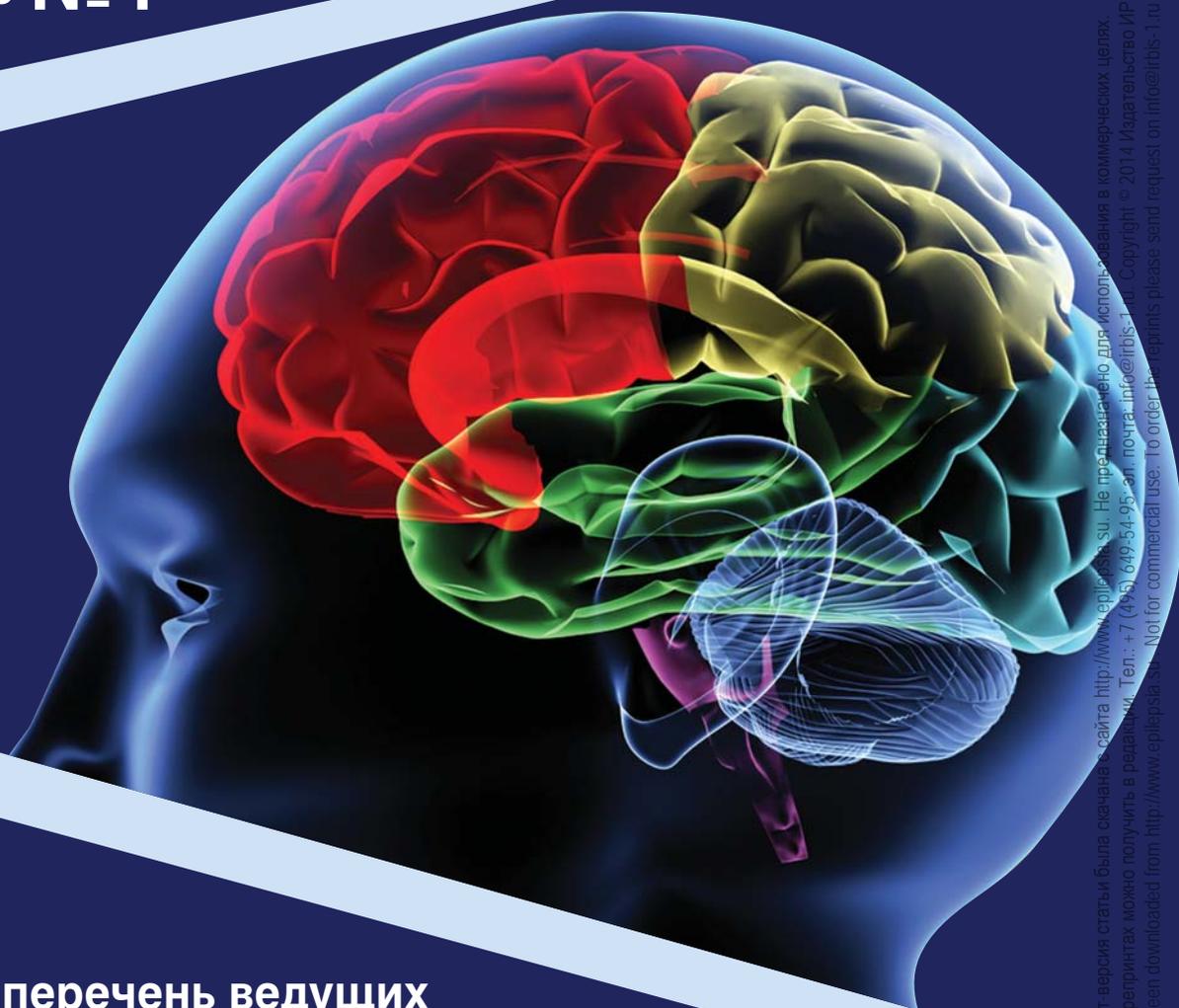


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №4



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

Импакт-фактор РИНЦ – 0,506

# РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА У ЖЕНЩИН, ПРИНИМАЮЩИХ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б.,  
Муравьева А.В., Газенкампф К.А.

