

Якунина А.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А., Ананьева С.А.

Кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Самара, Россия

443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией

Цель — изучить уровень интеллектуального развития детей, рожденных матерями с эпилепсией.

Пациенты и методы. Методом Векслера были обследованы 23 пары «мать, больная эпилепсией, — ребенок» и 10 пар «здоровая мать — ребенок» группы сравнения. Средний возраст детей основной группы — 8 лет 9 мес, группы контроля — 7 лет 8 мес.

Результаты. Общий, вербальный и невербальный коэффициент интеллекта (IQ) детей исследуемой группы составил 126,6; 112,3 и 136,2 балла соответственно. Статистически значимых различий с группой контроля не было. Сравнение значений IQ детей, не подвергшихся действию противоэпилептических препаратов, и детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты и карбамазепина, не показало статистических различий. IQ детей был сопоставим или выше, чем у их матерей с эпилепсией.

Заключение. IQ детей, рожденных матерями с эпилепсией, имеет средние и более высокие значения и не отличается от такового детей, рожденных здоровыми матерями.

Ключевые слова: эпилепсия и беременность; коэффициент интеллекта; противоэпилептические препараты.

Контакты: Альбина Викторовна Якунина; ayakunina@bk.ru

Для ссылки: Якунина АВ, Повереннова ИЕ, Калинин ВА, Ананьева СА. Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):54–57.

Intellectual development of children born to mothers with epilepsy

Yakunina A.V., Poverennova I.E., Kalinin V.A., Ananyeva S.A.

*Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia
89, Chapaevskaya St., Samara 443099*

Objective: to investigate the level of intellectual development in children born to mothers with epilepsy.

Patients and methods. The Wechsler test was used to examine 30 epileptic mother–child pairs (a study group) and 10 healthy mother–child ones (a control group). The children's mean age was 8 years 9 months in the study group and 7 years 8 months in the control group.

Results. In the children from the study group, the general, verbal and non-verbal intelligence quotient (IQ) scores were 126.6, 112.3, and 136.2, respectively. There were no statistically significant differences in IQ scores between the two groups of children. The comparison of the IQ scores in children who did not take antiepileptic drugs and those who received valproic acid and carbamazepine showed no statistical differences. The IQ was comparable or higher in the children than that in their mothers with epilepsy.

Conclusion. The IQ scores in the children born to epileptic mothers are moderate and higher and do not differ from those in the children born to healthy mothers.

Keywords: epilepsy and pregnancy; intelligence quotient; antiepileptic drugs.

Contact: Albina Viktorovna Yakunina; ayakunina@bk.ru

For reference: Yakunina AV, Poverennova IE, Kalinin VA, Ananyeva SA. Intellectual development of children born to mothers with epilepsy. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(Special Issue 1):54–57.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-54-57>

Эпилепсия — это заболевание, которое не только считается одним из самых распространенных среди болезней нервной системы, но и требует длительной (иногда пожизненной) терапии лекарственными средствами. Успехи эпилептологии в последние десятилетия способствуют тому, что все больше больных эпилепсией женщин реализуют свой детородный потенциал [1]. Обеспокоенность общества возможными негативными последствиями внутриутробного влияния противоэпилептических препаратов (ПЭП) выражается в наличии большого числа ретроспективных и проспективных исследований по этой теме [2], включая государственные и межгосударственные регистры беременных с эпилепсией (Британский, Северо-Американский, Ев-

ропейский), когортные исследования [3]. Большинство наблюдений фокусируется на потенциальном тератогенном воздействии ПЭП, изучая нарушение физического здоровья в виде возникновения врожденных пороков развития (ВПР) и малых аномалий. Лишь в немногочисленных исследованиях приведены данные о связи дальнейшего когнитивного развития детей с эпилепсией матери и принимаемых во время беременности ПЭП.

Предполагается, что внутриутробная экспозиция ПЭП, воздействующими на развивающийся мозг плода, может играть роль в формировании нарушений высших корковых функций в постнатальном периоде [4, 5]. В проспективном исследовании 67 детей младшего школьного и

