

ЭМПИРИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 159.922.7+159.922.76-056.2

Половозрастные факторы психического развития детей, рожденных матерями с эпилепсией

Н. Ф. Михайлова^а, А. С. Краско

Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Для цитирования: Михайлова Н. Ф., Краско А. С. Половозрастные факторы психического развития детей, рожденных матерями с эпилепсией // Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология. 2024. Т. 14. Вып. 1. С. 25–48. <https://doi.org/10.21638/spbu16.2024.102>

Эпилепсия у матери является фактором риска для нейрокогнитивного развития ребенка, поскольку относится к группе хронических заболеваний, при которых постоянный прием медикаментов жизненно необходим, в том числе и во время беременности. Это несет в себе различные риски для ребенка, которые включают внутриутробные ограничения роста, врожденные пороки развития, негативное влияние на когнитивные функции и повышенный риск задержки психического развития. Именно поэтому основная масса исследований сконцентрирована на изучении влияния отдельных противоэпилептических препаратов на физическое развитие ребенка, однако комплексной оценки влияния пренатальных, перинатальных и половозрастных факторов развития самого ребенка в них не осуществлялось. В данной статье представлены результаты исследования половозрастных факторов психического развития и адаптации детей, рожденных матерями с эпилепсией. В исследовании приняли участие 176 человек: 88 детей в возрасте 3–9 лет и их матери, страдающие эпилепсией. В результате было обнаружено, что мужской плод оказался более уязвим к пренатальным воздействиям, вследствие чего у мальчиков были обнаружены более выраженные нарушения психического развития (моторная неловкость, гиперактивность, дефицит внимания, нарушения устной речи) и адаптации (нарушения социализации, эмоционально-волевые нарушения, агрессивность и оппозиционные реакции, проблемы поведения). С возрастом часть нарушений психического развития (задержка в развитии речи, праксиса и логического мышления) компенсировалась и на первый план уже вышли вторичные нарушения — проблемы адаптации (нарушения социализации), соматические и интернализационные проблемы (замкнутость и тревожность). Нарушения психического

^а Автор для переписки.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2024

развития у детей обусловлены не только токсичным воздействием на плод принимаемых матерью препаратов, но и зависели от формы и тяжести протекания эпилепсии у матери до и во время беременности, ее сопутствующих заболеваний, а также типа вскармливания ребенка в первый год жизни.

Ключевые слова: эпилепсия, нейропсихологическая диагностика, половой диморфизм, дошкольники, младшие школьники.

Введение

Эпилепсия у матери является фактором риска для физического и когнитивного развития ребенка, поскольку в период беременности женщины вынуждены постоянно принимать антиэпилептические препараты (далее АЭП), контролируемые приступы и при этом негативно влияющие на развитие плода. В настоящее время большинство исследований посвящено изучению тератогенных эффектов приема АЭП на физическое развитие детей. Со стигмой дизэмбриогенеза (незначительные мальформации, служащие маркерами различных нарушений) в 10 раз чаще сталкиваются матери, страдающие эпилепсией, нежели женщины в среднем в популяции (Artama et al., 2006; Кожокару и др., 2010; Bech et al., 2018; Blotière et al., 2019).

В то же время исследований влияния АЭП на нейрокогнитивное развитие детей женщин, принимающих их, крайне мало, а их результаты подчас опровергают друг друга (Koch et al., 1999; Кожокару и др., 2010; Vanach et al., 2010; Якунина и др., 2017; Карлов, 2019). Несмотря на то что в некоторых исследованиях были обнаружены когнитивные нарушения у детей матерей с эпилепсией (Hirano et al., 2004; Artama et al., 2006; Oyen et al., 2007; Meador et al., 2013; Якунина и др., 2015; Tomson et al., 2015), они оценивали влияние лишь конкретного препарата. Сравнения последствий с другими АЭП не проводилось. Наиболее изучены были тератогенные эффекты вальпроевой кислоты (Vajda et al., 2006; Morrow et al., 2006), однако были выявлены нарушения психического развития у детей и после приема других препаратов (Canger et al., 1999).

Таким образом, помимо рисков, связанных собственно с протеканием заболевания (формой и частотой эпилептических приступов, представляющих опасность как для матери, так и для плода) ребенок также подвергается токсичному влиянию АЭП (Шер, 2011). В связи с этим врачи вынуждены с особой тщательностью подходить к подбору противоэпилептической терапии для беременных или готовящихся к беременности женщин (Ларина, 2021).

В проведенных ранее исследованиях не учитывалось влияние других пре- и перинатальных факторов (осложнения протекания беременности и родов у матери, гестационный возраст и вскармливание ребенка), не принималось во внимание влияние половозрастных факторов самого ребенка, детерминирующих темпы биологического созревания органов и систем, а также гетерохронность развития отдельных психических процессов. Только комплексный подход в оценке факторов риска и факторов развития самого ребенка позволил бы рассмотреть данную проблему шире, уменьшить воздействие тератогенных эффектов и избежать тяжелых последствий для психического развития и адаптации детей, рожденных матерями, больными эпилепсией.

Неоднозначность и противоречивость результатов ранее проведенных исследований заключались в ограниченном наборе используемых психодиагностических тестов, из-за чего часть возможных нарушений становилась заметной у детей лишь в том возрасте, когда их коррекция менее эффективна или вообще невозможна. В связи с этим нами были выбраны нейропсихологические методы, более чувствительные к малейшим нарушениям нейрокогнитивного развития у детей начиная с раннего возраста (Семенович, 2017; Глозман, 2019).

Основной целью нашего исследования стало определение роли пола и возраста детей, рожденных матерями с эпилепсией, в комплексной оценке факторов, влияющих на их дальнейшее психическое развитие.

Методы

В качестве методов исследования использовались следующие методики:

1. Медицинская анкета, содержащая биографические данные, клинические данные о форме, течении и лечении эпилепсии у матери, протекании беременности и родов, а также информация о раннем развитии ребенка.

2. Для оценки уровня психического развития и адаптации ребенка использовались формы для родителей: CBCL — Контрольный лист поведения ребенка (Т. Ахенбаха) и Анкета для выявления симптомов СДВГ и других поведенческих расстройств в модификации Н. Н. Заваденко (для детей 5 лет и старше).

3. Луриевские батареи нейропсихологических тестов в адаптации Ж. М. Глозман (для детей дошкольного и младшего школьного возраста).

4. Методика исследования интеллекта у детей Д. Векслера — WSIC (для детей 5 лет и старше).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS-23 с применением непараметрического критерия U Манна — Уитни, однофакторного (ANOVA, Bonferony) и двухфакторного дисперсионного, корреляционного и регрессионного видов анализа.

Выборка

В исследовании приняли участие 88 детей (39 девочек и 49 мальчиков) в возрасте 3–9 лет и их матери, страдающие эпилепсией. Возраст детей варьировал от 3 лет 1 месяца до 9 лет 9 месяцев, все они посещали дошкольные или школьные образовательные учреждения. Согласно возрастной периодизации, дети были разделены на три группы: в первую вошли младшие дошкольники в возрасте 3–4 лет (31 ребенок), во вторую — старшие дошкольники в возрасте 5–6 лет (29 детей) и в третью — младшие школьники в возрасте 7–9 лет (28 детей).

Согласно Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (ILAE, 1991) 44 матери (50 %) страдали генерализованной формой эпилепсии и 44 (50 %) — фокальной формой. У 42 (48 %) матерей проводилась прегравидарная подготовка, а у 46 (52 %) роды были неподготовленными.

Из 88 матерей 11 находилось в ремиссии (не принимали в период беременности АЭП), 62 матери были на монотерапии (принимали только один препарат), 15 — на политерапии (принимали комбинацию из 2–3 препаратов).

АЭП первого поколения (вальпроевая кислота, карбамазепин, бензобарбитал) принимали 30 матерей, 45 — АЭП нового (зонисамид, топамакс, ламотриджин, окскарбазепин, леветирацетам) и новейшего (лакосамид) поколений.