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

<sup>2</sup> Университетская клиника, неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики  
и исследования мозга, Красноярск

*Резюме. Цель работы* – оценка кумулятивного риска нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития (ВПР) плода у женщин, страдающих эпилепсией и принимающих противоэпилептические препараты (ПЭП). *Материалы и методы:* в исследование включены 124 случая беременности. *Результаты:* в 54,7% случаев суточные дозы ПЭП превышали тератогенный уровень; в 4,9% – зарегистрированы ВПР. В 57,1% случаев ВПР были ассоциированы с генетически детерминированным нарушением обмена фолиевой кислоты. *Выводы:* женщины, принимающие ПЭП и имеющие генетические нарушения обмена фолиевой кислоты, имеют повышенный риск формирования ВПР плода.

*Ключевые слова:* эпилепсия, фолиевая кислота, противоэпилептические препараты, врожденные пороки развития (ВПР), тератогенез.

## Введение

Врожденные пороки развития плода (ВПР) являются одним из самых тяжелых осложнений беременности и занимают лидирующие позиции среди причин детской инвалидности и смертности. Причиной отклонений в процессе внутриутробного развития могут быть как внутренние (генетические особенности, гормональные нарушения и др.), так и внешние

(ионизирующее облучение, вирусная инфекция, гипоксия, воздействие некоторых химических веществ, в т.ч. лекарственных препаратов и т.д.) факторы [2,7].

Женщины фертильного возраста, страдающие эпилепсией и принимающие противоэпилептические препараты (ПЭП) во время вынашивания беременности, имеют повышенный риск ВПР у плода [1,4]. Механизм тератогенного действия ПЭП является дискуссионным. Одним из возможных механизмов антиконвульсант-индуцированного тератогенеза является вторичное нарушение обмена фолиевой кислоты, связанное с нарушением всасывания фолиевой кислоты в желудочно-кишечном тракте [9,10].

Фолиевая кислота (витамин В9) – это водорастворимый витамин, необходимый для деления клеток, роста и развития всех органов и тканей, нормального развития зародыша, процессов кроветворения. Наряду с фолиевой кислотой к витамину В9 относятся и ее производные – фолаты. Свою функцию фолиевая кислота реализует в процессе метаболизма фолатов – фолатном цикле (см. рис. 1), представляющим собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами – производными фолиевой кислоты. Фолат и фолиевая кислота (синтетический витамин, отсутствующий в естественных продуктах) являются двумя формами семейства веществ, связанных с птероилглутаминовой кислотой, которая является сложной молекулой, состоящей из птеройдной кис-



Рисунок 1. Фолатный цикл.

лоты и одного (моноглутаматы) или нескольких остатков глютаминовой кислоты. Пища, особенно свежая зелень, печень, дрожжи и некоторые фрукты, в основном содержит восстановленные полиглутаматы, которые должны быть гидролизованы с помощью фермента птероилполиглутамат-гидролазы до моноглутамата, чтобы они могли быть абсорбированы в проксимальном отделе тонкого кишечника. После всасывания фолат-моноглутамат быстро восстанавливается до тетрагидрофолата, поскольку только восстановленные формы фолата обладают биологической активностью. После метилирования фолаты поступают в кровь в виде 5-метилтетрагидрофолата. Кроме пищи, постоянное поступление 5-метилтетрагидрофолата обеспечивается кишечнопеченочным циклом: птерил-моноглутамат всасывается из кишечника и поступает в печень, где он восстанавливается и метилируется до 5-метилтетрагидрофолата. Образовавшийся 5-метилтетрагидрофолат выделяется с желчью в кишечник, где он затем всасывается и разносится с кровью по всему организму.

Ключевым ферментом фолатного цикла, играющим роль в образовании активной формы фолиевой кислоты, является метилен-тетрагидрофолатредуктаза (МТГФР); реметилирование гомоцистеина в метионин катализирует цитоплазматический фермент метионин-синтаза (МС), при этом фермент МС переходит в неактивное состояние; восстановление функции фермента возможно в ходе реакции метилирования при участии фермента метионин-синтазы-редуктазы (МСР) [4,5,8].

Дефицит фолатов может быть связан с различными причинами: алиментарными факторами (низкобелковая диета), нарушениями абсорбции и метаболизма фолиевой кислоты на фоне приема лекарственных препаратов (цитостатики, ПЭП, метилксан-

тины, эстрогенсодержащие оральные контрацептивы), сопутствующей соматической патологией (хроническая почечная недостаточность, анемия, карцинома молочной железы, яичников и поджелудочной железы, гипотиреоз, псориаз и др.), а также с наследственными нарушениями обмена фолиевой кислоты.

