

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2021 Vol. 13 №3

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта 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.2021.097>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Психическое развитие детей матерей, страдающих эпилепсией: оценка отдаленных тератогенных эффектов и предикторы нарушений развития

Михайлова Н.Ф.¹, Краско А.С.¹, Одинцова Г.В.²,
Ларина И.В.³, Михайлов В.А.⁴

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

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. 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)

³ 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)

⁴ 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)

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

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение тератогенного эффекта – отдаленных последствий приема матерями в период беременности анти-эпилептических препаратов (АЭП) на психическое, социальное и интеллектуальное развитие ребенка.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 80 человек: 40 детей в возрасте 3–9 лет и их матери, страдающие эпилепсией в течение 3–35 лет. Тринадцать пациенток имели генерализованную форму эпилепсии, 27 – фокальную; 7 матерей находились в многолетней ремиссии и не принимали АЭП, 23 были на монотерапии и 10 – на политерапии. Методы исследования ребенка: клинические шкалы Т. Ахенбаха (англ. The Child Behavior Checklist, CBCL) (для детей до 5 лет и 6–18 лет), анкета для выявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности и других поведенческих расстройств в модификации Н.Н. Заваденко, метод исследования интеллекта Д. Векслера (англ. Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC), Луриевские батареи нейропсихологических тестов в адаптации Ж.М. Глозман (для детей 3–6 лет и 7–12 лет).

Результаты. Нейропсихологическое исследование и оценка интеллекта выявили у детей проблемы в развитии праксиса, речи, гностических функций и памяти, а также диспропорциональность в формировании вербальной и невербальной структур интеллекта. Чаще всего встречающимися нарушениями поведения у детей были импульсивность, отвлекаемость, трудности контроля и организации движений. Наиболее пострадавшими оказались праксис (моторная неловкость, нарушения мелкой моторики рук) и речевая сфера.

Заключение. Гипотеза исследования о том, что тератогенный эффект от приема АЭП может привести к неравномерности или задержке развития психических функций у ребенка, подтвердилась.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, беременность, антиэпилептическая терапия, тератогенез, нарушения психического развития, нейропсихологический синдром.

Статья поступила: 24.08.2021 г.; **в доработанном виде:** 13.09.2021 г.; **принята к печати:** 30.09.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Михайлова Н.Ф., Краско А.С., Одинцова Г.В., Ларина И.В., Михайлов В.А. Психическое развитие детей матерей, страдающих эпилепсией: оценка отдаленных тератогенных эффектов и предикторы нарушений развития. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (3): 211–225. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.097>

Mental development of children from paired mothers with epilepsy: assessing remote teratogenic effects and predictors of developmental disorders

Mikhailova N.F.¹, Krasko A.S.¹, Odintsova G.V.², Larina I.V.³, Mikhailov V.A.⁴

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

² Russian Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National Medical Research Center (12 Mayakovskiy Str., Saint Petersburg 191014, Russia)

³ City Epileptology Center, City Psychiatric Hospital No. 6 (hospital with dispensary) (9 lit. A Obvodnoy Channel Qy, Saint Petersburg 192029, Russia)

⁴ Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia)

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

SUMMARY

Objective: to study teratogenic effect – the long-term pregnant mother-taken antiepileptic drugs (AEDs) related consequences on paired child mental, social and intellectual development.

Material and methods. There were enrolled 80 subjects: 40 children aged 3–9 years and paired mothers suffering from epilepsy for 3 to 35 years. Thirteen and 27 patients had generalized and focal epilepsy, respectively. Seven mothers were in prolonged remission without taking AEDs, 23 were on monotherapy and 10 were on polytherapy. Child research methods: T. Achenbach's clinical CBCL (The Child Behavior Checklist) scales (for children aged under 5 and 6–18 years), a questionnaire for detecting attention deficit hyperactivity disorder and other behavioral disorders modified by N.N. Zavadenko, Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Luria batteries of neuropsychological tests adapted by J.M. Glozman (for children aged 3–6 and 7–12 years).

Results. Neuropsychological study and assessment of intelligence revealed problems in the development of praxis, speech, gnostic functions and memory, as well as disproportion in the development of verbal and non-verbal structures of intelligence. The most common behavioral disorders in children were impulsivity, distraction, difficulties in controlling and organizing movements. The most affected spheres were praxis (motor awkwardness, fine motor disorders of the hands) and speech.

Conclusion. The proposed hypothesis that the teratogenic effect of taking AEDs may result in unevenness or delay in developing mental functions in a child was confirmed.

KEYWORDS

Epilepsy, pregnancy, antiepileptic therapy, teratogenesis, mental development disorders, neuropsychological syndrome.

Received: 24.08.2021; **in the revised form:** 13.09.2021; **accepted:** 30.09.2021

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mikhailova N.F., Krasko A.S., Odintsova G.V., Larina I.V., Mikhailov V.A. Mental development of children from paired mothers with epilepsy: assessing remote teratogenic effects and predictors of developmental disorders. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (3): 211–225 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.097>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

«Эпилепсия относится к группе хронических заболеваний, при которых постоянный прием медикаментов жизненно необходим, в том числе и во время беременности» [1]. Прием антиэпилептических препаратов (АЭП) влечет за собой различные риски для ребенка, которые включают внутриутробные ограничения роста, врожденные пороки развития, негативное влияние на когнитивные функции и повышенный риск развития нарушений нервной системы [2]. В.А. Карлов и др. [1] объясняют патологическое влияние АЭП на плод измененной фармакокинетикой, иммунологическими, аллергическими реакциями, а также непосредственно токсическими воздействиями. Именно поэтому в большинстве исследований прием матерью АЭП рассматривается как один из ключевых факторов последующих нарушений развития ребенка.

Влияние каждого из препаратов в отдельности изучается уже давно, однако результаты этих исследований остаются неоднозначными и часто противоречат друг другу. Наиболее изучено воздействие вальпроевой кислоты (ВК). Многочисленные работы подтверждают, что у детей, матери которых принимали ВК во время беременности, гораздо чаще выявляются когнитивные нарушения, при этом в основном страдает вербальный интеллект [3, 4].

Данные о влиянии карбамазепина (КБЗ) достаточно противоречивы: в одних исследованиях не было обнаружено никаких различий в развитии между детьми, матери которых принимали КБЗ, и детьми контрольной группы [5]. Однако в ряде других [6] отмечено определенное влияние на общий интеллект (англ. intelligence quotient, IQ) детей, подвергшихся воздействию КБЗ.

А.Е. Scheuerle et al. [7] не выявили влияния приема леветирацетама (ЛТЦ) на развитие плода. Однако результаты большей части исследований о воздействии ЛТЦ и топирамата (ТПМ) также оказались в достаточной степени противоречивыми [8].

К настоящему времени хорошо изучено влияние ламотриджина (ЛТД) на развитие ребенка. В связи с возрастающей тенденцией к его изучению и отсутствием подтверждений каких-либо тератогенных эффектов, вызванных его приемом, именно этот препарат на сегодняшний день наиболее желателен для приема в период беременности [4, 9].

А.А. Veroniki et al. [10] в обширном литературном обзоре отмечают отсутствие убедительных доказательств связи приема КБЗ, ЛТД, фенитоина с неврологическими и нейропсихологическими нарушениями у детей. Данных о влиянии клоназепама, окскарбазепина, габапентина и прегабалина ими обнаружено не

было. Тем не менее, несмотря на большое количество исследований, подтверждающих относительную безопасность приема АЭП во время беременности, частота нарушений развития у детей матерей с эпилепсией статистически выше, чем в среднем в популяции, что свидетельствует о недостаточной изученности данного вопроса. Также важно отметить, что большинство исследований было проведено некорректно (малочисленные и нерандомизированные выборки), что приводит к ошибкам в интерпретации результатов.

