

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



2024 Том 16 №4

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2024 Vol. 16 №4

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.191>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

«Между Сциллой и Харибдой»: влияние прегравидарной подготовки на психическое развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией

А.С. Краско¹, Н.Ф. Михайлова¹, И.В. Ларина²,
В.А. Михайлов³, Г.В. Одинцова⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург 199034, Россия)

² Городской эпилептологический центр Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения здравоохранения «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)» (наб. Обводного канала, д. 9, лит. А, Санкт-Петербург 192029, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

⁴ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А.Л. Поленова – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург 191014, Россия)

Для контактов: Михайлова Надежда Федоровна, e-mail: mail.mikhailova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Появление новейших фармакотерапевтических методов открыло новые возможности рождения здоровых детей у женщин, страдающих эпилепсией, а проведение комплексной прегравидарной подготовки стало «золотым стандартом» лечения, снижающим риски тератогенеза и появления нарушений психического развития и адаптации у потомства.

Цель: изучение влияния комплекса прегравидарной подготовки женщин с эпилепсией на психическое развитие и адаптацию их детей.

Материал и методы. Проведено многоцентровое ретроспективное неконтролируемое открытое наблюдательное исследование психического развития детей, рожденных женщинами, страдающими эпилепсией. В исследовании приняли участие 176 человек: 88 детей в возрасте 3–9 лет и их матери, больные эпилепсией. В качестве методов использовались: медицинская анкета (биографические и клинические данные о форме, течении и лечении эпилепсии у матери, протекании беременности и родов, а также информация о раннем развитии ребенка), Луриевские батареи нейропсихологических тестов в адаптации Ж.М. Глозман (для детей дошкольного и младшего школьного возраста), методика исследования интеллекта Д. Векслера (англ. Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) для детей 5 лет и старше, Контрольный лист поведения ребенка (англ. Child Behavior Checklist, CBCL) Т. Ахенбаха и анкета для выявления симптомов синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и других поведенческих расстройств в модификации Н.Н. Заваденко (для детей 5 лет и старше).

Результаты. У детей матерей, не прошедших прегравидарную подготовку, общий показатель нарушений развития и адаптации был выше: сильнее выражены тревожность, расстройства внимания, моторная неловкость, гиперактивность и интернализационные проблемы. Общий показатель нейропсихологических нарушений у них также был выше – особенно страдали гнозис, фонематический слух, понимание обращенной речи и логики речи, логические операции.

Сравнение возрастных групп показало, что к 7–9 годам дети, матери которых прошли прегравидарную подготовку, компенсировались лучше. Приступы во время беременности являются предиктором появления у ребенка в дальнейшем большого количества нарушений психического развития (соматические расстройства, ухудшение социализации и внимания, моторная неловкость, экстернализационные проблемы), а проведение прегравидарной подготовки достоверно снижает предсказательную силу этого влияния, что позволяет рассматривать ее в качестве модератора. Прегравидарная подготовка также является модератором, снижающим негативное влияние токсикоза на вероятность появления у ребенка проблем экстернализации (агрессии) и задержки в развитии нейродинамики.

Заключение. Комплексная прегравидарная подготовка оказывает модулирующий эффект – снижает негативное влияние эпилептических приступов и осложнений беременности (токсикоз) на дальнейшее психическое развитие и адаптацию ребенка, а также повышает его компенсаторные возможности. Результаты исследования имеют как научную, так и практическую значимость для неврологов, акушеров-гинекологов и клинических психологов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Женская эпилепсия, беременность, прегравидарная подготовка, дети, нейроповеденческая тератогенность, психическое развитие.

Для цитирования

Краско А.С., Михайлова Н.Ф., Ларина И.В., Михайлов В.А., Одинцова Г.В. «Между Сциллой и Харибдой»: влияние прегравидарной подготовки на психическое развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (4): 298–315. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.191>.

“Between Scylla and Charybdis”: the influence of pregravid preparation on mental development of children born to mothers with epilepsy

A.S. Krasko¹, N.F. Mikhailova¹, I.V. Larina², V.A. Mikhailov³, G.V. Odintsova⁴

¹ Saint Petersburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia)

² City Epileptology Center, City Psychiatric Hospital No. 6 (Hospital with Dispensary) (9 lit. A Obvodnoy Channel Emb., Saint Petersburg 192029, Russia)

³ Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia)

⁴ Russian Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National Medical Research Center (12 Mayakovskiy Str., Saint Petersburg 191014, Russia)

Corresponding author: Nadezhda F. Mikhailova, e-mail: mail.mikhailova@gmail.com

SUMMARY

Background. The emergence of the latest pharmacotherapeutic methods opened up new opportunities for delivery of healthy children born to women with epilepsy, whereas comprehensive pregravid preparation became the “gold standard” of treatment, reducing the risks of teratogenesis and the appearance of mental development disorders and adaptation in offspring.

Objective: to study an effect of a comprehensive pregravid preparation for women with epilepsy on mental development and adaptation in paired children.

Material and methods. A multicenter, retrospective, uncontrolled, open, observational study assessing mental development level in children born to women with epilepsy was conducted. The study involved 176 subjects: 88 children (aged 3–9 years) and paired mothers with epilepsy. Several methods we used: a medical questionnaire (biographical data, clinical data on the form, course and treatment of maternal epilepsy, course of pregnancy and childbirth, as well as information on pediatric early development), Luria neuropsychological batteries adapted by J.M. Glozman (for preschool and primary school children), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) (for children aged 5 years and older), Child Behavior Checklist (CBCL) forms for parents (by T. Achenbach), and attention deficit hyperactivity disorder and other behavioral dysfunctions questionnaire modified by N.N. Zavadenko (for children aged 5 years and older).

Results. In children born to mothers who did not undergo pregravid preparation, the overall indicator of developmental and adaptation disorders was higher: anxiety, attention problems, motor awkwardness, hyperactivity and internalization problems were more pronounced. They also had a higher overall index of neuropsychological disorders – gnosis, phonemic hearing, understanding of reversed speech and speech logic, and logical operations were specifically affected. A comparison of age groups showed that by the age of 7–9 years old, children born to mothers who underwent pregravid preparation were better compensated. Seizures during pregnancy is a predictor for developing large number of pediatric mental development disorders in the future (somatic problems, disorders of socialization and attention, motor awkwardness, externalization problems), whereas conducting pregravid preparation significantly lowers the predictive power of such effect, which allows to consider

it as a moderator. Pregravid preparation is also a moderator that lowers a negative impact of toxicosis on probability for deliver a child with externalization (aggression) and delayed neurodynamic development.

Conclusion. A comprehensive pregravid preparation exhibits a moderating effect: it lowers a negative impact of epileptic seizures and pregnancy complications (toxicosis) on further mental development and adaptation of children, as well as increases their compensatory capabilities. The study results have both scientific and significance for neurologists, obstetricians as well as gynecologists and clinical psychologists.

KEYWORDS

Female epilepsy, pregnancy, prenatal preparation, children, neuropsychological teratogenesis, mental development.

For citation

Krasko A.S., Mikhailova N.F., Larina I.V., Mikhailov V.A., Odintsova G.V. "Between Scylla and Charybdis": the influence of pregravid preparation on mental development of children born to mothers with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (4): 298–315 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.191>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Прегавидарная подготовка, или подготовка к беременности, является важнейшим компонентом укрепления здоровья матери и ребенка. Рационально спланированная заблаговременная прегавидарная подготовка значительно снижает вероятность рождения детей с врожденными пороками развития, обусловленными микронутриентным дефицитом и не связанными с наследственными дефектами [1].

Международные регистры беременности при эпилепсии восполняют пробел в научных знаниях, который образуется из-за невозможности проведения международных клинических исследований новых антиэпилептических препаратов (АЭП) на беременных по этическим причинам [2]. В то же время беременность при эпилепсии имеет свои особенности, связанные с риском ухудшения течения заболевания во время беременности (неконтролируемые приступы), повышением частоты ряда осложнений беременности (токсикоз, анемия и пр.), а также потенциально неблагоприятным влиянием АЭП на плод (тератогенез) [3].

Для больных эпилепсией особенно важно планировать беременность до зачатия, чтобы был подобран максимально эффективный и безопасный план антиэпилептического лечения, при котором ожидаемая терапевтическая польза превышала бы потенциальные риски тератогенеза, обусловленные применением препаратов [4].

Таким образом, невролог, осуществляющий сопровождение беременности больной эпилепсией, подобно Одиссею должен пройти «между Сциллой и Харибдой». С одной стороны, во избежание риска тератогенеза плода необходимо применять минимальные дозировки АЭП под контролем концентрации препаратов в крови либо заменять АЭП на менее токсичные. С другой стороны, важно не допустить рецидива приступов (в первую очередь, генерализованных судорожных), что достигается постоянным терапевтическим лекарственным мониторингом [4, 5].

Прегавидарная подготовка женщин с эпилепсией должна быть комплексной и помимо эпилептологической должна включать еще гинекологическую и соматическую составляющие. Основная цель эпилепто-

логической подготовки – предотвращение приступов и снижение риска тератогенеза у ребенка [6]. Оптимальная терапия эпилепсии до зачатия подразумевает использование монотерапии препаратом, обладающим наилучшим соотношением эффективность/тератогенез [7], и фолиевой кислоты (вплоть до 13 нед) [4].

Комплексная прегавидарная подготовка снижает как риски врожденных пороков развития, так и вероятность нейроповеденческой тератогенности, т.е. отрицательно-го влияния на нервно-психическое развитие детей [8].

До недавнего времени основной акцент в исследованиях тератогенеза АЭП при женской эпилепсии делался на изучении врожденных физических аномалий у потомства [9]. Исследований, изучающих влияние АЭП на постнатальное психическое развитие ребенка, а также возможности их коррекции на этапе прегавидарной подготовки, пока еще явно недостаточно [10, 11].

Осложнения беременности, учащение эпилептических приступов у матери, прием АЭП во время беременности рассматриваются в качестве факторов риска и причины нейроповеденческого тератогенеза. Например, прием препаратов вальпроевой кислоты при беременности может приводить как к формированию врожденных аномалий, так и к задержке развития нервной системы [12].

По данным исследований последних лет, изменение спектра применяемых во время беременности АЭП не только изменило показатели частоты появления врожденных пороков развития, но и улучшило параметры нейропсихического развития детей, рожденных матерями с эпилепсией [13, 14]. Однако по-прежнему в большинстве публикаций основное внимание уделяется ведению уже наступившей беременности, в то время как вопросы подготовки женщины с эпилепсией к беременности остаются недостаточно проработанными. К тому же сохраняется высокий процент незапланированной беременности при эпилепсии [2]. В такой ситуации изучение влияния прегавидарной подготовки на постнатальное развитие ребенка является актуальным как в практическом, так и в научном плане.