Ген *MTHFR*, кодирующий МТГФР, у человека расположен на коротком плече первой хромосомы в локусе 1p36.3. Ген *MTR* кодирует цитоплазматический фермент МС (альтернативное название – 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин S-метилтрансфераза), локализован на длинном плече первой хромосомы в локусе 1q43. Ген *MTRR* кодирует цитоплазматический фермент МСР, локализован на коротком плече пятой хромосомы в локусе 5p15.31. Носительство мутантных аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов ферментов фолатного цикла приводит к снижению активности ферментов фолатного цикла и усилению влияния тератогенных факторов внешней среды на плод [5,8] и исследуется для выявления генетической предрасположенности к ВПР плода, включая нарушение развития нервной трубки (расщелина позвоночника), хромосомные anomalies (синдром Дауна), изолированные расщелины губы и неба. Сочетание носительства полиморфизма гена *MTHFR* (генотип ТТ) и полиморфизма гена *MTHFR* (генотип СС) приводит к резкому снижению уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови [7], при этом дополнительный прием ПЭП усугубляет генетически детерминированное нарушение фолатного цикла и может приводить к ВПР [9,10]. При этом у 28,6% наблюдаемых женщин прослеживается наследственная отягощенность по ВПР.

В целом молекулярно-генетические исследования фолатного цикла информативны при определении потребности в фолатах, особенно во время предгравид-

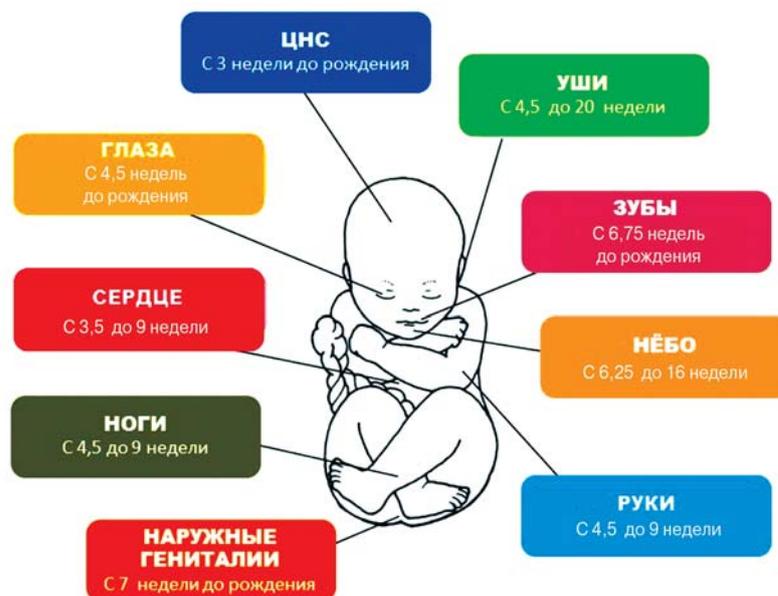


Рисунок 2. Критические периоды тератогенеза [http://bissellcentre.org/2012/04/; адаптировано Н.А. Шнайдер].

дарной подготовки и 1-м триместре беременности (см. рис. 2). Чаще используются два пути взятия биоматериала: забор венозной крови из периферической вены или получение буккального (щечного) эпителия.

Исходный генетически детерминированный и алиментарный дефицит фолиевой кислоты у женщины, страдающей эпилепсией, усугубляемый длительным приемом ПЭП, может приводить к кумулятивному повышению риска ВПР у плода, даже при приеме субтерапевтических (потенциально нетератогенных) разовых и суточных доз ПЭП.

**Цель настоящего исследования** – оценка кумулятивного риска нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании ВПР плода у женщин, страдающих эпилепсией и принимающих ПЭП.

### Материалы и методы

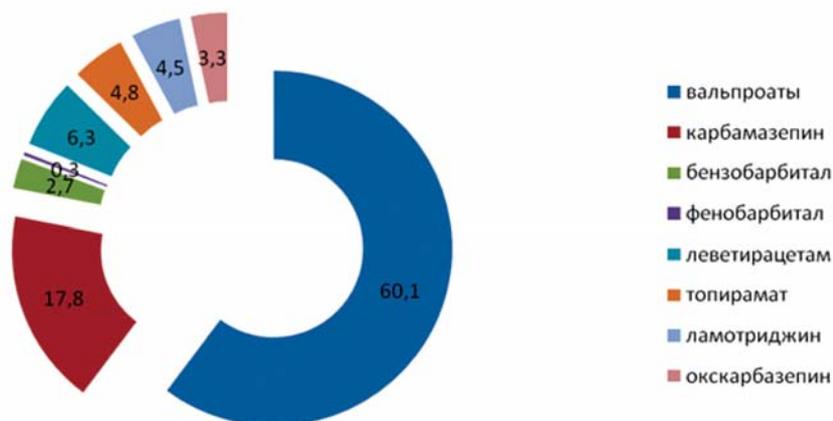
Исследование одобрено на заседании Этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого и осуществлялось на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО и не-

врологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники в 2010-2014 гг. в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер гос. регистрации 0120.0807480). Нами наблюдались 124 случая беременности у 352 женщин, страдающих эпилепсией. Возраст пациенток варьировал от 15 до 49 лет, средний возраст составил  $28,3 \pm 7,1$  лет. Проведен ретроспективный анализ жалоб и анамнеза (по амбулаторным картам), анализ суточных доз ПЭП.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ПЭП в плазме крови проводился в одной точке (через 2 ч после приема ПЭП). Исследовался уровень вальпроевой кислоты (ВК) в крови (в мкг/мл). ТЛМ проводился в лаборатории «Инвитро» (Красноярск), лаборатории ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН (Красноярск). Референсный кори-

Ген	Полиморфный аллельный вариант	Сайт	Изменение активности фермента
<i>MTHFR</i>	Гомозиготный	<i>c.677 C&gt;T</i> (Ala222Val) – генотип <i>TT</i>	Снижение активности фермента МТГФР, снижение синтеза активной формы фолиевой кислоты
<i>MTHFR</i>	Гетерозиготный и гомозиготный	<i>c.1286 A&gt;C</i> (Glu429Ala) – генотипы <i>AC, CC</i>	Снижение активности фермента МТГФР
<i>MTHFR</i>	Компаунд-гетерозигота	Комбинированное носительство <i>c.1286 A&gt;C</i> (Glu429Ala) и <i>c.665 C&gt;T</i> (Ala222Val) – генотип <i>CT</i>	Снижение активности фермента МТГФР, снижение синтеза активной формы фолиевой кислоты, нарушение метилирования ДНК
<i>MTR</i>	Гетерозиготный и гомозиготный	<i>c.2756 A&gt;G</i> (Asp919Gly) – генотипы <i>AG, GG</i>	Снижение активности фермента МС
<i>MTRR</i>	Гетерозиготный и гомозиготный	<i>c.66 A&gt;G</i> (Ile22Met) – генотипы <i>AG, GG</i>	Снижение активности фермента МСР

Таблица 1. Гены-кандидаты фолатного цикла (которые могут быть связаны с проявлением сложного признака либо с возникновением заболевания), их активность и полиморфные сайты.



**Рисунок 3.** Противозэпилептическая терапия на момент гестации.

Примечание. Указано количество женщин (в %), принимающих различные противозэпилептические препараты.

дор ВК в сыворотке крови – 50-100 мкг/мл. Субтоксический уровень ВК определен от 90 до 100 мкг/мл, токсический уровень – свыше 100 мкг/мл.

Проведено молекулярно-генетическое исследование ОНП генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR* у 42 женщин (см. табл. 1). Для исследования использовали образцы крови из кубитальной вены, собранные в вакутейнер с ЭДТА в объеме 5 мл. Забор крови проводился после подписания пациенткой информированного согласия. Молекулярно-генетическое исследование с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и лабораторное (биохимическое) исследование уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови проводились в лаборатории ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН (Красноярск).

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и ошибок долей. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и 25 и 75 перцентилей –  $Me [P_{25}; P_{75}]$ . Для проверки гипотезы о равенстве долей использовали критерий  $\chi^2$ . Критическое значение уровня значимости принималось  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft Inc, США), SPSS Statistics 17.0 (An IBM Company, США).