Помимо разницы в тератогенном эффекте различных АЭП также изучалось влияние моно- или политерапии. Проведенные исследования отдаленных эффектов АЭП на когнитивное развитие детей показали, что в случае политерапии интеллект ребенка был одинаково значимо ниже возрастной нормы [11], как и в случае приема матерью ВК и КБЗ [12]. Ряд других зарубежных исследований [11, 13] это подтвердил: в случае политерапии в период беременности риски возможных когнитивных нарушений у ребенка выше, чем при монотерапии. В первую очередь это сказалось на общем уровне интеллектуального развития, вербальном интеллекте и психологической зрелости ребенка.

Т.Т. Kispayeva и А.С. Nurakhmetova [14] отмечают повышенный риск возникновения пороков развития, а также когнитивных нарушений у детей в случае приема матерью нескольких препаратов. Ими был установлен дозозависимый эффект: чем большая дозировка была необходима матери, тем выше была вероятность появления пороков развития в дальнейшем. Влияние дозировки препарата на когнитивное развитие детей было доказано при приеме матерями ВК [3, 5, 9]. Однако для других АЭП такой эффект обнаружен не был [3].

Несомненно, выбор АЭП обусловлен типом эпилептических приступов, из которых наибольшую опасность во время беременности с точки зрения риска травматизации как матери, так и ребенка (внутриутробно) представляют генерализованные тонико-клонические припадки [15]. При этом наиболее часто встречаются именно генерализованные приступы [16]. Особенно опасен тонико-клонический эпилептический статус, частота которого достигает 3% и который может стать причиной преждевременных родов, гипоксии или даже смерти плода [17].

Возможно, другие приступы не столь опасны, однако неконтролируемые астатические, миоклонические и сложные фокальные приступы во время беременности тоже могут приводить как к травматизации при падении матери и внутриутробной травме ребенка, так и к задержке развития плода и риску досрочных родов [18].

Наличие приступов у матери могло стать причиной развития когнитивных нарушений у детей, внутри-

утробно перенесших пять и более материнских приступов. Были отмечены более низкие вербальные показатели, ухудшение понимания речи, моторных навыков и координации [5].

Таким образом, больные эпилепсией стоят перед дилеммой. С одной стороны, отказ от АЭП может стать причиной возобновления эпилептических приступов, что крайне опасно для жизни и здоровья самой женщины и развивающегося внутриутробно ребенка. С другой стороны, из-за своей токсичности прием АЭП создает риски для развития плода и может негативно повлиять на его последующее развитие. Поэтому, «...если не удалось добиться ремиссии до зачатия, задачей врачей при ведении беременности является поиск баланса между рисками, связанными с судорожными приступами и воздействием АЭП...» [1].

Перечисленные проблемы подтверждают высокую практическую значимость подготовки и ведения беременности у женщин, страдающих эпилепсией, однако в России исследования отдаленных эффектов приема матерью АЭП на когнитивное развитие детей пока единичны. Например, в работе А.Б. Кожокару и др. [19] было обнаружено, что показатель общего интеллектуального развития у этих детей был снижен по сравнению с контрольной группой, однако достоверных различий между ними в уровне вербального и невербального интеллекта выявлено не было. Полученный результат можно объяснить спецификой применяемого методического инструментария. Во-первых, психометрический метод — шкала интеллекта Д. Векслера (англ. Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) оценивает интегральные показатели интеллекта, а не отдельные психические функции, на основе которых они, собственно, и сформированы. Каждый субтест отражает уровень развития у ребенка нескольких таких базовых функций, и, соответственно, если что-то одно «западет», то в суммарном показателе это не столь очевидно. Во-вторых, метод был создан в 1940-х гг. на русской выборке, стандартизирован в 1973 г. и давно нуждается в рестандартизации, поскольку частично тестовые задания (как вербальные, так и невербальные) за эти десятилетия безнадежно устарели и не релевантны современной действительности, вследствие чего предъявляемый детям тестовый материал сегодня просто ими не идентифицируется (например, изображение проводного телефонного аппарата) или имеет совершенно иное значение. Следовательно, тестовый материал и возрастные нормы, на которые опираются психологи при оценке уровня интеллектуального развития, нуждаются в пересмотре [20].

Исследований детей матерей с эпилепсией, использующих нейропсихологические методы, наиболее чувствительные даже к незначительным нарушениям отдельных психических функций, и поэтому дающих более дифференцированную оценку картины психического недоразвития ребенка, не проводилось. В связи с этим данная работа является актуальной и востребованной как в научном, так и в практическом плане.

Цель — изучение тератогенного эффекта — отдаленных последствий приема матерями в период беременности антиэпилептических препаратов на психическое, социальное и интеллектуальное развитие ребенка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Конкретными задачами исследования стали: оценка параметров психического, социального и интеллектуального развития, нейропсихологических синдромов нарушенного развития ребенка в зависимости от формы эпилепсии у матери, наличия или отсутствия ремиссии, типа и количества принимаемых ею АЭП, а также поиск предикторов нарушений психического развития у таких детей.

Дизайн исследования / Study design

Интервенционное исследование выполняли в контролируемых условиях: во время заполнения матерями методик исследователь проводил нейропсихологические пробы и субтесты из батареи WISC с детьми очно в игровой форме с соблюдением рекомендуемых перерывов и переключения видов деятельности. Поскольку были использованы стандартизованные методы, то результаты сравнивали с возрастными нормами, что позволило не набирать контрольную группу.

Этические аспекты / Ethical aspects

Пациентки (матери) подписывали информированное согласие в медицинском учреждении, в котором постоянно наблюдались. Исследование психического развития ребенка происходило в присутствии матери или другого законного представителя.

Пациенты / Patients

В исследовании приняли участие 80 человек: 40 детей в возрасте 3–9 лет и их матери, страдающие эпилепсией. Матери наблюдались в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте (РНХИ) им. проф. А.Л. Поленова — филиале Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, а также в Городском эпилептологическом центре (ГЭЦ) Санкт-Петербурга. Неврологи РНХИ им. проф. А.Л. Поленова и ГЭЦ проводили клиническую диагностику больных эпилепсией, собирали анамнез заболевания (стаж, частота приступов, вид терапии, план лечения) и другие медицинские данные, касающиеся протекания беременности, родов, а также раннего развития ребенка.

Матери

Стаж, возраст дебюта, формы и активность эпилепсии

Средний возраст, в котором матери родили ребенка, составил 27 лет (от 18 до 41 года). Стаж заболевания эпилепсией варьировал от 3 до 35 лет и в среднем со-

ставил 15 лет. Возраст дебюта эпилепсии – 4–36 лет (в среднем 14 лет).

Согласно классификации Международной Противозлептической Лиги (1991 г.) 13 пациенток (33%) имели генерализованную форму эпилепсии, 27 (67%) – фокальную.

Двадцать пять (62%) матерей находились в состоянии ремиссии – не имели приступов более 4 лет до момента наступления беременности. Остальные имели редкие приступы эпилепсии.

Терапия антиэпилептическими препаратами

Семь матерей на момент родов не принимали никаких АЭП, 23 находились на монотерапии, 10 – на политерапии. Из принимавших препараты 15 матерей принимали АЭП первого поколения, 18 – нового и новейшего поколений.

Осложнения протекания беременности

У 26 (65%) матерей беременность протекала без токсикоза, у остальных отмечался ранний и поздний гестоз: токсикоз, анемия, обострение хронических заболеваний (пиелонефрит, холецистит и др.).