Цель – изучение влияния комплекса прегавидарной подготовки женщин с эпилепсией на психическое развитие и адаптацию их детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Дизайн исследования / Study design

Проведено многоцентровое ретроспективное неконтролируемое открытое наблюдательное исследование уровня психического развития детей, рожденных женщинами с эпилепсией. Предмет исследования – оценка влияния прегравидарной подготовки матерей с эпилепсией на дальнейшее психическое развитие их детей.

Диагностика / Diagnostics

Клиническую диагностику больных эпилепсией женщин осуществляли неврологи Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова (филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»), Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Она включала сбор анамнеза (оценивали длительность заболевания, возраст дебюта, частоту приступов, антиэпилептическую терапию в анамнезе и в период беременности, динамику клинических проявлений эпилепсии в период беременности). Также собирали медицинские данные, касающиеся протекания беременности, родов, физического развития новорожденного и раннего психомоторного развития ребенка.

Оценку психического и интеллектуального развития, а также адаптации ребенка проводили психологи кафедры психологии развития и дифференциальной психологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Характеристика когорты / Cohort characteristics

В исследовании приняли участие 176 человек: 88 детей в возрасте 3–9 лет и их матери, страдающие эпилепсией (88 матерей).

Для оценки влияния прегравидарной подготовки на дальнейшее психическое развитие ребенка выборку разделили на две группы: 1-ю группу (42 человека) составили дети, рождение которых было запланировано и подготовлено, во 2-ю группу (46 человек) вошли дети женщин с неподготовленной беременностью. В исследование включены дети из трех возрастных групп, разделенные в соответствии с использованными нами методами и статистической целесообразностью: 31 ребенок в возрасте 3–4 лет, 29 детей в возрасте 5–6 лет и 28 – в возрасте 7–9 лет.

Критерии включения:

- возраст детей от 3 до 9 лет включительно;
- верифицированный диагноз эпилепсии у матери до беременности;
- полученное информированное согласие матери на участие в исследовании;
- полученное информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст детей до 3 и старше 10 лет;
- умственная отсталость;
- отказ родителей от участия в исследовании.

Матери / Mothers

Возраст дебюта, длительность заболевания, формы и активность эпилепсии

Стаж заболевания эпилепсией варьировался от 5 до 44 лет и в среднем составил 19 лет. Возраст дебюта эпилепсии – от 0 до 37 лет (в среднем 15 лет). Согласно классификации эпилепсий Международной Противозепилептической Лиги (2017 г.) [15] 44 пациентки (50%) имели генерализованную форму эпилепсии, 44 (50%) – фокальную. В стадии ремиссии заболевания находились 63 (72%) матери. Большинство из них не имели приступов более 1 года до момента наступления беременности, у остальных наблюдались редкие эпилептические приступы.

Антиэпилептическая терапия

На момент родов 11 (13%) матерей не принимали АЭП, 62 (70%) находились на монотерапии, 15 (17%) – на политерапии. Из принимавших АЭП 30 (40%) женщин применяли препараты первого (старого) поколения, 45 (60%) – нового и новейшего поколений.

Возраст матери и осложнения протекания беременности

Средний возраст роженицы составил 28 лет (от 18 до 41 года) и не различался в группах подготовленной и неподготовленной беременности. У 58 (65%) матерей беременность протекала без токсикозов, у остальных отмечались такие осложнения, как токсикоз первой половины беременности, проявления токсикоза второй половины беременности (отеки, повышение артериального давления, белок в моче), анемия, обострение хронических заболеваний (пиелонефрит, холецистит и др.).

Сроки и пути родоразрешения

Сроки беременности к родам составили от 35 до 42 нед. Большинство детей родились доношенными после 37-й недели. Недоношенность отмечалась в 7 случаях преждевременных родов в соответствии с классификацией степеней недоношенности [16]. Естественным путем ребенка родили 43 женщины (49%), кесарево сечение выполнено в 45 (51%) случаях.

Прегравидарная подготовка

Прегравидарная подготовка включала три направления: эпилептологическое, гинекологическое и соматическое. Проводили оптимизацию антиэпилептической терапии, коррекцию нарушений гормонального профиля, соматического здоровья, дефицита витаминов и микроэлементов, включая прием фолиевой кислоты не менее чем за 3 мес до наступления беременности и на протяжении всего I триместра (до 12-й недели беременности включительно).

Дети / Children

В исследовании участвовали 39 девочек и 49 мальчиков. Возраст детей варьировался от 3 лет 1 мес до 9 лет 9 мес (средний возраст составил 5 лет 5 мес). Все дети посещали дошкольные образовательные учреждения или школу.

Масса тела детей при рождении составляла 1900–4500 г. В первый год жизни на искусственном вскармливании находились 32 (36%) ребенка, на грудном вскармливании – 56 (64%).

Методики / Methods

В качестве клиничко-психологических методов использовались следующие структурированные клинические интервью:

- медицинская анкета, содержащая биографические сведения, клинические данные о форме, течении и лечении эпилепсии у матери, протекании беременности и родов, а также информацию о раннем развитии ребенка;

- формы для родителей – Контрольный лист поведения ребенка (англ. Child Behavior Checklist, CBCL) Т. Ахенбаха¹ и Анкета для выявления симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и других поведенческих расстройств в модификации Н.Н. Заваденко (для 5 лет и старше) с целью оценки уровня психического развития и адаптации ребенка.

В качестве экспериментально-психологических методов для оценки психического и интеллектуального развития детей использовались две Луриевские батареи нейропсихологических тестов в адаптации Ж.М. Глозман (для 3–6 лет и 7–12 лет), а также методика исследования интеллекта Д. Векслера (англ. Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) (для 5 лет и старше). Данные методы стандартизированы на разных возрастных группах детей.

Статистический анализ / Statistic analysis

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS-23 (IBM, США) с применением непараметрического критерия U Манна–Уитни, двухфакторного дисперсионного анализа (англ. analysis of variance, ANOVA), а также корреляционного и регрессионного видов анализа и анализа модераторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Общие показатели нарушений / Overall disorder indicators

Обнаружены различия в выраженности нарушений психического развития и адаптации между группами де-

тей, матери которых прошли прегравидарную подготовку и не прошли ее (табл. 1). У детей, рожденных от неподготовленной беременности, общий показатель проблем был выше, в частности сильнее были выражены тревожность, нарушения внимания, моторная неловкость, гиперактивность и интернализационные проблемы (страхи, навязчивости и пр.) в целом.

Общий показатель нарушений по всем нейропсихологическим пробам у таких детей также был выше, чем у детей, матери которых прошли прегравидарную подготовку. Особенно страдали гнозис, фонематический слух, понимание обращенной речи и логики речи. В ситуации обследования они хуже ориентировались², были менее адекватны³ и критичны⁴. Наибольшие затруднения вызывали у них интеллектуальные пробы в целом, особенно логические операции (исключение понятий). Эти же проблемы обнаружили и при проведении субтестов методики WISC. Трудности при выполнении «шифровки» свидетельствуют о недостаточном объеме и распределении внимания, плохой координации движений и скорости формирования новых навыков. Ошибки при выполнении субтеста «недостающие детали» указывают на недостатки зрительного восприятия и концентрации внимания, а субтеста «арифметический» – на дефицит концентрации произвольного внимания, недостаточные сообразительность и четкость оперирования числовым материалом.

Таким образом, выявленные различия свидетельствуют о том, что дети матерей, беременность которых сопровождалась оптимизацией антиэпилептического лечения и профилактикой патологии беременности, в дальнейшем демонстрировали меньше проблем в развитии и адаптации.

Корреляционный анализ / Correlation analysis

Результаты корреляционного анализа также подтвердили важность подготовки матерей, страдающих эпилепсией, к рождению ребенка (рис. 1). Выявлены отрицательные корреляции между проведением прегравидарной подготовки и степенью выраженности у детей следующих нарушений развития:

- у детей, матери которых прошли прегравидарную подготовку, в меньшей степени были выражены моторная неловкость, проблемы внимания;

- такие дети делали меньше ошибок при выполнении интеллектуальных и речевых проб (на понимание обращенной речи, грамматики и логики речи), лучше оперировали числовым материалом (субтест «арифметический») и имели более развитый фонематический слух.

¹ Опросник Ахенбаха был переведен и адаптирован Т.В. Корниловой, Е.Л. Григоренко, С.Д. Смирновым в НМЦ «ДАР» им. Л.С. Выготского (Москва) и Центре исследования проблем ребенка Йельского университета (Нью-Хэвен, США), версия EG – 1-2.

² Ориентировка – параметр, отражающий, насколько правильно ребенок называет свой возраст, класс, число и месяц рождения, адрес, имя и отчество родителей, место пребывания в данный момент, текущее время года и дату обследования.

³ Адекватность – параметр, отражающий, в какой степени ребенок может контролировать свое поведение, как оно соответствует ситуации обследования.

⁴ Критичность – параметр, отражающий, насколько ребенок заинтересован в результатах обследования и оценках взрослого, адекватно относится к своим ошибкам, переживает, сам старается исправить, с 9 лет уже сам формулирует проблемы в школе и дома.

