

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142117-125>

Научная статья

## ФЕТАЛЬНЫЙ ВАЛЬПРОАТНЫЙ СИНДРОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

© Т.В. Мелашенко, А.Б. Пальчик

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Мелашенко Т.В., Пальчик А.Б. Фетальный вальпроатный синдром (обзор литературы и описание клинического случая) // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 117–125. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142117-125>

Токсические поражения у плода и новорожденного занимают заметное место в структуре перинатальной патологии, однако их истинная роль полностью не раскрыта. Среди токсических поражений головного мозга новорожденных необходимо выделить состояния, вызванные употреблением медикаментов беременной. Использование лекарственных, особенно нейротропных, средств беременной зачастую вынужденно. Широкая распространенность эпилепсии у женщин детородного возраста приводит в определенных случаях к необходимости приема антиконвульсантов во время беременности. Преобладание терапии эпилепсии препаратами вальпроевой кислоты в последние десятилетия способствует необходимости выявления ее тератогенного действия у младенцев — фетального вальпроатного синдрома. Фетальный вальпроатный синдром носит казуистический характер и имеет полиморфную феноменологию. Приведен клинический пример новорожденного с фетальным вальпроатным синдромом, родившегося от матери, принимавшей во время беременности вальпроевую кислоту в дозе 14 мг/кг массы в сутки (или 750 мг) в связи с эпилепсией Янца. Характер клинических проявлений подтвержден содержанием вальпроевой кислоты в крови младенца — 47,36 мкмоль/л. Основной клинической манифестацией фетального вальпроатного синдрома у данного младенца была неполная расщелина твердого и мягкого нёба, без других признаков поражения органов, свойственных данному заболеванию.

Большинство антиконвульсантов обладает тератогенным эффектом и формирует пороки развития и токсические энцефалопатии у плода и новорожденных детей. Схожесть клинических проявлений внутриутробной экспозиции различных антиконвульсантов обусловлена наличием общих звеньев метаболизма (эпоксидного и дигидродиольного дериватов фенитоина, фенobarбитала и карбамазепина). Несмотря на общность ряда механизмов тератогенного эффекта, структура антиконвульсанта вносит специфику в клиническую манифестацию этих поражений.

**Ключевые слова:** эпилепсия; новорожденный; фетальный вальпроатный синдром; расщелина нёба.

Поступила: 09.02.2023

Одобрена: 15.03.2023

Принята к печати: 28.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142117-125>

Research Article

## FETAL VALPROATE SYNDROME (REVIEW AND CASE REPORT)

© Tatiana V. Melashenko, Alexander B. Palchik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Melashenko TV, Palchik AB. Fetal valproate syndrome (review and case report). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):117–125.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142117-125>

Toxic damages in fetuses and newborns rank highly in perinatal pathology structure, though their true importance is not understood thoroughly. Among toxic encephalopathies of newborns the accent should be given to the conditions caused by administration of medicines by a pregnant woman. The use of medicines, especially neurotropic, during pregnancy is often forced. The widespread prevalence of epilepsy in women of reproductive age leads, in certain cases, to anticonvulsants administration during pregnancy. The dominance of valproic acid in epilepsy treatment in recent decades requires studying its teratogenic effect in newborns — fetal valproate syndrome. The fetal valproate syndrome has casuistic nature and polymorphic phenomenology.

The clinical case study is presented of a newborn with fetal valproate syndrome (born to a mother who took valproic acid in dose 14 mg/kg per day or 750 mg per day while pregnant, due to Janz syndrome), confirmed by valproic acid presence in the blood of a newborn (47.36  $\mu\text{mol/l}$ ), with the main clinical manifestation of incomplete cleft palate (hard and soft) without other typical disturbances.

Most anticonvulsants have a teratogenic effect, and may cause malformations and toxic encephalopathies in fetus and newborns. The similarity of clinical manifestations of intrauterine exposure to various anticonvulsants is associated with the presence of common metabolic links (epoxy and dihydrodiol derivatives of phenytoin, phenobarbital and carbamazepine). In spite of similarity of some teratogenic effect mechanisms, the anticonvulsants nature introduces specific clinical manifestations of these disorders.