Прегавидарная подготовка, пути родоразрешения

Сроки беременности составили от 35 до 42 нед; 21 (52%) роды были подготовленными и 19 (48%) – неподготовленными.

Все роды были срочными, дети рождались доношенными после 35-й недели; 22 (55%) женщины родили ребенка естественным путем, 18 (45%) – путем кесарева сечения.

Дети

Пол и возраст

В исследование включены 22 девочки и 18 мальчиков. Возраст детей составил от 3 лет 1 мес до 9 лет 9 мес (средний возраст 5 лет 5 мес). Все дети посещали дошкольные образовательные учреждения или школу.

Масса тела

Масса тела детей при рождении находилась в диапазоне 2345–4276 г.

Тип вскармливания в первый год жизни

На искусственном вскармливании находились 18 (45%) детей, на грудном вскармливании – 22 (55%).

Методы исследования ребенка / Methods of child examination

Использовали следующие методы исследования ребенка:

- анкета с медицинскими данными о развитии ребенка;
- контрольный лист поведения ребенка – клиническая шкала Т. Ахенбаха (англ. The Child Behavior Checklist, CBCL) оценивалась матерью; в зависимости от возраста ребенка применяли две формы: для возраста до 5 лет и для возраста от 6 до 18 лет;

– анкета для выявления симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и других поведенческих расстройств в модификации Н.Н. Заваденко (5 лет и старше) оценивалась матерью;

– методика исследования интеллекта у детей Д. Векслера (WISC) – для возраста 5 лет и старше;

– две Луриевские батареи нейропсихологических тестов в адаптации Ж.М. Глозман (2018 г.) для детей дошкольного (3–6 лет) и школьного возраста (7–12 лет).

Все методы были стандартизированы.

Методы статистического анализа / Methods of statistical analysis

Статистическую обработку данных проводили в программе SPSS Statistics (IBM, США). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий U Манна–Уитни, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA, Bonferroni), а также выполняли корреляционный и регрессионный виды анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Оценка уровня психического и интеллектуального развития детей / Assessment of children's mental and intellectual development level

При оценке уровня интеллектуального развития с помощью WISC мы получили результат, сходный с исследованием А.Б. Кожокару и др. [19], – средний показатель общего интеллектуального развития (М общий IQ) соответствовал возрастной норме и составил 122,04 балла (М вербальный IQ 118,92 балла; М невербальный IQ 121,46 балла). Однако более чем у половины детей наблюдалась диспропорциональность развития интеллектуальных функций: у 28% вербальный интеллект был выше невербального более чем на 10 единиц вследствие неравномерного развития или задержки развития некоторых высших психических функций, а у 36% невербальный показатель значительно превышал вербальный, что может быть обусловлено задержкой речевого развития или педагогической запущенностью. Данные, полученные по другим клиническим шкалам (CBCL и анкета СДВГ Н.Н. Заваденко), также косвенно указывали на наличие у детей проблем в развитии моторной и когнитивной сфер. Результаты, полученные с помощью нейропсихологической диагностики, объективно это подтвердили. Это еще раз показывает, что при оценке уровня психического развития ребенка методика WISC не может быть единственной и нуждается в дополнительных инструментах.

В зависимости от формы эпилепсии у матери

Обнаружены различия в психическом и интеллектуальном развитии между детьми, матери которых страдали разными формами эпилепсии (табл. 1). В случаях

Таблица 1. Нарушения психического развития, способностей и интеллекта, нейропсихологические симптомы у ребенка в зависимости от формы эпилепсии у матери

Table 1. Disorders of child mental development, abilities and intelligence, neuropsychological symptoms coupled to the form of epilepsy in paired mother

Параметры развития / Parameters of development	Средний ранг / Middle rank		Значимость критерия U Манна-Уитни / Significance of the Mann-Whitney U test
	Генерализованная форма эпилепсии / Generalized form of epilepsy	Фокальная форма эпилепсии / Focal form of epilepsy	
Нарушения психического развития / Mental development disorders	n=13	n=27	
Проблемы внимания / Attention problems	14,5	23,39	0,023
Показатели способностей и психического развития / Indicators of ability and mental development	n=9	n=20	
Психосоматические нарушения / Psychosomatic disorders	10,94	16,23	0,085 (тенденция / tendency)
Моторная неловкость / Motor awkwardness	9,26	17,40	0,023
Гиперактивность / Hyperactivity	9,06	17,68	0,010
Нарушения устной речи / Speaking disorders	9,06	17,68	0,010
Дефицит внимания / Attention deficit	7,56	18,35	0,001
Эмоционально-волевые нарушения / Emotional volitional disorders	9,33	17,55	0,015
Проблемы поведения / Behavior problems	9,56	17,45	0,020
Нейропсихологические пробы / Neuropsychological tests	n=13	n=26	
Общая характеристика – адекватность / General characteristic – adequacy	14,81	22,60	0,043
Интеллект – аналогии / Intelligence – analogies	9,00	14,88	0,066 (тенденция / tendency)
Интеллектуальные субтесты / Intelligence subtests	n=9	n=18	
Сходство / Similarity	19,11	11,44	0,017
Повторение цифр / Digit repetition	8,83	16,58	0,015

фокальной формы эпилепсии у матери у ребенка были в большей степени выражены проблемы внимания и поведения, психосоматические и эмоционально-волевые нарушения, нарушения устной речи, симптомы гиперактивности и дефицита внимания, моторная неловкость. Такие дети менее адекватно вели себя в ситуации обследования и хуже справлялись с заданиями на выведение аналогий. У них меньше был объем кратковременной и оперативной памяти, однако они лучше справлялись с субтестом «Сходство», для выполнения которого требуется определенный уровень развития абстрактно-логического вербального мышления, нежели дети матерей с генерализованным типом приступов. Это означает, что для детей матерей с фокальной формой эпилепсии так же характерны когнитивные нарушения, как и для взрослых с фокальными приступами. Вероятно, это связано с приемом АЭП.

Корреляционный анализ

Данные закономерности подтвердились также и результатами корреляционного анализа (**рис. 1**): фокальная форма эпилепсии у матери была связана с такими нарушениями развития у ребенка, как гиперактивность, дефицит внимания, нарушение устной речи, моторная неловкость, проблемы внимания и поведения и др. Кроме того, фокальная форма эпилепсии у матери

коррелировала с диспропорциональностью развития интеллекта у их детей (большой разницей между вербальным и невербальным интеллектом).

В зависимости от отсутствия или наличия ремиссии у матери

Выявлены различия в развитии между детьми, матери которых в период беременности находились в ремиссии (отсутствие приступов в течение не менее 1 года до момента наступления беременности) и детьми матерей с продолжающимися приступами (**табл. 2**).

Абсолютно все результаты свидетельствуют о том, что состояние ремиссии на момент беременности – залог благоприятного развития ребенка в будущем.

Дети матерей, у которых не удалось достичь ремиссии, отличались большей тревожностью, имели проблемы с социализацией, мышлением и вниманием. У них в большей степени были выражены интернализационные проблемы (замкнутость, соматические жалобы, тревожность), а также общий (суммарный) показатель нарушений развития был выше, что свидетельствует о большем количестве выявленных проблем. Также чаще отмечались психосоматические нарушения, страхи, гиперактивность, дефицит внимания, нарушения устной речи и моторная неловкость.

