman, E. A. Wammes-van der Heijden, P. G. J. Ter Horst [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2020. – Apr., vol. 59(4). – P. 427–445.
329. Thomas, S. V. Managing epilepsy in pregnancy / S. V. Thomas // *Neurol. India*. – 2011. – Vol. 59. – P. 59–65.
330. Thomas, S. V. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy / S. V. Thomas, U. Syam, S. J. Devi // *Epilepsia*. – 2012. – Vol. 53. – P. e85–e88
331. Tomson, T. Management of epilepsy in pregnancy: What we still need to learn / T. Tomson, L. Sha, L. Chen // *Epilepsy Behav. Rep.* – 2023. – Oct. 5, vol. 24. – 100624.
332. Tomson, T. Teratogenicity of antiepileptic drugs / T. Tomson, D. Battino, E. Perucca // *Curr. Opin. Neurol.* – 2019. – Apr., vol. 32(2). – P. 246–252.
333. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide / B. Nucera, F. Brigo, E. Trinka [et al.] // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2022. – Jun. 11, vol. 15. – 17562864221101687.
334. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child / R. Bromley, J. Weston, N. Adab [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Oct. 30, vol. 10. – CD010236.
335. Treatment patterns in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy in Poland between the years 2019 and 2022-A nationwide population-based cohort study / K. Wojcik, M. Kruk, B. Koń [et al.] // *Seizure*. – 2024. – Jan. 13, vol. 115. – P. 75–80.
336. Trends and patterns of antiseizure medication prescribing during pregnancy between 1995 and 2018 in the United Kingdom: A cohort study / P. Madley-Dowd, J. Rast, V. H. Ahlqvist [et al.] // *BJOG*. – 2024. – Jan., vol. 131(1). – P. 15–25.
337. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012 / J. K. Morris, A. L. Springett, R. Greenlees [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13(4). – e0194986.

338. Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breastfeeding in women with epilepsy / E. L. Johnson, A. E. Burke, A. Wang [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91. – P. e1031–e1039.
339. Use of antiepileptic drugs in women of fertile age / C. A. Daugaard, Y. Sun, J. W. Dreier [et al.] // *Dan. Med. J.* – 2019. – Aug., vol. 66(8). – A5563.
340. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts / A. V. Margulis, A. A. Mitchell, S. M. Gilboa [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207(5). – P. 405.e1–405.e7.
341. Vajda, F. J. E. The Australian Pregnancy Register of Anti-epileptic Drugs: 10 years of progress / F. J. E. Vajda // *J. Clin. Neurosci.* – 2010. – Dec., vol. 17(12). – P. 1485–1488.
342. Valproate pregnancy prevention scheme: what are the barriers to enrolling patients and how do we meet them? / M. M. Watila, A. James, K. Milne [et al.] // *BMJ Neurol. Open.* – 2023. – Jul. 19, vol. 5(2). – e000433.
343. Valproate risk form-Surveying 215 clinicians involving 4775 encounters / H. Angus-Leppan, M. M. Moghim, H. Cock [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2020. – Jun., vol. 141(6). – P. 483–490.
344. Valproate usage in pregnancy: An audit from the Kerala of Epilepsy and Pregnancy / B. B. Seshachala, M. Jose, A. M. Lathikakumari [et al.] // *Epilepsia.* – 2021. – May, vol. 62(5). – P. 1141–1147.
345. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations / J. Jentink, M. A. Loane, H. Dolk [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362(23). – P. 2185–2193.
346. Variations in Seizure Frequency During Pregnancy and Postpartum by Epilepsy Type / P. E. Voinescu, A. N. Ehlert, C. P. Bay [et al.] // *Neurology.* – 2022. – Feb. 22, vol. 98(8). – P. e802–e807.
347. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: association to maternal folate status / E. S. N. Husebye, N. E. Gilhus, B. Riedel [et al.] // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91. – P. e811–e821.

348. Vossler, D. G. Comparative Risk of Major Congenital Malformations With 8 Different Antiepileptic Drugs: A Prospective Cohort Study of the EURAP Registry / D. G. Vossler // *Epilepsy Curr.* – 2019. – Mar.-Apr., vol. 19(2). – P. 83–85.
349. Watkins, L. Valproate MHRA guidance: limitations and opportunities / L. Watkins // *Frontiers in neurology.* – 2019. – Vol. 10. – P. 139.
350. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP / T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni [et al.] // *Epilepsia.* – 2016. – Aug., vol. 57(8). – P. e173–e177.
351. Women treated for epilepsy during pregnancy: outcomes from a nationwide population-based cohort study / M. Artama, J. Braumann, J. Raitanen [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Jul., vol. 96(7). – P. 812–820.
352. Women with epilepsy before and during pregnancy: a case series of outpatient counseling in a tertiary epilepsy center / B. Müffelmann, A. Hagemann, N. Knaak [et al.] // *Nervenarzt.* – 2022. – Jun., vol. 93(6). – P. 566–574.
353. Women with epilepsy in sub-Saharan Africa: A review of the reproductive health challenges and perspectives for management / S. Menon, J. N. Siewe Fodjo, S. Weckhuysen [et al.] // *Seizure.* – 2019. – Oct., vol. 71. – P. 312–317.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1**Карта осмотра больной эпилепсией женщины**