**Keywords:** epilepsy; neonate; fetal valproate syndrome; cleft palate.

Received: 09.02.2023

Revised: 15.03.2023

Accepted: 28.04.2023

Токсические поражения у плодов и новорожденных занимают заметное место в структуре перинатальной патологии, однако их истинная роль полностью не раскрыта, что связано с рядом обстоятельств [3].

Установление самого факта токсического поражения у новорожденного ребенка требует: строгого доказательства экспозиции токсического вещества; поиска связи с его возможным воздействием на рецепторный аппарат; доказательства макроструктурных изменений мозгового вещества и неврологических/поведенческих расстройств у ребенка [10], что во многих случаях затруднено.

Рассматриваемые расстройства манифестируют в виде врожденных мальформаций, синдрома отмены, вторичных неврологических и экстракраниальных расстройств [5, 6].

В соответствии с определением Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [3] в категорию токсико-метаболических поражений нервной системы новорожденных входят: состояния, обусловленные приемом во время беременности алкоголя, табакокурением, употреблением наркотиков и медикаментов, вызывающих зависимость; состояния, обусловленные действием на центральную нервную систему токсинов (вирусных, бактериальных); состояния, обусловленные действием на центральную нервную систему лекарственных препаратов (или их сочетаний), введенных плоду и новорожденному.

Рассматривая первый тип токсических поражений головного мозга новорожденных, необходимо выделить состояния, вызванные употреблением медикаментов женщиной во время беременности. Применение лекарственных, особенно нейротропных, средств беременной нежелательно, но зачастую необходимо.

Среди заболеваний, требующих подобных мер, ведущее место занимает эпилепсия, которая встречается с частотой от 20 до 120 случаев на 100 000 населения [1]. От 25 до 40 % страдающих эпилепсией составляют женщины репродуктивного возраста, при этом у 13 % женщин манифестация приходится на период беременности, а у 14 % приступы наблюдаются только во время беременности [2, 13]. Противозепитическая терапия имеет многолетнюю драматическую историю, и уже при использовании первых антиконвульсантов (гидантоинов/фенитоинов, барбитуратов) у беременных, страдающих эпилепсией, наблюдали токсическое воздействие этих препаратов на плод [18].

Внутриутробная экспозиция антиконвульсантов имеет определенное своеобразие и заключается в тератогенном эффекте, нарушении гемостаза

с вероятностью развития кровоизлияний (в том числе внутричерепных) и пассивной зависимости с формированием абстинентного синдрома [18].

Хронологически первым был описан гидантоиновый синдром плода (Q86.1 — Фетогидантоиновый синдром по МКБ10), позже были представлены эмбриофетопатии, обусловленные употреблением других антиконвульсантов, однако они имеют много общего в манифестации. Это позволило J.J. Volpe употребить громоздкий, но более точный термин «фетальный гидантоиново-барбитуратово-примидоново-карбамазепиновый синдром», или «фетальный антиконвульсантный синдром» [18].

Схожесть клинических проявлений внутриутробной экспозиции различных антиконвульсантов обусловлена наличием общих звеньев метаболизма (эпоксидного и дигидродиольного дериватов фенитоина, фенобарбитала, примидона и карбамазепина).

Основным звеном патогенеза служит превращение антиконвульсантов в эпоксид под воздействием микросомальной монооксидазной системы. Эпоксид повреждает окислительные процессы в тканях, нарушая их нормальное развитие. Уменьшение уровня эпоксидов зависит от активности дигидродиол-гидролазы, которая в свою очередь подавляется антиконвульсантами. Сама по себе активность данного фермента генетически предопределена, что позволяет судить о взаимосвязи тератогенного и генетического механизмов развития фетогидантоинового синдрома [18].

Вальпроевая кислота была впервые синтезирована в 1881 г. и нашла медицинское применение с 1962 г. В настоящее время вальпроаты являются препаратами первого ряда при лечении тонико-клонических приступов, абсансов и миоклонических припадков, а также препаратами второго ряда при лечении фокальных припадков и инфантильного спазма.

