

УДК 616.853: 615.213

## ТЕРАТОГЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРОВ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2015 А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, С.А. Ананьева

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 19.11.2015

Выявление тератогенных факторов является главной задачей популяционного мониторинга. Общепопуляционный уровень врожденных пороков развития (ВПР) на территории Самарской области составляет 2,6%. Нами проанализированы исходы 463 беременностей женщин с эпилепсией. Выявлено 3,7% ВПР, включая обусловленные генной и хромосомной патологией. Риск возникновения ВПР плода среди женщин без лечения составил 0,6%, на фоне приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) в период беременности – 5,2%, был наиболее высоким на фоне приема вальпроевой кислоты – 7,8%. Семерым матерям детей с ВПР проведено типирование генов фолатного цикла MTHFR, MTRR, MTR, SLC19A1, у 6 из них обнаружены комбинации мутантных полиморфных вариантов 3-4 генов. Исследование показало, что у женщин с эпилепсией механизмы возникновения ВПР плода разнообразны и сложны, прием ПЭП из которых является лишь одним из возможных факторов.

*Ключевые слова: беременность, противоэпилептические препараты, врожденные пороки развития, гены, фолатный цикл*

Эпилепсия – это хроническое заболевание нервной системы, требующее длительной, а иногда пожизненной лекарственной терапии. Доступность большого спектра противоэпилептических препаратов (ПЭП) на современном этапе позволяет в большинстве случаев добиться компенсации заболевания вплоть до полного прекращения приступов. Успехи лечения открывают хорошие перспективы для страдающего эпилепсией в социальном, трудовом, семейном плане, а для женщины – еще и возможность деторождения. В последние 20-25 лет распространенность эпилепсии среди беременных составляет 0,3-1% по данным разных авторов [10, 12] и имеется тенденция к ее увеличению [3]. Но именно прием ПЭП в период беременности является одной из больших проблем, требующих квалифицированного подхода и индивидуального решения. Опасения в данной ситуации касаются возможного неблагоприятного действия лекарственных препаратов на внутриутробное и постнатальное развитие плода.

Тератогенное влияние лекарственных препаратов, принимаемых женщиной во время

беременности, одна из актуальных проблем современных наук – фармакологии, тератологии, медицинской генетики и различных отраслей клинической медицины. Связь между приемом ПЭП и ВПР плода изучается с 1963 г., и к настоящему времени накоплены массивы данных по исходам беременности согласно данным регистров, когортных исследований, нескольких мета-анализов [11]. Большинство авторов говорит о повышенном в 2-3 раза риске возникновения ВПР плода на фоне приема беременной женщиной ПЭП в сравнении с общепопуляционными показателями [5, 8, 9, 13]. Увеличение риска ассоциировано с отягощенной по ВПР наследственностью [13], политерапией ПЭП [12], дефицитом фолиевой кислоты, а также мужским полом [7]. Выявлен значительный риск ВПР плода на фоне приема матерью препаратов вальпроевой кислоты (ВК) – 10,73% (95% ДИ 8,16–13,29), оказавшийся существенно более высоким, чем в популяции (2-3%) [11]. Однако признается, что основным недостатком опубликованных до настоящего времени результатов когортных исследований и регистров по врожденным порокам развития является то, что они не позволяют оценить факторы риска во всем их разнообразии (тип и частота эпилептических приступов, форма эпилепсии, семейный анамнез ВПР, проводимая терапия, исходы повторных беременностей у одной женщины и др.) [1]. В популяции в 40-60% случаев точные причины ВПР неизвестны, многофакторное влияние (генетическая предрасположенность,

*Якунина Альбина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. E-mail: ayakunina@bk.ru*

*Повереннова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии. E-mail: samaranevr@mail.ru*

*Ананьева Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии. E-mail: saanieva@mail.ru*

реализуемая под воздействием влияния окружающей среды) присутствует в 20-25% ВПР, 12-25% ВПР имеют генетические причины, 10-12% ВПР возникают под воздействием окружающей среды.