Половозрастные факторы психического развития и адаптации детей

Были обнаружены половые различия в нарушениях психического развития и адаптации (табл. 1):

- у мальчиков общий показатель проблем был выше, чем у девочек, в частности сильнее выражены нарушения социализации, проблемы внимания, делинквентное поведение;
- у мальчиков также сильнее проявлялись симптомы моторной неловкости, гиперактивности, дефицита внимания, нарушения устной речи, эмоционально-волевые нарушения, агрессивность и оппозиционные реакции, проблемы поведения;
- общий показатель нарушений по всем нейропсихологическим пробам у мальчиков был выше, чем у девочек, особенно страдала речь.
- у девочек было лучше развито внимание и понимание визуальных стимулов, прогнозирование событий (субтест «Последовательные картинки»), логическое мышление, классификация и понятийное мышление (субтест «Сходство»), а также больше объем и распределение внимания, координация движений и скорость формирования новых навыков (субтест «Шифровка»).
- девочки отличались более высоким общим уровнем интеллектуального развития (IQ), как вербального, так и невербального интеллекта.

Результаты уровневого анализа были также подтверждены корреляционным анализом (рис. 1, корреляционная плеяда). Для мальчиков были больше характерны нарушения социализации, моторная неловкость, нарушения устной речи, эмоционально-волевые нарушения, агрессивность и оппозиционные реакции, поведенческие проблемы, а также задержка речевого и психического развития в целом.

Были также обнаружены возрастные различия в нарушении психического развития и адаптации (табл. 2):

- замкнутость, соматические проблемы, тревожность и нарушения социализации, а также интернализационные проблемы (страхи, навязчивости и пр.) в целом были сильнее выражены у детей младшего школьного возраста (7–9 лет);
- старшие дети (7–9 лет) также хуже ориентировались, были менее адекватны и критичны в ситуации обследования, испытывали больше трудностей в понимании обращенной речи и нейродинамике (страдали умственная работоспособность, объем и переключение внимания);
- у младших детей (3–4 лет) было выявлено больше нарушений в сфере праксиса в целом, в частности они хуже справлялись с пробами на реципрокную координацию (межполушарное взаимодействие), позу пальцев и копирование рисунка (мелкая моторика), а также у них хуже была развита речь в целом (спонтанная и автоматизированная);
- интеллектуальные пробы на исключение понятий и выделение смысловых элементов рассказа вызывали наибольшее затруднение также у младшей группы детей (3–4 лет).

Таблица 1. Половые различия в психическом развитии и адаптации детей матерей с эпилепсией

Параметры развития ребенка	Мальчики, средний ранг	Девочки, средний ранг	Значимость критерия U Манна — Уитни для независимых выборок
Нарушения психического развития	N = 49	N = 39	–
• нарушения социализации	49,72	37,94	0,030
• проблемы внимания	48,51	39,46	0,098, <i>тенд.</i>
• делинквентное поведение	48,69	39,23	0,077, <i>тенд.</i>
• общий показатель проблем	48,53	39,44	0,097, <i>тенд.</i>
Показатели способностей и психического развития	N = 28	N = 27	–
• моторная неловкость	32,41	23,43	0,033
• гиперактивность	31,71	24,15	0,078, <i>тенд.</i>
• нарушения устной речи	33,02	22,80	0,014
• дефицит внимания	31,71	24,15	0,078, <i>тенд.</i>
• эмоционально-волевые нарушения	32,93	22,89	0,019
• проблемы поведения	32,86	22,96	0,021
• агрессивность и оппозиционные реакции	31,71	24,15	0,050
Нейропсихологические пробы	–		
• речь 47/38	47,29	37,70	0,036
• общий показатель нарушений 48/39	48,44	38,54	0,067, <i>тенд.</i>
Интеллектуальные показатели	N = 28	N = 27	–
• сходство	21,75	31,17	0,024
• последовательные картинки	22,69	30,62	0,057, <i>тенд.</i>
• шифровка	18,98	33,90	<0,001
• вербальный интеллект	21,54	30,55	0,030
• невербальный интеллект	21,83	30,69	0,034
• общий показатель IQ	20,17	30,93	0,009

Примечания: Обнаружены статистически достоверные различия при $p \leq 0,05$. Различия обнаружены на уровне статистической тенденции при $p \leq 0,1$ (помечено как *тенд.*). Полу жирным в таблице отмечены результаты, свидетельствующие о большей выраженности нарушений. Для нейропсихологических проб количество мальчиков и девочек указано через слеш: м/ж.

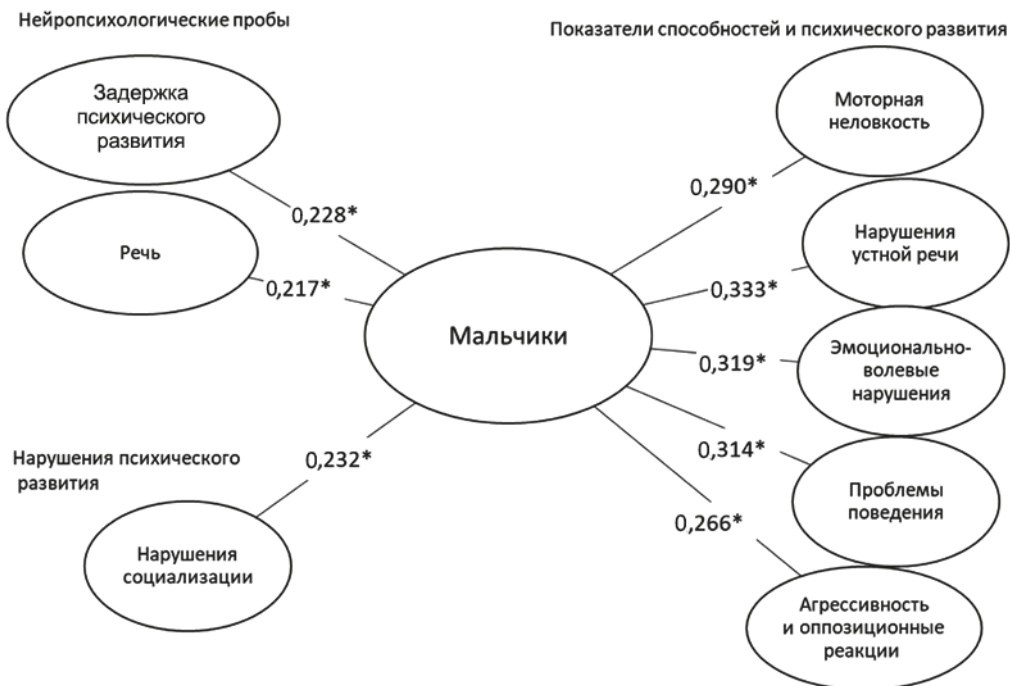


Рис. 1. Корреляционная плеяда 1. Корреляции между параметрами психического развития и мужским полом ребенка

Результаты сравнений возрастных групп также подтвердились и на уровне корреляционного анализа (табл. 3):

- с возрастом часть нарушений базовых психических функций компенсировалась — в частности в сферах праксиса, речи и интеллекта, однако на первый план выступили уже вторичные нарушения — проблемы социализации (контакты со сверстниками), тревожность, соматические и интернализационные проблемы;
- чем старше были дети, тем хуже они справлялись с субтестами «Последовательные картинки», «Шифровка», «Недостающие детали» (развитие зрительного восприятия и концентрации внимания), а также демонстрировали более низкий уровень общего интеллектуального развития (IQ) и невербального интеллекта в частности.