Широкое применение вальпроевой кислоты и ее дериватов у больных эпилепсией, а следовательно, и у женщин, больных эпилепсией, в частности беременных, закономерно привело к выявлению вальпроатной эмбриофетопатии, или фетального вальпроатного синдрома (ФВС).

Патогенез ФВС включает нарушение обмена фолиевой кислоты и ее метаболитов, приводящее к расстройствам нейруляции. Вальпроаты, наряду с этим, ингибируют глутамат-формилтрансферазу, которая способствует синтезу метаболитов фолиевой кислоты [19].

Основными последствиями внутриутробной экспозиции вальпроатов у плода считаются пороки развития нервной трубки, а также большие

и малые мальформации. Манифестация ФВС близка к классическому фетальному гидантоиновому синдрому (табл. 1), однако в силу особенностей метаболизма вальпроатов имеет определенное своеобразие (табл. 2).

Вышеуказанные малые и большие аномалии (помимо *spina bifida*) выявлены у 10–50 % всех детей, рожденных от беременности, протекавшей с экспозицией вальпроатов. Факт неполной манифестации ФВС в сопоставлении с отдален-

Таблица 1 / Table 1

Клинические признаки фетального гидантоинового синдрома [9, 11]  
Fetal hydantoin syndrome clinical features [9, 11]

Клинические признаки / Clinical features		Распространенность, % / Prevalence, %
Нарушения роста / Growth disorders	Пrenатальная задержка роста / Prenatal growth restriction	19
	Постнатальная задержка роста / Postnatal growth restriction	26
Поражения центральной нервной системы / Central nervous system disorders	Микроцефалия / Microcephaly	29
	Задержка психомоторного развития / Psychomotor development retardation	38
Краниофациальные аномалии / Craniofacial anomalies	Увеличение размеров родничков / Enlarged fontanelles	42
	Метопический краниосиностоз / Metopic ridging	27
	Эпикант / Epicanthus	46
	Гипертелоризм / Hypertelorism	23
	Птоз / Ptosis	20
	Плоская и/или углубленная переносица / Flat and / or deep nasal bridge	54
	Расщелина нёба и верхней губы / Cleft palate and cleft lip	5
Поражения конечностей / Limbs abnormalities	Недоразвитие кончиков пальцев и ногтей / Fingertips and nails underdevelopment	32
	Истонченный большой палец руки / Thin thumb	14
Другие нарушения / Other abnormalities	Короткая шея и/или низкий рост волос / Short neck and / or low hair growth	18
	Паховая грыжа / Inguinal hernia	14
	Расщепленная мошонка / Cleft scrotum	33
	Пороки сердца / Heart defects	8

Таблица 2 / Table 1

Типы пороков развития у новорожденных при приеме различных антиконвульсантов матерью во время беременности [14]  
Types of malformations in newborns exposed to various anticonvulsants taken by mothers during pregnancy [14]

Препарат / Medication	Количество случаев / Number of cases	Пороки нервной трубки, % / Neural tube defects, %	Пороки сердца, % / Heart defects, %	Расщелины лица, % / Cleft face, %	Гипоспадия/пороки кишечника, % / Hypospadia/intestinal tract defects, %
Карбамазепин / Carbamazepine	900	0,2	0,7	0,4	0,2
Вальпроат / Valproate	715	1,0	0,7	1,5	1,3
Ламотриджин / Lamotrigine	647	0,2	0,6	0,2	0,9
Фенитоин / Phenytoin	82	0	1,2	1,2	0

ными последствиями антенатальной экспозиции вальпроатов позволили ввести, по аналогии с фетальным алкогольным синдромом и нарушениями фетального алкогольного спектра [4–6], понятие «нарушение фетального вальпроатного спектра» [4–6, 8].

Особое место в структуре последствий антенатальной экспозиции вальпроатов занимает *spina bifida*.

По данным различных авторов, распространенность *spina bifida* у детей, рожденных от беременности, протекавшей с экспозицией вальпроатов, составляет от 1 до 6,3 % [12, 16].

