

С.С. Паунова¹, И.М. Донин², Е.С. Бусова², И.В. Семина², М.И. Лифшиц², В.Е. Попов²,
А.П. Левов², А.И. Макулова¹, О.И. Стенина¹

ВАЛЬПРОАТ-СИНДРОМ У НОВОРОЖДЕННОГО

¹Кафедра педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
²ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, РФ

S.S. Paunova¹, I.M. Donin², E.S. Busova², I.V. Semina², M.I. Lifshits², V.E. Popov²,
A.P. Levov², A.I. Makulova¹, O.I. Stenina¹

VALPROATE SYNDROME IN A NEWBORN

¹Pediatrics Department of Therapeutics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University;
²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Приведен случай тератогенного влияния вальпроатов на плод у женщины, страдающей эпилепсией (вальпроат-синдром у новорожденного). Дается определение этой патологии, описываются патогенез и клинические формы этого заболевания. Приводятся данные наблюдения за новорожденным ребенком, родившимся с этим синдромом: клинические особенности, результаты обследования и лечения.

Ключевые слова: эпилепсия, новорожденный ребенок, вальпроаты, Депакин, вальпроат-синдром.

The article describes the case of teratogenic effect of valproate on the fetus in a woman with epilepsy (valproate syndrome in a newborn). It provides definition of this pathology, describes the pathogenesis and clinical forms of the disease, gives observation data of the child born with this syndrome: clinical features, results of examination and treatment.

Keywords: epilepsy, newborn child, valproate, Depakine, valproate syndrome.

Эпилепсия известна издавна. В древней Греции и Риме эпилепсию объясняли действием волшебства и магии, называя ее «священной болезнью». Считалось, что боги насылали эту болезнь на человека, ведущего неправедную жизнь.

Эпилепсией страдали многие известные люди – Цезарь, эрцгерцог Карл, папа Пий IX, Флорбер, Достоевский. Великий голландский художник Винсент Ван Гог («солнечный чудак») также страдал фокальной эпилепсией с простыми и сложными фокальными приступами. Примечательно, что ухудшение течения заболевания Ван Гога совпало с самым продуктивным периодом его творческой жизни. Ф.М. Достоевский – известнейший среди «знаменитых эпилептиков» России. Многочисленные персонажи рассказов и романов русского писателя по его воле страдали эпилепсией. Самым известным геро-

ем, отразившим болезнь Достоевского, был князь Мышкин в его романе «Идиот».

В наши дни эпилепсия известна как хроническое неврологическое заболевание с характерными периодическими спонтанными судорожными приступами. Она является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы, которым страдает порядка 40 млн человек по всему миру. Средняя распространенность эпилепсии в развитых странах составляет 5,8 на 1000, в развивающихся – до 10,3 на 1000 населения [1,2].

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, с которым приходится встречаться акушерам, так как 25–40% больных – это женщины детородного возраста. Около 1% беременных женщин страдают эпилепсией, причем у 13% заболевание впервые проявляется во время беремен-

Контактная информация:

Паунова Светлана Стояновна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 152-19-44, E-mail: ss_paunova@mail.ru
Статья поступила 30.03.15, принята к печати 23.09.15.

Contact Information:

Paunova Svetlana Stoyanovna – Ph.D., Prof. of Pediatrics Department, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 152-19-44, E-mail: ss_paunova@mail.ru
Received on March 30, 2015, submitted for publication on Sep. 23, 2015.

ности, а у 14% припадки наблюдаются исключительно во время беременности (так называемая гестационная эпилепсия). Ежегодно около 0,3–0,4% детей рождаются от матерей, страдающих эпилепсией [3, 4]. При этом риск внутриутробной и неонатальной смерти в этих случаях в 2–3 раза выше, чем в среднем в популяции [5].

Применение противосудорожных препаратов у женщин, страдающих эпилепсией, приводят к развитию врожденных аномалий у плода. Врожденные аномалии разной степени тяжести встречаются у 4–10% детей, матери которых страдают эпилепсией и получают противоэпилептическую терапию. Кроме того, у этих детей часто наблюдаются дефицит массы тела, замедление роста и нарушения когнитивных функций [6].

Все вышеперечисленные симптомы были объединены в понятие «фетальный вальпроат-синдром» (ФВС), который впервые был предложен в 1984 г. J.H. DiLiberti. Автор описал особенности фенотипа и психоневрологического развития 7 детей, родившихся от матерей, получавших лечение эпилепсии на протяжении всей беременности вальпроатом натрия [7].

Тератогенный эффект вальпроатов обусловлен высокой степенью диффузирования этих препаратов через плаценту. Концентрация их в крови плода в несколько раз превышает таковую в крови матери, что приводит к прямому влиянию вальпроатов на митохондрии, выражающемуся в нарушении клеточного метаболизма [8].