В последние годы появляются работы, в которых представлены результаты изучения индивидуальных генетических особенностей, которые могут являться факторами риска возникновения ВПР у женщин, принимающих ПЭП [2]. Полиморфные аллельные варианты генов ферментов фолатного цикла, особенно *MTHFR 677C>T*, *MTR2756A>G*, *MTRR 66A>G*, приводят к снижению активности ферментов фолатного цикла у женщин фертильного возраста, что может усугубляться приемом ПЭП и приводить к повышенному риску ВПР у плода в ранние сроки гестации (I триместр), а также к летальным хромосомным мутациям и остановке беременности в ранние сроки развития со спонтанными абортными, а также к ВПР нервной трубки и носогубного треугольника (заячья губа, волчья пасть), геномным мутациям (синдром Дауна и др.) [14, 15]. Была показана высокая частота гомо- и гетерозиготных носительниц мутантных полиморфных аллельных вариантов генов фолатного цикла у женщин с эпилепсией, требующих мониторинга уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина в крови во время планирования и вынашивания беременности [2]. Таким образом, остается актуальным разностороннее изучение возникновения случаев ВПР плода у женщин с эпилепсией, разработка персонализированного подхода к прогнозированию и профилактике ВПР.

**Цель работы:** изучить возможное влияние ПЭП и генетических факторов на возникновение ВПР плода.

Была проанализирована группа пациенток с эпилепсией, наблюдающихся в Самарском областном противоэпилептическом центре, и их потомство. Регистрация ВПР у живорожденных детей осуществлялась нами на основании данных клинического обследования и инструментальных методов обследования (преимущественно УЗИ). В случае пренатального выявления ВПР окончательное заключение по наличию патологии делалось либо на основании данных патологоанатомического вскрытия (в случае прерывания беременности), либо после рождения ребенка. Матерям детей с ВПР было проведено генетическое тестирование с целью оценки полиморфизма генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *SLC19A1*). Кроме того, проведен анализ данных регистра ВПР на территории Самарской области за 15-летний период, осуществляемый в соответствии с приказом Минздрава РФ «О мониторинге врожденных пороков развития у детей» №268 от 10.09.1998 г.

За период с 2004 по 2015 гг. под наблюдением специалиста областного противоэпилептического центра находилась 384 женщины с эпилепсией, у которых было прослежено течение и исход 463 беременностей, не прервавшихся в первом триместре. Большинство пациенток страдало фокальной эпилепсией – 282 (60,9%). Наследственная отягощенность по эпилепсии была выявлена у 54 женщин (14,1%), причем родственники 1 степени родства болели у 17 женщин (нами наблюдались во время беременности 3 пары родных сестер, больных эпилепсией). К моменту возникновения беременности ремиссия эпилепсии (отсутствие каких бы то ни было эпилептических приступов) сроком от 6 месяцев до 8-10 лет диагностировалась в 192 случаях (41,5%), причем в 2 раза чаще – при генерализованной эпилепсии. В большинстве же случаев беременность возникла на фоне текущей эпилепсии. Возникающие приступы, а также недостаточно длительный период ремиссии заболевания не позволял отменить ПЭП к моменту возникновения беременности у большинства пациенток. В наших наблюдениях первый триместр беременности, значимый для формирования врожденных пороков развития (ВПР), проходил без приема ПЭП в 154 (33,3%) случаях, все остальные пациентки принимали ПЭП в различных дозировках и комбинациях (табл. 1).

**Таблица 1.** Терапия эпилепсии женщины, проводимая в первом триместре беременности

Терапия эпилепсии	Кол-во пациенток (абс.)	Кол-во пациенток (%)
Без ПЭП	154	33,3
Монотерапия, из них:	220	47,5
вальпроевая кислота	115	52,3*
карбамазепин	45	20,4*
ламотриджин	18	8,2*
топирамат	10	4,5*
окскарбазепин	7	3,2*
барбитураты	25	11,4*
Политерапия, из них	89	19,2
с вальпроевой кислотой	64	71,9