Таблица 1. Нарушения психического развития, способностей и интеллекта у детей в зависимости от подготовленности матери к беременности

Table 1. Disorders of mental development, abilities and intelligence in children depending on maternal pregnancy preparedness

Параметры развития / Developmental parameters	Неподготовленная беременность (средний ранг) / Unprepared pregnancy (mean rank)	Подготовленная беременность (средний ранг) / Prepared pregnancy (mean rank)	Значимость U-критерия Манна-Уитни p / p (Mann-Whitney U test value)
<i>Нарушения психического развития (CBCL) / Mental development disorders (CBCL)</i>	<i>n=46</i>	<i>n=42</i>	
Тревожность / Anxiety	49,09	39,52	0,079 (тенд/tend)
Проблемы внимания / Attention problems	49,83	38,67	0,040*
Интернализационные проблемы / Internalization problems	49,32	39,23	0,064 (тенд/tend)
Общий показатель проблем / Overall problem indicator	49,20	39,36	0,071 (тенд/tend)
<i>Способности и психическое развитие (анкета СДВГ и поведенческих расстройств) / Abilities and mental development (ADHD and behavioral dysfunctions questionnaire)</i>	<i>n=31</i>	<i>n=22</i>	
Моторная неловкость / Motor awkwardness	31,83	22,67	0,032*
Гиперактивность / Hyperactivity	31,05	23,76	0,094 (тенд/tend)
<i>Нейропсихологические пробы / Neuropsychological tests</i>			
Общая характеристика – ориентировка / General characteristics – orientation (<i>n=45/41</i>)	46,80	39,88	0,071 (тенд/tend)
Общая характеристика – суммарный показатель (ориентировка, критичность, адекватность) / General characteristics – overall indicator (orientation, adequacy, criticality) (<i>n=45/42</i>)	48,07	39,64	0,084 (тенд/tend)
Гнозис – суммарный показатель / Gnosis – overall indicator (<i>n=45/41</i>)	47,54	39,06	0,081 (тенд/tend)
Понимание обращенной речи / Understanding of addressed speech (<i>n=44/42</i>)	46,36	40,50	0,014*
Фонематический слух / Phonematic hearing (<i>n=18/7</i>)	14,56	9,00	0,097 (тенд/tend)
Речь – понимание логики / Speech – understanding logic (<i>n=31/26</i>)	32,18	25,71	0,036*
Интеллект – исключение понятий / Intelligence – exclusion of concepts (<i>n=40/40</i>)	44,98	36,03	0,026*
Интеллект – суммарный показатель / Intelligence – overall indicator (<i>n=40/39</i>)	45,24	34,63	0,022*
Общий показатель нарушений / Overall disorder indicator (<i>n=45/42</i>)	49,87	37,71	0,024*
<i>Интеллектуальные субтесты (WISC) / Intellectual subtests (WISC)</i>			
Арифметический / Arithmetic	21,90	32,77	0,010*
Недостающие детали / Missing details	23,20	31,96	0,039*
Шифровка / Encryption	22,98	29,98	0,095 (тенд/tend)

Примечание. * Статистически значимые различия на уровне $p \leq 0,05$; «тенд» – различия, обнаруженные на уровне статистической тенденции ($p < 0,10$).

Для нейропсихологических проб количество детей указано в скобках (неподготовленная беременность / подготовленная беременность) в связи с особенностями тестирования: при проведении нейропсихологической диагностики для каждого возраста подбирается уникальный набор инструментов – чем старше ребенок, тем больше тестов для него доступно, при этом возможно сравнить усредненные показатели вне зависимости от возраста (поэтому группы различны по количеству участников в каждом отдельном тесте). Выделенные полужирным ирифтом данные свидетельствуют о большей степени выраженности нарушений психического развития, большем количестве ошибок при выполнении нейропсихологических проб и худшем выполнении интеллектуальных субтестов. CBCL (англ. Child Behavior Checklist) – Контрольный лист поведения ребенка; СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности; WISC (англ. Wechsler Intelligence Scale for Children) – методика исследования интеллекта Д. Векслера.

Note. * Statistically significant differences at the level of $p \leq 0,05$; "tend" – differences found at the level of statistical trend ($p < 0,10$).

The number of children for neuropsychological tests is shown in brackets (unprepared pregnancy / prepared pregnancy) due to the testing specifics: a unique set of tools is applied for each age groups while conducting neuropsychological diagnostics – the older a child, the more tests are available allowing to compare mean indicators regardless of age (in this regard, the number of participants assessed in each individual test differs in study groups). The data bigblighted in semibold indicate a greater degree of mental development disorders, a greater number of errors while performing neuropsychological tests, and worse performance in intellectual subtests. CBCL – Child Behavior Checklist; ADHD – attention deficit and hyperactivity disorder; WISC – Wechsler Intelligence Scale for Children.

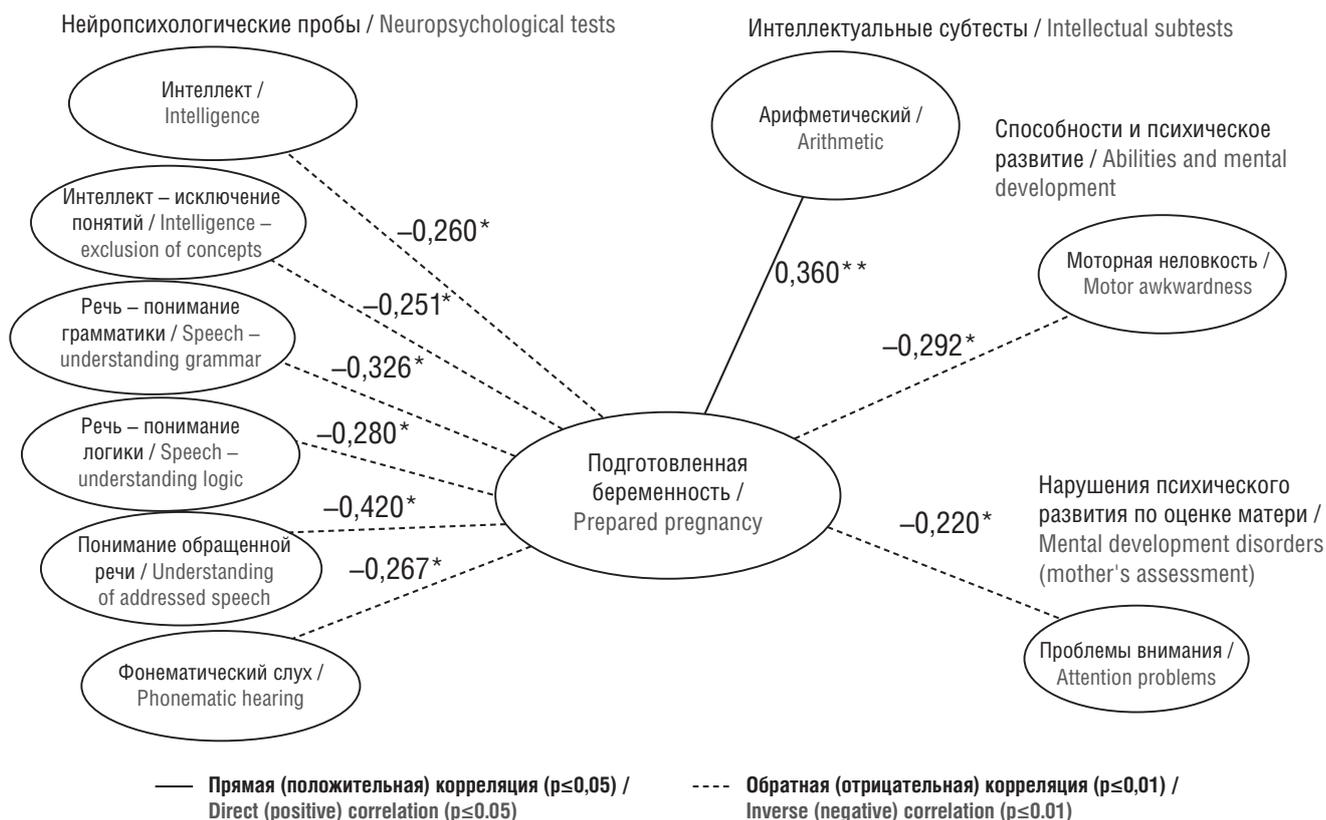


Рисунок 1. Корреляции между нарушениями психического развития детей и подготовленностью к беременности женщин с эпилепсией

Figure 1. Correlations between mental development disorders in children and pregnancy preparedness in women with epilepsy

Двухфакторный дисперсионный анализ / Two-factor analysis of variance

Мы предположили, что подготовленность родов у женщин с эпилепсией важна для психического развития ребенка не только в кратковременной, но и в отдаленной перспективе – т.е. в какой-то степени является одним из факторов компенсации нарушений, если они наблюдались в более ранний период развития.

Чтобы оценить отдаленные эффекты прегравидарной подготовки на психическое развитие ребенка, проводили двухфакторный дисперсионный анализ, учитывающий влияние двух факторов одновременно – возраст ребенка и проведенная прегравидарная подготовка. Нас интересовало, как происходила компенсация нарушений развития в одном и том же возрасте у детей, матери которых прошли прегравидарную подготовку или не прошли ее. С этой целью необходимо было сделать микровозрастные срезы и, соответственно, разделить детей на три возрастные группы (3–4 года, 5–6 лет и 7–9 лет включительно) в двух выборках – от подготовленной и неподготовленной беременности. По результатам двухфакторного дисперсионного анализа получены результаты с высоким уровнем статистической значимости.

Возрастная динамика выраженности нарушений психического здоровья и адаптации у детей представлена в графиках (рис. 2). Обращает на себя внимание схожая для большинства графиков «разнонаправленная динамика»

развития и компенсации нарушений. В раннем возрасте (3–4 года) у детей от неподготовленной беременности симптомы нарушений выражены сильнее, причем эти две группы не столь значительно отличаются друг от друга. Однако к 5–6 годам они как бы меняются местами: дети, матери которых прошли прегравидарную подготовку, наоборот, демонстрируют более выраженную симптоматику, но уже в младшем школьном возрасте (7–9 лет) выраженность симптомов этих нарушений у них резко снижается, что свидетельствует о компенсации дефекта и выравнивании задержки развития психических функций.

В то же время в этом возрасте (7–9 лет) дети матерей, не прошедших прегравидарную подготовку, проявляли большую замкнутость ($p=0,019$) и тревожность ($p=0,015$). У них в большей степени были выражены проблемы внимания ($p=0,026$), агрессия ($p=0,015$) и нарушения социализации ($p=0,017$). Также для них были характерны более высокие показатели выраженности проблем интернализации (страхи, тревожность, замкнутость и пр.) ($p=0,007$), экстернализации (делинквентное, агрессивное поведение, оппозиционно-вызывающее поведение) ($p=0,031$), и общий показатель проблем в целом был выше ($p=0,006$).

Подобная динамика в развитии психических функций наблюдается у недоношенных детей. Она описана S. Blüml et al. [17] и подтверждена в исследовании Н.И. Бакушкиной и Е.Р. Исаевой [18].