Наибольшее количество корреляционных связей между возрастом и параметрами психического развития было получено в группе мальчиков (табл. 4):

- чем старше они были, тем лучше у них был развит праксис в целом, в частности они успешнее выполняли пробы на реципрокную координацию, позы пальцев, копирование рисунка и динамический праксис;
- мальчики старшего возраста демонстрировали более развитые гнозис (пространственные представления), автоматизированную речь и логическое мышление (исключение понятий);
- однако мальчики старшего возраста демонстрировали более выраженные проблемы с нейродинамикой, демонстрирующей объем и переключаемость внимания, уровень умственной работоспособности в целом;

Таблица 2. Возрастные различия в психическом развитии и адаптации детей матерей с эпилепсией

Параметры развития	Возраст						Достоверность различий		
	3–4 года (I)		5–6 лет (II)		7–9 лет (III)		Анова		Бонферрони
	M	S(M)	M	S(M)	M	S(M)	F	уровень значимости	уровень значимости
Нарушения психического развития, N = 31/29/28									
Замкнутость	1,839	1,7339	2,276	2,5340	3,357	3,0455	2,898	0,061	I–III = 0,063, <i>тенд.</i>
Соматические проблемы	0,806	1,1667	1,655	1,8950	2,714	3,1134	5,652	0,005	I–III = 0,004
Тревожность	3,484	2,9650	4,862	3,8519	6,714	6,1756	3,830	0,026	I–III = 0,021
Нарушения социализации	2,903	2,0713	4,552	2,7850	5,643	4,8779	4,850	0,010	I–III = 0,008
Интернализационные проблемы	6,065	4,5014	8,724	6,5022	12,536	10,2758	5,670	0,005	I–III = 0,004
Нейропсихологические пробы									
Нейродинамика 14/27/27	0,357	0,6333	0,315	0,5397	0,926	1,0534	4,536	0,014	II–III = 0,020
Общая характеристика (ориентировка, адекватность, критичность) 31/28/28	0,306	0,4597	0,304	0,3930	0,732	0,8973	4,510	0,014	I–III = 0,030 II–III = 0,034
Практис — реципрокная координация 14/28/28	0,821	0,7748	0,268	0,3465	0,357	0,5587	5,182	0,008	I–II = 0,008 I–III = 0,032
Практис позы пальцев 30/27/24	0,567	0,5529	0,481	0,4490	0,125	0,2658	6,998	0,002	I–III = 0,002 II–III = 0,018
Практис — копирование рисунка 25/23/18	0,880	0,9496	0,587	0,8346	0,167	0,4851	4,095	0,021	I–III = 0,017
Практис 31/28/27	0,790	0,6024	0,500	0,4907	0,370	0,4065	5,196	0,007	I–II = 0,097, <i>тенд.</i> I–III = 0,007
Спонтанная речь 30/27/28	0,683	0,9513	0,278	0,5064	0,357	0,6785	2,419	0,095	–
Автоматизированная речь 29/27/28	0,431	0,9795	0,000	0,0000	0,107	0,3150	3,906	0,024	I–II = 0,028
Понимание обращенной речи 30/28/28	0,00	0,000	0,036	0,1890	0,321	0,7724	4,293	0,017	I–III = 0,025 II–III = 0,062, <i>тенд.</i>

Параметры развития	Возраст						Достоверность различий		
	3–4 года (I)		5–6 лет (II)		7–9 лет (III)		Анова		Бонферрони
	М	S(M)	М	S(M)	М	S(M)	F	уровень значимости	уровень значимости
Речь — понимание логики 9/22/26	0,722	0,6667	0,091	0,2505	0,173	0,3726	8,704	0,001	I–II = 0,000 I–III = 0,002
Речь 30/27/28	0,550	0,8237	0,148	0,2709	0,482	0,7991	2,721	0,072	I–II = 0,092, <i>тенд.</i>
Интеллект — исключение понятий 28/26/26	0,536	0,8381	0,212	0,4934	0,192	0,4707	2,558	0,084	–
Интеллект — выделение смысловых элементов 12/25/24	0,417	0,7017	0,100	0,4082	0,000	0,0000	4,346	0,017	I–II = 0,087, <i>тенд.</i> I–III = 0,015

Примечания: Обнаружены статистически достоверные различия при $p \leq 0,05$. Различия обнаружены на уровне статистической тенденции при $p \leq 0,1$ (помечено как *тенд.*). Полу жирным в таблице отмечены результаты, свидетельствующие о большей выраженности нарушений. Для нейропсихологических проб количество мальчиков и девочек указано через слеш: I/II/III группа.

- несмотря на определенный прогресс в развитии так называемых предпосылок интеллекта, отмечается задержка в развитии отдельных психических функций — мальчики старшего возраста хуже справлялись с субтестами «Повторение цифр», «Недостающие детали» и «Последовательные картинки»;

- по мере взросления у мальчиков на первый план начинает выступать «вторичный дефект»: чем старше они были, тем более выраженными у них были нарушения социализации, проблемы интернализации (в частности, замкнутость, тревожность) и соматические проблемы.

У девочек же было выявлено значительно меньше параметров, зависящих от возраста (табл. 5):

- чем старше были девочки, тем лучше справлялись с заданиями на аналогии и выделение смысла рассказа, однако у них чаще отмечались соматические проблемы;

- чем старше были девочки, тем хуже они справлялись с заданиями, требующими концентрации внимания, хорошего зрительного восприятия (субтест «Недостающие детали»), координации движений и скорости в формировании новых навыков (субтест «Шифровка»);

- уровень развития невербального интеллекта у девочек, впрочем, как и у мальчиков, несмотря на взросление, все-таки отставал.

Изучение одновременного влияния факторов пола и возраста с помощью двухфакторного дисперсионного анализа выявило следующие закономерности. В раннем возрасте (3–4 лет), в отличие от девочек, у мальчиков отмечается задержка в развитии мелкой моторики (рис. 2), однако с возрастом они выравниваются — к младшему школьному возрасту и те и другие успешно справляются с нейропсихологическими пробами на праксис позы пальцев ($p = 0,099$, *тенд.*).

Таблица 3. Корреляции между параметрами развития и возрастом детей

Параметры развития	Коэффициенты корреляции Спирмена с возрастом детей
Нарушения психического развития	
Соматические проблемы	0,317**
Тревожность	0,220*
Нарушения социализации	0,249*
Интернализационные проблемы	0,279**
Нейропсихологические показатели	
Праксис — реципрокная координация	-0,298*
Праксис позы пальцев	-0,414**
Динамический праксис	-0,241*
Праксис — копирование рисунка	-0,413**
Праксис	-0,343**
Гнозис — пространственно-ориентированные фигуры	-0,285*
Гнозис	0,214*
Спонтанная речь	-0,215*
Автоматизированная речь	-0,237*
Речь — название	-0,231*
Понимание обращенной речи	0,266*
Интеллект — исключение понятий	-0,234*
Интеллект — аналогии	-0,430**
Интеллектуальные показатели	
Повторение цифр	-0,479**
Недостающие детали	-0,322*
Последовательные картинки	-0,508**
Шифровка	-0,323*
Невербальный интеллект	-0,425**
Общий показатель IQ	-0,340*

Примечания: * Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя). ** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Таблица 4. Корреляции между параметрами развития и возрастом у мальчиков

Параметры развития мальчиков	Коэффициенты корреляции Спирмена с возрастом детей
Нарушения психического развития	
Замкнутость	0,300*
Соматические проблемы	0,284*
Тревожность	0,301*
Нарушения социализации	0,383**
Интернализационные проблемы	0,332*
Нейропсихологические показатели	
Нейродинамика	0,451**
Праксис — реципрокная координация	-0,441**
Праксис позы пальцев	-0,532**
Динамический праксис	-0,357*
Праксис — копирование рисунка	-0,496**
Праксис	-0,468**
Гнозис — пространственно-ориентированные фигуры	-0,441*
Автоматизированная речь	-0,311*
Интеллект — исключение понятий	-0,363*
Интеллектуальные показатели	
Повторение цифр	-0,437*
Недостающие детали	-0,377*
Последовательные картинки	-0,456*

Примечания: * Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя). ** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

В целом проблемы с праксисом характерны для мальчиков дошкольного возраста, и к младшему школьному возрасту (7–9 годам) дефекты праксиса неуклонно «нивелируются» (рис. 3).

Иная динамика наблюдается у девочек — развитие праксиса у них происходит неравномерно — к старшему дошкольному возрасту (5–6 годам) они достигают высокого уровня развития в данной сфере, однако в младшем школьном возрасте мальчики их опережают и лучше справляются с заданиями на праксис, нежели девочки ($p=0,019$).

Обратная картина характерна для двигательной памяти — у девочек старшего дошкольного возраста (5–6 лет) наблюдаются наихудшие результаты двигательной памяти ($p=0,061$, *тенд.*), однако к младшему школьному возрасту они практически не отличаются от мальчиков (рис. 4).