подросткового возраста S. Koch и соавт. [6] было показано, что снижение коэффициента интеллекта (IQ) было наиболее выражено в группе детей, матери которых во время беременности получали политерапию ПЭП, особенно с включением примидона. Обследование этой же группы детей в более позднем периоде по сравнению с контрольной группой показало, что подростки матерей, получавших ПЭП во время беременности, имели снижение IQ как при монотерапии (IQ ниже на 6 баллов), так и при политерапии ПЭП (IQ ниже на 12 баллов). Наличие у матери генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) во время беременности не усугубляло отрицательного эффекта ПЭП на когнитивные функции, особенности семейной обстановки имели вариабельный эффект [7]. Метаанализ данных, опубликованных до апреля 2009 г., оценивающих когнитивные функции у детей, рожденных матерями с эпилепсией, включал 218 случаев внутриутробной экспозиции вальпроатами и карбамазепином в сравнении с 494 случаями рождений детей от здоровых женщин и женщин с эпилепсией, не принимающих ПЭП [4]. Средний IQ и показатели вербального и невербального интеллекта детей, рожденных на фоне приема вальпроатов, составили 83,9; 93,7 и 88,3 соответственно, в то время как в контрольной группе — 102; 101 и 99 соответственно. Было показано достоверное снижение IQ детей, матери которых получали во время беременности вальпроаты, по сравнению с группой контроля. Карбамазепин не вызывал достоверного снижения общего показателя интеллекта и показателя вербального интеллекта, но показатель невербального интеллекта был достоверно ниже, чем в контрольной группе. В России под руководством профессора В.А. Карлова проведено единственное исследование по комплексной оценке детей, рожденных матерями с эпилепсией, включающее оценку IQ в сравнении с контрольной группой детей [8]. Оценка детей до 4-летнего возраста по методике Bayley-III не выявила статистически значимых различий показателей по когнитивной шкале. У детей в возрасте старше 4 лет ($n=20$), обследованных по методике Векслера, отмечалось статистически значимое снижение общего IQ до 104,2 в группе детей с материнской эпилепсией в сравнении со 113,6 в группе контроля. Оценка вербального и невербального интеллекта не продемонстрировала статистически значимых различий. Была выявлена связь снижения общего интеллекта с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме у обследованных детей, низким социальным статусом родителей, наличием эпилептических приступов у матери во время беременности. Не выявлено статистически значимых различий у детей со снижением общего IQ и приемом матерью ПЭП во время беременности. Таким образом, из-за немногочисленности и разноречивости данных проблема оценки когнитивного потенциала потомства больных эпилепсией женщин остается актуальной и своевременной.

Целью настоящего исследования было изучение уровня интеллектуального развития детей, рожденных матерями, больными эпилепсией.

Пациенты и методы. Нами были обследованы группа пациенток, наблюдающихся в Самарском областном противосудорожном центре, и их дети — всего 23 пары «мать, больная эпилепсией, — ребенок». Возраст матерей на момент обследования составил от 28 до 45 лет, средний возраст — 34,2 года. Все пациентки страдали эпилепсией; согласно Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (ILAE, 1991), 18 пациенток имели парциальную форму эпилепсии, 5 пациенток — генерализованную форму эпилепсии. Среди 23 детей исследуемой группы было 12 девочек и 11 мальчиков. Возраст детей составил от 5 лет 6 мес до 10 лет 11 мес, средний возраст — 8 лет 9 мес.

Для сравнения показателей IQ методом «случай-контроль» была подобрана группа сравнения из 10 пар «женщина-ребенок», в которой женщины не страдали эпилепсией и не принимали ПЭП во время беременности, их образование и социальный статус соответствовали таковым показателям исследуемой группы, а возраст их детей на момент обследования соответствовал возрасту детей исследуемой группы. Возраст детей группы сравнения составлял от 6 лет 1 мес до 10 лет, средний возраст — 7 лет 8 мес.

У всех обследованных женщин методом расспроса оценивали социальный статус (образование, трудовая занятость, семейное положение), особенности протекания данной беременности, условия воспитания ребенка. У женщин с эпилепсией оценивали анамнез заболевания. У всех детей оценивали фактор успешности овладения знаниями и навыками в детском саду или школе. Все женщины были обследованы с использованием модификации теста Векслера (WAIS), предназначенного для возраста от 16 до 64 лет, все дети обследованы с использованием модификации WISC, рассчитанной на детей и подростков от 6,5 до 16,5 года. У женщин и детей оценивали показатели общего IQ, вербального и невербального интеллекта.

Для трактовки уровня интеллекта использовалась классификация IQ-показателей по Векслеру (табл. 1).

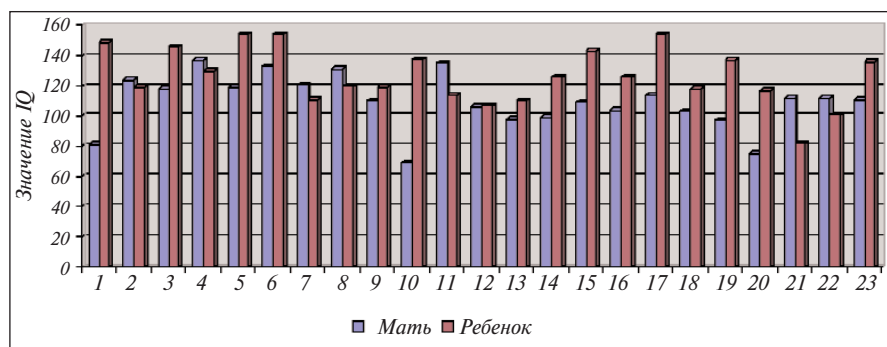
Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. В качестве критерия достоверности различий между двумя независимыми группами использовали непараметрический критерий (U) Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости $p<0,05$.