1. Ф.И.О. _____
2. Дата рождения _____
3. Возраст на момент беременности _____
4. Домашний адрес _____
5. Диагноз _____
6. Семейный анамнез (по эпилепсии) _____
(по ВПР) _____
7. Возраст начала эпилепсии _____
8. Течение эпилепсии до беременности _____

9. Учащались ли припадки (и какой тип припадков) в перименструальный период _____
10. Были ли предшествующие беременности и их исход (в случае мед. прерывания – какова причина) _____
11. На фоне каких ПЭП и каких доз возникла настоящая беременность _____
12. Была ли осуществлена консультация эпилептолога для коррекции лечения до наступления беременности _____
13. Если «да» каким образом лечение изменено _____
14. Прием фолиевой кислоты до наступления беременности (если «да», то в каких дозах) _____
и в первые 12 недель беременности _____
15. Как изменилась частота и характер припадков во время беременности _____

16. Изменялось ли лечение антиконвульсантами в период беременности (и как) _____

17. Проведена ли консультация генетика и в какие сроки _____
18. Какое скрининговое обследование проводилось во время беременности, в какие сроки и каков результат
кровь на альфа-фетопротеин _____

кровь на хорионический гонадотропин _____
УЗИ плода _____
Инвазивные методики _____
19. Родоразрешение (дата, место, способ) _____
20. Особенности течения послеродового периода (в роддоме) _____

21. Состояние матери
1 месяц после родов _____
2 месяц после родов _____
3 месяц после родов _____
Далее _____
22. Данные дополнительных методов исследования
ЭЭГ _____
КТ (МРТ) гол мозга _____
23. Состояние ребенка при рождении
Вес _____ Рост _____
Апгар на 1 минуте _____ на 5 минуте _____
Наличие ВПР _____
Подтверждено ли в областном общепопуляционном регистре ВПР _____

24. Последующее наблюдение матери ребенка _____

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

№ п/п	№ беременности	Возраст матери	ПЭП в период беременности, суточная доза	Наличие детей без ВПР	Вид ВПР	Время диагностирования	Исход беременности. Тактика ведения ВПР	Факт регистрации ВПР в общепопуляционном регистре
1.	79	35	Вальпроевая кислота 600 мг Карбамазепин 400 мг	Нет. Единственная беременность	ВПР сердечно-сосудистой системы. Дефект межпредсердной перегородки	Постнатально на первом году жизни	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПР	Не зарегистрирован
2.	106	25	Вальпроевая кислота 1000 мг	Нет. ВПР в обеих беременностях	ВПР мочеполовой системы. Поликистоз обеих почек	На 21 неделе беременности	Прервана по медицинским показаниям	Зарегистрирован
3.	107	27	Вальпроевая кислота 1000 мг	Нет. ВПР в обеих беременностях	ВПР мочеполовой системы. Поликистоз почки	На 20 неделе беременности	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПР	Зарегистрирован
4.	129	20	Карбамазепин 600 мг	1 ребенок от последующей беременности	ВПР сердечно-сосудистой системы. Единственное предсердие, транспозиция магистральных сосудов	Постнатально в роддоме	Рождение живого ребенка. Гибель на 7 сутки жизни	Зарегистрирован
5.	155	24	Без приема ПЭП	Нет. Единственный ребенок	ВПР челюстно-лицевой системы. Неполная расщелина верхней губы	На 31 неделе беременности	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПР	Не зарегистрирован
6.	161	26	Вальпроевая кислота 600 мг Фенобарбитал 100	Нет. Единственный ребенок	ВПР сердечно-сосудистой системы. Дефект межжелудочковой перегородки	Постнатально в роддоме	Рождение живого ребенка. Консервативное ведение ввиду компенсации ВПР	Зарегистрирован

