

# Применение фолиевой кислоты у беременных женщин, страдающих эпилепсией

Э.М. ДЖОБАВА,  
Л.А. ХЕЙДАР,  
Е.А. БОЯР,  
Ф.А. ДЖАТДОВА,  
Х.Т. ТЕЧАНЕ,  
Л.А. АМИНТАВА,  
Ю.Э. ДОБРОХОТОВА

кафедра акушерства и  
гинекологии Московского  
факультета РГМУ

*Медико-социальная значимость врожденной и наследственной патологии у детей от матерей, страдающих эпилепсией, ставит ее предупреждение в ряд важнейших задач здравоохранения всех стран мира.*

## Э

пилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами, которые возникают в результате чрезмерной нейронной активности и сопровождаются различными клиническими и параклиническими проявлениями.

Частота встречаемости эпилепсии – 50-70 случаев на 100 тыс. населения в год, распространенность эпилепсии – 5-10 случаев на 1 тыс. человек, не менее 1 припадка в течение жизни переносят 5% населения, у 20-30% больных заболевание является пожизненным. Около 1% беременных женщин страдают эпилепсией, среди них у 13% манифестация заболевания приходится на период беременности, а приблизительно в 14% припадки у женщин наблюдаются исключительно во время беременности – так называемая гестационная эпилепсия (5).

При изучении сочетания эпилепсии и беременности возникают три основные проблемы: влияние беременности и родов на течение эпилепсии, влияние эпилепсии и противоэпилептической терапии на гестационный процесс, а также влияние эпилепсии и противоэпилептической терапии на перина-

тальное состояние плода.

Причиной высокой перинатальной заболеваемости у большинства новорожденных от матерей с эпилепсией является поражение центральной нервной системы (ЦНС). Так, при клиническом наблюдении неврологическая симптоматика выявляется у 35,4% новорожденных от больных эпилепсией матерей, у 11,6% она сохраняется и после выписки из стационара. Это объясняется тем, что у плодов при эпилепсии у матери имеется отставание в созревании нервной системы, что обусловлено применением антиконвульсантной терапии основного заболевания (7).

Процент случаев, вызвавших смерть детей в первые годы жизни от врожденных и наследственных заболеваний, достаточно высок, несмотря на хорошо развитую педиатрическую помощь в развитых странах. В случае отсутствия профилактики врожденные и наследственные заболевания вызывают смерть по крайней мере 14 детей из 1000 в первые 3 года жизни, при этом половина случаев приходится на *врожденные пороки развития (ВПР)* (9).

В структуре патологии детей с пороками развития 5,3% всех ВПР составляют *дефекты нервной трубки (ДНТ)*, при этом доля данной патологии среди причин смерти от ВПР гораздо выше. Почти каждый четвертый ребенок, умерший от осложнений, связанных с пороками развития, страдал ДНТ (3).

При анализе базы данных, полученных из региональных ре-

гистров российских территорий, контролируемых врожденные пороки у детей, в структуре ВПР внутри каждой группы пороков самыми многочисленными оказались спинно-мозговые грыжи и анэнцефалии (до 70% всех ВПР центральной нервной системы), расщелины губы и неба (57,23% в группе пороков пищеварительной системы) (2).

Известно, что выборочные сведения о том, что дефицит фолиевой кислоты у беременных является фактором риска возникновения наиболее тяжелых, не поддающихся коррекции, ВПР – ДНТ у плода, появились в мировой медицинской печати еще в начале 1990-х гг. Опубликованные в 2000 г. суммарные результаты клинических исследований, проведенных в Венгрии, Великобритании, Франции, США и других странах, показали, что ежедневное употребление фолиевой кислоты или поливитаминов, содержащих 0,4-1,0 мг фолиевой кислоты, женщинами в период, предшествующий зачатию, и в первые месяцы беременности снижает риск первичного и вторичного рождения детей с дефектом головного и спинного мозга, а также другими пороками развития. Данное научное открытие и полученный профилактический эффект имели для практического здравоохранения многих стран огромное значение, поскольку эта группа пороков в структуре ВПР, приводящих к младенческой летальности и ранней инвалидности, занимает ведущее место (8).

