

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2010 Том 2 №2



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74999409938; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2009 Издательство ИРБИС

СТИГМЫ ДИЗЭМБРИОГЕНЕЗА И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Кожакару А.Б., Карлов В.А., Жидкова И.А., Серкина А.В.

МГМСУ кафедра нервных болезней, МЦ «Невромед-Клиника» г. Москва

Цель исследования. Изучить физическое развитие и стигмы дизэмбриогенеза у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией. *Материалы:* 50 пациентов (основная группа) – дети, рожденные от матерей, страдающих эпилепсией и 50 детей (контрольная группа), рожденных от соматически здоровых матерей. *Методы исследования:* клинко-неврологический метод. *Результаты:* Достоверных статистически значимых различий по массе тела, росту, окружности головы и груди на момент обследования, среди детей рожденных от матерей, страдающих эпилепсией и детей, рожденных от соматически здоровых матерей, не выявлено, $p > 0,05$. У 20 (40%) обследованных детей выявлялись стигмы дизэмбриогенеза. Выявлены статистически значимые изменения, у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, у которых отмечались стигмы дизэмбриогенеза, по сравнению с детьми, рожденными от соматически здоровых матерей. *Выводы.* 1) Стигмы дизэмбриогенеза, выявленные у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией и принимавших АЭП во время беременности превышают популяционные показатели примерно в 10 раз. 2) Физическое развитие детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, не отличается от детей, рожденных от соматически здоровых матерей. 3) При выборе АЭП для терапии во время беременности необходимо учитывать относительный тератогенный потенциал АЭП (развитие врожденных аномалий и влияние на дальнейшее когнитивное развитие) и эффективность АЭП в отношении приступов во время беременности, в зависимости от формы эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, АЭП, тератогенный эффект.

Обсуждение вопросов, связанных с сочетанием эпилепсии и беременности, продолжается в литературе уже многие десятки лет.

Наблюдения [1] указывают на 4-х кратное возрастание числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин в 90-е годы (по сравнению с 80-ми). Эта тенденция также подтверждается материалами акушерских клиник МОНИИАГ и специализированными родильными отделениями по родовспоможению больных с психической патологией. Ежегодно около 0,3-0,4% детей рождаются от матерей, страдающих эпилепсией. В Великобритании ежегодно регистрируют 1800-2400 родов у женщин, больных эпилепсией [2].

Цель исследования

Изучить физическое развитие и стигмы дизэмбриогенеза у детей, родившихся от матерей, страдающих эпилепсией.

В исследованиях, проводившихся до 1930-х годов, считалось, что дети, рожденные от матерей, страдающих эпилепсией, имеют больший процент малых или больших врожденных отклонений. Это принималось как выраженный дефицит структурной дифференциации и как показатель нарушения зрелости мозга [3].

С 1960 г. и до настоящего времени преобладает точка зрения, согласно которой нарушения, встречающиеся у плода, имеют комплексную этиологию. Поскольку врожденные аномалии чаще наблюдаются при применении высоких доз противосудорожных препаратов и политерапии, ведущим фактором считается тератогенность противосудорожных препаратов.

В исследованиях на животных были выявлены пагубные эффекты противосудорожных препаратов на мозг плода. Было показано, что фенobarбитал приводит к снижению веса головного мозга плода, а также снижению плотности клеток гиппокампа [5]. Некоторые считают, что это приводит к апоптозу. Фенobarбитал также изменяет уровень

катехоламинов у мышей. У крыс фенobarбитал ухудшает координацию и слух. Эти эффекты необратимы, даже после прекращения назначенного лечения. Сходные нейрорепродукционные эффекты были найдены при использовании таких противоэпилептических препаратов, как вальпроовая кислота и фениитоин [6,7].

Факторами, вносящими свой вклад в процесс тератогенеза противоэпилептических препаратов, считают: дефицит фолиевой кислоты; нарушение обмена гомоцистеина; действие свободных радикалов, образующихся при метаболизме противоэпилептических препаратов; дефект ферментов, «убирающих» свободные радикалы; цитотоксическое действие эпоксидов (промежуточных метаболитов) или дефект ферментов, детоксицирующих эпоксиды; нарушение кровообращения (теория гипоксии/реоксигенации); наследственную предрасположенность; взаимодействие противоэпилептических препаратов при политерапии; другие факторы (возраст и состояние матери, использование оральных контрацептивов, курение, алкоголь) [8].