Показана прямая связь между дозой вальпроатов, принимаемой женщиной во время беременности, и риском возникновения порока: при ежедневной дозе менее 1000 мг вероятность развития *spina bifida* составляет 0 : 54, при дозе от 1000 до 1500 мг — 2 : 30, при дозе 1500 мг — 3 : 8 [11].

Поскольку антенатальная экспозиция вальпроатов — явление достаточно редкое, описание ФВС носит казуистический характер [15].

### Собственное наблюдение случая фетального вальпроатного синдрома

В отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (ОАРИТН ПЦ) поступил новорожденный ребенок (мальчик) в первые сутки жизни с транзиторным тахипноэ, врожденным пороком развития: неполная расщелина твердого и мягкого нёба.

Ребенок рожден от матери фертильного возраста (30 лет), страдающей юношеской миоклонической эпилепсией Янца с 14 лет (последний приступ зарегистрирован в 2020 г.), ожирением I степени. Вредные привычки мать отрицает. Гинекологический анамнез: 1-я беременность — самопроизвольное прерывание на сроке 9/10 нед. беременности; 2-я беременность — срочные физиологические роды (мальчик, здоров); 3-я беременность — медицинский аборт на сроке 11/12 нед.; 4-я беременность — срочные оперативные роды (краевое предлежание плаценты, многоводие, умеренная интранатальная асфиксия, мальчик). Настоящая беременность — пятая, женщина, наблюдалась в женской консультации с 9 нед., во время беременности консультирована epileптологом по поводу коррекции антиэпилептической терапии синдрома Янца. Беременность протекала на фоне постоянного приема препарата вальпроевой кислоты в дозе 14 мг/кг в сутки, или 750 мг/сут, гестационного сахарного диабета (диетотерапия), субклиническо-

го гипотиреоза, многоводия в третьем триместре. По поводу многоводия проведена разгрузочная амниоредукция на сроке 33/34 нед. беременности (без осложнений). Общая прибавка веса +13,5 кг, за 29 нед., равномерная. В третьем триместре беременности по результатам сонографического скрининга подозрение на врожденный порок развития плода: атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, микрогастрия. Во время беременности получала препараты фолиевой кислоты.

Оперативные срочные роды (37 6/7 недель), выполнена лапаротомия по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем сегменте. Масса ребенка при рождении 3180 г, длина тела 51 см, окружность головы 35 см, окружность груди 34 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние ребенка при рождении — тяжелое, за счет дыхательных нарушений; подозрения на врожденный порок развития — атрезию пищевода, возможное течение инфекционного процесса. Течение раннего периода адаптации: ребенок помещен под источник лучистого тепла.

При осмотре: голова округлой формы, большой родничок —  $1,0 \times 1,0$  см, нормотоничен; малый родничок — точечный; кости черепа плотные, швы на стыке. Зрачки симметричные, фотореакция положительная. Лицо симметричное. Крик громкий. Язык по средней линии. Поза полуфлексорная. Двигательная активность умеренно снижена, на осмотр с усилением. Мышечный тонус с преобладанием в сгибателях конечностей, симметричный. Рефлексы новорожденных вызываются, быстро истощаются, симметричные.

При обследовании органов сердечно-сосудистой, брюшной полости, костно-суставной систем, а также кожи и подкожной клетчатки отклонений от возрастной нормы не выявлено.

Форма грудной клетки цилиндрическая. Дыхание регулярное, с умеренным втяжением межреберий. Аускультативная картина симметричная. Дыхание ослаблено по задней поверхности, выслушиваются проводные хрипы. Частота дыхания 64 в минуту. Оценка по шкале Даунса 3 балла. Начата кислородная поддержка в виде дыхания с положительным давлением на выдохе (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) через лицевую маску с параметрами PEEP +5, FiO<sub>2</sub> 0,21. Живот мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации с удовлетворительной перистальтикой. Печень +1 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Разведение в тазобедренном суставе в полном объеме. Пупочное кольцо и пуповина расположены типично. Половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке. Не мочился.