7.	173	27	Вальпроевая кислота 1000 мг	1 ребенок от последующей беременности	Множественные ВПР. Spina bifida, дефект межпредсердной перегородки, двусторонний вывих бедра, косолапость	Пренатально на 32 неделе беременности	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПР	Зарегистрирован
8.	184	37	Карбамазепин 600 мг	1 ребенок от предыдущей беременности	Болезнь Дауна	Постнатально в роддоме	Рождение живого ребенка. Гибель в 2-х летнем возрасте от внезапной смерти во сне	Зарегистрирован
9.	190	21	Вальпроевая кислота 500 мг	2 ребенка от последующих беременностей	Множественные ВПР. Аплазия легких, сердца, укорочение верхних и нижних конечностей, отсутствие хрящей носа	Пренатально на 24 неделе беременности	Прервана по медицинским показаниям	Зарегистрирован
10.	257	18	Вальпроевая кислота 600	Нет. Единственный ребенок	ВПР сердечно-сосудистой системы. Тетрада Фалло	Постнатально в роддоме	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПР	Зарегистрирован
11.	305	27	Вальпроевая кислота 500 Ламотриджин 50	Нет. Единственный ребенок	ВПР мочеполовой системы. Гипоспадия	Постнатально на первом году жизни	Рождение живого ребенка. Наблюдение.	Зарегистрирован
12.	352	25	Вальпроевая кислота 900 мг	1 ребенок от последующей беременности	ВПР ЦНС. Менингоцеле в поясничном отделе	Пренатально на 20 неделе беременности.	Прервана по медицинским показаниям	Зарегистрирован
13.	383	27	Вальпроевая кислота 750	Нет. Единственный ребенок	ВПР мочеполовой системы. Гипоспадия	Постнатально на первом году жизни	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПР	Не зарегистрирован

14.	385	26	Вальпроевая кислота 900 мг	3 ребенка – от предыдущей и последующих беременностей	ВПП челюстно-лицевой системы. Двойная расщелина верхней губы и неба	Пренатально на 36 неделе беременности	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПП	Зарегистрирован
15.	386	26	Карбамазепин 400 мг	Нет. Единственный ребенок	ВПП костно-суставной системы. Полидактилия, синдактилия кистей и стоп	Пренатально на 20 неделе беременности	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПП	Зарегистрирован
16.	417	26	Вальпроевая кислота 1500 мг	2 ребенка в предыдущей и последующей беременности	ВПП ЦНС. Синдром Денди-Уокера	Пренатально на 21 неделе беременности	Прервана по медицинским показаниям	Не зарегистрирован
17.	481	23	Вальпроевая кислота 600 мг Топирамат 100 мг	1 ребенок от предыдущей беременности	ВПП сердечно-сосудистой системы. Дефект межпредсердной перегородки	Постнатально в роддоме	Рождение живого ребенка. Консервативное ведение ввиду компенсации ВПП	Не зарегистрирован
18.	546	24	Вальпроевая кислота 1050 мг	1 ребенок от предыдущей беременности	ВПП мочеполовой системы. Гипоспадия	Постнатально в роддоме	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПП	Зарегистрирован
19.	578	30	Карбамазепин 800 мг	1 ребенок от предыдущей беременности	ВПП сердечно-сосудистой системы. Аномалия Эбштейна	Пренатально на 36 неделе беременности.	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПП. Гибель на третьи сутки жизни	Зарегистрирован
20.	609	33	Вальпроевая кислота 1500 мг Ламотриджин 100 мг	1 ребенок от предыдущей беременности	Множественные ВПП. Левосторонняя расщелина мягкого и твердого неба, полидактилия слева, дефект межпредсердной	Пренатально на 36 неделе беременности.	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПП	Зарегистрирован

					перегородки			
21.	629	27	Топирамат 100 мг Бриварацетам 150 мг	Нет. Единственная беременность	Синдром Шерешевского-Тернера	Пренатально на 12 неделе беременности, подтвержден кариотипированием	Прерывание по медицинским показаниям	Зарегистрирован
22.	689	31	Леветирацетам 2000 мг	3 ребенка от предыдущих беременностей	ВПР мочеполовой системы. Мегауретер	Постнатально на первом году жизни	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПР	Не зарегистрирован
23.	704	26	Вальпроевая кислота 1000 мг	Нет. Единственная беременность	ВПР костно-суставной системы. Поли и синдактилия	Постнатально в роддоме	Рождение живого ребенка. Хирургическая коррекция ВПР	Не зарегистрирован

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Памятка для акушера-гинеколога «Подготовка и ведение беременности у женщины с эпилепсией»

Этапы	Зона риска	Рекомендации по преодолению риска
<p>На этапе подготовки к беременности помнить, что эпилепсия – заболевание, которое при рациональном ведении не препятствует планированию и течению беременности</p>	<ul style="list-style-type: none"> - пациентки, не достигшие компенсации эпилепсии к моменту планирования и возникновения беременности - пациентки с носительством определенного сочетания генотипов генов фолатного цикла; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Консультация невролога-эпилептолога для коррекции лечения. 2. Консультация врача-генетика с целью оценки носительства определенного сочетания генотипов генов фолатного цикла и определения риска ВПР.
<p>На этапе возникновения беременности помнить, что эпилепсия в большинстве случаев протекает благоприятно в период беременности и не является показанием к оперативному родоразрешению</p>	<ul style="list-style-type: none"> - пациентки старше 30 лет; - пациентки, не достигшие ремиссии эпилепсии длительностью 1 год и более; - пациентки с фокальной эпилепсией; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. На начальном этапе беременности информировать пациентку о возможности самостоятельных родов в случае стабильного течения эпилепсии в период беременности. Ориентировать пациентку на посещение школы «позитивного материнства». 2. При плановых посещениях осведомляться о течении эпилепсии, при подозрении на возможную декомпенсацию