Дефицит фолиевой кислоты. Низкий уровень фолиевой кислоты ассоциируется с увеличением уровня гомоцистеина и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Фолиевая кислота содержит гидроксиметильную группу и включается в синтез пурина и тимина, необходимых для образования ДНК. Содержание фолатов и типичные изменения в генах, кодирующих фолат-зависимые ферменты, связаны со многими типами рака, сосудистыми болезнями, врожденными дефектами и осложнениями в ходе беременности [9].

Дефицит фолиевой кислоты – важный механизм тератогенеза, в частности, развития дефекта нейрональной трубки, замедленного внутриутробного роста и спонтанных аборт [10].

Впервые предположили наличие связи между нарушением фолатзависимых процессов обмена гомоцистеина и развитием дефекта нейрональной трубки R. Steegers-Theunissen и соавт., [11]. Недавние исследования поднимают вопрос о возможном ухудшении абсорбции фолатов в пищеварительном тракте, как об одном из механизмов, который приводит к дефициту фолатов в организме беременной женщины [12]. Диета, обогащенная злаками с применением фолатов, применяемая в Шотландии и Ирландии в течение последних двух декад, ассоциировалась со снижением распространенности дефекта нейрональной трубки на 5-12% [13].

По данным L. V. Dansky и соавт., в 90% отмечается снижение уровня фолатов у пациентов, принимающих фенитоин, карбамазепин и барбитураты (вероятно, в связи с взаимодействием с метаболизмом фолатов) [15].

Данные о действии вальпроатов на фолиевую кислоту противоречивы. Большинство авторов сообщает, что вальпроаты не снижают уровень фолатов [16;17], но могут взаимодействовать с фолатным метаболизмом путем ингибирования глутамат-трансферазы – фермента, участвующего в метаболизме образования фолиевой кислоты [18].

Нарушение обмена гомоцистеина. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая является промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Метионин – единственный источник гомоцистеина в организме. Содержание гомоцистеина в пищевых продуктах ничтожно, и потребности человека в метионине и гомоцистеине обеспечиваются именно метионином пищи. Важная роль в обмене гомоцистеина принадлежит витаминам B6, B12 и фолиевой кислоте. Дефицит этих витаминов может быть связан с нарушениями обмена гомоцистеина и гипергомоцистеинемией (ГГЦ).

Большинство исследований последних лет демонстрируют влияние нарушений в обмене фолатов и метиониновом цикле на патогенез дефекта нервной трубки. Поскольку эти процессы неразрывно связаны друг с другом, дефицит или дефекты любого кофактора (витаминов группы B, фолатов) и ферментов, которые могут быть как приобретенными, так и генетически обусловленными, ведут либо к ГГЦ, либо к стертым или выраженным формам фолатдефицитных состояний.

ГГЦ поддается коррекции с помощью приема фолиевой кислоты и витаминов группы B. Своевременное выявление и коррекция повышенного содержания гомоцистеина в плазме беременных женщин может способствовать снижению риска осложнений, как у матери, так и у ребенка.

Действие свободных радикалов. Некоторые лекарства метаболизируются или биоактивируются посредством Ко-оксидации простагландин-синтетазой, которая катализирует синтез простагландинов. Такие лекарства служат электрическими донорами пероксидаз, превращаясь в дефектные лекарственные молекулы, которые являются эмбриотоксичными называются свободными радикалами. Критическое количество свободных радикалов может приводить к увеличению риска перинатальной смерти, внутриутробной задержки роста и возникновению мальформаций [19].

Дефект ферментов, «убирающих» свободные радикалы. Ферменты, «убирающие» свободные радикалы, взаимодействуя с ними, предотвращают явления эмбриотоксичности. Предполагается, что у плода низкий уровень ферментов, «убирающих» свободные радикалы, и низкая активность эпоксид-гидролазы приводят к развитию мальформаций. Данные явления могут наблюдаться при приеме

фенитоина. Политерапия может приводить к избыточному количеству эпоксидов, таких как arene oxide, особенно у плода с генетическим дефектом активности эпоксид гидролазы [20].