Дети, матери которых находились в период беременности в состоянии ремиссии, лучше ориентирова-

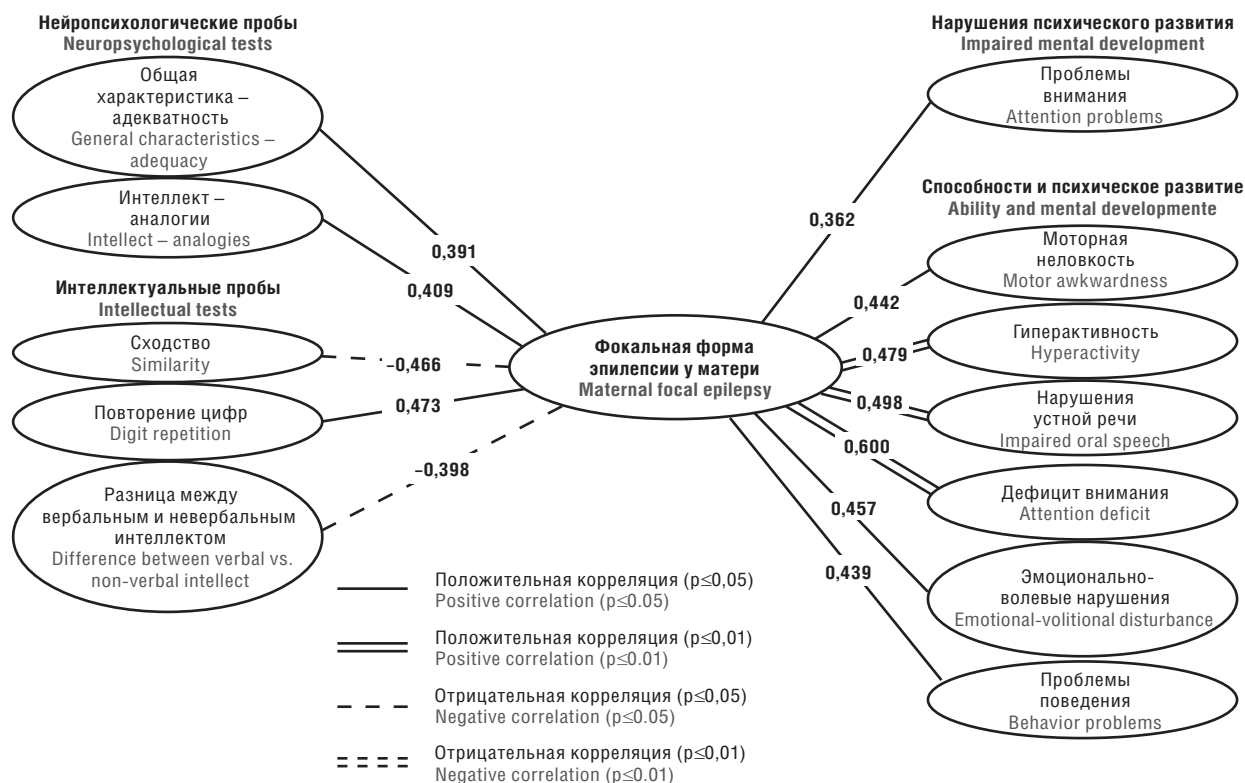


Рисунок 1. Корреляционная плеяда 1: корреляции между нарушениями развития и фокальной формой эпилепсии у матери

Figure 1. The correlation Pleiad 1: correlations between developmental disorders and maternal focal epilepsy

Таблица 2. Нарушения психического развития, способностей и интеллекта у детей в зависимости от отсутствия или наличия ремиссии у матери

Table 2. Disorders of mental development, abilities and intelligence in children, depending on the presence or absence of disease remission in paired mothers

Параметры развития ребенка / Parameters of development	Средний ранг / Middle rank		Значимость критерия U Манна-Уитни / Significance of the Mann-Whitney U test
	Ремиссия / Remission	Нет ремиссии / No remission	
Нарушения психического развития / Mental development disorders	<i>n</i> =25	<i>n</i> =14	
Тревожность / Anxiety	16,16	26,86	0,004
Нарушения социализации / Socialization disorders	16,14	26,86	0,004
Проблемы мышления / Thinking problems	16,48	26,29	0,009
Проблемы внимания / Attention problems	16,52	26,21	0,010
Интернализационные проблемы / Internalization problems	16,90	25,54	0,022
Общий показатель / General indicator	16,58	26,11	0,011
Показатели способностей и психического развития / Indicators of ability and mental development	<i>n</i> =16	<i>n</i> =11	
Психосоматические нарушения / Psychosomatic disorders	11,41	18,63	0,020
Тревожность, страхи, навязчивость / Anxiety, fears, obsession	11,78	18,13	0,042
Моторная неловкость / Motor awkwardness	10,88	19,33	0,006
Гиперактивность / Hyperactivity	11,75	18,17	0,042
Нарушения устной речи / Speaking disorders	12,28	17,46	0,100 (тенденция / tendency)
Дефицит внимания / Attention deficit	11,91	17,96	0,053 (тенденция / tendency)
Нейropsychологические пробы / Neuropsychological tests	<i>n</i> =25	<i>n</i> =13	
Общая характеристика – ориентировка / General characteristics – orientation	17,26	23,81	0,085 (тенденция / tendency)
Общая характеристика – адекватность / General characteristic – adequacy	16,82	24,65	0,038

лись в окружающем их мире и более адекватно вели себя в ситуации обследования.

Корреляционный анализ

Данные уровневого анализа также подтверждаются результатами корреляционного анализа (рис. 2). Кроме того, ремиссия заболевания матери отрицательно коррелировала с экстернализационными проблемами (делинквентное, агрессивное поведение) и нарушениями психического развития, а также с предметным гнозисом ребенка. Данные свидетельствуют о важности достижения ремиссии у матери для дальнейшего психического развития ребенка. Возможно, это объясняется более низкими дозами АЭП или их отменой в период стойкой ремиссии заболевания, что снижает риски тератогенности.

В зависимости от вида терапии матери

Выявлены различия в развитии детей в зависимости от применяемой матерью терапии (моно- или политерапии). Результаты дисперсионного анализа ANOVA (табл. 3) подтверждают усиление тератогенного эффекта на психическое развитие ребенка в зависимости от увеличения приема матерью количества АЭП.

Дети матерей, не принимающих АЭП и находящихся в стадии ремиссии, демонстрировали более высокое развитие логических процессов (по субтестам «Понят-

ливость», «Последовательные картинки»), чем дети матерей, принимавших АЭП. Они также лучше справлялись с распознаванием эмоций и пробами на условные реакции выбора и воспроизведение ритмических структур.

Дети матерей, находящихся на монотерапии, лучше справлялись с пробами на эмоциональный гнозис, условные реакции выбора и воспроизведение ритмических структур из сферы праксиса, чем дети матерей, принимавших несколько АЭП. Однако с нейропсихологическими пробами (на эмоциональный гнозис, условные реакции выбора и воспроизведение ритмических структур) также хуже справлялись дети матерей, не принимающих АЭП, нежели дети матерей на монотерапии. Учитывая немногочисленность выборки, данный факт требует дополнительной проверки на большем количестве испытуемых. Тем не менее анализ ANOVA показал, что негативный эффект от увеличения количества препаратов существует.

Корреляционный анализ

Данные закономерности были подтверждены и результатами корреляционного анализа. С политерапией кроме эмоционального гнозиса были связаны нарушения орального праксиса у ребенка, т.е. чем больше АЭП принималось матерью, тем сильнее у ребенка были выражены эти нарушения.