Так, в группу так называемых фо-

латзависимых ВПР, помимо ДНТ, вошли редукционные пороки конечностей, дефекты мочеполовой системы и некоторые челюстно-лицевые аномалии, а также ряд пороков сердечно-сосудистой системы. Основными факторами риска первичного поражения плода или ребенка, кроме недостаточности материнского содержания фолиевой кислоты и нарушения витамин-статуса  $B_{12}$ , являются сахарный диабет, использование вальпроевой кислоты и карбамазепина, ожирение (4).

Фолиевая кислота может быть полезной при эпилепсии по следующим причинам. После приступа содержание фолиевой кислоты в мозге падает. Противосудорожные препараты также снижают уровень фолиевой кислоты в крови, поэтому возникло предположение, что дефицит витамина в обоих случаях может способствовать возрастанию частоты приступов.

Таким образом, становится ясно, что снижение частоты ВПР и перинатальной смертности от пороков развития возможно только при наличии эффективной и тщательно последовательной проводимой профилактики.

Одним из наиболее значимых мероприятий первичной профилактики фолатзависимых ВПР является назначение женщинам репродуктивного возраста, страдающим эпилепсией, фолиевой кислоты в период, предшествующий зачатию, и в течение всего периода гестации.

Профилактическое действие фолиевой кислоты относительно ВПР объясняется, в частности, влиянием ее активной формы (5-метилтетрагидрофолата) на превращение избытка гомоцистеина, известного токсическим действием на клетку, в метионин. Основным ферментом, превращающим фолиевую кислоту в ее активную форму, является 5, 10-метилтетрагидрофолатредуктаза (МТГФР), дефицит которой способствует накоплению в организме гомоцистеина и может иметь наследственный характер.

По данным многих авторов выяв-

лено, что на уровень активного фолата и концентрацию гомоцистеина в плазме крови влияет полиморфизм  $C677T$  гена МТГФР. Так, при гомозиготном генотипе точечная мутация в 4-й экзоне гена МТГФР, заключающаяся в замене цитозина Тимином в 667-м нуклеозиде, приводит у человека к снижению активности фермента МТГФР, что потенциально сопровождается гипергомоцистеинемией и риском развития фолатзависимых ВПР у плода. Активная форма фолата, тетрагидрофолат, является ко-фактором метаболических реакций, которые изменяют органические молекулы посредством присоединения или удаления метильной группы. Эти реакции играют решающую роль в синтезе нуклеиновых кислот и многих других соединений, а также в метаболизме аминокислот. Возросший уровень гомоцистеина в плазме крови нарушает метаболизм нуклеиновых и аминокислот. Реакции, катализируемые тетрагидрофолатом, играют решающую роль в росте и делении клеток эмбриона. Недостаток фолата в совокупности с другими факторами на ранних стадиях развития приводит к нарушению миграции клеток эмбриона, зависящей от скорости их деления. Данным обстоятельством отчасти и объясняется механизм формирования врожденных аномалий (6, 10).

Известно, что основные источники фолата в пище – это свежие фрукты и овощи, а также печень животных, однако организм усваивает только около 50% фолатов, содержащихся в естественных продуктах. Ежедневная потребность человека в фолате составляет 0,2 мг, а запас его в организме равен 5-10 мг.