Таблица 5. Корреляции между параметрами развития и возрастом девочек

Параметры развития девочек	Коэффициенты корреляции Спирмена с возрастом детей
Нарушения психического развития	
Соматические проблемы	0,335*
Нейропсихологические показатели	
Интеллект — выделение смысловых элементов	-0,458*
Интеллект — аналогии	-0,479*
Интеллектуальные показатели	
Повторение цифр	-0,504*
Недостающие детали	-0,564**
Невербальный интеллект	-0,536**

Примечания: * Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя). ** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Оцениваемые маргинальные средние для праксиса позы пальцев

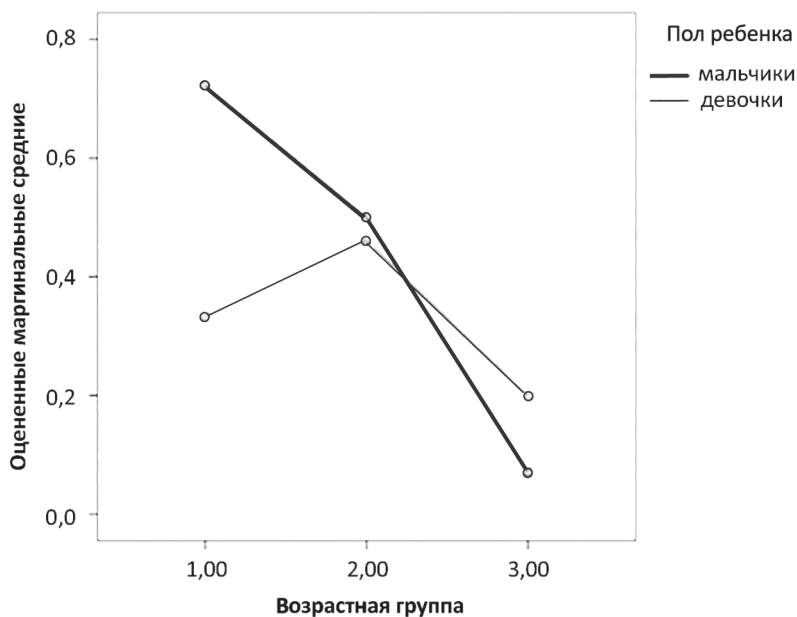


Рис. 2. Праксис позы пальцев

Примечание: 1-я группа — дети 3–4 лет; 2-я группа — дети 5–6 лет; 3-я группа — дети 7–9 лет.

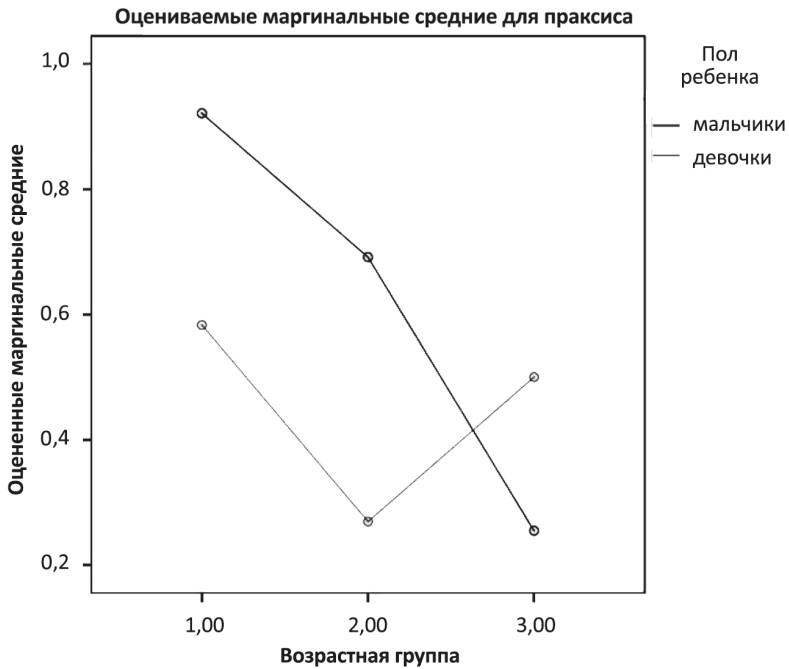


Рис. 3. Общий показатель развития праксиса

Примечание: 1-я группа — дети 3–4 лет; 2-я группа — дети 5–6 лет;
3-я группа — дети 7–9 лет.

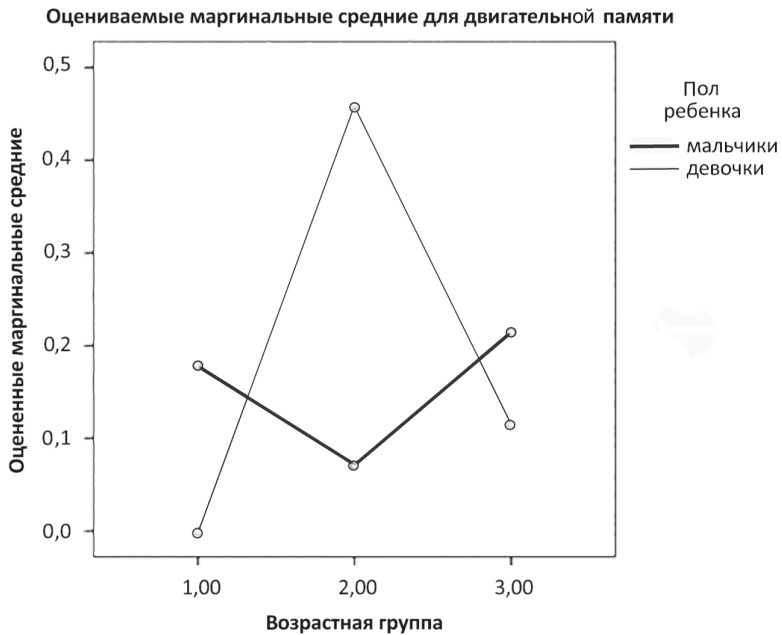


Рис. 4. Двигательная память

Примечание: 1-я группа — дети 3–4 лет; 2-я группа — дети 5–6 лет;
3-я группа — дети 7–9 лет.

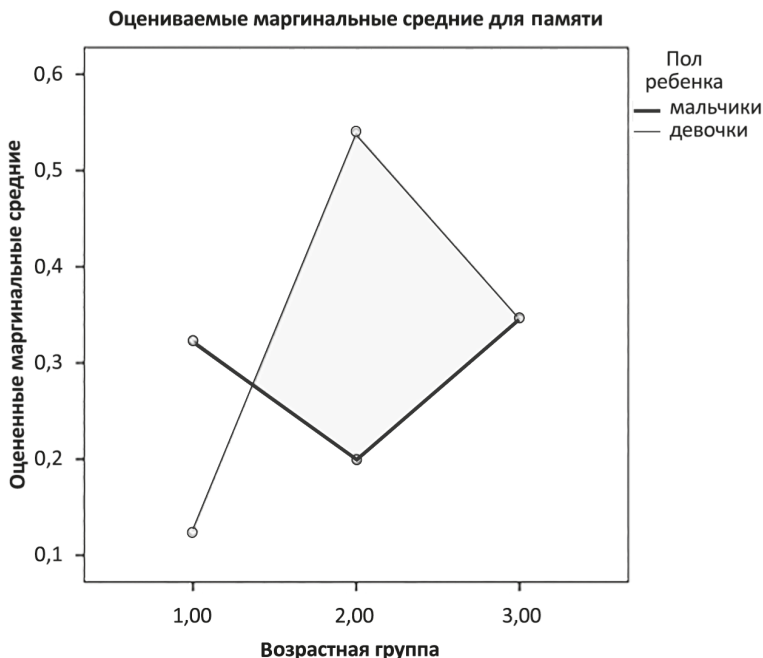


Рис. 5. Развитие памяти в целом

Примечание: 1-я группа — дети 3–4 лет; 2-я группа — дети 5–6 лет;
3-я группа — дети 7–9 лет.

Такая же разнонаправленная динамика (рис. 5) наблюдается и в развитии памяти в целом ($p=0,042$).

Данная закономерность в развитии психических функций наблюдается у недоношенных детей и получила название феномена «фальш-старта» (Бакушкина, Рогачева, 2019; Бакушкина, 2022).

Мы предполагаем, что у наших детей данные нарушения могут быть обусловлены как токсическим воздействием принимаемых матерью АЭП на головной мозг и нервную систему плода, так и факторами протекания заболевания у самой матери (повторяющимися эпилептическими припадками), приводящими к гипоксии плода.