Цитотоксическое действие эпоксидов (промежуточных метаболитов) или дефект ферментов, детоксицирующих эпоксиды). Большое число лекарств и веществ конвертируются эпоксидами; эти реакции катализируются микросомальной системой монооксигеназы. Активность эпоксид-гидролазы обнаружена в субклеточной фракции цитоплазмы и микросоме печеночных гепатоцитах плода и взрослого, и более высока в печени плода, нежели в печени взрослого. Фетальное кровообращение осуществляется опосредовано, минуя печень, что приводит к высокому прямому воздействию потенциальных токсических метаболитов на органы плода. Эти факты не могут полностью объяснить тератогенность, связанную с приемом фенитоина, мефенитоина или других противосудорожных препаратов [21]. Низкая активность эпоксид-гидролазы ассоциируется с дисморфными признаками у детей, матери, которых принимали фенитоин во время беременности [20].

Терапия одним или двумя антиэпилептическими препаратами (АЭП) может приводить к увеличению количества эпоксидов, которые недостаточно детоксицируются через ингибиторные эффекты АЭП. Этот взаимодействующий результат для карбамазепина, а также вальпроатов был предложен для объяснения высокой частоты мальформаций у новорожденных, чьи матери во время беременности получали политерапию [22]. Этим можно объяснить, что значимость риска у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией и получающих политерапию во время беременности, отлична от таковых у детей, матери которых во время беременности находились на монотерапии, или детей, матери которых страдали эпилепсией, но во время беременности не принимали АЭП [23].

Нарушение кровообращения (теория гипоксии/реоксигенации). Противосудорожные препараты могут влиять на сердечную функцию. Фенитоин-индуцирующие врожденные дефекты у животных сходны с эффектами ишемии и гипербарической оксигенации.

Впервые D. Janz и Fuchs U. в 1964 г. [24], указали на возможное тератогенное действие противосудорожных препаратов. Первое систематическое исследование в англоязычной литературе было опубликовано в 1968 г. [25]. С тех пор описаны следующие фетальные синдромы: триметадинавый, фенобарбиталовый, гидантоиновый, карбамазепиновый, вальпроатный, а также примидоновая эмбриопатия.

Отклонения от нормального развития могут быть классифицированы на врожденные мальформации и врожденные аномалии. Врожденные мальформации относят к большим анатомическим изменениям, требующим хирургического вмешательства в течение 1-го года жизни (дефект нервной трубки, врожденные аномалии сердца, расщелина губы или неба и др.). Врожденные аномалии – небольшие отклонения от нормального развития, не требующие хирургического вмешательства, они включают: гипертелоризм, низко расположенные ушные раковины, гипоплазию ногтей и др.

Современные многочисленные исследования поднимают вопрос о роли различных используемых АЭП во время беременности, об отдаленных последствиях их влияния. Какой именно из имеющихся препаратов является наиболее тератогенным, до сих пор является дискуссионным. По мнению большинства исследователей и по данным литературы, наиболее отрицательное влияние оказывают вальпроаты. Публикации о тератогенности вальпроатов периодически появляются, начиная с 1980 г. Ассоциация между дефектом нейрональной трубки и приемом вальпроевой кислоты была выявлена в 1982 г. [26].

Для более точного определения учета тератогенности АЭП в ряде стран мира (в Великобритании, США, Австралии и в странах Евросоюза) организованы регистры АЭП и беременностей. По данным различных регистров АЭП и беременностей, а также мета-анализа, наибольшее число мальформаций приходится на вальпроаты (монотерапия) и на политерапию. Распространение больших мальформаций по данным различных регистров беременности и мета-анализа представлено в таблице 1.

Терапия во время беременности	% больших мальформаций	N = число пациентов	Исследования
Общая популяция, без АЭП	2,0-3,0% 1,62% 1,8%		Marden et al., 1964; Holmes L.B. et al., 2004; Holmes L.B. et al., 2001;
Женщины с эпилепсией, без АЭП	0,8% 1,7% 3,0% 3,1%		Kaaja E. et al., 2003; Irojarvi J. et al., 2003; Crag JJ. et al., 2003; Kanenko S., Battino D., Andermann E., 1999;

Таблица 1. Число больших мальформаций по данным различных регистров беременности и мета-анализа.