Анус располагается в типичном месте. Меконий не отходил. В условиях родильного зала атрезия пищевода, микрогастрия исключены (при постановке желудочного зонда № 8 пищевод проходим, проба Элефанта отрицательная), выявлена неполная расщелина мягкого и твердого нёба.

В связи с нарастанием респираторных нарушений ребенок переведен в ОАРИТН ПЦ. Проводилась респираторная поддержка в объеме дотации увлажненного воздуха через биназальные канюли (поток 4 л/мин), кислородной зависимости нет, механика дыхания с умеренным втяжением межреберий, тахипноэ до 70 в минуту (оценка по шкале Даунса 2–3 балла). Кислотно-основное состояние соответствует возрастной норме. Гемодинамические показатели стабильные, артериальное давление в пределах возрастных значений, в кардиотонической поддержке не нуждался.

В конце первых суток жизни выполнена *эхокардиография*: сократительная способность миокарда сохранена, фракция выброса 72 %. Камеры сердца не расширены. Стенки не утолщены. Клапанный аппарат без особенностей. Ультразвуковые признаки функционирующих фетальных коммуникаций (открытое овальное окно больших размеров 5,4 мм, сброс слева направо, открытый артериальный проток 3 мм, сброс слева направо), ускорение кровотока в нисходящем отделе дуги аорты 1,7 м/с. Систолическое давление в легочной артерии 31 мм рт. ст. Свободная жидкость в полости перикарда и плевральных полостях не визуализируется.

*Рентгенологическое обследование* грудной и брюшной полости с контрастированием пищевода: пищевод свободно проходим, контраст в желудке. Пневматизация кишечника равномерная.

*Неврологический осмотр* в первые сутки жизни выполнен в условиях открытой кровати с лучистым теплом, через 1 ч после кормления ребенка при естественном освещении с использованием шкалы оценки поведения новорожденного Т.В. Brazelton (Neonatal Behaviour Assessment Scale — NBAS) [7]. Пробуждается на осмотр, открывает глаза. В конце осмотра плач (динамика состояния: пробуждение → активность → плач). Голова правильной формы, конфигурирована, большой родничок не напряжен,  $1,0 \times 1,0$  см, малый родничок закрыт. Нарушений функций черепных нервов не обнаружено. Сосательный рефлекс сохранен, стойкий. Спонтанная двигательная активность — 3 балла (высокая), симметричная. Пароксизмальной двигательной активности не выявлено. Мышечный тонус — физиологический с преобладанием в флексорных группах. Глубокие рефлексы невысокие, симметричные. Рефлексы но-

ворожденных: поисковый, сосательный, верхний хватательный, Моро опоры, Бабинского — средней живости; Бабкина, нижний хватательный, Галанта — живые.

*Клинический анализ крови*: общее количество лейкоцитов  $14,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , без изменения лейкоцитарной формулы, эритроциты  $4,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , тромбоциты  $225 \cdot 10^9/\text{л}$ . Биохимический анализ крови: билирубин общий 55 мкмоль/л, общий белок 48 г/л, С-реактивный белок отрицательный. Аланинами-нотрансфераза 3 Ед/л, аспаргатаминотрансфераза 36 Ед/л, щелочная фосфатаза 347 МЕ/л, креатинин 64 мкмоль/л (норма 27–88 мкмоль/л), мочеви-на 2,9 ммоль/л (норма 1,4–4,3 ммоль/л), лактат 0,77 ммоль/л, глюкоза 3,6 ммоль/л. Электролитных нарушений нет.

*Концентрация вальпроевой кислоты* в сыворотке крови ребенка на первые сутки жизни составляла 47,36 мкмоль/л.

*Ультразвуковое исследование* черепа и головного мозга, позвоночника, внутренних органов и забрюшинного пространства — без патологии, эхокардиография — в пределах нормы.

В течение 5 ч респираторные нарушения купированы. Показатели гемодинамики стабильные. Энтеральное кормление начато адаптированной смесью через зонд, предложенный объем усваивал, не срыгивал. Стул отходил самостоятельно. Диурез достаточный.

После стабилизации состояния, нормализации функции внешнего дыхания ребенок переведен в отделение патологии новорожденных.