При выполнении проб на выделение смысловых элементов текста (рис. 6) девочки младшего возраста (3–4 года) испытывают наибольшее количество затруднений, однако к школьному возрасту нарушения компенсируются, и они достигают уровня мальчиков, которые не испытывали сложностей в данной сфере и ранее ($p=0,050$).

При оценке интеллектуальных функций одновременное влияние пола и возраста обнаружилось у способности к анализу и синтезу (субтест «Кубики Коса»). Девочки более старшего возраста (7–9 лет), несмотря на взросление, хуже справлялись с данным субтестом, тогда как мальчики — наоборот, в старшем возрасте имели более высокий интеллектуальный потенциал ($p=0,047$) (рис. 7).

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа показали неравномерность и гетерохронность развития психических функций у мальчиков и девочек, подчас имеющие разную динамику. Различия в динамике развития отдельных психических функций обусловлены не только половыми различиями в сроках их со-

**Оцениваемые маргинальные средние
для интеллекта — выделения смысловых элементов**

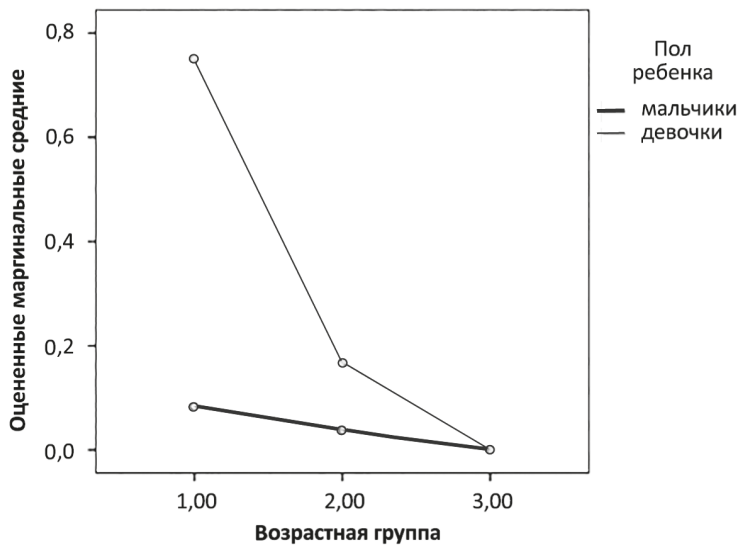


Рис. 6. Интеллектуальные пробы — выделение смысловых элементов

*Примечание: 1-я группа — дети 3–4 лет; 2-я группа — дети 5–6 лет;
3-я группа — дети 7–9 лет.*

Оцениваемые маргинальные средние для кубиков Коса

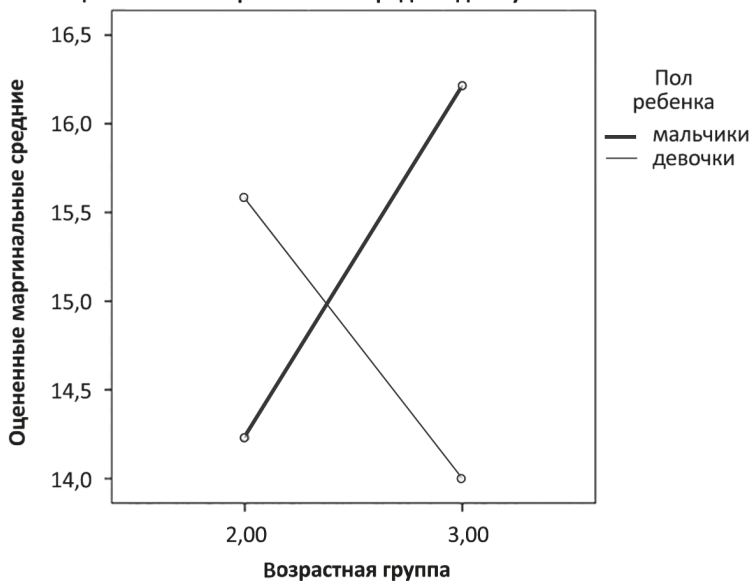


Рис. 7. Развитие анализа и синтеза

*Примечание: 1-я группа — дети 3–4 лет; 2-я группа — дети 5–6 лет;
3-я группа — дети 7–9 лет.*

зрения, но и влиянием тератогенеза — от токсического воздействия АЭП пострадали не только мальчики, но и девочки.

Результаты регрессионного анализа выявили конкретное влияние пола и возраста на определенные параметры психического развития и адаптации (табл. 6):

- эпилептические приступы во II триместре беременности стали предиктором появления у детей церебрастенических симптомов, но не у девочек;
- предикторами появления моторной неловкости у детей стали приступы в I триместре беременности у матери и политерапия препаратами старого и нового поколения, но не у девочек;
- приступы во II триместре также стали предиктором нарушений устной речи, но не у девочек;
- дефицит внимания был более характерен для мальчиков, матери которых имели приступы во II триместре беременности, но не при генерализованной форме эпилептических приступов у матери;
- отсутствие ремиссии приступов до беременности и искусственное вскармливание в первый год жизни ребенка стали предикторами появления эмоционально-волевых нарушений, но не у девочек;
- предикторами нарушений поведения также стали приступы матери во II триместре беременности, ОРВИ, однако данная закономерность также была менее характерна для девочек;
- предиктором недостаточного развития праксиса стало искусственное вскармливание в первый год жизни, однако не у детей младшего возраста.
- эпилептические приступы до беременности, прием топирамата и сопутствующие заболевания матери даже при отсутствии припадков во II триместре беременности стали предикторами недостаточного развития логического мышления (исключение понятий), но не у младших детей;
- отсутствие ремиссии припадков и прием топирамата даже при отсутствии припадков во II триместре беременности также стали предикторами недостаточного развития интеллекта, но не в младшем возрасте;
- наиболее сильное негативное влияние пола на развитие логического и понятийного мышления (субтест «Сходство») было обнаружено у мальчиков, тогда как у девочек наиболее позитивное влияние он оказал на общее интеллектуальное развитие и вербальный интеллект в том числе.

Обсуждение результатов

Несмотря на растущий интерес к вопросам изучения качества жизни людей с эпилепсией, исследований, посвященных влиянию эпилепсии матери на психическое развитие и адаптацию их детей, по-прежнему мало. Частично это обусловлено тем, что данное исследование носит междисциплинарный характер. Сложно построить научный дизайн и оценить влияние заболевания, так как необходима совместная работа и анализ всей совокупной информации о больной эпилепсией и ее ребенке, поступающей от специалистов разного профиля — психологов, сопровождающих беременность неврологов и акушер-гинекологов. В связи с этим раньше основная масса исследований проводилась в клинической парадигме и фокусировалась на вопросах лечения и прегравидарной подготовки беременности матерей

Таблица 6. Предикторы нарушений развития и адаптации

Зависимая переменная	R	R ²	Предикторы	β	Уровень значимости
Показатели способностей и психического развития					
Церебрастенические симптомы	0,551 ^b	0,303	Приступы во II триместре беременности	0,516	0,000
			Девочки	-0,347	0,009
Моторная неловкость	0,672 ^c	0,452	Политерапия препаратами старого и нового поколения	0,443	0,000
			Приступы в I триместре беременности	0,356	0,003
			Девочки	-0,320	0,006
Нарушения устной речи	0,564 ^b	0,318	Приступы во II триместре беременности	0,542	0,000
			Девочки	-0,329	0,012
Дефицит внимания	0,537 ^c	0,289	Приступы во II триместре беременности	0,362	0,008
			Мальчики	0,331	0,014
			Генерализованная форма эпилепсии	-0,279	0,033
Эмоционально-волевые нарушения	0,561 ^c	0,315	Девочки	-0,360	0,006
			Отсутствие ремиссии до беременности	0,351	0,007
			Искусственное вскармливание	0,249	0,050
Проблемы поведения	0,606 ^c	0,367	Приступы во II триместре беременности	0,355	0,006
			ОРВИ у матери во время беременности	0,352	0,007
			Девочки	-0,298	0,023
Нейропсихологические показатели					
Праксис	0,420 ^b	0,177	Возраст ребенка	-0,375	0,001
			Искусственное вскармливание	0,274	0,013
Интеллект — исключение понятий	0,638 ^c	0,406	Отсутствие ремиссии до беременности	0,649	0,000
			Приступы во II триместре беременности	-0,547	0,000
			Топирамат	0,337	0,001
			Возраст ребенка	-0,238	0,017
			Сопутствующие заболевания матери	0,208	0,036
Интеллект	0,584 ^d	0,341	Отсутствие ремиссии до беременности	0,627	0,000
			Приступы во II триместре беременности	-0,501	0,002
			Топирамат	0,345	0,001
			Возраст ребенка	-0,230	0,027
Интеллектуальные показатели					
Сходство	0,338 ^a	0,114	Мальчики	-0,338	0,023

Зависимая переменная	R	R ²	Предикторы	β	Уровень значимости
Вербальный интеллект	0,408 ^a	0,167	Девочки	0,408	0,006
IQ	0,566 ^b	0,321	Девочки	0,453	0,002

Примечания: ^a В регрессионном анализе выбрана модель а с одним предиктором. ^b В регрессионном анализе выбрана модель b с двумя предикторами. ^c В регрессионном анализе выбрана модель с тремя предикторами. ^d В регрессионном анализе выбрана модель d с четырьмя предикторами. ^e В регрессионном анализе выбрана модель e с пятью предикторами.