Терапия во время беременности	% больших мальформаций	N=число пациентов	Исследования
Все АЭП	1,3% – 11,5%		Fedrick J., 1973; Philebert A. et al., 1982; Deblay M. F. et al., 1982;
	4,5%		Irojarvi J., Artama M., 2003;
	4,0-6,0%		Yerby M. 2003; Spenser D., 2005
	5,7%		Tomson T. et al., 2008 (EURAP registry);
Полите- рапия	6,6% 6,7% 6,0% 10,0% 5,7%		Crag JJ. et al., 2003; Morrow J., 2005 (U.K. registry); Holmes L.B. et al., 2001 (North American registry); Tomson T. et al., 2004 (EURAP registry); Tomson T. et al., 2008 (EURAP registry);
Фенитоин	2,6% 6,8% 3,5% 3,2%	38 163 85 31	Artama M. et al., 2005; Wide K. et al., 2004; Morrow J., 2006 (U.K. registry); Vajda F.J. et al., 2008 (Australian registry);
Фенобарбитал	6,5%	77	Holmes L.B. et al. 2004 (North American registry);
Вальпроаты	5,8-6,2% 9,7% 10,6% 10,7% 13,3%	762 268 263 149 166	Morrow J. 2003; Morrow J., 2006 (U.K. registry); Wide K. et al., 2004; Artama M. et al., 2005; Meador K 2005 (N. American registry); Vajda F.J. et al., 2008 (Australian registry);
Карбамазепины	2,3-2,2% 2,7% 4,0% 2,6% 3,0%	927 805 703 873 234	Morrow J., 2003; Morrow J., 2006 (U.K. registry); Artama M. et al., 2005; Wide K et al., 2004; Herdandez-Diaz S. et al., 2007; Vajda F.J. et al., 2008 (Australian registry);
Ламотриджин	3,1% 2,3% 2,9% 4,4% 1,4%	684 684 802 90 146	Morrow J. 2006; (U.K. registry); Holmes L.B. et al., 2008 (North American registry); Cunnington M., 2005 (International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee); Wide K. et al., 2004; Vajda F.J. et al., 2008 (Australian registry);

Таблица 1 (окончание). Число больших мальформаций по данным различных регистров беременности и мета-анализа.

	Количество детей с мальформациями, % (абс. значение)				
Ссылки	GBP	TPM	LEV	OXC	ZNS
Kondo T. et al. 2004;					2(26)
Meador K 2004; Kaaja E. 2003;				2(37); 0(35)	
Gabapentin pregnancy registry 2003;	2(33)				
Long L. 2003;			0(3)		
Kallen et al., 2007	5 (68)			0(4)	
Artama M. et al., 2005;				1(99)	
UK registry 2007; UK registry 2008	1 (31)	1 (42); 16 (70)	0(39)		
Holmes L.B. et al. 2008	1 (127)	8(197)	4(197)	2(121)	
Всего	9(259)	25 (309)	4(236)	5(296)	2(26)

Таблица 2. Исследования, в которых выявлены дети с мальформациями, матери которых во время беременности принимали «новейшие» АЭП.

Ссылки	Наибольшая доза (мг/сутки)	Наименьшая доза (мг/сутки)	Число мальформаций на наименьших дозах (%)
Samren, 1997	>1000	<600	-
Kanenko S. et. al, 1999	>1000	>1000	1,9
Artama M. et al., 2005	>1500	<1500	9,5
Vajda F.J. et al., 2006	>1100	<1100	5,4
Morrow J. et al., 2006	>1000	<600	4,1

Таблица 3. Исследования, указывающие на дозозависимый тератогенный эффект вальпроатов.

В таблице 2 представлены различные исследования, в которых выявлены дети, с мальформациями, матери которых во время беременности принимали «новейшие» АЭП.

В таблице 3 представлены исследования, указывающие на дозозависимый тератогенный эффект вальпроатов.

Регистры АЭП и беременностей продолжают работать, поэтому статистическая дифференциация АЭП в настоящее время неполная.

Материал

Исследуемая группа состояла из 50 пациентов (основная группа) – дети, рожденные от матерей, страдающих эпилепсией. Показатели их развития сравнивались с показателями детей соответствующей возрастной группы и пола, рожденных от соматически здоровых матерей. Средний возраст пациентов составлял 49 месяцев и варьировал от 6 до 175 месяцев. Среди обследованных детей соотношение мальчиков и девочек было 1:1,5.

Методы исследования

Исследование проводилось в период с 2006 по 2009 гг. на клинических базах АО «Невромед-клиника» и кафедры нервных болезней МГМСУ.