		направлять пациентку на консультацию к неврологу.
<p>На этапе продолжения беременности помнить о возможном неблагоприятном (тератогенном, токсическом) воздействии ПЭП на развивающийся плод</p>	<ul style="list-style-type: none"> - пациентки старше 32 лет; - пациентки, принимающие препараты вальпроевой кислоты в период беременности 	<ol style="list-style-type: none"> 1. В регламентируемые сроки тщательно проводить скрининговое обследование пациентки на предмет диагностики ВПР плода с использованием современных возможностей. 2. В случае стабильного течения эпилепсии ориентировать пациентку на самостоятельное родоразрешение.
<p>На этапе родоразрешения и в послеродовом периоде помнить о риске декомпенсации эпилепсии</p>	<ul style="list-style-type: none"> - пациентки, не достигшие компенсации эпилепсии в прегравидарный и гравидарный периоды; - пациентки с генерализованной эпилепсией 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исключить или минимизировать факторы риска декомпенсации путем организации индивидуального режима для роженицы: <ul style="list-style-type: none"> - исключить ранние пробуждения; - исключить депривацию сна путем размещения женщины в одноместной палате родильного дома, пребывания новорожденного в детском отделении в ночное время.

Памятка для невролога (эпилептолога) «Подготовка и ведение беременности у женщины с эпилепсией»

Этапы	Зона риска	Рекомендации по преодолению риска
<p>На этапе подготовки к беременности помнить, что эпилепсия – заболевание, которое при рациональном ведении не препятствует планированию и течению беременности</p>	<ul style="list-style-type: none"> - пациентки, не достигшие компенсации эпилепсии к моменту планирования и возникновения беременности; - пациентки старше 32 лет; - пациентки с IQ ≤ 113 баллов; - пациентки с носительством определенного сочетания генотипов генов фолатного цикла; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Предупредить пациентку о целесообразности достижения ремиссии (или компенсации) эпилепсии на этапе планирования беременности. 2. Пересмотреть противэпилептическую терапию с целью достижения ремиссии или максимальной компенсации эпилепсии с исключением/ограничением приема вальпроевой кислоты. 3. Использовать терапевтический лекарственный мониторинг для индивидуального подбора оптимальной суточной дозы ПЭП.
<p>На этапе возникновения беременности помнить, что эпилепсия в большинстве случаев протекает благоприятно в период беременности и не является показанием к оперативному родоразрешению</p>	<ul style="list-style-type: none"> - пациентки старше 30 лет - пациентки, не достигшие ремиссии эпилепсии длительностью 1 год и более - пациентки с фокальной эпилепсией 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Предупредить пациентку из группы риска о необходимости посещения невролога не менее одного раза в триместр, в случае учащения любого типа приступов – немедленно. 2. Использовать ЭЭГ (в том

		<p>числе продленный мониторинг) для контроля за степенью компенсации эпилепсии.</p> <p>3. Учитывать изменение фармакокинетики ПЭП в период беременности, корректировать суточные дозы ПЭП с использованием терапевтического лекарственного мониторинга.</p>
<p>На этапе продолжения беременности помнить о возможном неблагоприятном (тератогенном, токсическом) воздействии ПЭП на развивающийся плод</p>	<p>- пациентки старше 32 лет; - пациентки, принимающие препараты вальпроевой кислоты в период беременности;</p>	<p>1. Использовать терапевтический лекарственный мониторинг для исключения использования токсической дозы ПЭП.</p> <p>2. В случае стабильного течения эпилепсии ориентировать пациентку на самостоятельное родоразрешение.</p>
<p>На этапе родоразрешения и в послеродовом периоде помнить о риске декомпенсации эпилепсии</p>	<p>- пациентки, не достигшие компенсации эпилепсии в прегравидарный и гравидарный периоды; - пациентки с генерализованной эпилепсией</p>	<p>1. Учитывать изменение фармакокинетики ПЭП в послеродовый период, корректировать суточные дозы ПЭП с использованием терапевтического лекарственного мониторинга.</p> <p>2. Информировать пациентку о</p>

		необходимости рациональной организации режима в послеродовом периоде (исключение депривации сна, ранних пробуждений).
--	--	---