С другой стороны, существуют данные о влиянии вальпроатов на экспрессию генов *NANOG*, *OCT4* и *PAX6*. Вальпроаты приводят к нарушению метилирования лизина 4 и 27 в H3 гистоне, что приводит к нарушению закрытия нервной трубки на 22–23-й день гестации и формированию врожденных пороков ЦНС [9].

Врожденные аномалии у детей от матерей с эпилепсией принято разделять на две группы: большие и малые. К большим аномалиям относятся пороки развития органов и систем, формирующиеся во время органогенеза и приводящие к серьезным нарушениям функции органов или смерти. Среди них расщелина позвоночника (*spina bifida*), врожденные заболевания сердца, ротолицевые дефекты («заячья губа» и «волчья пасть»), атрезия кишечника и урогенитальные дефекты (гипоспадия, реже гидронефроз, гипоплазия почек, удвоение чашечно-лоханочной системы). К малым аномалиям относятся отклонения от нормы, не приводящие к серьезным медицинским или косметическим последствиям, такие как нарушения морфологии лица (V-образные брови, низко расположенные уши, широкий рот) и гипоплазия дистальных фаланг и ногтей [10–12].

Под нашим наблюдением находилась девочка (д.р. 08.09.2014), рожденная от матери 32 лет, страдающей эпилепсией в течение 11 лет (с 2003 г.) и получающей непрерывно противосудорожную терапию препаратами вальпроовой кислоты (Депакин) и карбамазепином (Финлепсин) в стандартной дозировке. Во II триместре беременности отмечался эпилептический статус. Порок развития плода выявлен в 13 недель гестации.

Роды I, срочные, оперативные, в тазовом предлежании. Масса тела при рождении 3780 г, рост 57 см, окружность головы 35 см, груди – 36 см. Оценка по шкале Апгар — 7/5 баллов. При рождении произошел разрыв оболочек спинно-мозговой грыжи, ликворея, чем и обусловлено значительное ухудшение состояния ребенка со снижением оценки по шкале Апгар.

Объективно обращает на себя внимание фенотип девочки, включающий как большие (спинно-мозговая грыжа), так и малые аномалии, характерные для вальпроат-синдрома (лунообразное лицо, преобладание лицевого отдела черепа, широкая переносица, нависающий затылок, низко расположенные гипоплазированные ушные раковины, высокое небо, поперечная ладонная складка, стопа «качалка»). При ультразвуковом исследовании тазобедренных суставов выявлена двусторонняя дисплазия. В неврологическом статусе – рефлексы новорожденных (поисковый, ладонно-ротовой, хватательный, защитный) удовлетворительные; ползания, опоры не вызываются в связи с развитием нижнего парапареза.

Девочка в тяжелом состоянии в 1-е сутки жизни поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Морозовской детской клинической больницы. После срочной консультации нейрохирурга девочка была переведена в отделение нейрохирургии, где ей была произведена экстренная операция иссечения менингомиелорадикулоцеле пояснично-крестцового отдела позвоночника с пластикой твердой мозговой оболочки и апоневроза искусственной мембраной. В течение 3 дней ребенок находился в отделении реанимации новорожденных, затем была переведена в отделение неонатологии, неврологии и микрохирургии для детей грудного возраста.

В связи с высоким риском бактериальной нейроинфекции в послеоперационном периоде, лейкоцитурией (10–20 в поле зрения, местами скопления) девочке была назначена антибактериальная терапия (Меронем 140 мг х 2 раза внутривенно и Зивокс 35 мг х 3 раза внутривенно в течение первых суток после операции с последующим назначением Цефтриаксона 180 мг х 2 раза внутривенно в течение 10 дней).

Инфузионная терапия включала глюкозо-солевые растворы в физиологическом объеме. Однако несмотря на это на 2-й день после операции у ребенка стала нарастать азотемия (мочевина 6,6 ммоль/л, креатинин 134 ммоль/л), развилась преренальная острая почечная недостаточность с максимальным увеличением концентрации в крови мочевины до 17 ммоль/л и креатинина до 360 мкмоль/л к 10-му дню послеоперационного периода.

В биохимических анализах крови выявлена однократно гиперкальциемия до 3,59 ммоль/л при существенном снижении экскреции с мочой натрия (1,4 ммоль/л при норме 40–220 ммоль/л), хлора (1,2 ммоль/л при норме 110–250 ммоль/л), кальция (0,45 ммоль/л при норме 0,5–2,5 ммоль/л), повышении экскреции с мочой фосфора (2,1 ммоль/л при норме 0–0,64 ммоль/л), глюкозы до 1,5 ммоль/л (допустимо до 0,8 ммоль/л) и протеинурии (0,8–1 г в сутки).

Указанные нарушения электролитного баланса были расценены как возможное поражение каналь-

цевого аппарата у ребенка, длительно находившегося под влиянием вальпроатов. Следует отметить, что в литературе встречаются сведения о развитии синдрома Фанкони под воздействием Депакина [13].