В качестве диагностических методов применялся: клинко-неврологический метод, который включал оценку анамнеза заболеваний в семье, заболевания матери и течения ее беременностей, приема АЭП во время беременности, и оценку данных развития ребенка.

Оценка данных развития ребенка включала:

А) оценка физического развития по таблицам перцентильного типа, используя антропометрические показатели: рост (длина тела), масса тела, окружности головы и грудной клетки;

Б) исследование неврологического статуса.

Для статистической обработки использовались t-критерий (параметрический критерий), критерий Манн-Уитни (непараметрический критерий), критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. В качестве статистической программы использовалась SPSS for Windows (SPSS Inc, США), версии 17.0.

Результаты

Физическое развитие детей. Физическое развитие

детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, на момент обследования представлено следующим образом:

А) У 41 ребенка (82%) выявлено среднее гармоничное физическое развитие, т.е. масса тела соответствовала росту.

Б) У 5 детей (10%) физическое развитие выше среднего, гармоничное (т.е. масса тела соответствует росту, но превышает рост на 1 перцентильный коридор).

В) У 3 детей (6%) физическое развитие ниже среднего, гармоничное (т.е., масса тела соответствует росту, но снижена на 1 перцентильный коридор).

Г) У 1 (2%) ребенка физическое развитие ниже среднего, негармоничное (т.е. масса не соответствует росту).

У детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, и детей, рожденных от соматически здоровых матерей, статистически значимых различий по массе тела, росту, окружности головы и груди на момент обследования не выявлено ($p > 0,05$).

Стигмы дизэмбриогенеза. У 20 (40%) обследованных детей выявлялись стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, короткопалость, гемангиома, низко расположенные ушные раковины, сходящееся косоглазие, паховая грыжа, короткая шея, дефект межпредсердной перегородки.

По этому показателю выявлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией и применяющих АЭП, при сравнении с детьми, рожденными от соматически здоровых матерей (рис. 1).

Стигмы дизэмбриогенеза и применение АЭП во время беременности

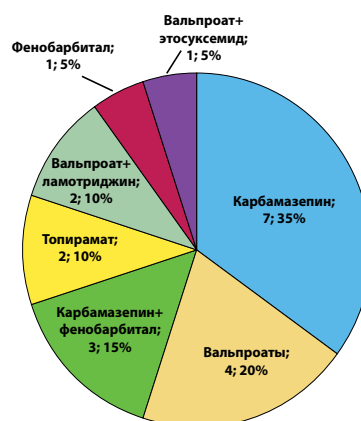


Рисунок 1. Количество детей, у которых выявлены стигмы дизэмбриогенеза, матери которых во время беременности принимали АЭП.

В таблице 4 представлено распределение суточных доз лекарственных препаратов, применяемых женщинами во время беременности, у детей которых выявлены стигмы дизэмбриогенеза.

Препараты	Дозы (мг)
Вальпроаты	900-1500
Карбамазепин	200-400; 600-800
Топирамат	50
Фенобарбитал	100
Вальпроат+Ламотриджин	1000+200; 500+50
Вальпроат+Этосуксепид	1000+750
Финлепсин+Фенобарбитал	200-800+100

Таблица 4. Распределение суточных доз лекарственных препаратов, применяемых женщинами во время беременности, у детей которых выявлены стигмы дизэмбриогенеза.

Выявлены статистически значимые различия ($p=0,002$) у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией и применяющих АЭП во время беременности, при сравнении с детьми, рожденными от матерей, страдающих эпилепсией, но которые не подвергались действию АЭП во время беременности.

Обсуждение

По данным L.V Holmes и соавт., число мальформаций в общей популяции достигает 1,8%. У детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, имеется больший риск развития соматических мальформаций или аномалий (без применения АЭП во время беременности) и достигает 3,1% [27] и даже 15,6% [36].

В нашем исследовании выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$) у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, у которых отмечались стигмы дизэмбриогенеза, при сравнении с детьми, рожденными от соматически здоровых матерей, что соответствует и другим исследованиям [29,30].

Статистически значимых различий по показателям физического развития у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, и детей, рожденных от соматически здоровых матерей на момент осмотра, в нашем исследовании не выявлялось

($p>0,05$), что соответствует данным исследования Levitt A., 1990 [28].