Примечание: \* - указано процентное соотношение в группе принимающих монотерапию

Более половины пациенток, забеременевших на фоне ПЭП, принимали препараты вальпроевой кислоты (52,3% среди монотерапии и 71,9% в случае комбинации препаратов). Это обусловлено высокой эффективностью препаратов этой группы, а также широкой доступностью. Достаточно высокий удельный вес пациенток, принимавших барбитураты, объясняется активным применением их для лечения эпилепсии 10-15 лет назад. Политерапия осуществлялась путем

комбинации различных препаратов, в том числе не совсем благоприятных в период беременности (вальпроевая кислота и ламотриджин). Суточные дозировки ПЭП в подавляющем большинстве не превышали среднетерапевтических, хотя были случаи беременности и на фоне высоких доз. Возникновение беременности на относительно неблагоприятном лекарственном фоне было обусловлено отсутствием планирования деторождения.

Анализируя исходы всех 463 беременностей, ВПР были выявлены в 17 случаях (3,7% от всей группы обследованных). ВПР сердца были выявлены в 5 случаях (двухкамерное сердце, тетрада Фалло, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки – 2), ВПР мочеполовой системы – в 4 случаях (поликистоз почек – 2, гипоспадия – 2), ВПР костно-мышечной системы в 3 случаях (расщелина верхней губы и неба – 2, полидактилия), ВПР центральной нервной системы (ЦНС) – в 2 случаях

(синдром Денди-Уокера, менингоцеле в поясничном отделе), множественные ВПР – в 2 случаях, болезнь Дауна диагностирована в 1 наблюдении. Девять пороков развития диагностированы пренатально, из них 7 – на 20-22 неделе беременности, 2 случая расщелины губы и неба выявлены в 31-32 недели беременности. В 4 случаях пренатальной диагностики беременность прервана по медицинским показаниям (поликистоз почек, ВПР ЦНС – 2, множественные ВПР). Все случаи ВПР сердца диагностированы постнатально в роддоме.

Пятнадцатилетний мониторинг ВПР на территории Самарской области (1999-2014 гг.) позволил вывести базовую частоту этой патологии в нашем регионе – 2,6%, в том числе ВПР, подлежащие обязательной регистрации – 2,3% [4]. На рис. 1 представлены сравнительные данные по структуре ВПР в популяции Самарской области в целом и ВПР в изучаемой группе.

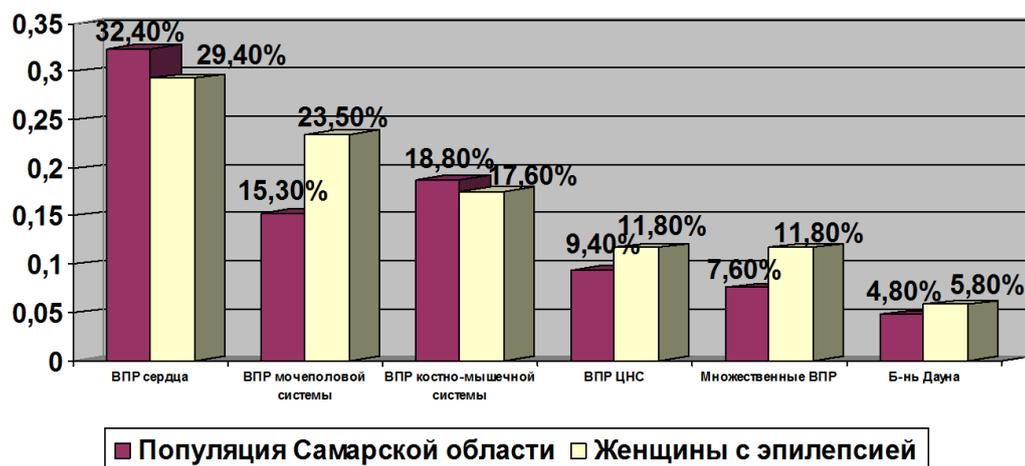


Рис. 1. Структура врожденных пороков развития в популяции Самарской области и в группе женщин с эпилепсией

Анализ показывает, что лидирующими в обеих группах являются ВПР сердца, второе-третье места занимают ВПР мочеполовой системы и костно-мышечной системы, далее по убывающей идут ВПР ЦНС, множественные ВПР, болезнь Дауна. В группе женщин с эпилепсией не зарегистрировано ВПР желудочно-кишечного тракта плода, которые регистрируются в популяции в 3,7% случаев. Таким образом, структура ВПР потомства женщин с эпилепсией практически полностью совпадает с общепопуляционными показателями.