больных эпилепсией. В лучшем случае они оценивали физическое развитие плода или новорожденного и не касались дальнейшего нейрокognитивного развития и адаптации этих детей.

Благодаря анализу научной литературы нам удалось выстроить наиболее эффективный дизайн исследования, использующий нейропсихологические методы, клинические шкалы нарушений психического развития (CBCL) и диагностики СДВГ и поведенческих нарушений (Н.Н.Заваденко), шкалу оценки интеллекта Д. Векслера (WSIC), что позволило объективно оценить особенности психического развития ребенка.

Наши результаты согласуются с известными ранее данными исследований цикла NEAD (Исследование нейрокognитивных последствий приема неврологических препаратов).

В частности, Н. Адаб (N. Adab) и М. Деблэй (M. Deblay) с соавторами также обнаружили, что по сравнению с генеральной совокупностью у детей матерей с эпилепсией чаще страдает психомоторная сфера (Adab et al., 2004; Deblay et al., 1982).

Более противоречивая картина складывается при оценке когнитивных нарушений. Согласно имеющимся данным (Lodhi, Agrawal, 2012), у больных эпилепсией может страдать когнитивная сфера, однако сведения об интеллектуальном развитии их детей расходятся. Ряд исследователей не выявили рисков для развития интеллекта у детей (Morrow et al., 2006, Wide et al., 2002), однако другие их обнаружили (Artama et al., 2005; Titze et al., 2008; Якунина и др., 2017).

Кроме того, дети матерей с эпилепсией чаще имеют проблемы поведения и социальной адаптации (Deblay et al., 1982; Koch et al., 1999; Adab et al., 2004).

Нами также были выявлены половые различия в выраженности различных нарушений, что не противоречит известным ранее данным о том, что у мальчиков они проявляются сильнее (в частности СДВГ), нежели у девочек (Круглова, Попель, 2016; Заваденко, 2005; Чутко, Пальчик, 2012).

Относительное преобладание СДВГ среди мальчиков объясняют рядом причин: влиянием генетических факторов; более высокой уязвимостью плодов мужского пола по отношению к перинатальным воздействиям; меньшей степенью специализированности больших полушарий мозга у девочек по сравнению с мальчиками, что обуславливает больший резерв компенсации функций при поражении систем мозга, обеспечивающих высшую нервную деятельность (Бадалян и др., 1993).

На наш взгляд, неравномерность развития ряда психических функций у наших детей схожа с феноменом «фальш-старта» у недоношенных детей, описанным С. Блюмль (S. Blüml) и соавторами (Blüml et al., 2014).

С. Блюмль и коллеги в своем исследовании недоношенных детей, не имеющих каких-либо травм головного мозга, показали, что процесс синхронизации созревания белого и серого веществ мозга у данной группы нарушен по сравнению с доношенными младенцами той же популяции. Было обнаружено, что физиологические изменения и/или стимулирующие факторы могут спровоцировать преждевременное или «ложное» начало некоторых процессов развития. Данный феномен С. Блюмль и коллеги предлагают называть фальстартом, заключающимся в том, что происходит значительное усиление биохимических процессов, определяющих созревание белого вещества, сменяющееся затем аномальным снижением (относительно нормальной траектории) интенсивности этих процессов. Иными словами, 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» меняется биохимический профиль ключевых метаболитов, связанных с развитием аксонов, энергетическим метаболизмом и синтезом мембран. То есть даже у младенцев, у которых МРТ не выявляет внешних признаков аномалии, эти данные предполагают, что клеточные процессы, поддерживающие развитие головного мозга, могут быть изменены (Blüml et al., 2014, p. 7).

Кроме того, было показано, что недоношенность совсем не влияла или имела слабое влияние на метаболические процессы в головном мозге. Раннее рождение оказывало влияние лишь на некоторые метаболиты в белом веществе. Это может означать, что данный феномен также влияет и на сроки и синхронизацию процессов развития.

О. Капелу (О. Kapellou) в своем исследовании подчеркивает, что «недоношенность не повреждает кору головного мозга изолированно, но нарушает скоординированный рост всего мозга» (Kapellou et al., 2006, p. 1389).

Н. И. Бакушкиной в ходе 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 месяцев до 3 лет в сравнении с доношенными. Было доказано, что на данные траектории влияют периоды синаптогенеза, активный процесс которого происходит в развивающемся мозге в раннем возрасте.

Пиковый период синаптогенеза начинается в 34 недели и продолжается в раннем постнатальном периоде (Tau, Peterson, 2010). Его динамика различается в отдельных точках измерения в разных областях коры, как в младенческом, так и в более старшем возрасте (Tau, Peterson, 2010, Webb et al., 2001).

Недоношенные дети раннего возраста демонстрируют более низкие показатели развития нейрокогнитивных функций в период, следующий за периодом максимального образования синапсов (пика синаптогенеза) в той области коры, которая обеспечивает данные функции.

Н. И. Бакушкина обнаружила, что траектория нейрокогнитивного развития недоношенных детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет зависит от фазы синаптогенеза (в период максимального образования синапсов либо постпикового состояния), происходящего 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 месяцев — для рецептивной коммуникации и крупной моторики, к 24 месяцам — для мелкой моторики.

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 девочек и мальчиков. Причем это обуславливает динамику развития как ряда высших психических функций — так называемых предпосылок интеллекта, так и более интегрированных его структур, в частности невербального интеллекта.

Выводы

Таким образом, мужской пол ребенка оказался более уязвимым к пренатальным воздействиям и демонстрировал более выраженные нарушения психического развития и адаптации, нежели женский.

Нарушения психического развития у детей вызваны не только токсическим воздействием на плод принимаемых матерью АЭП, но и зависят от формы и тяжести протекания эпилепсии до и во время беременности матери, ее сопутствующих заболеваний, а также типа вскармливания ребенка в первый год жизни.

Нарушения психического развития и адаптации имеют свою гендерную и возрастную специфику, проявляясь наиболее интенсивно у определенного пола в определенном возрастном периоде.

В раннем возрасте у детей отмечаются более грубые нарушения развития базовых психических функций, так называемых предпосылок интеллекта (праксис, речь, память), в старшем возрасте первичные дефекты частично компенсируются, но на первый план уже выходят вторичные — проблемы социального функционирования, особенно у мальчиков.

Таким образом, половозрастные факторы необходимо учитывать как при оценке формирующихся психических функций, так и при компенсации нарушений психического развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией.

Литература

- Бадалян Л. О., Заваденко Н. Н., Успенская Т. Ю. Синдромы дефицита внимания у детей (обзор) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 1993. № 3. С. 74–90.
- Бакушкина Н. И. Траектории развития нейрокогнитивных функций у недоношенных детей в возрасте от 3 до 36 месяцев в зависимости от этапов синаптогенеза: дис. ... канд. психол. наук. СПб., 2022.
- Бакушкина Н. И., Рогачева Т. В. Анализ нейрокогнитивного развития детей со средней и легкой степенью недоношенности в раннем возрасте с помощью шкал Бейли (третья редакция) // Сиб-Скрипт. 2019. № 1 (77). С. 56–63. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-neyrokognitivnogo-razvitiya-detey-so-sredney-i-legkoy-stepenyu-ndonoshennosti-v-rannem-vozhraste-s-pomoschyu-shkal-beyli-tretya> (дата обращения: 23.08.2023).
- Глозман Ж. М. Практическая нейропсихология. Опыт работы с детьми, испытывающими трудности в обучении / под ред. Ж. М. Глозман. М.: Генезис, 2019.