Прием противосудорожных препаратов во время беременности, вероятно, вносит свой вклад в развитие плода и стигм дизэмбриогенеза. Большинство проведенных рандомизированных исследований обнаруживают худшие исходы в развитии детей при приеме матерью во время беременности вальпроатов. Имеющиеся исследования поднимают вопросы об использовании вальпроатов как препарата первого ряда у женщин детородного возраста. Однако, при дозе, не превышающей 800-1000 мг в сутки, вальпроаты не более опасны для плода, чем другие АЭП, в то время, как такая доза контролирует приступы у большого количества пациентов [31].

Выявлены статистически значимые различия ($p=0,002$) у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, которые во время беременности принимали АЭП, по сравнению с детьми, рожденными от матерей, страдающих эпилепсией, которые не подвергались действию АЭП во время беременности. Малое количество пациентов в группах не позволило провести анализ относительно каждого применяемого АЭП во время беременности.

У женщин с эпилепсией во время беременности особое внимание должно уделяться оптимизации фармакотерапии с целью поддержания длительной ремиссии, уменьшению негативного воздействия самих приступов и АЭП на плод [1,31,32,33,34,35].

Выводы

1. Стигмы дизэмбриогенеза, выявленные у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией и принимавших АЭП во время беременности, превышают популяционные показатели примерно в 10 раз.
2. Физическое развитие детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, не отличается от детей, рожденных от соматически здоровых матерей.
3. При выборе АЭП для терапии во время беременности необходимо учитывать относительный тератогенный потенциал АЭП (развитие врожденных аномалий и влияние на дальнейшее когнитивное развитие) и эффективность АЭП в отношении приступов во время беременности в зависимости от формы эпилепсии.

Литература:

1. Карлов В.А., Власов П.Н., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Особенности терапевтической тактики при эпилепсии во время беременности. Российский вестник акушера-гинеколога 2002; 3:63-68.
2. Dansky L.V., Finnell R.H. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiological and experimental findings spanning three decades; 2: human studies. Reprod Toxicol 1991; 5:301-335.
3. Paskind H.A., Brown M.. Constitutional differences between deteriorated and nondeteriorated patients with epilepsy. Arch Neurol Psychiatry 1936; 36:1037-1044.
4. Middaugh L.D., Santos C.A. 3rd, Zemp J.W. Effects of Phenobarbital given to pregnant mice on behavior of mature offspring. Dev Psychobiol 1975; 8:305-13.
5. Yanai J., Rosselli-Austin L., Tabakoff B. Neuronal deficits in mice following prenatal exposure to phenobarbital. Exp Neurol 1979; 64:237-44.
6. Vorhees C.V. Behavioral teratogenicity of valproic acid: selective effects on behavior after prenatal exposure to rats. Psychopharmacology 1987; 92:173-9.