## Результаты и их обсуждение

Среди этиологических форм эпилепсии преобладали симптоматическая (139/352; 39,5±2,6%) и идиопатическая (137/352; 38,9±2,6%), криптогенная эпилепсия составила 21,6±4,3% (76/352) случаев. На момент наблюдения 93,7±1,3% (331/352) пациенток получали: монотерапию ПЭП – 247/352 (70,2±2,4%), дуотерапию ПЭП – 73/352 (20,7±2,2%), политерапию тремя ПЭП – 4/352 (1,1±0,6%), политерапию ПЭП в сочетании с хирургическим лечением – 7/352 (2,0±0,7%). В 21/352 (6,0±1,3%) случаях женщины отказывались от приема ПЭП во время вынашивания беременности в связи с опасениями тератогенного влияния ПЭП на плод, ремиссией эпилептических приступов, несогласием пациентки с диагнозом эпилепсии, самостоятельной отменой ПЭП в связи с нежелательными лекарственными явлениями.

Препараты, получаемые наблюдаемыми пациентками во время беременности, при монотерапии: 199/331 (60,1±2,7%) случаев – вальпроаты, 59/331 (17,8±2,1%) – препараты группы карбамазепина, 9/331 (2,7±0,9%) – бензобарбитал, 1/331 (0,3±0,3%) – фенобарбитал, 21/331 (6,3±1,3%) – леветирацетам, 16/331 (4,8±1,2%) – топирамат, 15/339 (4,5±1,1%) – ламотриджин, 11/331 (3,3±0,9%) – окскарбазепин (см. рис. 3).

ПЭП	Суточная доза			
	Минимальная доза, мг/сут.	Максимальная доза, мг/сут.	Медиана, мг/сут.	P25; P75, мг/сут.
Вальпроаты	150	2500	750	600:1000
Карбамазепин	50	1600	600	400:700
Ламотриджин	50	400	150	100:175
Леветирацетам	85	1500	750	500:1000
Окскарбазепин	450	1500	750	500:1200
Топирамат	12,5	400	137,5	50:200
Бензобарбитал	25	300	100	100:300
Фенобарбитал	100	100	100	

**Таблица 2.** Суточные дозы противозэпилептического препарата при монотерапии эпилепсии.

Ген	Генотип	Абс. число	%
<i>MTHFR</i> с.677 C>T (Ala222Val)	CC	23	54,8
	CT	14	33,3
	TT	5	11,9
<i>MTRR</i> с.66 A>G (Ile22Met)	AA	18	42,9
	AG	17	40,5
	GG	7	16,7
<i>MTR</i> с.2756 A>G (Asp919Gly)	AA	23	54,8
	AG	12	28,6
	GG	7	16,7

**Таблица 3.** Частота встречаемости полиморфных аллельных вариантов генов фолатного цикла у наблюдаемых женщин.

В 4/331 (1,2±0,6%) резистентных случаях эпилепсии назначалась политерапия тремя ПЭП: по одному случаю – «вальпроаты+окскарбазепин+диазепам», «вальпроаты+топирамат+бензобарбитал», «карбамазепин+бензобарбитал+лакосамид», «леветирацетам+лакосамид+диазепам». Суточные дозы лекарственных препаратов не превышали рекомендованные средне-терапевтические (см. табл. 2).

Уровень ВК в плазме крови варьировал от 6 до 176 мкг/сут., медиана – 67 [51; 91] мкг/сут. В 37/137 (27,0±3,8%) случаях уровень ВК находился в субтоксическом и токсическом диапазонах. В связи с кумуляцией ВК в плазме крови суточная доза ПЭП снижалась неврологом-эпилептологом центра под контролем ТЛМ и дневника приступов до достижения среднетерапевтического уровня в среднем на 33,3% от исходной суточной дозировки.

ВПР	ПЭП	Суточная доза на момент зачатия, мг/сут.	Концентрация ПЭП, мкг/мл	Наследственный анамнез по ВПР	Гены фолатного цикла
Аномалия Денди-Уокера*	ВК	1250	100 (на фоне суточной дозы 1000 мг/сут.)	ВПР головного мозга у матери**	Распространенный аллельный вариант генов
Дефект МЖП, ОО, ОАП	ВК	1000		Нет	<i>MTHFR</i> (ТТ), гипофолатемия – 2,38 нг/мл
Аномалия Арнольда-Киари 2 типа ^	ВК	1000		Нет	
Аномалия Арнольда-Киари 2 типа ^	ВК	2500	154 (на фоне суточной дозы 1000 мг/сут)	Нет	<i>MTRR</i> (AG)
Тетрада Фалло^^	Фенобарбитал	100		Нет	<i>MTHFR</i> (СТ)
ОО, гипоспадия	Топирамат	125		Нет	
Синдром Дауна				АВМ	<i>MTRR</i> (GG)

**Таблица 4.** Клинические формы зарегистрированных врожденных пороков развития и хромосомных аномалий (по данным неврологического центра Университетской клиники, 2010-2014 гг.).