S. Blüml et al. в исследовании недоношенных детей, не имеющих каких-либо травм головного мозга, показали,

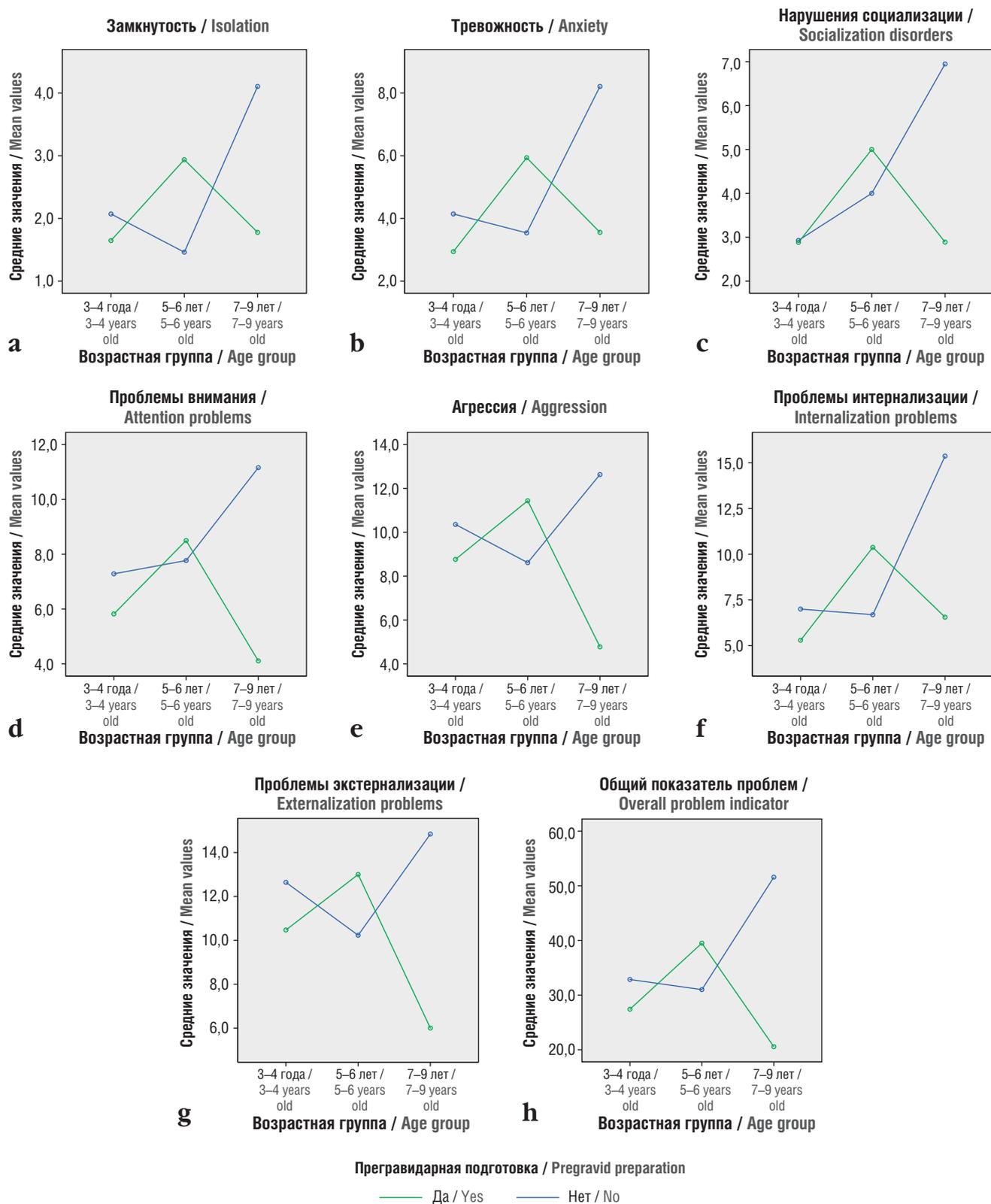


Рисунок 2. Возрастная динамика выраженности нарушений психического развития и адаптации у детей в зависимости от проведения матерям с эпилепсией преграavidной подготовки:

a – замкнутость; **b** – тревожность; **c** – нарушения социализации; **d** – проблемы внимания; **e** – агрессия; **f** – проблемы интернализации; **g** – проблемы экстернализации; **h** – общий показатель проблем

Figure 2. Age dynamics for severity of mental development and adaptation disorders in children depending on pregravid preparation for mothers with epilepsy:

a – isolation; **b** – anxiety; **c** – socialization disorders; **d** – attention problems; **e** – aggression; **f** – internalization problems; **g** – externalization problems; **h** – overall problem indicator

что процесс синхронизации созревания белого и серого вещества мозга в данной группе нарушен по сравнению с доношенными младенцами той же популяции. Обнаружено, что физиологические изменения и/или стимулирующие факторы могут спровоцировать преждевременное или ложное начало некоторых процессов развития. Данный феномен авторы предложили называть «фальстартом». Он заключается в том, что значительное усиление биохимических процессов, определяющих созревание белого вещества, сменяется затем аномальным снижением (относительно нормальной траектории) их интенсивности. Т.е. функция начинает развиваться еще до того, как она готова к развитию. Такой процесс преимущественно наблюдается в белом веществе головного мозга. Авторы доказывают, что даже у младенцев «с ничем не примечательными МРТ» изменяется биохимический профиль ключевых метаболитов, связанных с развитием аксонов, энергетическим метаболизмом и синтезом мембран. Таким образом, даже у детей, у которых магнитно-резонансная томография не выявляет внешних признаков аномалии, эти данные предполагают, что клеточные процессы, поддерживающие развитие головного мозга, могут быть изменены [17].

Кроме того, показано, что недоношенность совсем не влияла или имела слабое влияние на метаболические процессы в головном мозге. Раннее рождение оказывало воздействие лишь на некоторые метаболиты в белом веществе. Это может означать, что данный феномен также влияет на сроки и синхронизацию процессов развития. O. Kapellou et al. подчеркивают, что «недоношенность не повреждает кору головного мозга изолированно, но нарушает скоординированный рост всего мозга» [19].

Пиковый период синаптогенеза начинается на сроке 34 нед и продолжается в раннем постнатальном периоде [20]. Его динамика различается в отдельных точках измерения в разных областях коры как в младенческом, так и в более старшем возрасте [20, 21].

Н.И. Бакушкиной и Е.Р. Исаевой [18] в результате лонгитюдного исследования удалось выявить особые траектории развития когнитивных функций, на которые влияют периоды синаптогенеза в первичной сенсорной и префронтальной коре у недоношенных детей в возрасте от 3 мес до 3 лет в сравнении с доношенными. Доказано, что на данные траектории влияют периоды синаптогенеза – фазы (в период максимального образования синапсов либо постпикового состояния). Синаптогенез происходит в тех областях мозга, которые ответственны за эти функции. Недоношенные дети демонстрируют нормальное развитие в периоды пика синаптогенеза, а в постпиковые периоды – более низкие показатели когнитивного развития, рецептивной коммуникации, развития мелкой и крупной моторики в сравнении с доношенными детьми. Различия в нейрокогнитивном развитии у большинства недоношенных детей нивелируются без какого-либо вмешательства: к возрасту 14 мес – для рецептивной коммуникации и крупной моторики, к 24 мес – для мелкой моторики [18].

Мы предполагаем, что схожий эффект может наблюдаться и у детей, рожденных матерями с эпилепсией, как отдаленный результат тератогенного воздействия АЭП на нейрокогнитивное развитие ребенка, поскольку

процессы синаптогенеза протекают не только в раннем возрасте, но и позже. На это указывает неравномерность психического развития, протекающего по-разному в одном и том же возрасте у детей, беременность которых была подготовлена, и у детей, матери которых подготовку не прошли. Причем данный фактор обуславливает динамику развития как ряда психических функций – «предпосылок интеллекта» (гнозис, праксис, нейродинамика), так и более интегрированных его структур, в частности речи и интеллекта.

Если в раннем возрасте различия между этими двумя группами детей наблюдаются в развитии базовых психических функций, то к 7–9 годам становятся очевидны уже различия в социальном и психологическом функционировании (проблемы социализации, интернализации, экстернализации и пр.), т.е. «вторичные» нарушения социальной адаптации.

Схожие результаты мы получили и при использовании клинической шкалы выявления симптомов СДВГ и других поведенческих расстройств в модификации Н.Н. Заваденко (рис. 3). К 7–9 годам дети, рожденные от неподготовленной беременности, демонстрировали более выраженные церебралитические симптомы, психосоматические расстройства, страхи, нарушения устной речи, дефицит внимания, эмоционально-волевые расстройства, проблемы поведения, оппозиционные и агрессивные реакции.

При исследовании уровня психического развития детей с помощью нейропсихологических методов выявлена похожая динамика. Но если в первых двух случаях матери сами оценивали психическое развитие и адаптацию своих детей с помощью клинической шкалы CBCL и анкеты для выявления симптомов СДВГ и других поведенческих расстройств (Н.Н. Заваденко), то в данном случае результаты теста WISC и нейропсихологического исследования считаются объективной оценкой.

Мы обнаружили, что к возрасту 7–9 лет дети, матери которых не проходили прегравидарную подготовку, были компенсированы хуже, нежели те дети, беременность которых была подготовлена. Несмотря на то что «неподготовленные» дети в старшем дошкольном возрасте достаточно хорошо справлялись с заданиями, в младшем школьном возрасте они отставали в развитии базовых психических функций, которые традиционно считаются «предпосылками интеллекта».

Во-первых, дети, у матерей которых не было прегравидарной подготовки, хуже ориентировались и менее адекватно вели себя в ситуации обследования (рис. 4). Во-вторых, они отставали в развитии гнозиса в целом, в частности предметного (называние предметов) и пространственного (пространственно ориентированные фигуры) гнозиса (рис. 5). Кроме того, уровень развития речи в целом был лучше у детей, чьи матери проходили прегравидарную подготовку (рис. 6).

В раннем возрасте (3–4 года) дети от неподготовленной беременности делали намного больше ошибок в логических пробах (вычленение смысла сюжетных картинок), тем не менее к дошкольному (5–6 лет) и младшему школьному (7–9 лет) возрасту они смогли компенсироваться и уже почти не отличались друг от друга (рис. 7).