В отделении патологии новорожденных находится в палате интенсивной терапии, в кровати. Состояние стабильное, нормотермия, без респираторной поддержки, оксигенирован достаточно. Эпизодов десатурации, апноэ не отмечалось. Энтеральное питание: адаптированная смесь, высасывает из рожка, не срыгивает. На осмотр реагирует усилением двигательной активности. Глаза открывает, крик громкий. Судорог, пароксизмальной активности не выявлено. Большой родничок  $1,0 \times 1,0$  см, нормотоничный, малый родничок закрыт. Расщелина мягкого и твердого нёба. Черепная иннервация без патологии. Мышечный тонус умеренно выражен в сгибателях конечностей, симметричный. Рефлексы новорожденных средней выраженности, симметричные. Кожные покровы: субиктеричные, по Крамеру II–III степени, чистые.

При обследовании органов сердечно-сосудистой, брюшной полости, костно-суставной систем, а также кожи и подкожной клетчатки, отклонений от возрастной нормы не выявлено.

В возрасте 5 сут жизни нарастание иктеричности кожных покровов, по Крамеру II–III степени (непрямая гипербилирубинемия: непрямой билирубин 272 мкмоль/л, прямой билирубин 7,8 мкмоль/л). Проведена интенсивная фототерапия под контролем содержания непрямого билирубина в крови.

**Электроэнцефалография:** регистрация согласно общепринятой системе 10–20, чувствительность 100 мкВ/см, фильтры низких частот 0,5 Гц, высоких — 30 Гц, количество отведений — 10. Методы проведения: моно- и биполярно, методом усреднения, с закрытыми глазами.

**Заключение.** Основной ритм представлен непрерывной активностью в  $\theta$ -диапазоне с амплитудой 30 мкВ. Эпилептиформной активности, иктальных, фокальных феноменов не зарегистрировано.

**Осмотр оториноларинголога:** дыхание через естественные пути свободное, без участия вспомогательной мускулатуры, голос громкий, звучный.

**Фиброларингоскопия:** надгортанник умеренно свернут, слизистая оболочка бледно-розовая, отека нет. Вход в гортань свободный, вестибулярный и голосовой отделы не изменены, свободно обозримы, просвет свободный. Истинные голосовые складки светлые, ровные, голосовая щель треугольная, подвижность сохранена в полном объеме, симметричная. Подголосовой отдел обозрим, свободный. Заключение: врожденный порок гортани, ларингомалация, 1-й тип, без дыхательной недостаточности.

**Осмотр стоматолога:** Q35.5 — врожденная расщелина мягкого, частично твердого нёба. Рекомендовано: оперативное лечение после 10 мес. по месту жительства.

**Осмотр кардиолога (09.08.2022):** эхокардиография — в средней трети межпредсердной перегородки открытое овальное окно 5,4 мм; сброс слева направо. Открытый артериальный проток закрыт. Полости сердца не увеличены. Систолическое давление в легочной артерии 25 мм рт. ст.; конечный диастолический размер левого желудочка 16 мм, фракция выброса 72 %.

**Диагноз основной:** Q21.1 — открытое овальное окно. Недостаточность кровообращения 0 степени.

**Заключение:** учитывая удовлетворительное стабильное состояние ребенка, отсутствие признаков недостаточности кровообращения, перегрузки камер сердца, легочной гипертензии, показаний к медикаментозной терапии, оперативному вмешательству нет.

Особенность настоящего клинического случая состоит в формировании у младенца фетального вальпроатового синдрома, подтвержденного при-

мом матерью во время беременности вальпроевой кислоты в дозе 14 мг/кг массы в сутки (или 750 мг в сутки), концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови ребенка в первые сутки жизни — 47,36 мкмоль/л.

В клинической картине ФВС отмечены одни из основных пороков развития, типичных для этого состояния, — неполная расщелина мягкого и твердого нёба, а также функционально незначимый порок сердца. Другие признаки, встречающиеся при ФВС, — *spina bifida*, синдром отмены, геморрагический синдром — у обследованного младенца отсутствовали.