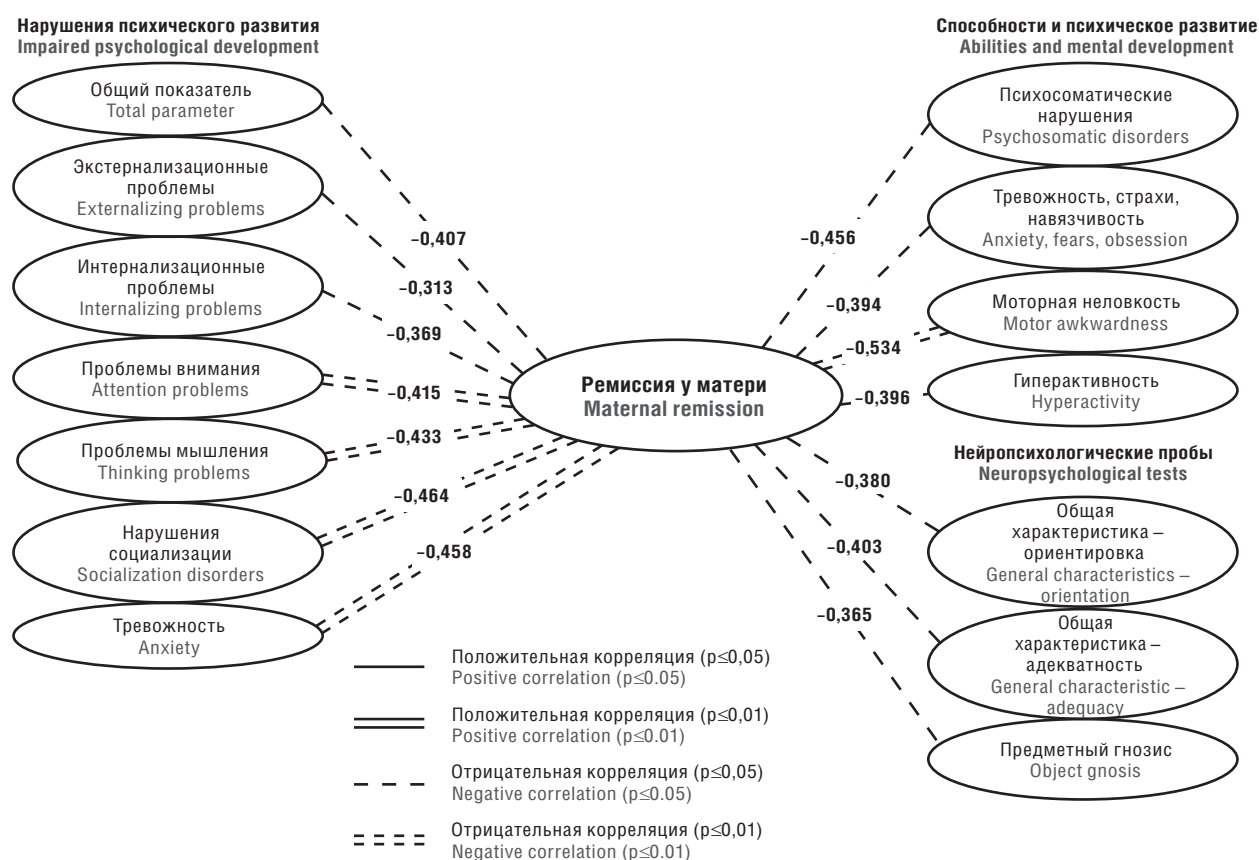


Рисунок 2. Корреляционная плеяда 2: корреляции между нарушениями развития у ребенка и ремиссией в период беременности у матери

Figure 2. A correlation Pleiad 2: correlations between child developmental disorders and maternal remission during pregnancy

Таблица 3. Нарушения психического развития, способностей и интеллекта у детей в зависимости от вида терапии матери**Table 3.** Disorders of mental development, abilities and intelligence in children, depending on the type of therapy for mother

Параметры психического развития ребенка / Parameters of development	Вид терапии матери / Maternal type of therapy						Достоверность различий / Significance of differences		
	Без АЭП (I) / No AEDs (I)		Монотерапия (II) / Monotherapy (II)		Политерапия (III) / Polytherapy (III)		ANOVA		Bonferroni
	M	S(M)	M	S(M)	M	S(M)	F	P	P
<i>Интеллектуальные субтесты / Intelligence subtests</i>									
Понятливость / Comprehensibility	19,00	1,000	13,65	3,372	12,43	6,503	2,585	0,096 (тенденция / tendency)	–
Последовательные картинки / Consecutive pictures	15,33	1,155	12,53	1,807	14,33	3,724	2,673	0,090 (тенденция / tendency)	–
<i>Нейропсихологические пробы / Neuropsychological tests</i>									
Эмоциональный гнозис / Emotional gnosis	0,33	0,577	0,03	0,121	0,50	0,775	3,151	0,062 (тенденция / tendency)	p II–III = 0,074 (тенденция / tendency)
Праксис – условные реакции выбора / Praxis – conditioned choice responses	1,00	0,000	0,26	0,452	0,50	0,500	2,687	0,089 (тенденция / tendency)	–
Праксис – воспроизведение ритмических структур / Praxis – reproduction of rhythmic structures	2,50	0,707	0,36	0,479	0,67	0,876	11,552	0,001	p I–II < 0,001 p I–III = 0,003

Примечание. АЭП – антиэпилептические препараты; M – среднее; S(M) – средний квадрат; F – значение критерия Фишера; P – уровень значимости.

Note. AED – anti-epileptic drugs; M – mean; S(M) – mean square; F – Fisher criterion value; P – significance level.

В зависимости от поколения препарата, принимаемого матерью

Обнаружены различия в развитии детей в зависимости от поколения применяемых матерью АЭП. Результаты дисперсионного анализа ANOVA (табл. 4) также подтверждают усиление тератогенного эффекта на психическое развитие ребенка в зависимости от токсичности выбранного АЭП.

Дети матерей, не принимавших АЭП, отличались более высоким развитием логических процессов (субтест «Понятливость»), чем дети матерей, принимавших АЭП. Они также вели себя более адекватно в ситуации обследования.

Поколение принимаемых матерью в период беременности АЭП также имело значение для дальнейшего развития ребенка. Дети матерей, принимавших препараты первого поколения (ВК, бензобарбитал, КБЗ, фенитоин, этосуксимид), хуже справлялись с заданиями на называние предметов, их речь была менее плавной и развернутой и в целом менее развитой, нежели у детей, матери которых принимали препараты нового поколения (ЛТД, ЛТЦ, зонисамид, ТПМ, окскарбазепин, лакосамид). Они также хуже, чем дети, матери которых вообще не принимали АЭП, понимали грамматические конструкции. С заданием на условные реакции выбора лучше всего справились дети, матери которых принимали препараты нового поколения, а хуже – дети из группы матерей, принимавших старые препараты.

По данным нейропсихологической диагностики поддержка психического развития у ребенка была самой выраженной в группе, где матери принимали старые препараты, и самой незначительной – в группе новых препаратов. Дети, матери которых принимали препараты первого поколения, также демонстрировали большую моторную неловкость и более выраженное делинквентное поведение (ворует, обманывает, списывает и мошенничает в школе, употребляет ненормативную лексику, дружит со старшими детьми с асоциальным поведением и пр.), чем дети, матери которых принимали препараты нового поколения.