*Примечание.* \*Выкидыш на 19-20 неделе беременности; \*\* шизэнцефалия левой теменной доли, гипоплазия левой височной доли, пахигирия правой височной доли; ^ беременность прервана во II триместре; ^^ ребенок умер в неонатальном возрасте; МЖП – межжелудочковая перегородка, ОО – открытое овальное окно, ОАП – открытый артериальный проток, ВПР – врожденный порок развития, ПЭП – противоэпилептический препарат, ВК – вальпроевая кислота, АВМ – артериовенозная мальформация.

По результатам молекулярно-генетического исследования, частота встречаемости гетерозиготного и гомозиготного носительства мутантных ОНП гена *MTHFR* составила 45,2 %, гена *MTRR* – 57,2%, гена *MTR* – 45,3% (см. табл. 3). При этом уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови варьировал от 1,51 до 24 нг/мл, медиана – 5,2 [3,9;8,0] нг/мл (референсный коридор 3-17 нг/мл). Гипофолатемия выявлена у трех женщин. Снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови беременной на фоне приема ПЭП также является предиктором высокого риска ВПР у плода [5,11].

Во время беременности 71,1±4,5% пациенток получали ПЭП. В 81,4±3,9% случаев пациентки получали монотерапию ПЭП, в 18,6±3,9% – дуотерапию ПЭП. В качестве основного ПЭП в 64,0±4,8% применялись препараты ВК. В 54,7% случаев суточная доза ПЭП на момент зачатия превышала тератогенный уровень. Дозы вальпроатов, превышающие тератогенный уровень (более 700 мг/сут.), регистрировались в 65,5±4,7% случаев, в т.ч. доза выше 1500 мг/сут., ассоциированная с повышенным риском ВПР у плода, зарегистрирована в 16,4±3,7% случаев.

В 29,8±4,1% случаев эпилепсии на фоне беременности осложнились срывом ремиссии заболевания, в 4,1±1,8% – развитием серийных эпилептических приступов. Осложнения беременности на фоне приема ПЭП были следующими: угроза прерывания беременности (9,1%; 11/121), хромосомные абберации (0,8%; 1/121, синдром Дауна), анэмбриония (0,8%;1/121), замершая беременность (1,6%;2/121), самопроизвольный выкидыш (1,6%;2/121). В 4,9±1,9%

(6/121) случаях зарегистрированы ВПР у плода (см. табл. 4).

Анализ структуры тератогенеза показал, что в 50% случаев выявлены ВПР центральной нервной системы (2/6 – аномалия Арнольда-Киари 2 типа, 1/6 – аномалия Денди-Уокера), в 33,3% случаев – ВПР сердечно-сосудистой системы (1/6 – тетрада Фалло, 1/6 – аневризма межпредсердной перегородки с дефектом по типу открытого овального окна, открытый артериальный проток), в 16,7% случаев – ВПР мочеполовой системы (1/6 – гипоспадия). В 57,1% (4/7) случаях ВПР были ассоциированы с генетически детерминированным нарушением обмена фолиевой кислоты. Однако, несмотря на высокую частоту носительства мутантных ОНП генов фолатного цикла у наблюдаемых нами женщин на базе неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, частота встречаемости ВПР в 2010–2014 гг. статистически значимо не превышала среднепопуляционную в Красноярском крае, что было обусловлено своевременной коррекцией неврологом-эпилептологом как дозирования принимаемых ПЭП, так и выбора лекарственной формы препаратов фолиевой кислоты и их точной дозировки.

### Литература:

1. Дмитренко Д.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 1: 31–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-31-38>.
2. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т. Алгоритм ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией. *Проблемы женского здоровья*. 2012; 2 (7): 63–69.
3. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Тератогенез противозепилептических препаратов: обзор литературы и собственные наблюдения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (2): 60–69.

### References:

1. Dmitrenko D.V. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2014; 1: 31–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-31-38>.
2. Dmitrenko D.V., Shnayder N.A., Egorova A.T. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2012; 2 (7): 63–69.
3. Dmitrenko D.V., Shnayder N.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2014; 6 (2): 60–69.