Американская академия неврологии предложила следующее краткое руководство по применению антиконвульсантов во время беременности [17]:

1. Использование антиконвульсантов выбора для лечения судорог и эпилептического синдрома.
2. Использование антиконвульсантов в минимальных дозах и их минимальной концентрации в плазме для контроля тонико-клонических припадков.
3. Избегание вальпроатов и карбамазепина при наличии семейного анамнеза пороков нервной трубки.
4. Назначение перорально витамина К в дозе 10 мг в сутки в последний месяц беременности, а при отсутствии указанного назначения — парентерально как можно скорее после начала родов.
5. Регулярный мониторинг уровня антиконвульсантов в плазме крови и, по возможности, уровня свободного антиконвульсанта.
6. Ежедневное назначение фолиевой кислоты в дозе не менее 0,4 мг.
7. При наличии высокого уровня вальпроата в плазме уменьшение дозы в 3–4 раза.
8. При использовании вальпроатов или карбамазепина назначение амниоцентеза с определением  $\alpha$ -фетопротеина и ультразвукового исследования в 16–20 нед. с целью ранней диагностики дефекта нервной трубки.

В настоящем случае профилактика ФВС проводилась лишь частично препаратами фолиевой кислоты, что могло быть причиной развития врожденного порока развития.

Приведенный клинический пример отражает возможность неполного проявления ФВС и его полиморфизм манифестации. Тем не менее лице-вые дизморфии, выявленные, в частности, у этого ребенка, могут быть ключевыми признаками в диагностике фетальных антиконвульсантных синдромов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А., и др. Эпилепсия у детей. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. Москва: ООО «МК», 2016.
2. Зиганшин А.М., Кулавский В.А., Вашкевич А.Г. Беременность и эпилепсия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 3. С. 43–48.
3. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни (методические рекомендации). Москва, 2007.
4. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных. 3-е изд. Москва: МЕДПРЕСС-информ, 2013. 176 с.
5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические поражения нервной системы новорожденных нейротропными медикаментами. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. Москва: ООО «МК», 2016. С. 77–86.
6. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных. Руководство по перинатологии. Т. 2, гл. 116 / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-навигатор, 2019. С. 1142–1174.
7. Brazelton T.B. Neonatal Behavioural Assessment Scale. 2nd ed. Clinics in Developmental Medicine, N88. London: Spastics International Medical Publications, 1984.
8. Clayton-Smith J., Bromley R., Dean J., et al. Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability // Orphanet J Rare Dis. 2019. Vol. 14. ID 180. DOI: 10.1186/s13023-019-1064-y
9. Hanson J.W., Smith D.W. The fetal hydantoin syndrome // J Pediatr. 1975. Vol. 87, No. 2. P. 285–290. DOI: 10.1016/S0022-3476(75)80604-4
10. Herbert M.R., Ziegler D.A. Volumetric neuroimaging and low-dose early-life exposures: loose coupling of pathogenesis-brain-behavior links // Neurotoxicology. 2005. Vol. 26, No. 4. P. 565–572. DOI: 10.1016/j.neuro.2005.01.002
11. Hill R.M., Verniaud W.M., Horning M.G., et al. Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. A prospective study // Am J Dis Child. 1974. Vol. 127, No. 5. P. 645–653. DOI: 10.1001/archpedi.1974.02110240031002
12. Kuni U., Adab N., Vinten J., Clayton-Smith J. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006. Vol. 91, No. 2. P. F90–F95. DOI: 10.1136/adc.2004.067421
13. Morell M.J. Guidelines for care of women with epilepsy // Neurology. 1998. Vol. 51, No. 5S4. P. S21–S27. DOI: 10.1212/WNL.51.5\_Suppl\_4.S21
14. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006. Vol. 77, No. 2. P. 193–198. DOI: 10.1136/jnnp.2005.074203
15. Mutlu-Albayrak H., Bulut C., Çaksen H. Fetal Valproate Syndrome // Pediatr Neonatol. 2017. Vol. 58, No. 2. P. 158–164. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.01.009
16. Omtzigt J.G., Los F.J., Grobbee D.E., et al. The risk of *spina bifida* aperta after first-trimester exposure to valproate in prenatal cohort // Neurology. 1992. Vol. 42, No. 4S5. P. 119–125.
17. Practice parameter [RETIRED], Management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 1998. Vol. 51, No. 4. P. 944–948. DOI: 10.1212/WNL.51.4.944
18. Volpe J.J. Neurology of the newborn. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
19. Wegner C., Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis // Neurology. 1992. Vol. 42, No. 4S5. P. 17–24.