Несмотря на то что выборки были очень малочисленными и требуют дополнительной проверки на большем количестве испытуемых, анализ ANOVA показал, что поколение препарата (а значит, его токсичность) так же, как и количество применяемых матерью АЭП (моно/политерапия), влияет на психическое развитие ребенка. Кроме того, выявленных различий между поколениями АЭП недостаточно для определения препарата с наибольшим тератогенным эффектом, потому что даже среди препаратов нового поколения есть менее токсичные и более токсичные. Для выявления препарата с наибольшим тератогенным эффектом необходимо сравнивать группы с большим количеством испытуемых, матери которых находились бы на монотерапии. В силу малочисленности нашей выборки разделение ее на подгруппы (по конкретным препаратам) для статистического анализа было нецелесообразно.

Таблица 4. Нарушения психического развития, способностей и интеллекта у детей в зависимости от поколения препарата, принимаемого матерью

Table 4. Disorders of mental development, abilities and intelligence in children, depending on the generation of the drug taken by paired mother

Параметры психического развития ребенка / Parameters of development	Поколение АЭП / AEDs generation						Достоверность различий / Significance of differences		
	Без АЭП (I) / No AEDs (I)		Первое поколение (II) / First generation (II)		Второе поколение (III) / Second generation (III)		ANOVA		Bonferroni
	M	S(M)	M	S(M)	M	S(M)	F	P	P
<i>Интеллектуальные субтесты / Intelligence subtests</i>									
Понятливость / Comprehensibility	17,50	3,391	12,63	4,897	13,08	4,153	2,763	0,083 (тенденция / tendency)	
<i>Нейропсихологические пробы / Neuropsychological tests</i>									
Задержка психического развития / Impaired mental function	2,20	1,418	3,32	2,926	1,61	1,037	2,939	0,066 (тенденция / tendency)	p II–III = 0,062 (тенденция / tendency)
Общая характеристика – адекватность / General characteristic – adequacy	0,15	0,338	0,77	1,148	0,22	0,492	2,61	0,087 (тенденция / tendency)	
Спонтанная речь / Spontaneous speech	0,50	0,707	0,91	1,221	0,11	0,274	3,831	0,031	p II–III = 0,082 (тенденция / tendency)
Речь – название / Speech – naming	0,10	0,316	0,64	1,206	0	0	3,395	0,045	p II–III = 0,047
Понимание грамматики / Understanding grammar	0	0	0,80	0,837	0	0	5,107	0,023	p I–II = 0,070
Речь / Speech	0,20	0,350	0,82	1,189	0,060	0,236	4,591	0,017	p II–III = 0,016
Практисис – условные реакции выбора / Praxis – conditioned choice responses	0,80	0,274	0,29	0,488	0,25	0,470	2,936	0,073 (тенденция / tendency)	p I–III = 0,081 (тенденция / tendency)
<i>Нарушения психического развития / Mental development disorders</i>									
Делинквентное поведение / Delinquent behavior	2,30	1,703	2,42	2,234	1,17	1,098	2,598	0,088 (тенденция / tendency)	
<i>Показатели способностей и психического развития / Indicators of ability and mental development</i>									
Моторная неловкость / Motor awkwardness	2,67	2,503	4,11	2,619	1,43	2,311	3,307	0,053 (тенденция / tendency)	p II–III = 0,049

Примечание. АЭП – антиэпилептические препараты; M – среднее; S(M) – средний квадрат; F – значение критерия Фишера; P – уровень значимости.

Note. AED – anti-epileptic drugs; M – mean; S(M) – mean square; F – Fisher criterion value; P – significance level.

Таблица 5. Корреляции между нарушениями психического развития, способностей и интеллекта и поколением антиэпилептических препаратов**Table 5.** Correlations between disorders of mental development, abilities and intelligence and novelty (generation) of antiepileptic drugs

Параметры развития / Parameters of development	Коэффициенты корреляции Спирмена / Spearman's correlation coefficients	
	Старые АЭП / Old AEDs	Новые АЭП / New AEDs
<i>Нарушения психического развития / Mental development disorders</i>		
Нарушения социализации / Socialization disorders	0,319*	–0,397*
Делинквентное поведение / Delinquent behavior	–	–0,335*
<i>Показатели способностей и психического развития / Indicators of ability and mental development</i>		
Моторная неловкость / Motor awkwardness	–	–0,422*
<i>Нейропсихологические пробы / Neuropsychological tests</i>		
Спонтанная речь / Spontaneous speech	0,357*	–0,339*
Речь – называние предметов / Speech – naming of objects	0,333*	–
Понимание речи / Understanding speech	0,349*	–
Речь – понимание логики / Speech – understanding logic	0,358*	–
Речь – понимание грамматики / Speech – understanding grammar	0,709**	–
Речь / Speech	0,462**	–0,381*
Двигательная память / Motor memory	–0,416*	–

Примечание. * Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя). ** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя). АЭП – антиэпилептические препараты.

Note. * Correlation is significant at 0.05 level (two-sided). ** Correlation is significant at the 0.01 level (two-sided). AEDs – antiepileptic drugs.

Корреляционный анализ

Тем ни менее были обнаружены корреляционные связи (табл. 5) между приемом матерью АЭП старого поколения и такими нарушениями развития ребенка, как проблемы социализации, нарушения развития речи (спонтанность, понимание, называние предметов, понимание логики и грамматики).

Для детей, матери которых принимали препараты нового поколения, в меньшей степени были характерны нарушения социализации, делинквентное поведение, моторная неловкость, нарушения речи в целом и спонтанной речи в частности.

Регрессионный анализ / Regression analysis

Регрессионный анализ также подтвердил влияние пренатальных и перинатальных факторов, ассоцииро-

ванных с эпилепсией матери, на дальнейшее психическое развитие их детей.

Прием матерью во время беременности АЭП первого поколения приводил к задержке развития спонтанной речи и предметного гнозиса (называние предметов) у детей, а также негативно сказывался на развитии речевой сферы в целом (рис. 3);

Дети, матери которых в период беременности находились на политерапии, хуже справлялись с распознаванием эмоций, причем данная закономерность в большей степени была свойственна детям молодых матерей (рис. 4).

Дети, матери которых страдали от припадков во II триместре беременности, имели худшее развитие гнозиса в целом ($R=0,400$, $R^2=0,160$, $\beta=0,400$).

Анемия у матери в период беременности являлась предиктором возникновения в дальнейшем у ребенка

**Рисунок 3.** Предикторы нарушений в речевой сфере, спонтанной речи и предметном гнозисе у ребенка. АЭП – антиэпилептические препараты**Figure 3.** Predictors of child speech disorders, spontaneous speech and object gnosis. AEDs – antiepileptic drugs

$R=0,721$, $R^2=0,520$

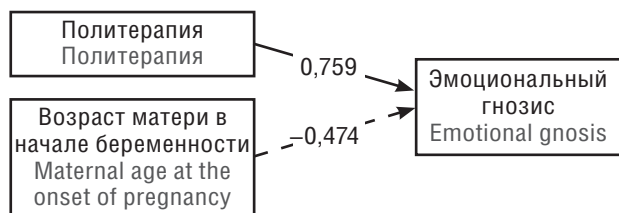


Рисунок 4. Предикторы нарушений эмоционального гнозиса у ребенка

Figure 4. Predictors of emotional gnosis disorders in a child

трудностей в понимании обращенной речи ($R=0,471$, $R^2=0,222$, $\beta=0,471$), а перенесенные ею острые респираторные заболевания (ОРВИ) – предиктором плохой способности ребенка к автоматизированной речи ($R=0,558$, $R^2=0,312$, $\beta=0,558$).

Анемия и токсикоз в период беременности стали предикторами в дальнейшем плохого предметного гнозиса (трудностей узнавания предметов) у детей, но не в случае их искусственного вскармливания в первый год жизни (рис. 5).