### Заключение

Учитывая риск ВПР у плода, связанный с дефицитом фолатов и негативным влиянием некоторых ПЭП на метаболизм фолиевой кислоты (например, вальпроатов, карбамазепина, фенитоина), женщинам, страдающим эпилепсией и планирующим беременность, требуется исследование уровня фолиевой кислоты, проведение молекулярно-генетического исследования ОНП генов фолатного цикла, определяющих исходное (генетически детерминированное) нарушение обмена фолиевой кислоты. Коррекция дозировки препаратов фолиевой кислоты, с позиции персонализированного подхода к предгравидарной подготовке женщины, страдающей эпилепсией, и ведению первого триместра беременности, а также использование активных фолатов при комбинированном наследственном нарушении фолатного цикла, являются актуальными и патогенетически обоснованными для снижения риска антиконвульсант-индуцированного тератогенеза [1–3]. При анализе тератогенного эффекта ПЭП необходимо учитывать не только дозу ПЭП, но и наследственную отягощенность по ВПР, результаты молекулярно-генетического исследования ОНП генов фолатного цикла и генов метаболизма ПЭП [3,12].

4. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007; X (1): 32–38.
5. Coppola G., Ingrosso D., Operto F.F., et al. Role of folic acid depletion on homocysteine serum level in children and adolescents with epilepsy and different MTHFR C677T genotypes. *Seizure*. 2012; 21 (5): 340–343.
6. Dmitrenko D.V., Shnayder N.A., Kiselev I.A. et al. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open J. Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4 (9): 506–515. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2014.49072>.
7. Gueant-Rodriguez R.M., Rendeli C., Namour B. et al. Transcobalamin and methionine synthase reductase mutated polymorphisms aggravate the risk of neural tube defects in humans. *Neurosci. Lett*. 2003; 334 (3): 189–192.
8. Kirke P.N., Mills J.L., Molloy A.M. et al. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. *BMJ*. 2004; 328 (7455): 1535–1536.
9. Linnebank M., Moskau S., Semmler A. et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Annals of Neurology*. 2011; 69 (2): 352–359.
10. Jensen N.O., Olesen O.V. Folic acid and anticonvulsive drugs. *Arch Neurol*. 1969; 21 (2): 208–214.
11. Pennell P.B. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol.Clin*. 2004; 22 (4): 799–820.
12. Shnayder N.A., Pilyugina M.S., Dmitrenko D.V. et al. Pharmacogenetics of valproic acid as unmodified risk factor of adverse drug reactions. *MHSJ*. 2011; 7: 20–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.15208/mhsj.2011.129>.

9. Linnebank M., Moskau S., Semmler A. et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Annals of Neurology*. 2011; 69 (2): 352-359.
10. Jensen N.O., Olesen O.V. Folic acid and anticonvulsive drugs. *Arch Neurol*. 1969; 21 (2): 208-214.
11. Pennell P.B. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol.Clin*. 2004; 22 (4): 799-820.
12. Shnayder N.A., Pilyugina M.S., Dmitrenko D.V. et al. Pharmacogenetics of valproic acid as unmodified risk factor of adverse drug reactions. *MHSJ*. 2011; 7: 20-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.15208/mhsj.2011.129>.

### THE ROLE OF HEREDITARY DISORDERS OF METABOLISM OF FOLIC ACID IN THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL DEFECT FETUS IN WOMEN WITH EPILEPSY AND RECEIVING ANTIPILEPTIC DRUGS

Dmitrenko D.V.<sup>1,2</sup>, Shnayder N.A.<sup>1,2</sup>, Govorina Y.B.<sup>1,2</sup>, Muravieva A.V.<sup>1,2</sup>, Gazenkampf K.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> University Clinic, Nneurology Center of epileptology, neurogenetics and brain research, Krasnoyarsk

**Abstract:** the aim of our research was assessment of the cumulative risk of disorders of metabolism of folic acid in the development of the congenital defect fetus (CDF) in women with epilepsy and receiving antiepileptic drugs (AEDs). **Materials and Methods:** the study included 124 cases of pregnancy. **Results:** 54.7% of the daily doses of AEDs exceeded teratogenic levels; at 4.9% - registered the CDF. In 57.1% cases - the CDF associated with hereditary metabolic disorders of folic acid. **Conclusions.** Women which receive AEDs and have hereditary metabolic disorders of metabolism of folic acid are at increased risk group of developing congenital malformations.

**Key words:** epilepsy, folic acid, antiepileptic drugs, congenital defect fetus, teratogenesis.