- Заваденко Н. Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М.: Юрайт, 2005.
- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: Бином, 2019.
- Жожакару 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. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/stigmy-dizembriogeneza-i-fizicheskoe-razvitie-u-detey-rozhdennyh-ot-materey-stradayuschih-epilepsiey> (дата обращения: 23.08.2023).
- Круглова Е. А., Попель Н. В. Половые различия в проявлениях синдрома дефицита внимания и гиперактивности младших школьников // Вестник Ивановского государственного университета. Сер. Естественные, обществственные науки. 2016. № 1. С. 27–30.
- Ларина И. В. Актуальные вопросы ведения беременности у пациенток с эпилепсией // Вестник эпидемиологии. 2021. № 1. С. 36–47.
- Семенович А. В. Нейропсихологическая коррекция в детском возрасте. Метод замещающего онтогенеза: учеб. пособие. 10-е изд. М.: Генезис, 2017.
- Чутко Л. С., Пальчик А. Б. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (причины, диагностика, лечение). СПб.: Коста, 2012.
- Шер С. А. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития // Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 6, № 6. С. 57–60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/teratogennoe-vozdeystvie-lekarstvennyh-sredstv-na-organizm-buduschego-rebenka-na-etape-vnutriutrobnogo-razvitiya> (дата обращения: 23.08.2023).
- Якунина А. В., Повереннова И. Е., Ананьева С. А. Тератогенное влияние противосудорожных препаратов по данным регистров врожденных пороков развития в Самарской области // Известия Самарского научного центра РАН. 2015. № 17 (5-2). С. 433–438.
- Якунина А. В., Повереннова И. Е., Калинин В. А., Ананьева С. А. Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Спецвып. 1. Эпилепсия. С. 54–57. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/intellektualnoe-razvitie-detey-rozhdennyh-materyami-s-epilepsiey> (дата обращения: 23.08.2023).
- Adab N., Kini U., Vinten J., Ayres J., Baker G., Clayton-Smith J., Coyle H., Fryer A., Gorry J., Gregg J., Mawer G., Nicolaidis P., Pickering L., Tunnicliffe L., Chadwick D. W. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2004. Vol. 75. P. 1575–1583.
- Artama M., Ritvanen A., Gissler M., Isojärvi J., Auvinen A. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy — a population-based cohort study in Finland // International Journal of Epidemiology. 2006. Vol. 35 (2). P. 280–287.
- Artama M., Auvinen A., Raudaskoski T., Isojarvi I., Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring // Neurology. 2005. Vol. 64. P. 1874–1878.
- 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 Safety. 2010. Vol. 33 (1). P. 73–79.
- Bech L. F., Polcwiartek C., Kragholm K., Andersen M. P., Rohde C., Torp-Pedersen C., Nielsen J., Hagstrom S. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2018. Vol. 89 (12). P. 1324–1331.
- Blotière P. O., Raguideau F., Weill A., Elefant E., Perthus I., Goulet V., Rouget F., Zureik M., Coste J., Dray-Spira R. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs // Neurology. 2019. Vol. 93 (2). P. 167–180. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007696>
- Blüml S., Wisnowski J., Nelson M., Paquette L., Panigrahy A. Metabolic maturation of white matter is altered in preterm infants // Plos ONE. 2014. Vol. 9 (1). P. e85829.
- Canger R., Battino D., Canevini M. P., Fumarola C., Guidolin L., Vignoli A., Mamoli D., Palmieri C., Molteni F., Granata T., Hassibi P., Zamperini P., Pardi G., Avanzini G. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study // Epilepsia. 1999. Vol. 40 (9). P. 1231–1236.
- Deblay M. F., Vert P., André M. Children of epileptic mothers // La Nouvelle pressemédicale. 1982. Vol. 11. P. 173–176.
- Hirano T., Fujioka K., Okada M., Iwasa H., Kaneko S. Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy // Epilepsia. 2004. Vol. 45 (8). P. 53–57.

- Kapellou O., Counsell S., Kennea N., Dyet L., Saeed N., Stark J. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth // *Plos Medicine*. 2006. Vol. 3 (8). P. e265.
- Koch S., Titze K., Zimmermann R. B., Schröder M., Lehmkuhl U., Rauh H. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents // *Epilepsia*. 1999. Vol. 40 (9). P. 1237–1243.
- Lodhi S., Agrawal N. Neurocognitive problems in epilepsy // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2012. Vol. 18. P. 232–240. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.110.007930>
- Meador K. J., Baker G. A., Browning N., Cohen M. J., Bromley R. L., Clayton-Smith J., Kalayjian L. A., Kanner A., Liporace J. D., Pennell P. B., Privitera M., Loring D. W. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study // *Lancet Neurology*. 2013. Vol. 12 (3). P. 244–252.
- Morrow J., Russell A., Guthrie E., Parsons L., Robertson I., Waddell R., Irwin B., McGivern R. C., Morrison P. J., Craig J. Malformations risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2006. Vol. 77. P. 193–198.
- Oyen N., Vollset S. E., Eide M. G., Bjerkedal T., Skjærven R. Maternal epilepsy and offspring's adult intelligence: A population-based study from Norway // *Epilepsia*. 2007. Vol. 48. P. 1731–1738.
- Tau G. Z., Peterson B. S. Normal development of brain circuits // *Neuropsychopharmacology*. 2010. Vol. 35 (1). P. 147–168.
- Titze K., Koch S., Helge H., Lehmkuhl U., Rauh H., Steinhausen H.-C. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: Effects on cognitive development // *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2008. Vol. 50 (2). P. 117–122.
- Tomson T., Battino D., Bonizoni E., Craig J., Lindhout D., Perucca E., Sabers A., Thomas S., Vajda F. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study // *Neurology*. 2015. Vol. 85 (10). P. 866–872.
- Vajda F. J., Hitchcock A., Graham J., Solinas C., O'Brien T. J., Lander C. M., Eadie M. J. Fetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry // *European Journal of Neurology*. 2006. Vol. 13. P. 645–654.
- Webb S. J., Monk C. S., Nelson C. A. Mechanisms of postnatal neurobiological development: Implications for human development // *Developmental Neuropsychology*. 2001. Vol. 19 (2). P. 147–171.
- Wide K., Henning E., Tomson T., Winblad B. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero // *Acta Paediatr.* 2002. Vol. 91. P. 409–414.

Статья поступила в редакцию 9 сентября 2023 г.;
рекомендована к печати 23 ноября 2023 г.

Контактная информация:

Михайлова Надежда Федоровна — канд. психол. наук; mail.mikhailova@gmail.com
Краско Анастасия Сергеевна — krskanastasia@gmail.com

Sex and age factors of mental development of children born to mothers with epilepsy

N. F. Mikhailova^a, A. S. Krasko

St. Petersburg State University,
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

For citation: Mikhailova N. F., Krasko A. S. Sex and age factors of mental development of children born to mothers with epilepsy. *Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology*, 2024, vol. 14, issue 1, pp. 25–48. <https://doi.org/10.21638/spbu16.2024.102> (In Russian)

Mother's epilepsy is a risk factor for the neurocognitive development of the child, since it belongs to a group of chronic diseases and constant medication, even during pregnancy, is

^a Author for correspondence.

vital for patients with epilepsy. It carries various risks, which include intrauterine growth restrictions, congenital malformations, negative effects on cognitive functions and an increased risk of mental retardation of the child. That is why the bulk of research is focused on the effect of certain antiepileptic drugs on the physical development of the child. However, researchers rarely carry out comprehensive assessment of the influence of prenatal, perinatal and age-related factors of the child's development, and this area remains unstudied. This article presents the results of a study of sex and age factors of mental development and adaptation of children born to mothers with epilepsy. The study involved 176 people: 88 children aged from 3 to 9 years and their mothers suffering from epilepsy. As a result, it was found that the male fetus was more vulnerable to prenatal influences: boys had more pronounced disorders of mental development (motor awkwardness, hyperactivity, attention deficit, oral speech disorders) and adaptation (socialization disorders, emotional-volitional disorders, aggressiveness and oppositional reactions, behavior problems). Some of disorders of mental development (delay in the development of speech, praxis and logical thinking) were compensated with child's age and secondary disorders — adaptation problems (socialization disorders, somatic and internalization problems, isolation and anxiety) became more significant. Disorders of mental development in children are caused not only by the toxic effects of medication taken by the mother, but also depend on the form and severity of mother's epilepsy before and during pregnancy, her concomitant diseases, as well as the type of feeding of the child in the first year of life.