Ведущими признаками поражения канальцев почек являются глюкозурия, микропротеинурия, фосфатурия, что и было обнаружено у наблюдаемого ребенка. Согласно данным литературы, тубулопатия имеет обратимый характер и постепенно исчезает после отмены вальпроатов [14].

Девочка находилась на естественном вскармливании, при этом мать продолжала получать противосудорожную терапию Депакином и Финлепсином. На фоне лечения у матери дважды случались эпилептические приступы.

Учитывая признаки поражения канальцев почек, связанные, с нашей точки зрения, с продолжающимся эффектом вальпроатов, поступающих в составе грудного молока, было решено перевести ребенка на искусственное вскармливание адаптированной смесью.

В комплекс антибактериальной и инфузионной терапии был включен препарат коррекции метаболических нарушений (Элькар 30% 0,5 мл х 2 раза в день, per os, в течение 10 дней).

В результате проведенного лечения состояние девочки значительно улучшилось. В неврологическом статусе отмечались соответствующее возрасту зрительное и слуховое сосредоточение, улучшение двигательной активности верхних конечностей. Существенно уменьшилась азотемия (мочевина 5,4 ммоль/л, креатинин 134 ммоль/л).

Однако сохранялись признаки канальцевых расстройств в виде сохраняющейся повышенной фосфатурии (1,95 ммоль/л) на фоне глюкозурии (1,159 ммоль/л), микропротеинурии (0,3 г/л), снижения концентрации натрия (19 ммоль/л), хлора (2,24 ммоль/л), кальция (0,45 ммоль/л).

К сожалению, несмотря на хирургическое лечение, в нижних конечностях развился парапарез со снижением сухожильных рефлексов, сохранялось нарушение функции тазовых органов как следствие тяжелой врожденной аномалии ЦНС.

Ребенок выписан по месту жительства под наблюдение педиатра, нефролога, невропатолога с диагнозом: врожденный порок развития ЦНС (менингомиелорадикулцеле пояснично-крестцового отдела), вальпроат-синдром, инфекция мочевой системы, острая почечная недостаточность (стадия восстановления функции почек), транзиторная тубулопатия, двусторонняя дисплазия тазобедренных суставов.

В заключение следует отметить, что данный клинический случай свидетельствует о тератогенном влиянии производных вальпроевой кислоты на плод. В связи с этим при лечении беременных женщин, страдающих эпилепсией, следует дифференцированно подходить к подбору противосудорожной терапии. Дети, рожденные от матерей, страдающих эпилепсией, в последующем нуждаются в катamnестическом наблюдении для оценки функционального состояния органов мочевой системы (почек и мочевыводящих путей) в связи с риском развития тубулярных нарушений.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Белоусов Д.Ю., Быков А.В. Клинико-экономическая оценка эффективности лечения больных с эпилепсией. Качественная клиническая практика. 2002; 3: 54–59.
2. Ngugi K, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010; 51 (5): 883–890.
3. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А., Болотов М.А. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных. Фарматека. 2005; 9 (104) (Неврология, Психиатрия, Педиатрия): 36–40.
4. Ушкалова Е.А. Применение противосудорожной терапии при беременности и кормлении грудью. Фарматека. 2002; 1 (54) (Кардиология, Неврология, Педиатрия): 40–44.
5. Fonager K, Larsen H, Pedersen L, Sorensen HT. Birth outcomes in women exposed to anticonvulsant drugs. *Acta Neurol. Scand*. 2000; 101: 289–294.
6. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology*. 2000; 55 (Suppl. 1): 21–31.
7. Di Liberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 1984; 19 (3): 473–481.
8. Usha Kini. Fetal valproate syndrome: a review. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. 2006; 7 (3): 123–130.
9. Balmer N, Weng MK, Zimmer B, Ivanova VN, Chambers SM, Nikolaeva E, Jagtap S, Sachinidis A, Hescheler J, Waldmann T, Leist M. Epigenetic changes and disturbed neural development in a human embryonic stem cell-based model relating to the fetal valproate syndrome. *Hum. Mol. Genet*. 2012; 21 (18): 4104–4114.
10. Chandane PG, Shah I. Fetal valproate syndrome. *Indian J. Hum. Genet*. 2014; 20 (2): 187–188.
11. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksali N, Yapici S. Severe fetal valproate syndrome: combination of complex cardiac defect, multicystic dysplastic kidney, and trigonocephaly. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med*. 2011; 24 (3): 521–524.
12. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, Dean JC. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J. Med. Genet*. 2000; 37 (7): 489–497.
13. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM*. 2014; 107 (4): 261–269.
14. Endo A, Fujita Y, Fuchigami T, Takahashi S, Mugishima H. Fanconi syndrome caused by valproic acid. *Pediatr. Neurol*. 2010; 42 (4): 287–290.