$R=0,770$, $R^2=0,593$

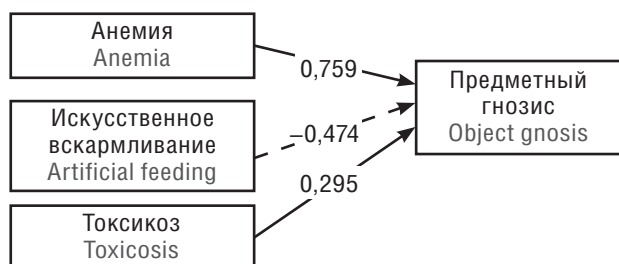


Рисунок 5. Предикторы нарушений предметного гнозиса

Figure 5. Predictors of object gnosis disorder

Аналитические способности (выведение аналогий) были хуже у тех детей, матери которых в период беременности страдали анемией, но данная закономерность была в меньшей степени характерна для детей матерей с генерализованной формой эпилепсии (рис. 6).

$R=0,835$, $R^2=0,698$

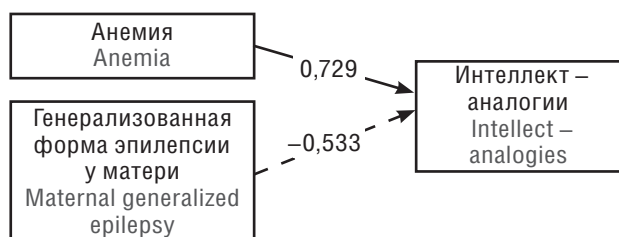


Рисунок 6. Предикторы нарушения логических операций (аналогий) у ребенка

Figure 6. Predictors of altered child logical operations (analogies)

Из всех осложнений протекания беременности у матери наиболее деструктивное влияние на общий уровень нейropsychологического развития ребенка, несмотря на отсутствие угрозы прерывания беременности, оказывала анемия. Их дети испытывали наибольшие трудности при выполнении нейropsychологических проб, т.е. демонстрировали большее количество проблем в различных сферах психического развития (рис. 7).

$R=0,553$, $R^2=0,306$

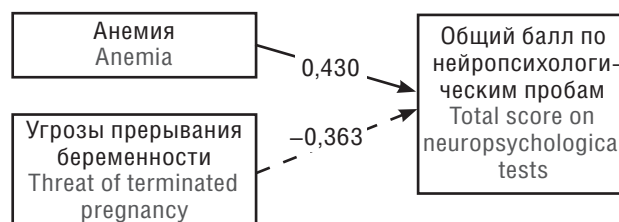


Рисунок 7. Предикторы общего уровня нейropsychологического развития

Figure 7. Predictors of the general level of neuropsychological development

Предикторами плохого механического запоминания в дальнейшем у детей стали фокальная форма эпилепсии у матери, приступы во II триместре беременности, самостоятельный отказ от приема АЭП, даже несмотря на подготовленность родов. Т.е. можно отметить, что при фокальной форме эпилепсии у матери у ребенка также страдают мнестические процессы (память), что, возможно, связано с длительным приемом большими определенными препаратами, формирующих когнитивный дефицит (рис. 8).

Чем дольше матери страдали эпилепсией, особенно при отсутствии контроля припадков, тем чаще у их

$R=0,835$, $R^2=0,696$

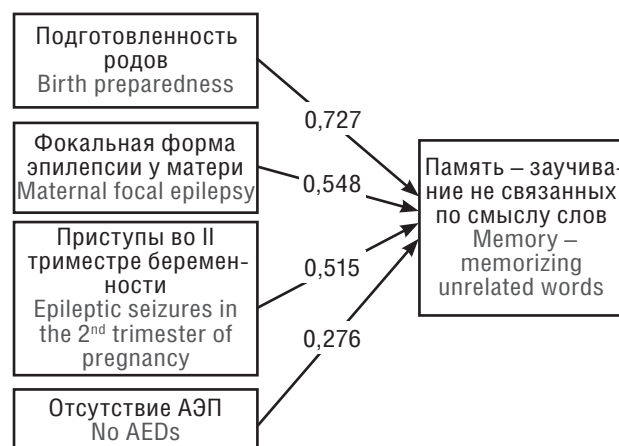


Рисунок 8. Предикторы мнестических процессов (механическое запоминание) у ребенка.

АЭП – антиэпилептические препараты

Figure 8. Predictors of child mnesic processes (rote memorization).

AEDs – antiepileptic drugs

детей была нарушена смысловая память (запоминание рассказа). И наоборот, дети, матери которых имели небольшой стаж заболевания и находились в ремиссии, лучше запоминали смысловые элементы рассказов (рис. 9).

$R=0,605$, $R^2=0,366$

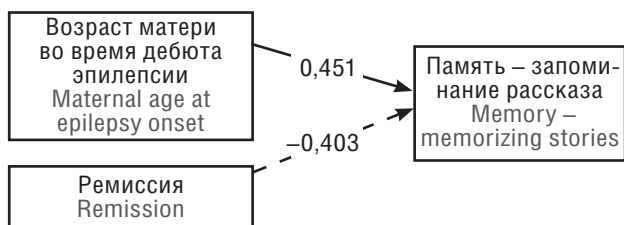


Рисунок 9. Предикторы мнестических процессов (смысловое запоминание) у ребенка

Figure 9. Predictors of child mnesic processes (semantic memorization)

Логические операции (исключение понятий) были хуже у тех детей, матери которых помимо эпилепсии имели еще и другие сопутствующие заболевания. Данная закономерность не была характерна для матерей, не принимающих АЭП первого поколения и не имеющих угроз прерывания беременности. Для этой категории детей коморбидные заболевания матери не оказывали столь деструктивного влияния на их интеллектуальные способности (рис. 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проанализировав множественные регрессии, можно заключить, что наибольшее значение для психического развития ребенка имели предикторы, которые

$R=0,741$, $R^2=0,549$

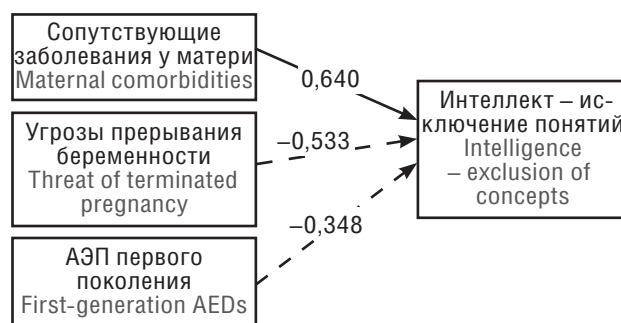


Рисунок 10. Предикторы интеллекта (исключение понятий) у ребенка

АЭП – антиэпилептические препараты

Figure 10. Predictors of child intelligence (concept exclusion). AEDs – antiepileptic drugs

чаще всего в них встречались и обладали наибольшей предсказательной силой (имея высокие значения коэффициентов R , R^2 и β). Ими стали эпилептические приступы у матери во II триместре беременности, осложнения протекания беременности (анемия, токсикоз, ОРВИ, коморбидность), отсутствие ремиссии заболевания и подготовки беременности у матери. Также оказывали влияние форма эпилепсии у матери (когнитивный дефицит у ребенка был больше всего выражен при фокальной форме) и способ родоразрешения (кесарево сечение повышало риски негативных последствий для центральной нервной системы ребенка).

Таким образом, чтобы уменьшить тератогенные воздействия АЭП на плод в период беременности и избежать негативного эффекта на психическое развитие ребенка в дальнейшем, необходимо стремиться к достижению ремиссии заболевания у матери на монотерапии препаратами нового поколения.