Таблица 1. Классификация IQ-показателей по Векслеру

Значение IQ	Уровень интеллектуального развития	Процент выявления (по выборке 1,7 тыс. лиц от 16 до 64 лет)
≥ 130	Весьма высокий интеллект	2,2
120–129	Высокий интеллект	6,7
110–119	«Хорошая норма»	16,1
90–109	Средний уровень	50,0
80–89	Сниженная норма	16,1
70–79	Пограничный уровень	6,7
≤ 69	Умственный дефект	2,2

Таблица 2. Средние показатели IQ детей и их матерей

Группа	общий	IQ детей вербальный	невербальный	общий	IQ женщин вербальный	невербальный
Исследуемая группа (n=23)	126,6	112,3	136,2	111,1	112,2	107,4
Группа сравнения (n=10)	131,8	131,1	131,1	117,3	122,3	105,0
Критерий U Манна–Уитни	0,621	0,089	0,191	—	—	—



Показатель общего IQ в парах «мать–ребенок» исследуемой группы

Результаты и обсуждение. В группе женщин с эпилепсией восемь пациенток имели высшее образование, семеро из них работали, одна была домохозяйкой. Одиннадцать пациенток имели среднее образование, четверо — среднее специальное образование, четверо из них работали. Девятнадцать детей воспитывались в полной семье, четверо — только матерью. Все дети исследуемой группы являются первенцами или единственными в семье, все они посещают детские общеобразовательные учреждения. Беременность проходила на фоне достаточно благоприятного течения эпилепсии у 21 пациентки (в 12 случаях эпилептических приступов не было, в 9 случаях возникали только бессудорожные приступы), в двух случаях в период беременности возникали повторные ГТКП. Беременность возникла и протекала на «безлекарственном» фоне у 6 пациенток, 11 пациенток при-

нимали монотерапию ПЭП (6 — препараты вальпроевой кислоты, 4 — карbamазепин, 1 — фенобарбитал), 6 пациенток получали политерапию ПЭП (4 — дуотерапию, 2 — комбинацию из трех ПЭП).

Средние показатели общего, вербального и невербального IQ детей и их матерей представлены в табл. 2.

В исследуемой группе показатели «очень высокого» IQ были выявлены у 10 детей, «высокого» IQ — у 3 детей, «хорошей нормы» — у 7 детей, «среднего» IQ — у 2 детей, «сниженной нормы» — у 1 ребенка. Показатель общего IQ детей исследуемой группы был несколько ниже (на 5,2 балла), чем в группе сравнения, однако находился в пределах высокого уровня интеллекта. Показатель вербального интеллекта был ниже на 18,8 балла в исследуемой группе, а невербальный IQ выше на 5,2 балла, но не было показано статистической значимости различий с группой сравнения по показателю как общего IQ, так и его компонентов. Среди матерей показатели общего, вербального и невербального интеллекта были без значительных различий в обеих группах и составляли «хорошую норму».

При сравнении IQ в парах «мать–ребенок» исследуемой группы (см. рисунок) оказалось, что в 15 случаях интеллект ребенка был выше материнского, в 7 случаях — ниже материнского, в одном случае у матери и ребенка был оди-

Таблица 3. Потенциальные факторы влияния на формирование интеллекта и средние показатели IQ детей исследуемой группы

Возможные факторы влияния	IQ общий	IQ вербальный	IQ невербальный
Характер течения эпилепсии:			
ремиссия приступов (n=12)	122,3	109,4	133,7
ГТКП (n=5)	132,2	115,2	139,2
бессудорожные приступы (n=6)	130,3	115,5	138,8
Внутриутробная экспозиция ПЭП:			
без ПЭП (n=6)	126,8	113,6	134,5
вальпроевая кислота (n=6)	133,3	118,7	139,7
карbamазепин (n=4)	123,0	108,7	133,8
фенобарбитал (n=1)	82,0	80,0	110,0
политерапия (n=6)	129,3	112,2	140,5
Образование матери:			
высшее (n=8)	119,1	103,5	130,6
среднее специальное (n=4)	115,5	106,5	128,3
среднее (n=11)	136,0	120,7	143,1
Семейный статус:			
полная семья (n=19)	128,9	115,3	137,4
неполная семья (n=4)	115,5	98,0	130,5

наковый результат. Следует отметить, что превосходство детского интеллекта над материнским в подавляющем большинстве случаев было значительным (в среднем 32,5 балла), а в парах с более низким детским интеллектом этот разрыв был минимальным (в среднем 13,6 балла).