Нами был изучен аспект качества регистрации выявленных ВПР в регистре Самарской области, для чего проведено сопоставление данных регистра беременных с эпилепсией и регистра ВПР Самарской области. Оказалось, что 5 из 17 ВПР не были зарегистрированы в областном

регистре ВПР. Среди них было 2 порока сердца (дефекты межпредсердной перегородки) и гипоспадия, выявленные постнатально. Незарегистрированной оказалась пренатально выявленная расщелина верхней губы и подтвержденная после рождения ребенка. Дефект регистрации ВПР в данных случаях является тактической ошибкой педиатров, наблюдающих детей с момента рождения. В одном случае по поводу диагностированного в 21 неделю беременности синдрома Денди-Уокера было проведено прерывание беременности, закончившееся плодоразрушающей операцией. Вероятно, плодный материал не попал в патологоанатомическое отделение, что и привело к «потере» данного случая. Таким образом, тенденция дефекта регистрации ВПР в общем регистре Самарской области позволяет

предположить, что истинный уровень ВПР в популяции должен быть выше (около 4,5-5%).

Семейная отягощенность по ВПР в группе женщин с эпилепсией была выявлена в 4 случаях, причем эти случаи могут быть с высокой вероятностью отнесены к наследственным порокам с моногенным наследованием. При выявлении полидактилии у плода было выяснено, что такая же патология присутствовала у родственников по отцовской линии (отец, его ребенок от другого брака, дедушка и прабабушка), что позволило предположить аутосомно-доминантное наследование данного ВПР. В другом случае патология плода (расщелина верхней губы и неба) полностью повторяла дефект матери, по поводу которого та была прооперирована в детском возрасте. У данной женщины первый ребенок родился без ВПР. В этом наблюдении повторение подобного ВПР в двух поколениях также может указывать на моногенную мутацию, наследуемую по доминантному типу. Два других случая ВПР были выявлены в повторных беременностях у одной женщины – дважды пренатально диагностировался поликистоз почек, подтвержденный после родоразрешения. Выявление идентичных ВПР у сибсов позволяет предположить аутосомно-рецессивный тип инфантильного поликистоза почек (ARPKD). Рождение ребенка с болезнью Дауна указывает на хромосомную причину патологии (трисомия по 21 хромосоме), что также может быть отнесено к группе ВПР с наследственной (генетической) причиной.

**Таблица 2.** Терапия матерей, на фоне которой возникли ВПР плода

Лечение	Количество ВПР	Удельный вес (%) ВПР в группе данного лечения
без приема ПЭП	1	0,6
на фоне приема ПЭП	16	5,2%
монотерапия	12	5,4%
вальпроевая кислота	9	7,8%
карбамазепин	3	6,7%
политерапия	4	6,3%

Оценка возможного тератогенного влияния ПЭП показала, что среди женщин, не принимающих лечения, возник только один случай ВПР у плода, что составило 0,6% в группе не принимающих ПЭП, остальные аномалии возникли на фоне пренатальной лекарственной экспозиции, что составило 5,2% в группе, принимающих лечение (табл. 2). В группе монотерапии удельный вес ВПР был несколько меньше (5,4%), чем в

группе политерапии (6,3%). Анализ возможного риска ВПР в зависимости от группы ПЭП показал, что риск несколько выше в группе монотерапии препаратами вальпроевой кислоты (ВК), чем при приеме карбамазепина (КБЗ). Все женщины, ВПР плода которых возникли на фоне политерапии, принимали вальпроевую кислоту в комбинации с карбамазепином, ламотриджином, барбитуратом, топираматом.