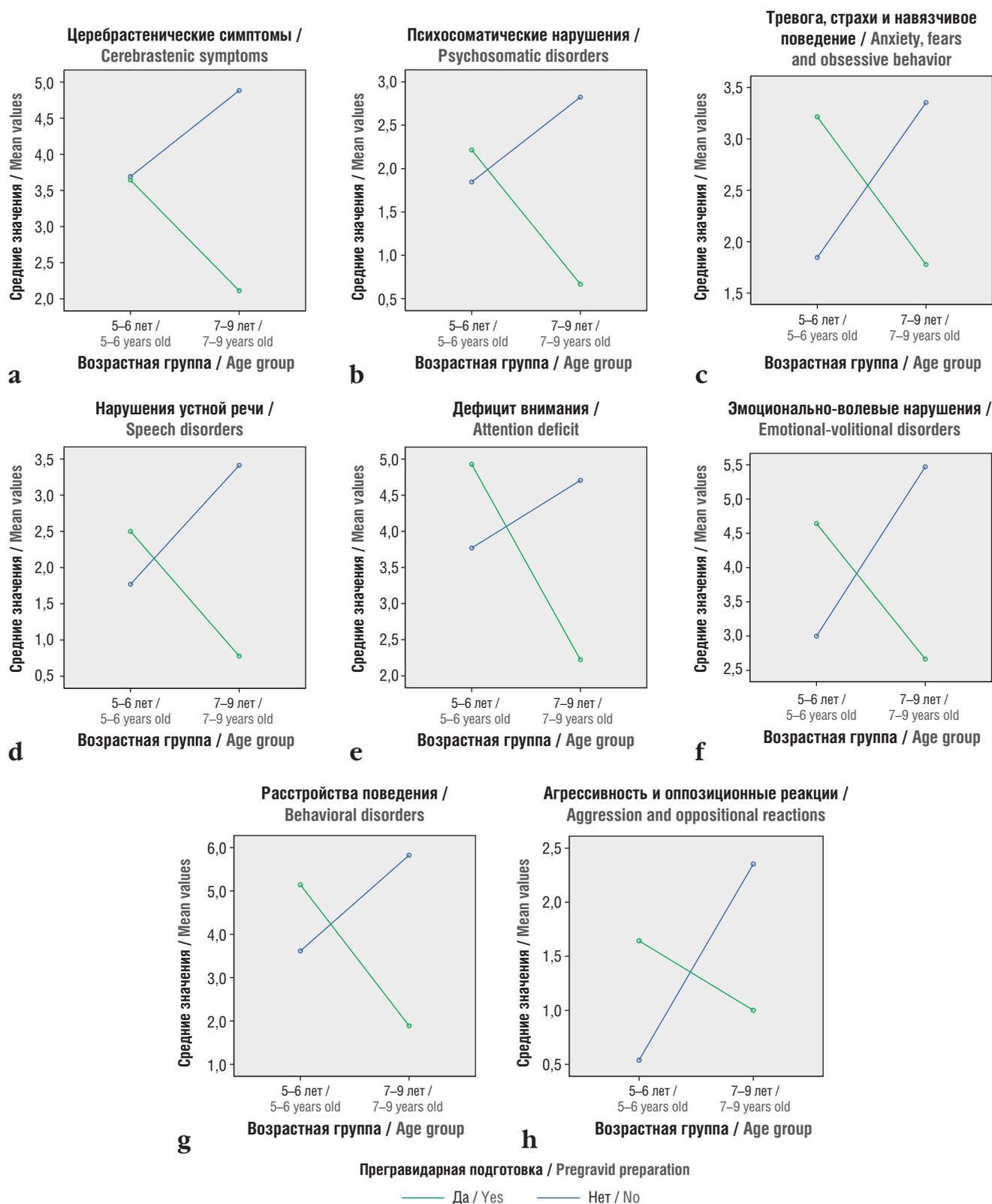


Рисунок 3. Возрастная динамика симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности и других поведенческих расстройств у детей в зависимости от проведения матерям с эпилепсией пре- и перинатальной подготовки: **a** – церебрастренические симптомы; **b** – психосоматические нарушения; **c** – тревога, страхи и навязчивое поведение; **d** – нарушения устной речи; **e** – дефицит внимания; **f** – эмоционально-волевые нарушения; **g** – расстройства поведения; **h** – агрессивность и оппозиционные реакции

Figure 3. Age dynamics in attention deficit hyperactivity disorder and other behavioral disorder symptoms in children depending on pre- and perinatal preparation for mothers with epilepsy: **a** – cerebrastric symptoms; **b** – psychosomatic disorders; **c** – anxiety, fears and obsessive behavior; **d** – speech disorders; **e** – attention deficit; **f** – emotional-volitional disorders; **g** – behavioral disorders; **h** – aggression and oppositional reactions

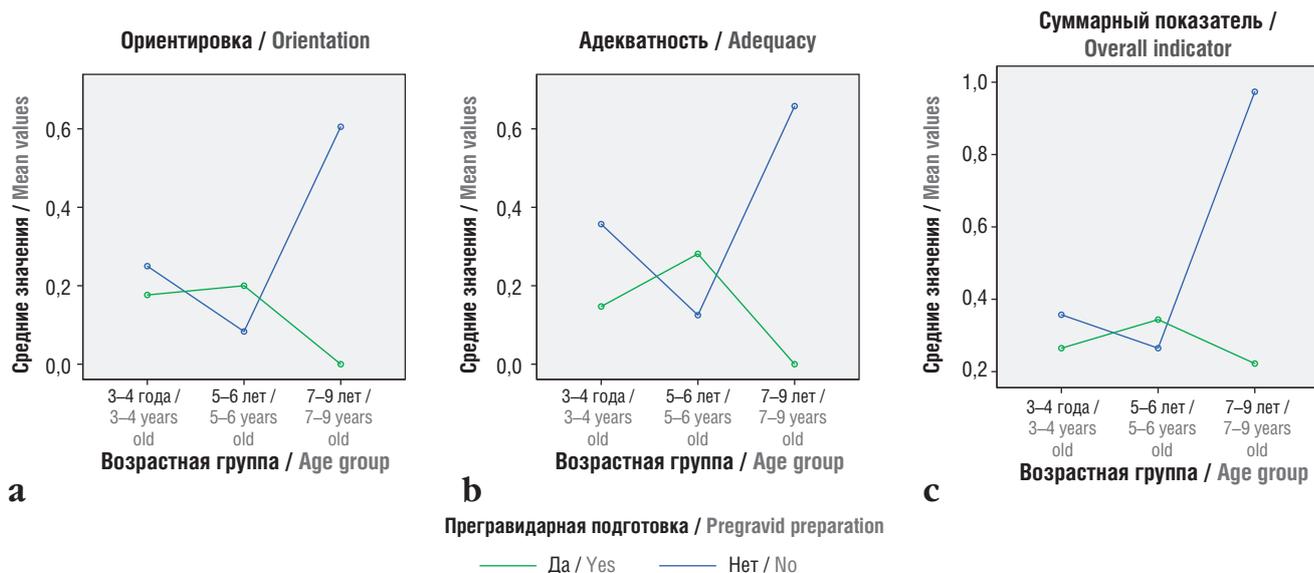


Рисунок 4. Общая характеристика поведения во время исследования у детей в зависимости от проведения матерям с эпилепсией прегравидарной подготовки: **a** – ориентировка; **b** – адекватность; **c** – суммарный показатель общей характеристики (ориентировка, критичность, адекватность)

Figure 4. General characteristics of behavior during the study in children depending on pregravid preparation for mothers with epilepsy: **a** – orientation; **b** – adequacy; **c** – overall indicator of general characteristics (orientation, criticality, adequacy)

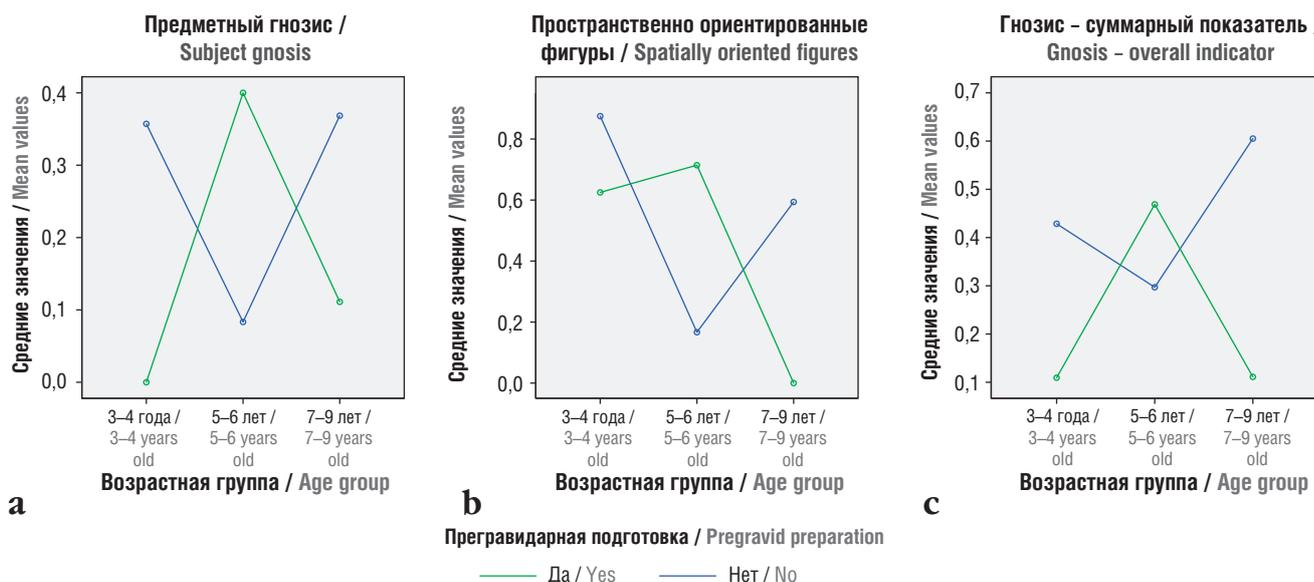


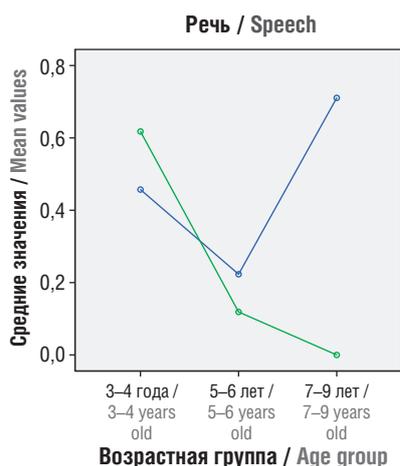
Рисунок 5. Динамика развития гнозиса у детей в зависимости от проведения матерям с эпилепсией прегравидарной подготовки: **a** – предметный гнозис; **b** – пространственно ориентированные фигуры; **c** – суммарный показатель развития гнозиса

Figure 5. Dynamics of gnosis development in children depending on pregravid preparation for mothers with epilepsy: **a** – subject gnosis; **b** – spatially oriented figures; **c** – overall indicator of gnosis development

Таким образом, результаты двухфакторного дисперсионного анализа показали, что выраженные проблемы психического развития и адаптации наблюдались уже в возрасте 3–4 лет в обеих группах, однако компенсаторные возможности были лучше у детей, матери которых

прошли прегравидарную подготовку. Это означает, что «пострадали от АЭП» дети в обеих группах, но в группе детей от подготовленной беременности прегравидарная подготовка помогла «смягчить удар» и повысить их компенсаторный резерв⁵.