Keywords: epilepsy, neuropsychological diagnostics, sexual dimorphism, preschoolers, primary school students.

References

- Adab, N., Kini, U., Vinten, J., Ayres, J., Baker, G., Clayton-Smith, J., Coyle, H., Fryer, A., Gorry, J., Gregg, J., Mawer, G., Nicolaides, P., Pickering, L., Tunnicliffe, L., Chadwick, D. W. (2004). The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 1575–1583.
- Artama, M., Ritvanen, A., Gissler, M., Isojärvi, J., Auvinen, A. (2006). Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy — a population-based cohort study in Finland. *International Journal of Epidemiology*, 35 (2), 280–287.
- Artama, M., Auvinen, A., Raudaskoski, T., Isojarvi, I., Isojarvi, J. (2005). Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 64, 1874–1878.
- Badalyan, L. O., Zavadenko, N. N., Uspenskaya, T. Yu. (1993). Attention deficit syndromes in children (review). *Review of psychiatry and medical psychology named after V.M. Bekhterev*, 3, 74–90. (In Russian)
- Bakushkina, N. I., Rogacheva, T. V. (2019). Analysis of neurocognitive development of children with moderate and mild prematurity at an early age using Bailey scales (third edition). *SibScript*, 1 (77), 56–63. (In Russian)
- Bakushkina, N. I. (2022). *Trajectories of the development of neurocognitive functions in premature infants aged 3 to 36 months, depending on the stages of synaptogenesis*: PhD thesis. St. Petersburg. (In Russian)
- Banach, R., Boskovic, R., Einarson, T., Koren, G. (2010). Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: A meta-analysis of cohort studies. *Drug Safety*, 33 (1), 73–79.
- Bech, L. F., Polcwiartek, C., Kragholm, K., Andersen, M. P., Rohde, C., Torp-Pedersen, C., Nielsen, J., Hagstrom, S. (2018). In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89 (12), 1324–1331.
- Blotière, P. O., Raguideau, F., Weill, A., Elefant, E., Perthus, I., Goulet, V., Rouget, F., Zureik, M., Coste, J., Dray-Spira, R. (2019). Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*, 93 (2), 167–180. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007696>
- Blüml, S., Wisnowski, J., Nelson, M., Paquette, L., Panigrahy, A. (2014). Metabolic maturation of white matter is altered in preterm infants. *PLoS ONE*, 9 (1), e85829.

- Canger, R., Battino, D., Canevini, M. P., Fumarola, C., Guidolin, L., Vignoli, A., Mamoli, D., Palmieri, C., Molteni, F., Granata, T., Hassibi, P., Zamperini, P., Pardi, G., Avanzini, G. (1999). Malformations in offspring of women with epilepsy: A prospective study. *Epilepsia*, 40 (9), 1231–1236.
- Chutko, L. S., Palchik, A. B. (2012). *Attention deficit hyperactivity disorder (causes, diagnosis, treatment)*. St. Petersburg, Costa Publ. (In Russian)
- Deblay, M. F., Vert, P., André, M. (1982). Children of epileptic mothers. *La Nouvelle pressemédicale*, 11, 173–176.
- Glozman, J. M. (2019). *Practical neuropsychology. Experience of working with children with learning difficulties*, J. M. Glozman (ed.), Moscow, Genesis Publ. (In Russian)
- Hirano, T., Fujioka, K., Okada, M., Iwasa, H., Kaneko, S. (2004). Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy. *Epilepsia*, 45 (8), 53–57.
- Kapellou, O., Counsell, S., Kennea, N., Dyet, L., Saeed, N., Stark, J. (2006). Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Medicine*, 3 (8), e265.
- Karlov, V. A. (2019). *Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors*. Second edition. Moscow, Binom Publ. (In Russian)
- Koch, S., Titze, K., Zimmermann, R. B., Schröder, M., Lehmkuhl, U., Rauh, H. (1999). Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*, 40 (9), 1237–1243.
- Kozhokaru, A. B., Karlov, V. A., Zhidkova, I. A., Serkina, A. V. (2010). Stigmas of dysembriogenesis and physical development in children born to mothers suffering from epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal states*, 2 (2), 25–31. (In Russian)
- Kruglova, E. A. (2016). Gender differences in the manifestations of attention deficit hyperactivity disorder of younger schoolchildren. *Bulletin of the Ivanovo State University. Series: Natural, Social Sciences*, 1, 27–30. (In Russian)
- Larina, I. V. (2021). Topical issues of pregnancy management in patients with epilepsy. *Bulletin of Epileptology*, 1, 36–47. (In Russian)
- Lodhi, S., Agrawal, N. (2012). Neurocognitive problems in Epilepsy. *Advances in Psychiatric Treatment*, 18, 232–240. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.110.007930>
- Meador, K. J., Baker, G. A., Browning, N., Cohen, M. J., Bromley, R. L., Clayton-Smith, J., Kalayjian, L. A., Kanner, A., Liporace, J. D., Pennell, P. B., Privitera, M., Loring, D. W. (2013). Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study. *Lancet Neurology*, 12 (3), 244–252.
- Morrow, J., Russell, A., Guthrie, E., Parsons, L., Robertson, I., Waddell, R., Irwin, B., McGivern, R. C., Morrison, P. J., Craig J. (2006). Malformations risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 193–198.
- Oyen, N., Vollset, S. E., Eide, M. G., Bjerkedal, T., Skjærven, R. (2007). Maternal epilepsy and offsprings' adult intelligence: A population-based study from Norway. *Epilepsia*, 48, 1731–1738.
- Semenovich, A. V. (2017). *Neuropsychological correction in childhood. The method of substitutive ontogenesis*: textbook. 10th ed. Moscow, Genesis Publ. (In Russian)
- Sher, S. A. (2011). Teratogenic effect of drugs on the body of an unborn child at the stage of intrauterine development, *Pediatric Pharmacology*, 8 (6), 57–60. (In Russian)
- Tau, G. Z., Peterson, B. S. (2010). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology*, 35 (1), 147–168.
- Titze, K., Koch, S., Helge, H., Lehmkuhl, U., Rauh, H., Steinhausen, H.-C. (2008). Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: Effects on cognitive development. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 50 (2), 117–122.
- Tomson, T., Battino, D., Bonizoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Perucca, E., Sabers, A., Thomas, S., Vajda, F. (2015). NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study. *Neurology*, 85 (10), 866–872.
- Vajda, F. J., Hitchcock, A., Graham, J., Solinas, C., O'Brien, T. J., Lander, C. M., Eadie, M. J. (2006). Fetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *European Journal of Neurology*, 13, 645–654.
- Webb, S. J., Monk, C. S., Nelson, C. A. (2001). Mechanisms of postnatal neurobiological development: Implications for human development. *Developmental Neuropsychology*, 19 (2), 147–171.

- Wide, K., Henning, E., Tomson, T., Winbladh, B. (2002). Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta Paediatrica*, 91, 409–414.
- Yakunina, A. V., Poverennova, I. E., Ananyeva, S. A. (2015). Teratogenic effect of antiepileptic drugs according to the registers of congenital malformations in the Samara region. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 17 (5-2), 433–438. (In Russian)
- Yakunina, A. V., Poverennova, I. E., Kalinin, V. A., Ananyeva, S. A. (2017), Intellectual development of children born to mothers with epilepsy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics, Epilepsy*, spec. iss. 1, 54–57. (In Russian)
- Zavadenko, N. N. (2005). *Hyperactivity and attention deficit in childhood*. Moscow, Yurait Publ. (In Russian)

Received: September 9, 2023

Accepted: November 23, 2023

Authors' information:

Nadezhda F. Mikhailova — PhD in Psychology; mail.mikhailova@gmail.com

Anastasia S. Krasko — krskanastasia@gmail.com