## REFERENCES

1. Guzeva VI, Belousova ED, Karlov VA, et al. Ehpilepsiya u detei. Guzeva VI, editor. *Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii*. Moscow: OOO "MK", 2016. (In Russ.)
2. Ziganshin AM, Kulavskii VA, Vashkevich AG. Pregnancy and epilepsy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(3):43–48. (In Russ.)
3. *Klassifikatsiya posledstviy perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy u detei pervogo goda zhizni (metodicheskie rekomendatsii)*. Moscow, 2007. (In Russ.)
4. Palchik AB, Shabalov NP. *Toksicheskie ehntsefalopatii novorozhdennykh*. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: MEDPRESS-inform, 2013. 176 p. (In Russ.)
5. Palchik AB, Shabalov NP. Toksicheskie porazheniya nervnoi sistemy novorozhdennykh neirotropnymi medikamentami. Guzeva VI, editor. *Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii*. Moscow: "MK", 2016. P. 77–86. (In Russ.)
6. Palchik AB, Shabalov NP. Toksicheskie ehntsefalopatii novorozhdennykh. In: *Rukovodstvo po perinatologii*. Ed. by D.O. Ivanov. Vol. 2, iss. 116. Saint Petersburg: Inform-navigator, 2019. P. 1142–1174. (In Russ.)
7. Brazelton TB. *Neonatal behavioural assessment scale*. 2<sup>nd</sup> ed. *Clinics in developmental medicine*, N88. London: Spastics International Medical Publications, 1984.
8. Clayton-Smith J, Bromley R, Dean J, et al. Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:180. DOI: 10.1186/s13023-019-1064-y
9. Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr*. 1975;87(2):285–290. DOI: 10.1016/S0022-3476(75)80604-4
10. Herbert MR, Ziegler DA. Volumetric neuroimaging and low-dose early-life exposures: loose coupling of pathogenesis-brain-behavior links. *Neurotoxicology*. 2005;26(4): 565–572. DOI: 10.1016/j.neuro.2005.01.002
11. Hill RM, Verniaud WM, Horning MG, et al. Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. A prospective study. *Am J Dis Child*. 1974;127(5):645–653. DOI: 10.1001/archpedi.1974.02110240031002
12. Kuni U, Adab N, Vinten J, Clayton-Smith J. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(2):F90–F95. DOI: 10.1136/adf.2004.067421
13. Morell MJ. Guidelines for care of women with epilepsy. *Neurology*. 1998;51(5S4): S21–S27. DOI: 10.1212/WNL.51.5\_Suppl\_4.S21
14. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193–198. DOI: 10.1136/jnnp.2005.074203
15. Mutlu-Albayrak H, Bulut C, Çaksen H. Fetal Valproate Syndrome. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(2):158–164. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.01.009
16. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, et al. The risk of *spina bifida* aperta after first-trimester exposure to valproate in prenatal cohort. *Neurology*. 1992;42(4S5):119–125.
17. Practice parameter [RETIRED], Management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1998;51(4): 944–948. DOI: 10.1212/WNL.51.4.944
18. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
19. Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology*. 1992;42(4S5):17–24.

## ◆ Информация об авторах

Татьяна Владимировна Мелашенко — канд. мед. наук, Перинатальный центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru

\*Александр Бейнусович Пальчик — д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 1410-4035; e-mail: xander57@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Information about the authors

Tatyana V. Melashenko — MD, PhD, Perinatal Centre. State Paediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru

\*Alexander B. Palchik — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics-Gynaecology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 1410-4035; e-mail: xander57@mail.ru