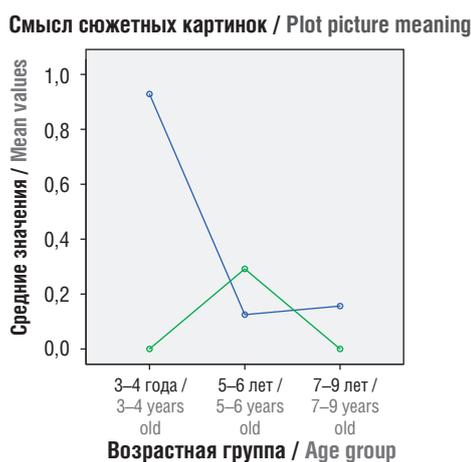
⁵ Луриевские нейропсихологические пробы (в адаптации Ж.М. Глозман) стандартизированы для каждого возраста. Ребенок, развитие которого соответствует возрастной норме, должен успешно справляться с пробой, т.е. количество ошибок должно равняться 0. На рисунках 4–7 видно, что это далеко не так – дети во всех возрастных группах делают ошибки, но к 7–9 годам лучше «выравниваются» в своем психическом развитии те, матери которых прошли прегравидарную подготовку.



Прегаивидарная подготовка / Pregravid preparation
 — Да / Yes — Нет / No

Рисунок 6. Уровень развития речи у детей (суммарный показатель) в зависимости от проведения матерям с эпилепсией прегаивидарной подготовки

Figure 6. The level of speech development in children (overall indicator) depending on pregravid preparation for mothers with epilepsy



Прегаивидарная подготовка / Pregravid preparation
 — Да / Yes — Нет / No

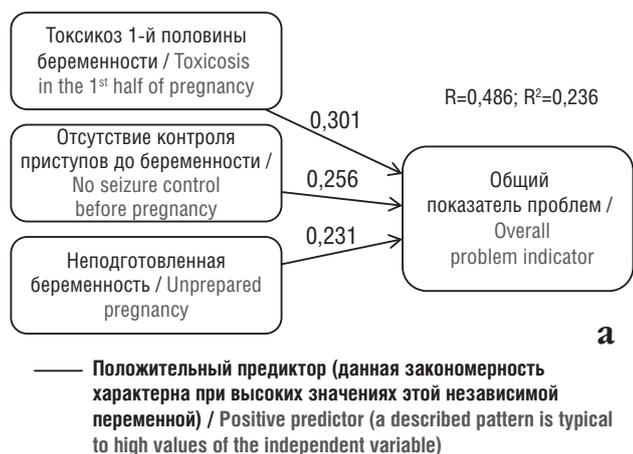
Рисунок 7. Уровень понимания смысла сюжетных картинок у детей в зависимости от проведения матерям с эпилепсией прегаивидарной подготовки

Figure 7. Level of understanding plot picture meaning in children depending on pregravid preparation for mothers with epilepsy

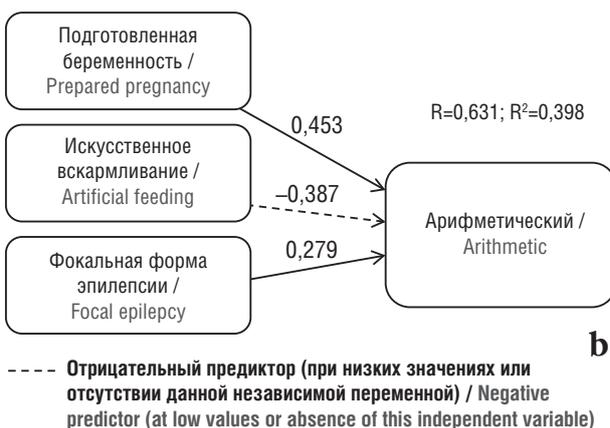
Предикторы нарушений психического развития ребенка / Predictors of a child's mental development disorders

Результаты регрессионного анализа позволили выявить ряд предикторов нарушений психического развития ребенка в дальнейшем. Из всех осложнений протекания беременности наиболее деструктивное влияние оказали токсикоз первой половины при наличии приступов до бе-

ременности и отсутствия подготовки. Такие дети демонстрировали наибольшее количество проблем в различных сферах психического развития (рис. 8а). И наоборот, проведение прегаивидарной подготовки при фокальной форме эпилепсии, но не в случае искусственного вскармливания, является предиктором способности ребенка успешно справляться с «арифметическим» субтестом, требующим концентрации произвольного внимания, сообразительности, четкого оперирования числовым материалом (рис. 8б).



a



b

— Положительный предиктор (данная закономерность характерна при высоких значениях этой независимой переменной) / Positive predictor (a described pattern is typical to high values of the independent variable)

--- Отрицательный предиктор (при низких значениях или отсутствии данной независимой переменной) / Negative predictor (at low values or absence of this independent variable)

Рисунок 8. Предикторы нарушений психического развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией: **a** – предикторы общего количества проблем развития и адаптации; **b** – предикторы способности оперировать числовым материалом.

R – коэффициент множественной корреляции; R² – коэффициент множественной детерминации. Над стрелками указаны значения бета-коэффициентов, которые демонстрирует «вклад» данной переменной в общую регрессию

Figure 8. Predictors of mental development disorders in children born to mothers with epilepsy: **a** – predictors of total number of developmental and adaptation problems; **b** – predictors of ability to operate with numerical material.

R – coefficient of multiple correlation; R² – coefficient of multiple determination. Above the arrows, values of beta-coefficients are indicated demonstrating the “contribution” of this specific variable to overall regression

Таким образом, планирование беременности и проведение прегравидарной подготовки матерей с эпилепсией являются важными факторами профилактики нейроповеденческого тератогенеза, что позволяет снизить риски возникновения нарушений у ребенка и тем самым повысить потенциал его психического развития.

Анализ модераторов / Moderator analysis

В результате проведенного анализа модераторов также обнаружена роль прегравидарной подготовки в качестве модератора влияния эпилептических приступов и осложнений протекания беременности (токсикоза) у матери на дальнейшее психическое развитие и адаптацию ребенка. Выявлено 11 модераторов.

Приступы во время беременности являются предиктором появления у ребенка в дальнейшем большого количества нарушений психического развития, в частности соматических проблем, нарушений внимания, моторной неловкости, экстернализационных проблем, в т.ч. агрессии (рис. 9). Проведение прегравидарной подготовки достоверно снижает предсказательную силу этого влияния.

Также обнаружено, что токсикоз является предиктором появления у ребенка в дальнейшем экстернализационных проблем, в т.ч. агрессии, задержки развития нейродинамики, ориентировки, адекватности и критичности в ситуации нейропсихологического исследования (рис. 10), а проведение прегравидарной подготовки достоверно снижает предсказательную силу этого влияния.

Актуальность и перспективы исследований / Relevance and prospects of research

Проведенное исследование, посвященное изучению влияния прегравидарной подготовки на психическое развитие потомства, восполняет недостаток исследований нейроповеденческого тератогенеза у детей, рожденных женщинами с эпилепсией. Этот вид исследований носит междисциплинарный характер, аккумулируя усилия и интегрируя данные нескольких групп специалистов – психологов, неврологов и акушеров-гинекологов, что уже само по себе является непростой задачей. Несмотря на требования времени, практическую значимость для клинической практики, данное направление находится в процессе своего становления и полностью еще не реализовало свой научный потенциал [22].

Результаты ранее проведенных исследований психического и интеллектуального развития детей, рожденных больными эпилепсией, весьма противоречивы. В литературе давно обращалось внимание на задержку психомоторного развития, проблемы поведения у детей, внутриутробно подвергающихся воздействию различных тератогенных факторов из-за эпилепсии матери [23]. В работах российских и зарубежных авторов выявлено, что матери, страдающие эпилепсией, при применении АЭП старой генерации чаще рожали детей с врожденными

ми пороками развития, например *spina bifida*, гипоспадицей, врожденными пороками сердца [24]. К сожалению, значимость публикаций по врожденным порокам развития при эпилепсии матери сохраняет свою актуальность и в настоящее время [25].

Изменение спектра АЭП, применяемых при прегравидарной подготовке и беременности, изменило показатели частоты врожденных пороков развития, частоты и структуры нейрокогнитивных нарушений у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией⁶. По данным Европейского регистра беременности, при эпилепсии лидирует назначение ламотриджина и снижается применение АЭП старых генераций [2]. Применение ламотриджина связано с отсутствием отрицательного влияния на психическое развитие детей, рожденных от матерей с эпилепсией.

Современной тенденцией в репродуктологии эпилепсии стала стратегия с установкой на среднетенное репродуктивное поведение. В когорте средний возраст матерей при рождении ребенка составляет 27 лет, средняя длительность заболевания – 15 лет. Преобладание дебюта эпилепсии в пубертатный период, длительный период заболевания увеличивают риск развития репродуктивных эндокринных нарушений и диктуют необходимость исследования гормонального профиля в структуре прегравидарной подготовки [9]. С учетом высокой частоты эндокринного бесплодия при эпилепсии шире стали применяться вспомогательные репродуктивные технологии. Таким образом, создаются новые направления в исследовании нейропсихологического развития детей, рожденных от матерей с эпилепсией, при применении вспомогательных репродуктивных технологий [26].

Настроенность на прегравидарную подготовку характеризует современные тенденции акушерско-гинекологической практики в России и во всем мире. Она позволяет снизить частоту осложнений при беременности, что уменьшает риски патологии плода. Соответствующее консультирование (с дальнейшей развернутой прегравидарной подготовкой) необходимо проводить всем женщинам репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите [1].

Для женщин с эпилепсией тщательное приготвление к материнству обосновано не только общепринятыми рекомендациями, но и необходимостью проведения эпилептологической прегравидарной подготовки с учетом специфики заболевания для рождения здорового потомства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Таким образом, результаты, полученные с помощью использования нескольких видов статистического анализа, убедительно доказали решающую роль прегравидарной подготовки в снижении рисков появления и компенсации нарушений нервно-психического развития и адаптации у детей, рожденных матерями с эпилепсией.

⁶ Одиноцова Г.В. Влияние антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье при женской эпилепсии. Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2012.