ЛИТЕРАТУРА:

- Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А. и др. Эпилепсия и беременность. В кн.: Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2019: 896 с.
- Кожокару А.Б., Карлов В.А., Жидкова И.А., Серкина А.В. Стигмы дизэмбриогенеза и физическое развитие у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010; 2 (2): 25–31.
- Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hiilesmaa V., et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*. 2004; 62 (1): 28–32. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.1.28>.
- 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).
- 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>.
- McCorry D., Bromley R. Does in utero exposure of antiepileptic drugs lead to failure to reach full cognitive potential? *Seizure*. 2015; 28: 51–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.019>.
- Scheuerle A.E., Holmes L.B., Albano J.D., et al. Levetiracetam Pregnancy Registry: final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth Defects Res*. 2019; 111 (13): 872–87. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1526>.
- Blotière P., Miranda S., Weill A., et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy: a French nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10 (6): e034829. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034829>.
- Baker G.A., Bromley R.L., Briggs M., et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015; 84 (4): 382–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001182>.
- 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>.
- Koch S., Titze K., Zimmermann R.B., et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*. 1999; 40 (9): 1237–43. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00852.x>.
- Banach R., Boskovic R., Einarsen 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>.
13. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformations risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (2): 193–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074203>.
 14. Киспаева Т.Т., Нурахметова А.С. Современные аспекты противоэpileптической терапии у беременных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (7): 101–3. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811871101>.
 15. Власов П.Н., Петрухин В.А., Гаспарян Н.Д. Эпилепсия и беременность. В кн.: Логутова Л.С. (ред.) Экстрагенитальная патология и беременность. М.: Литтерра; 2012: 485–533.
 16. AlSheikh M.H. Prevalence of epilepsy in Saudi pregnant women and possible effects of anti-epileptic drugs on pregnancy outcomes. *Neurosciences (Riyadh)*. 2020; 25 (1): 32–7. <https://doi.org/10.17712/nsj.2020.1.20190077>.
 17. Одинцова Г.В., Чугунова А.А., Иванова Н.Е. Прегаивидная подготовка пациенток с эпилепсией. В кн.: XXV Юбилейный всероссийский конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». М.; 2019.
 18. Battino D., Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs*. 2007; 67 (18): 2727–46. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767180-00007>.
 19. Кожокару А.Б., Карлов В.А., Жидкова И.А., Серкина А.В. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (3-2): 25–30.
 20. Вассерман Е.Л. Нарушения интеллектуального развития в современных медицинских классификациях. *Дефектология*. 2020; 3: 31–40.

REFERENCES:

1. Karlov V.A., Vlasov P.N., Petrukhin V.A., et al. Epilepsy and pregnancy. In: Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2019: 896 p. (in Russ.).
2. Kozhokaru A.B., Karlov V.A., Zhidkova I.A., Serkina A.V. Dysembryogenetic stigmata and physical development in children born to epileptic mothers. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2010; 2 (2): 25–31 (in Russ.).
3. Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hilesmaa V., et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*. 2004; 62 (1): 28–32. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.1.28>.
4. 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).
5. 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>.
6. McCorry D., Bromley R. Does in utero exposure of antiepileptic drugs lead to failure to reach full cognitive potential? *Seizure*. 2015; 28: 51–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.019>.
7. Scheuerle A.E., Holmes L.B., Albano J.D., et al. Levetiracetam Pregnancy Registry: final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth Defects Res*. 2019; 111 (13): 872–87. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1526>.
8. Blotière P., Miranda S., Weill A., et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy: a French nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10 (6): e034829. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034829>.
9. Baker G.A., Bromley R.L., Briggs M., et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015; 84 (4): 382–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001182>.
10. 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>.
11. Koch S., Titze K., Zimmermann R.B., et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*. 1999; 40 (9): 1237–43. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00852.x>.
12. 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>.
13. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformations risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (2): 193–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074203>.
14. Kispayeva T.T., Nurakhmetova A.S. Modern aspects of antiepileptic therapy during pregnancy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118 (7): 101–3 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811871101>.
15. Vlasov P.N., Petruhin V.A., Gasparyan N.D. Epilepsy and pregnancy. In: Logutova L.S. (Ed.) Extragenital pathology and pregnancy. Moscow: Litterra; 2012: 485–533 (in Russ.).
16. AlSheikh M.H. Prevalence of epilepsy in Saudi pregnant women and possible effects of anti-epileptic drugs on pregnancy outcomes. *Neurosciences (Riyadh)*. 2020; 25 (1): 32–7. <https://doi.org/10.17712/nsj.2020.1.20190077>.
17. Odintsova G.V., Chugunova A.A., Ivanova N.E. Pregravid preparation of patients with epilepsy. In: 15th Anniversary All-Russian Congress with international participation and a specialized exhibition exposition “Outpatient care in the epicenter of women's health from menarche to menopause”. Moscow; 2019 (in Russ.).
18. Battino D., Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs*. 2007; 67 (18): 2727–46. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767180-00007>.
19. Kozhokaru A.B., Karlov V.A., Zhidkova I.A., Serkina A.V. Intellectual, psychomotor and speech development of children born to mothers with epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010; 110 (3-2): 25–30 (in Russ.).
20. Wasserman E.L. Intellectual development disorders in actual medical classifications. *Defectology*. 2020; 3: 31–40 (in Russ.).

Сведения об авторах

Михайлова Надежда Федоровна – к.псх.н., доцент кафедры психологии развития и дифференциальной психологии факультета психологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4183-8171>; РИНЦ SPIN-код: 6203-6013. E-mail: mail.mikhailova@gmail.com.

Краско Анастасия Сергеевна – аспирант 2-го года обучения кафедры психологии развития и дифференциальной психологии факультета психологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3985-5060>; РИНЦ SPIN-код: 1501-0092.

Одинцова Галина Вячеславовна – к.м.н., руководитель отдела эпилепсии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7186-0054>; WoS ResearcherID: G-8940-2012; Scopus Author ID: 55510371000; РИНЦ SPIN-код: 1303-4651.

Ларина Ирина Владимировна – врач-невролог Городского эпилептологического центра СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)» (Санкт-Петербург, Россия).

Михайлов Владимир Алексеевич – д.м.н., начальник отдела нейропсихиатрии, научный руководитель отделения интегративной терапии больных нейропсихиатрического профиля и отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>; WoS ResearcherID: B-3272-2017; РИНЦ SPIN-код: 5563-1009.

About the authors:

Nadezhda F. Mikhailova – PhD (Psych.), Associate Professor, Chair of Developmental Psychology and Differential Psychology, Faculty of Psychology, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4183-8171>; RSCI SPIN-code: 6203-6013. E-mail: mail.mikhailova@gmail.com.

Anastasia S. Krasko – 2nd-year Postgraduate, Chair of Developmental Psychology and Differential Psychology, Faculty of Psychology, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3985-5060>; RSCI SPIN-code: 1501-0092.

Galina V. Odintsova – MD, PhD, Head of Epilepsy Department, Russian Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7186-0054>; WoS ResearcherID: G-8940-2012; Scopus Author ID: 55510371000; RSCI SPIN-code: 1303-4651.

Irina V. Larina – Neurologist, City Epileptology Center, City Psychiatric Hospital No. 6 (hospital with dispensary) (Saint Petersburg, Russia).

Vladimir A. Mikhailov – Dr. Med. Sc., Head of Neuropsychiatry Department, Scientific Supervisor of Department of Integrative Therapy of Neuropsychiatric Patients and Department of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>; WoS ResearcherID: B-3272-2017; RSCI SPIN-code: 5563-1009.