Исследование аллельных вариантов генов фолатного цикла было проведено у 7 женщин с эпилепсией, потомство которых имело ВПР. Были типированы гены 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), метионинсинтазы (*MTR*), метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*) и ген-транспортер фолатов в клетку (*SLC19A1*). У каждой женщины были обнаружены мутации исследованных генов в гомо- и гетерозиготном состоянии, что является характерным в целом для популяции. Обращает внимание, что у шестерых в генотипе были обнаружены комбинации мутантных полиморфных вариантов 3-4 генов. Только у одной женщины выявлена единственная мутация – гетерозиготная мутация (*CT*) *MTHFR* 677C>T. Мутация *MTHFR* 677C>T, доминирующее отрицательное влияние которой на фолатный обмен доказано, была выявлена в 5 случаях. Два результата показали сочетание носительства полиморфного аллельного варианта *MTHFR* с.677C>T (*Ala222Val*) с полиморфным аллельным вариантом с.1286A>C (*Glu429Ala*). Считается, что у женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией и имеющих одновременно обе мутации (компаунд-гетерозигота), тератогенный потенциал ПЭП и риск ВПР нервной трубки пропорционально увеличиваются [6, 16]. Следует отметить, что у обеих компаунд-гетерозиготных носительниц имеются здоровые дети без ВПР, что демонстрирует возможность различных путей реализации одного и того же генотипа. В целом в группе генотипированных женщин здоровые дети имеются у пятерых, в одном случае было повторение поликистоза почек (случай был обсужден), в одном случае попыток повторных беременностей не было. У четверых женщин обе беременности проходили на фоне приема одинаковых схем ПЭП, что ставит под сомнение доминирующую тератогенную роль ПЭП. В целом сложилось впечатление, что среди женщин с эпилепсией, имеющих ВПР у потомства, носительство мутантных полиморфизмов аллелей генов фолатного цикла выявляется чаще, чем в европейской популяции, но возникновение ВПР реализуется только при сочетании факторов, из которых воздействие ПЭП является не единственным (табл. 3).

Таблица 3. Полиморфные аллельные варианты генов фолатного цикла матерей

ФИО	ВПР плода	ПЭП в период беременности	MTHFR с.677 С>Т	MTHFR с.1286 А>С	MTRR с.66 А>G	MTR с.2756 А>G	SLC19A1 с.80 А>G
ПЭА	множественные ВПР	ВК	СТ*	АС*	GG*	AA	AG*
КЕВ	2-х камерное сердце	КБЗ	СС	АС*	GG*	AA	AG*
КМЮ	множественные ВПР	ВК	СТ*	AA	AA	AA	AA
КНА	двойная расщелина губы и неба	ВК	СТ*	AA	AG*	AG*	GG*
МОВ	б-нь Дауна	КБЗ	СТ*	АС*	AA	AA	GG*
ПОН	менингоцеле	ВК	СТ*	AA	AG*	AA	GG*
МОЮ	поликистоз почек (2 случая)	ВК	СС	АС*	AG*	AG*	AG*

Примечание: \* - обозначены варианты гомо- и гетерозиготного носительства мутантных аллельных вариантов генов