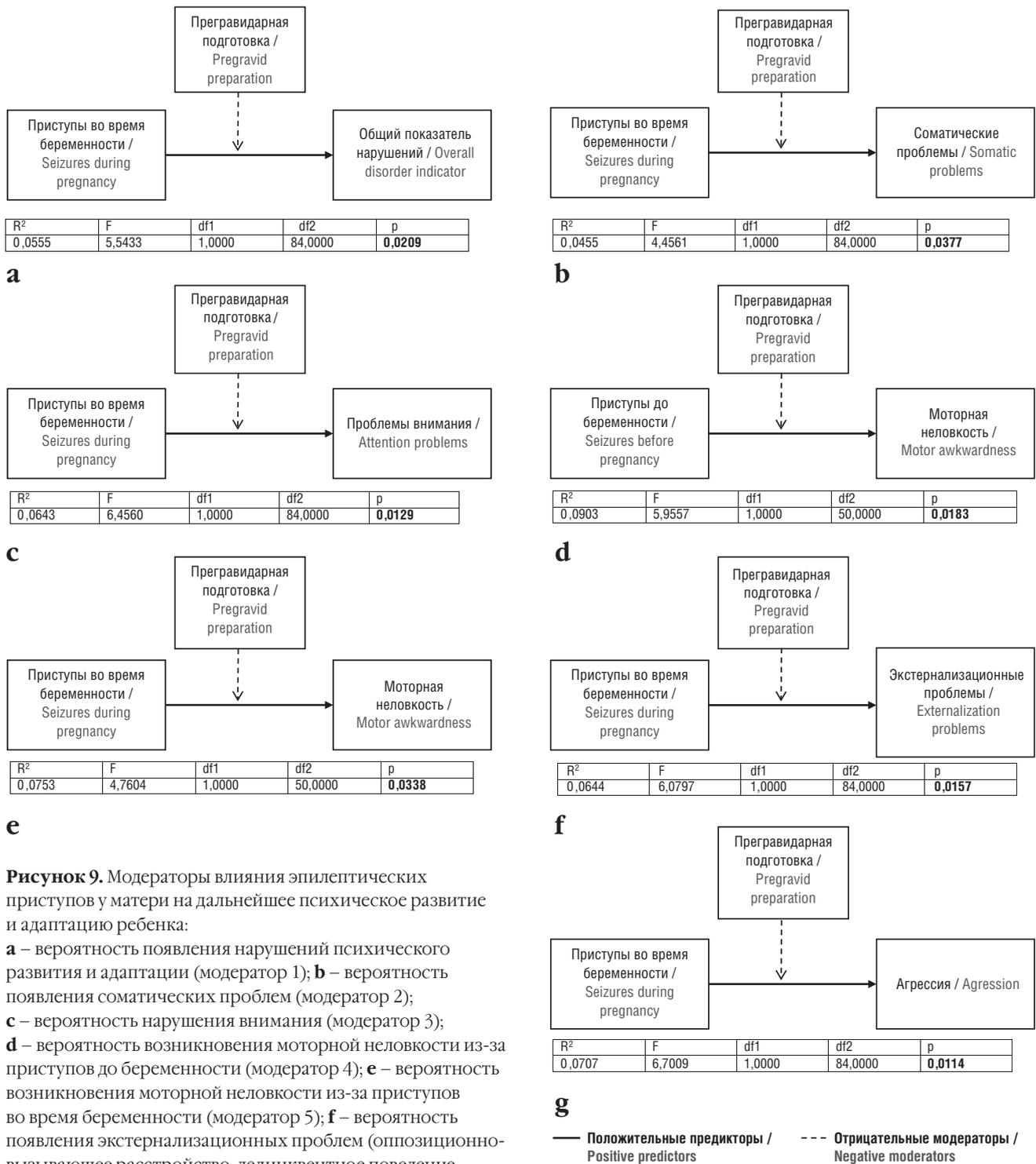
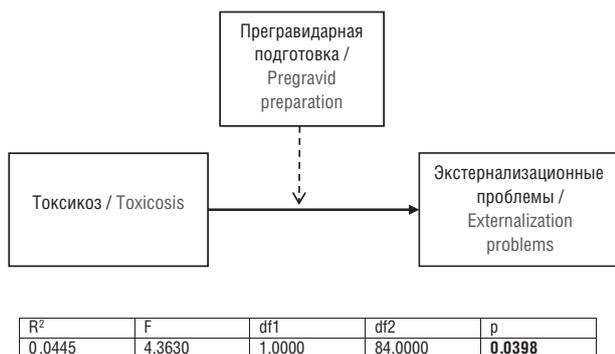


Рисунок 9. Модераторы влияния эпилептических приступов у матери на дальнейшее психическое развитие и адаптацию ребенка: **a** – вероятность появления нарушений психического развития и адаптации (модератор 1); **b** – вероятность появления соматических проблем (модератор 2); **c** – вероятность нарушения внимания (модератор 3); **d** – вероятность возникновения моторной неловкости из-за приступов до беременности (модератор 4); **e** – вероятность возникновения моторной неловкости из-за приступов во время беременности (модератор 5); **f** – вероятность появления экстернализационных проблем (оппозиционно-вызывающее расстройство, делинквентное поведение, агрессивность) (модератор 6); **g** – вероятность появления агрессии (модератор 7).

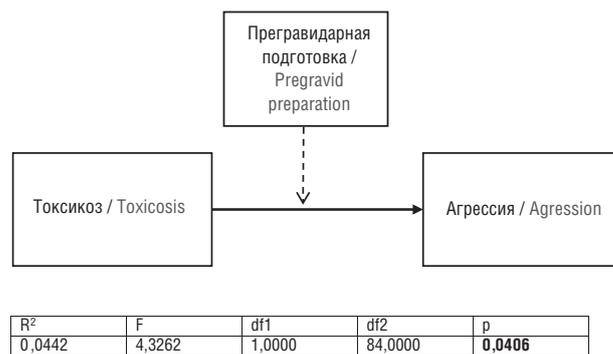
R² – коэффициент множественной детерминации (какой процент выборки объясняется влиянием независимой переменной); F – статистический критерий; df1, df2 – степени свободы; p – уровень значимости

Figure 9. Moderators of maternal epileptic seizures impact on a child's subsequent mental development and adaptation: **a** – probability of mental development and adaptation disorders (moderator 1); **b** – probability of somatic problems (moderator 2); **c** – probability of attention disorder (moderator 3); **d** – probability of motor awkwardness due to seizures before pregnancy (moderator 4); **e** – probability of motor awkwardness due to seizures during pregnancy (moderator 5); **f** – probability of externalization problems (oppositional defiant disorder, delinquent behavior, aggression) (moderator 6); **g** – probability of aggression (moderator 7).

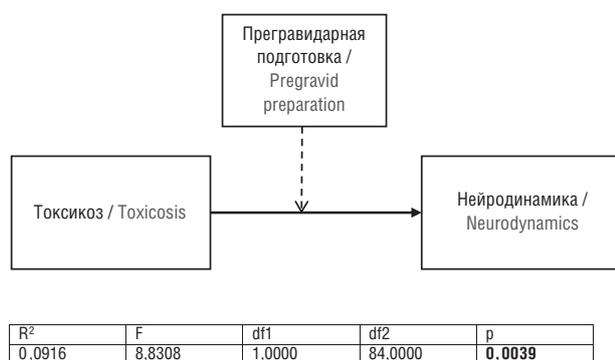
R² – coefficient of multiple determination (what percentage of the sample is accounted for by independent variable); F – statistical criterion; df1, df2 – degrees of freedom; p – significance level



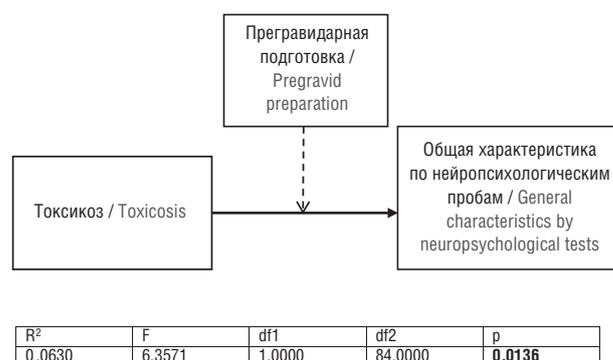
a



b



c



d

— Положительные предикторы / Positive predictors
 - - - Отрицательные модераторы / Negative moderators

Рисунок 10. Модераторы влияния токсикоза у матери на дальнейшее психическое развитие и адаптацию ребенка: **a** – вероятность появления экстернализационных проблем (модератор 8); **b** – вероятность появления агрессии (модератор 9); **c** – вероятность задержки развития нейродинамики (модератор 10); **d** – вероятность проявления недостаточной ориентировки, адекватности и критичности (модератор 11).

R² – коэффициент множественной детерминации (какой процент выборки объясняется влиянием независимой переменной); F – статистический критерий; df1, df2 – степени свободы; p – уровень значимости

Figure 10. Moderators of maternal toxicosis impact on further child’s mental development and adaptation: **a** – probability of externalization problems (moderator 8); **b** – probability of aggression (moderator 9); **c** – probability of delayed neurodynamics development (moderator 10); **d** – probability of manifestation of insufficient orientation, adequacy and criticality (moderator 11).

R² – coefficient of multiple determination (what percentage of the sample is accounted for by independent variable); F – statistical criterion; df1, df2 – degrees of freedom; p – significance level

Комплексная прегравида́рная подготовка, являясь модератором, уменьшает негативное влияние АЭП, эпилептических приступов и токсикоза во время беременности на дальнейшее нервно-психическое развитие и адаптацию ребенка, а также повышает возможности компенсации этих нарушений. Монотерапия современными АЭП, контроль приступов до и во время беременности, про-

филактика осложнений беременности снижают риски нейроповеденческой тератогенности у потомства женщин с эпилепсией.