7. Vorhees C.V. Minck D.R. Long-term effects of prenatal phenytoin exposure on offspring behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11:295-305.
8. Yerby M.S. Pregnancy and epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32:S51-S59.
9. Луко М.Д., Уэйтс З.А. Роль фолата в болезнях роста, сосудистых заболеваниях и других клинических состояниях: Важность содержания фолата и гено-типа. В книге под ред. Массаро Е.Дж. «Фолат и развитие человека». Totowa, NJ, Humana Press, 2001; 263-98.
10. Milunsky A, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262:2847-52.
11. Steegers-Theunissen R., Wathen N., Eskes T. et al. Maternal and fetal levels of methionine and homocysteine in early human pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104:20-24.
12. Boddie A., Dedlow R., Nackashi J., Opalko J., Kauwell G., Gregory J., Bailey L. Folate absorption in women with a history of neural tube defect affected pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 154-158.
13. Murphy M., Whiteman D., Stone D., Botting B., Schorah C., Wild J. Dietary folate and the prevalence of neural tube defects in the British Isles: the past two decades. *BJOG* 2000; 107:885-9.
14. Ogawa Y., Kaneko S., Otani K., Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res* 1991; 8:75-8.
15. Dansky L. V., Rosenblatt D.S. and Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992; 42:32-42.
16. Kishi T., Fujita N., Eguchi T., Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci* 1997; 145: 109-112.
17. Apeland T., Mansoor M.A., Standjord R.E. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res* 2001; 47:27-35.
18. Wegner C., Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology* 1992; 42:17-24.
19. Finnell RH, Buehler BA, Kerr BM, et al. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. *Neurology*. 1992; 42:25-31.
20. Buehler B.A., Delimont D., Waes M.V., Finnell R. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl. J. Med.* 1990; 322: 1567-1572.
21. Wells P.G., Kupfer A., Lawson J.A., Harbison R.D. Relation of in vivo drug metabolism to stereoselective fetal hydantoin toxicology in mouse: evaluation of mephentoin and its metabolite. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221:228-234.
22. Lindhout D. Pharmacokinetics and drugs interactions: role in antiepileptic drug induced teratogenesis. *Neurology* 1992; 42:32-42.
23. Steinhausen H.C., Losche G., Koch S., Helge H. The psychological development of children of epileptic parents: study design and comparative findings. *Acta paediatr* 1994; 83:955-60.
24. Janz D., Fuchs U. Antiepileptische Medikamente Waehrend der schwangerschaft schaedlich? *Dtsch Med Wochenschr.* 1964;89:241-248.
25. Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1968; 2:1296.
26. Robert E., Guibaund P. Maternal valproic acid and congenital neural tub defects. *Lancet* 1982; 2:937.
27. Kanenko S., Battino D., Andermann E. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33:145-58.
28. Levitt A., Yerby M., Robinson N., Sells C., Erikson D. Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. *Neurology*. 1992; 42: 141-143.
29. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Perucca E., Sabers A., Vajda F. EURAP: An International Registry of antiepileptic drugs and pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45(11):1463-1464.
30. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Perucca E., Sabers A. EURAP: An International Registry of antiepileptic drugs and pregnancy. Interim Report. November 2008; 1-15.
31. Tomson T. Management of epilepsy in pregnancy. *Epilepsy in modern medicine*. Eds. Gusev E.I., Guekht A.B. Proceedings of the conference 2009; 407-421.
32. Доброхотова Ю.Э., Гехт А.Б., Локшина О.Б., Шин С.М.Б Ухтуннова Ю.М. Особенности течения беременности у женщин, страдающих эпилепсией (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2005; 4:51-56.
33. Crawford P. Best Practice Guidelines for the Management of Women with Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (9):117-24/
34. Yerby M S. Teratogenicity and antiepileptic drugs: potential mechanisms. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:181-204.
35. Morrell MJ, Sarto GE, Osborne Shafer P, Borda EA, Herzog A, Callanan M. Health issues for women with epilepsy: a descriptive survey to assess knowledge and awareness among healthcare providers. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:959-965.
36. Kaneko S., Otani K., Fukushima Y., Ogawa Y., Nomura Y., Ono T. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 1988; 29: 459-467.

DYSEMBRYOGENETIC STIGMATA AND PHYSICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN BORN TO EPILEPTIC MOTHERS

Kozhokaru A.B., Karlov V.A., Zhidkova I.A., Serkina A.V.

Department of Neurology, Moscow State Medical and Dental University, and Medical Center «Neuromed-Clinic», Moscow

Study objective: To investigate physical development and dysembryogenetic stigmata in children born to epileptic mothers. **Materials:** 50 patients (main group) are children born to epileptic mothers, and 50 children (control group) who are born to somatically healthy mothers. **Study method:** clinico-neurological method. **Results:** For the moment of investigation, no reliable, statistically significant differences in body mass, height, head or chest circumference have been found between the group of children born to epileptic mothers and group of children born to somatically healthy mothers ($p > 0.05$). In 20 (40%) of examined children the dysembryogenetic stigmata were found. Statistically significant changes in children born to epileptic mothers, and having dysembryogenetic stigmata, were found as compared to children born to somatically healthy mothers. **Conclusions.** 1) The rate of dysembryogenetic stigmata found in children born to epileptic mothers, who took anti-epileptic drugs (AED) during pregnancy, exceeds by approximately 10-fold the population indices. 2) Physical development of children born to epileptic mothers did not differ from that of children born to somatically healthy mothers. 3) The choice of AED for treatment during pregnancy should take into account the AED relative teratogenic potential (development of congenital abnormalities and effect on further cognitive development), as well as AED efficiency against seizures during pregnancy, depending on the form of epilepsy.

Key words: *epilepsy, pregnancy, AED, teratogenic effect.*