Нами была предпринята попытка оценки показателей IQ в подгруппах, имеющих различные потенциальные факторы влияния на формирование детского интеллекта (табл. 3). Течение эпилепсии в период беременности у подавляющего большинства пациенток было достаточно благоприятным, без возникновения ГТКП. Только у пяти женщин возникали судорожные приступы, при этом самые высокие показатели IQ детей регистрировались именно в этой подгруппе. В нашем наблюдении было два ребенка, матери которых имели ежемесячные ГТКП, тем не менее их показатели IQ, в том числе и вербального, находились в рамках «весьма высокого интеллекта».

При оценке возможного влияния внутриутробной экспозиции ПЭП на интеллект ребенка оказалось, что средние показатели IQ детей в подгруппах монотерапии, политерапии и без приема ПЭП практически одинаковы. На фоне приема матерью препаратов вальпроевой кислоты регистрировались самые высокие показатели IQ детей, внутриутробная политерапия по показателям IQ детей вполне сопоставима с отсутствием лечения в период беременности. Настораживают достаточно низкие показатели IQ ребенка, подвергнувшегося воздействию фенobarбитала, однако единичное наблюдение не позволяет проследить закономерности.

Оценка возможного влияния социальных факторов показала, что в исследуемой группе у матерей со средним образованием IQ детей выше (136,0) по сравнению с детьми матерей, имеющих высшее образование (119,1). В группе сравнения нами наблюдалась противоположная тенденция и дети матерей с высшим образованием имели несколько

более высокий IQ — 134,0 и 130,9 соответственно. Оказалось, что дети матерей со средним образованием имеют достаточно высокий вербальный интеллект в сравнении с показателями вербального IQ в других подгруппах. Оценка семейного статуса показала, что дети матерей с эпилепсией, воспитывающиеся в «полных» семьях, превосходили интеллектом детей матерей-одиночек по всем составляющим IQ, причем вербальный интеллект детей, воспитывающихся одной матерью, был самым низким среди всех подгрупп. В группе сравнения результаты были противоположными: IQ детей одиноких матерей составил 130,3, детей из «полных» семей — 123,4. Полученные данные, возможно, связаны с тем, что эпилепсия в целом, а материнская эпилепсия — в особенности, является серьезной социальной и семейной проблемой. Вероятно, социальная стигматизация пациенток с эпилепсией, которая не позволяет реализовать собственный потенциал, приводит к более весомому материнскому вкладу в формирование детского интеллекта. Кроме того, в семьях, где есть больная эпилепсией женщина, нередко ее муж или ближайшие родственники берут на себя функцию заботы и опеки над больной, а впоследствии и над ее ребенком, поэтому может возрастать роль других факторов, в частности, отцовских, в развитии интеллекта ребенка.

Таким образом, наше исследование показало, что IQ детей, рожденных матерями с эпилепсией, даже на фоне внутриутробного воздействия ПЭП, не только соответствует общепопуляционным средним значениям, но и в подавляющем большинстве случаев значительно превосходит их, не позволяя однозначно подтвердить неблагоприятное влияние ПЭП на развитие интеллекта ребенка. Аспект интеллектуального развития ребенка матери с эпилепсией требует продолжения комплексной оценки различных факторов как пренатального, так и постнатального периодов, включая социальные и семейные аспекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов ПН, Карлов ВА, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1):13-7 [Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Nevrologiya, Neuropsychiatriya, Psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1):13-7 (In Russ.)].
2. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;8(1):1-13. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2008.04.022
3. Якунина АВ, Повереннова ИЕ, Ананьева СА. Тератогенное влияние противосудорожных препаратов по данным регистров врожденных пороков развития в Самарской области. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015;17(5-2):433-7 [Yakunina AV, Poverennova IE, Ananyeva SA. Teratogenic influence of antiepileptic drug according to data of congenital malformation registers in Samara oblast. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Centra Rossijskoj Akademii Nauk*. 2015;17(5-2):433-7 (In Russ.)].
4. Banach R, Boskovic R, Einarson T, et al. 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. doi: 10.2165/11317640-000000000-00000
5. Harden CL. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risk for congenital malformation and adverse cognitive outcomes? *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:205-13. doi: 10.1016/S0074-7742(08)00011-1
6. Koch S, Titze K, Zimmermann RB, 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. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00852.x
7. Titze K, Kotch S, Helge H, et al. Prenatal and family risk of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(2):117-22. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.02020.x
8. Кожокару АБ, Карлов ВА, Жидкова ИА и др. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(3):25-30 [Kozhokaru AB, Karlov VA, Zhydkova IA, et al. Intellectual, psychomotor and speech development of children born to mothers with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova* = *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(3):25-30 (In Russ.)].

Поступила 23.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.