Беременность при эпилепсии должна быть планируемой и подготовленной с учетом соматических, акушерско-гинекологических и эпилептологических аспектов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 11.06.2024 В доработанном виде: 02.12.2024 Принята к печати: 18.12.2024 Опубликована: 30.12.2024</p>	<p>Received: 11.06.2024 Revision received: 02.12.2024 Accepted: 18.12.2024 Published: 30.12.2024</p>
Вклад авторов	Authors' contribution
<p>Краско А.С., Михайлова Н.Ф. – разработка концепции и дизайна психологической части исследования, психологическая и нейропсихологическая диагностика психического развития детей, статистическая обработка и интерпретация данных исследования, написание и окончательное утверждение рукописи; Ларина И.В., Одинцова Г.В., Михайлов В.А. – разработка концепции и дизайна клинической части исследования, клиническая диагностика и интерпретация данных клинического исследования женщин, написание и окончательное утверждение рукописи. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи</p>	<p>Krasko A.S., Mikhailova N.F. – psychological part of the research design, psychological and neuropsychological diagnostics of mental development of children, data statistical processing and interpretation, text writing and final approval; Larina I.V., Odintsova G.V., Mikhailov V.A. – clinical part of the research design, clinical diagnosis and interpretation of data from a clinical study of women, text writing and final approval. All authors have read and approved the final version of the manuscript</p>
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Часть исследования проведена в рамках выполнения государственного задания ГЗ № 122011900530-8 «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией»	Part of the study was carried out within the framework of the state task GZ No. 122011900530-8 "Risk stratification, choosing the optimal strategy for surgical treatment and predicting outcomes in patients with pharmacoresistant structural epilepsy"
Согласие пациентов	Patient consent
Все матери, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие	All mothers who participated in the study signed an informed consent
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проведено в соответствии со стандартами клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Исследование матерей одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка № 2304-22 из протокола ЛЭК № 04-22 от 18.04.2022), исследование детей – этическим комитетом Санкт-Петербургского психологического общества в области исследований с привлечением людей (выписка из протокола № 20 от 09.03.2023 г.)	The study was conducted in accordance with the standards of clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration. The study of mothers was approved by the Local Ethics Committee of Almazov National Medical Research Center (Protocol No. 2304-22 dated April 18, 2022), the study of children was approved by the Ethical Committee of the Saint Petersburg Psychological Society in the field of research involving people (Protocol No. 20 dated March 9, 2023)
Раскрытие данных	Data sharing
Данные, подтверждающие результаты этого исследования, доступны в основном тексте. Любые другие касающиеся этого исследования данные можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу	The data that support the findings of this study are available within the main text. Any other relevant data are available from the corresponding author upon reasonable request
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law

ЛИТЕРАТУРА

1. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. URL: https://praesens.ru/files/2020/broshtury/Protokol_MARS.pdf (дата обращения 25.05.2024).
2. Tomson T., Battino D., Bromley R., et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019; 21 (6): 497–517. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1105>.
3. Craig J.J., Scott S., Leach J.P. Epilepsy and pregnancy: identifying risks. *Pract Neurol.* 2022; 22 (2): 98–106. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002304>.
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е изд. М.: Бином; 2019: 896 с.
5. Li Y., Meador K.J. Epilepsy and pregnancy. *Continuum.* 2022; 28 (1): 34–54. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001056>.
6. Иванова Н.Е., Одинцова Г.В., Олейник А.А., Щетинина А.М. Беременность и эпилепсия: фокус на изменение частоты приступов и акушерские осложнения. Прогресс в исследованиях

- и отставание в практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (6): 77–82. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-77-82>.
7. EURAP. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry. Interim Report – May 2022. Available at: https://www.dgfe.org/fileadmin/user_upload/Service/EURAP/EurapReport_May2022_Germany.pdf (accessed 25.05.2024).
 8. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12 (3): 244–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70323-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70323-X).
 9. MacEachern D.B., Mandle H.B., Herzog A.G. Infertility, impaired fecundity, and live birth/pregnancy ratio in women with epilepsy in the USA: findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsia*. 2019; 60 (9): 1993–8. <https://doi.org/10.1111/epi.16312>.
 10. Banach R., Boskovic R., Einarson T., Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010; 33 (1): 73–9. <https://doi.org/10.2165/11317640-000000000-00000>.
 11. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейрокогнитивного развития детей и подростков. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67 (8): 26–33. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i8.346>.
 12. Wiedemann K., Stüber T., Rehn M., Friauff E. Fetal valproatesyndrome – still a problem today! *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2017; 221 (5): 243–6. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107619>.
 13. Razaz N., Tomson T., Wikström A.K., Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (8): 983–91. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1310>.
 14. Meador K.J., Cohen M.J., Loring D.W., et al. Two-year-old cognitive outcomes in children of pregnant women with epilepsy in the maternal outcomes and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs study. *JAMA Neurol*. 2021; 78 (8): 927–36. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1583>.
 15. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной Противозпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6–25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
 16. Устинович А.А., Ткаченко А.К., Логинова И.А. Недоношенные новорожденные дети: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2021: 36 с.
 17. Blüml S., Wisnowski J.L., Nelson M.D. Jr., et al. Metabolic maturation of white matter is altered in preterm infants. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e85829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085829>.
 18. Бакушкина Н.И., Исаева Е.Р. Лонгитюдное исследование динамики нейрокогнитивного развития у недоношенных и доношенных детей от 5 до 24 месяцев. *Вестник психотерапии*. 2022; 81: 40–9. <https://doi.org/10.25016/2782-652X-2022-0-81-40-49>.
 19. Kapellou O., Counsell S.J., Kennea N. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med*. 2006; 3 (8): e265. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030265>.
 20. Tau G.Z., Peterson B.S. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35 (1): 147–68. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>.
 21. Webb S.J., Monk C.S., Nelson C.A. Mechanisms of postnatal neurobiological development: implications for human development. *Dev Neuropsychol*. 2001; 19 (2): 147–71. https://doi.org/10.1207/S15326942DN1902_2.
 22. Adab N., Kini U., Vinten J., et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75 (11): 1575–83. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029132>.
 23. Christensen J., Grønberg T.K., Sørensen M.J., et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309 (16): 1696–703. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>.
 24. Veroniki A.A., Rios P., Cogo E., et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7 (7): e017248. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017248>.
 25. Sivarajah K., Relph S., Sabaratnam R., Bakalis S. Spina bifida in pregnancy: a review of the evidence for preconception, antenatal, intrapartum and postpartum care. *Obstet Med*. 2019; 12 (1): 14–21. <https://doi.org/10.1177/1753495X18769221>.
 26. Горелова И.В., Чугунова А.А., Одинцова Г.В. Эпилепсия и вспомогательные репродуктивные технологии: клинический случай и обзор литературы. *Проблемы репродукции*. 2019; 25 (3): 57–62. <https://doi.org/10.17116/rep20192503157>.

REFERENCES

1. Pregravidar preparation. Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists. Version 2.0. Available at: https://praesens.ru/files/2020/brosyury/Protokol_MARS.pdf (in Russ.) (accessed 25.05.2024).
2. Tomson T., Battino D., Bromley R., et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019; 21 (6): 497–517. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1105>.
3. Craig J.J., Scott S., Leach J.P. Epilepsy and pregnancy: identifying risks. *Pract Neurol*. 2022; 22 (2): 98–106. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002304>.
4. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019: 896 pp. (in Russ.).
5. Li Y., Meador K.J. Epilepsy and pregnancy. *Continuum*. 2022; 28 (1): 34–54. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001056>.
6. Ivanova N.E., Odintsova G.V., Oleinik A.A., Shchetinina A.M. Pregnancy and epilepsy: focus on seizure frequency changes and obstetric complications. Progress in studies and lag in practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (6): 77–82 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-77-82>.
7. EURAP. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry. Interim Report – May 2022. Available at: https://www.dgfe.org/fileadmin/user_upload/Service/EURAP/EurapReport_May2022_Germany.pdf (in Russ.) (accessed 25.05.2024).
8. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12 (3): 244–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70323-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70323-X).
9. MacEachern D.B., Mandle H.B., Herzog A.G. Infertility, impaired fecundity, and live birth/pregnancy ratio in women with epilepsy in the USA: findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsia*. 2019; 60 (9): 1993–8. <https://doi.org/10.1111/epi.16312>.
10. Banach R., Boskovic R., Einarson T., Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010; 33 (1): 73–9. <https://doi.org/10.2165/11317640-000000000-00000>.
11. Baranov A.A., Maslova O.I., Namazova-Baranova L.S. Ontogenesis of neurocognitive development of children and adolescents. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 67 (8): 26–33 (in Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i8.346>.
12. Wiedemann K., Stüber T., Rehn M., Friauff E. Fetal valproatesyndrome – still a problem today! *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2017; 221 (5): 243–6. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107619>.
13. Razaz N., Tomson T., Wikström A.K., Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (8): 983–91. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1310>.
14. Meador K.J., Cohen M.J., Loring D.W., et al. Two-year-old cognitive outcomes in children of pregnant women with epilepsy in the maternal outcomes and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs

- study. *JAMA Neurol.* 2021; 78 (8): 927–36. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1583>.
15. Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., et al. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2017; 9 (1): 6–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
 16. Ustinovich A.A., Tkachenko A.K., Loginova I.A. Premature new born children: an educational and methodological guide. Minsk: BGMU; 2021: 36 pp. (in Russ.).
 17. Blüml S., Wisnowski J.L., Nelson M.D. Jr., et al. Metabolic maturation of white matter is altered in preterm infants. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085829>.
 18. Bakushkina N.I., Isaeva E.R. Longitudinal research of the dynamics of neurocognitive development in preterm and full-term infants from 5 to 24 months. *Bulletin of Psychotherapy.* 2022; 81: 40–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.25016/2782-652X-2022-0-81-40-49>.
 19. Kapellou O., Counsell S.J., Kennea N. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med.* 2006; 3 (8): e265. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030265>.
 20. Tau G.Z., Peterson B.S. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35 (1): 147–68. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>.
 21. Webb S.J., Monk C.S., Nelson C.A. Mechanisms of postnatal neurobiological development: implications for human development. *Dev Neuropsychol.* 2001; 19 (2): 147–71. https://doi.org/10.1207/S15326942DN1902_2.
 22. Adab N., Kini U., Vinten J., et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75 (11): 1575–83. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029132>.
 23. Christensen J., Grønberg T.K., Sørensen M.J., et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309 (16): 1696–703. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>.
 24. Veroniki A.A., Rios P., Cogo E., et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7 (7): e017248. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017248>.
 25. Sivarajah K., Relph S., Sabaratnam R., Bakalis S. Spina bifida in pregnancy: a review of the evidence for preconception, antenatal, intrapartum and postpartum care. *Obstet Med.* 2019; 12 (1): 14–21. <https://doi.org/10.1177/1753495X18769221>.
 26. Gorelova I.V., Chugunova A.A., Odintsova G.V. Epilepsy and assisted reproductive technologies: case report and literature review. *Problemy reproduktsii / Russian Journal of Human Reproduction.* 2019; 25 (3): 57–62 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20192503157>.

Сведения об авторах / About the authors

Краско Анастасия Сергеевна / Anastasia S. Krasko – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3985-5060>.
eLibrarySPIN-code: 1501-0092.

Михайлова Надежда Федоровна, к.психол.н. / Nadezhda F. Mikhailova, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4183-8171>.
eLibrary SPIN-code: 6203-6013. E-mail: mail.mikhailova@gmail.com.

Ларина Ирина Владимировна / Irina V. Larina

Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н. / Vladimir A. Mikhailov, Dr. Sci. Med. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>.
WoS ResearcherID: B-3272-2017. eLibrary SPIN-code: 5563-1009.

Одинцова Галина Вячеславовна, к.м.н. / Galina V. Odintsova, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7186-0054>.
WoS ResearcherID: G-8940-2012. Scopus Author ID: 55510371000. eLibrary SPIN-code: 1303-4651.