**Выводы:** исследование показало, что уровень возникновения ВПР плода у женщин с эпилепсией (3,7%) несколько превышает показатели Самарской области (2,6%). Выявление случаев дефекта регистрации ВПР в областном регистре демонстрирует «искусственное» занижение общепопуляционных показателей. Сходная с общепопуляционной структура ВПР плода у женщин с эпилепсией, выявление моногенных и хромосомных причин аномалий, выявление высокой частоты носительства мутантных полиморфных аллелей генов фолатного цикла позволяет предположить наличие разнообразных механизмов возникновения ВПР плода у женщин с эпилепсией. Прием ПЭП, среди которых препараты вальпроевой кислоты вызывают наибольшие опасения, является лишь одним из возможных тератогенных факторов. Женщины, страдающие эпилепсией, требуют индивидуального подхода при планировании и ведении беременности, в том числе нуждаются в тестировании генов фолатного цикла.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Власов, П.Н. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. Спецвыпуск 1. С. 4–9.
2. Дмитренко, Д.В. Профилактика врожденных пороков развития плода с учетом фармакогенетических особенностей антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. Спецвыпуск 1. С. 31–38.
3. Карлов, В.А. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания / В.А. Карлов, П.Н. Власов, В.И. Краснопольский и др. – М., 2001. 15 с.
4. Ненашева, С.А. Итоги 10-летнего мониторинга врожденных пороков развития в Самарской области/ С.А. Ненашева, О.В. Круглова, В.Н. Балашова // Материалы восьмого российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». 2009. С. 81–82.
5. Ушкалова, Е.А. Применение противосудорожной терапии при беременности и кормлении грудью // Фарматека. 2002. №1. С. 43–47.
6. Шнайдер, Н.А. Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противосудорожных 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.
7. Battino, D. Malformation risk after monotherapy exposure to antiepileptic drugs: first report from EURAP/ D. Battino, E. Bonizzoni, J. Craig et al. // The 9th European congress on epileptology, Rhodes. 2010 [Электронный ресурс] – URL: <http://www.abstractserver.com/ece2010/planner/>
8. Ganger, R. Malformations in offspring of women with epilepsy a prospective study./ R. Ganger, D. Battino, M.P.Canevini et al. // Epilepsia. 1999. V. 40. P. 1231–1236.
9. Holmes, L.B. The teratogenicity of anticonvulsant drugs / L.B. Holmes, E.A. Narvey, B.A. Coull et al. // N. Engl. J. Med. 2001. № 344. P. 1132–1138.
10. Jerby, M.S. Pregnancy, teratogenesis and epilepsy // Neurol. Clin. 1994. Vol. 12. P. 749–771.
11. Meador, K. 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 Res. 2008. Sep. №81(1). P. 1–13
12. Tomson, T. Epilepsy in pregnancy / T. Tomson, V. Hiilesmaa // BMJ. 2007. Vol. 335. P. 769–773.
13. Tomson, T. 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. №10(7). P. 609–617.

14. Shi, Q. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists / Q. Shi, J.E. Savage, S.J. Hufeisen et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. №305(1). P.131–142.
15. Gueant-Rodriguez, R.M. Transcobalamin and methionine synthase reductase mutated polymorphisms aggravate the risk of neural tube defects in humans/ R.M. Gueant-Rodriguez, C. Rendeli, B. Namour et al. // Neurosci. Lett. 2003. №334(3). P.189–192.
16. Kluijtmans, L.A. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease / L.A. Kluijtmans, L.P. van den Heuvel, G.H. Boers // Am. J. Hum. Genet. 1996. V. 358(1). P. 35–41.

#### TERATOGENIC INFLUENCE OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ACCORDING TO DATA OF CONGENITAL MALFORMATIONS REGISTERS IN SAMARA OBLAST

© 2015 A.V. Yakunina, I.E. Poverennova, S. A. Ananyeva

Samara State Medical University

Identification the teratogenic factors is the main task of population monitoring. All-population level of the congenital malformations (CM) in the territory of Samara oblast makes 2,6%. We analyzed outcomes of 463 pregnancies of women with epilepsy. 3,7% of CM, including caused by gene and chromosomal pathology, are revealed. The risk of CM emergence of fetus among women without treatment made 0,6%, against reception of antiepileptic drugs (AED) during pregnancy – 5,2%, was the highest against reception of valproic acid – 7,8%. To seven mothers of children with CM the folate cycle genes typing of MTHFR, MTRR, MTR, SLC19A1 is carried out, at 6 from them combinations of mutant polymorphic options 3-4 of genes are found. Research showed that at women with epilepsy mechanisms of CM emergence of a fetus are various and difficult, reception of AED from which is only one of possible factors.

Key words: *pregnancy, antiepileptic drugs, congenital malformations, genes, folate cycle*

---

*Albina Yakunina, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Neurology and Neurosurgery Department. E-mail: ayakunina@bk.ru*  
*Irina Poverennova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Neurology and Neurosurgery Department. E-mail: samaranevr@mail.ru*  
*Svetlana Ananyeva, Candidate of Medicine, Assistant at the Neurology and Neurosurgery Department. E-mail: saanieva@mail.ru*