Единственным точным способом расчета содержания фолатов является измерение их уровня в крови, при этом содержание фолатов в плазме отражает текущее поступление фолиевой кислоты, в то время как уровень фолатов в эритроцитах связан с поступлением фолиевой кислоты в предыдущие месяцы, когда ныне циркулирую-

щие эритроциты еще развивались в костном мозге. В период беременности потребность в фолиевой кислоте значительно возрастает, контроль фолатного статуса женщины не столь необходим, насколько принципиально важен ежедневный прием рекомендуемой дозы фолиевой кислоты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучено состояние 70 детей, матери которых страдали эпилепсией. 38 (54,3%) матерей (I исследуемая группа) получали **Фолацин** (фолиевая кислота) в рекомендуемой дозе 5 мг/сут. 32 (45,7%) матери (II исследуемая группа) не получали препарат по различным социально-экономическим причинам. Анализ проводился в сравнении с состоянием новорожденных в контрольной группе – от матерей с физиологическим течением беременности.

Кроме того, мы изучили уровень фолатов в эритроцитах и уровень гомоцистеина в плазме венозной крови у матерей всех трех исследуемых групп накануне родов.

Анализируя полученные результаты, было отмечено, что концентрация гомоцистеина в группах распределилась следующим образом: в I группе –  $6,3 \pm 0,2$  мкмоль/л, во II –  $10,5 \pm 0,3$  мкмоль/л, а в контрольной –  $5,1 \pm 0,1$  мкмоль/л, что показывает значительную гипергомоцистеинемия в группах с эпилепсией, при этом отмечается положительное влияние на данный показатель приема фолиевой кислоты в дозе 5 мг в сутки (Фолацин).

При оценке результатов фолатного статуса эритроцитов обращало на себя внимание значительное снижение большинства фолатов, однако необходимо отметить, что только уровень метилтетрагидрофолата снижался незначительно, и в среднем приближался к физиологическим значениям.

Первоначально, сразу после рождения, состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар с целью ориентировочного определения степени тяжести асфиксии и проведения необходимого объема реа-



нимационных мероприятий. В дальнейшем все дети подвергались детальному клинико-лабораторному обследованию, после которого окончательно определялась степень асфиксии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частым осложнением при эпилепсии беременных II группы явилась хроническая гипоксия плода – 21,4%, в I же группе данный показатель был ниже и составил 18,3% случаев, а в контрольной группе – 6,7%. Острая гипоксия плода наблюдалась в родах во II группе в 5,7% случаев, в I группе – в 4,3%, наряду с 3,3% – в контрольной группе. Внутриутробная гибель плода не имела места ни в одной из исследуемых групп. Необходимо отметить, что одним из ближайших осложнений у детей, рожденных матерями, страдающими эпилепсией, явилась адинамия плода во II группе 18,6%, наряду с 6,7% – в контрольной группе. Для новорожденных от матерей с эпилепсией характерным признаком является морфо-функциональная незрелость, составляющая во II группе – 25,7% и в I группе – 18,6%.

В I исследуемой группе 89,5% новорожденных были доношенными и 10,5% – недоношенными. Средняя масса тела доношенных новорожденных составила  $3320 \pm 290$  г, масса тела у недоношенных детей –  $2250 \pm 180$  г. Рост детей равнялся  $50,4 \pm 1,1$  см и  $43,8 \pm 1,8$  см соответственно.

Во II исследуемой группе 87,5% новорожденных были доношенными и 12,5% – недоношенными. Средняя масса тела доношенных новорожденных составила  $3080 \pm$

310 г, масса тела недоношенных –  $2110 \pm 140$  г. Рост детей равнялся  $49,8 \pm 1,4$  см и  $42,6 \pm 1,2$  см соответственно.

В наблюдаемых группах случаев асфиксии тяжелой степени не зарегистрировано. В состоянии асфиксии средней степени (с оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни 6-7 баллов) родилось соответственно 7,9% и 12,5% детей. Состояние асфиксии средней степени характеризовалось ослабленным дыханием, периоральным и акроцианозом, снижением мышечного тонуса. В целом показатель асфиксии в исследуемых группах превышал частоту асфиксий в контрольной группе новорожденных.

У этих новорожденных наблюдались нарушения периода адаптации, которые сопровождались изменениями со стороны ЦНС (нарушение гемодинамики), большой первоначальной потерей массы и поздним ее восстановлением, развитие синдрома дыхательных расстройств. По сравнению с рождением дефицит массы в этой группе составил  $124,1 \pm 46,6$  г ( $p < 0,05$ ). Развитие дистресса и срыв адаптации у новорожденных зачастую возникали в 1-3 сутки жизни. Особенно уязвимы в этом плане были дети с проявлениями внутриутробной гипотрофии.

При анализе врожденной патологии в исследуемых группах выявлено, что в I и контрольной группе врожденных аномалий не выявлено. В группе женщин, не получающих профилактики **Фолацином**, родилось 2 (5,9%) ребенка с врожденной патологией: расщелиной губы и неба.

Как видно из представленных данных, применение препарата положительно влияет не только на врожденную патологию, но и улучшает течение самого процесса гестации, снижая риск акушерских осложнений.

Проблемы новорожденных от матерей с эпилепсией были обусловлены как внутриутробным страданием плода в связи с ухудшением обменных процессов в организме матери, использованием различных схем антиконвульсантной терапии, так и целым рядом акушерских осложнений, и зависели от степени компенсации эпилепсии у матери, своевременной диагностики осложнений беременности, срока и способа родоразрешения.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами данные еще раз показали, что существует определенная взаимосвязь между степенью поражения плода в процессе гестации и тяжестью течения эпилепсии у матери. При этом благоприятным фактором являлось использование **Фолацина**. В ходе исследования выявлена прямая взаимосвязь между применением препарата фолиевой кислоты и степенью выявленной патологии перинатального периода.

Все вышеизложенное указывает на необходимость дальнейшего изучения этой патологии с целью улучшения показателей перинатальной заболеваемости у этого контингента женщин. Применение врачами профилактических технологий позволит уменьшить частоту врожденной и наследственной патологии у детей от матерей с эпилепсией. 

## Литература

1. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Болдырева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов // С-Пб.: Речь, 2000. 204 с.
2. Демикова Н.С., Лапина А.С. Частота и структура врожденных пороков развития по данным мониторинга. Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, №4: 149.
3. Демикова Н. С. Тератогенность антиэпилептических препаратов // В кн. «Эпилептология детского возраста» под ред. проф. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. С. 596-618.
4. Battino D., Binelli S., Caccamo M.L. et al. Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study // Acta Neurol. Scand. 2002; Vol. 85: 204-207.
5. Commission on Classifications and Terminology of the ILAE. Proposal for Classifications of Epileptic Seizures. Epilepsia. 1981; 22: 489-501.
6. Dansky L.V., Rosenblatt D., Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy // Neurology. 2002; Vol. 42. (Suppl. 5): 32-42.
7. Garza Morales S., Ibarra Puig J.M., Poblano Luna A., Gilda Mayen Molina D., Cordova Lopez S. Epilepsy and pregnancy. Prospective study of 100 cases // Ginecol. Obstet. Mex. 2006; Vol. 64: 449-454.
8. Gonzalez M.J., Schmitz K.J., Matos M.I. et al. Folate supplementation and neural tube defects: a review of a public health issue // P R Health Sci J. 1997; Vol. 16: 387-93.
9. Holmes L.B., Harvey E.A., Coull B.A. et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs // N Engl J Med. 2001; Vol. 344: 1132-1138.
10. Sills G.J., Mohanraj R., Butler E. et al. A single nucleotide polymorphism in the SCN2A gene is associated with uncontrolled epilepsy. Epilepsia 2004; 45 suppl 7: 226.



## ФОЛАЦИН - НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И ПЛОДА



### Показания к применению:

Профилактика развития у плода врожденных пороков:

- Дефектов нервной трубки
- Гидроцефалии
- Мозговых грыж
- Волчьей пасти
- Заячьей губы

### Схема назначения:

1 таблетка (5мг) в сутки в течение 30 дней.