

нервно-мышечных заболеваний и цереброваскулярной патологии. В. В. Молчановым и Е. Э. Дубинской подготовлен справочник «Основные симптомы и синдромы поражения нервной системы у детей». Именно по представлению В. В. Молчанова в 1981 г. кафедре нервных болезней педиатрического факультета присвоено имя члена-корреспондента АМН СССР Константина Николаевича Третьякова [7–9].

В настоящее время кафедра неврологии по-прежнему гордо носит и чтит имя К. Н. Третьякова. В год 100-летия со времени опубликования К. Н. Третьяковым фундаментального труда «Патологическая анатомия черной субстанции с некоторыми выводами о патогенезе нарушений мышечного тонуса» состоялась Международная школа по расстройствам движений «Лечение расстройств движений: от знаний к опыту» с участием ученых из Великобритании, Израиля, Казахстана, Франции, Эстонии, российских городов (Москва, Санкт-Петербург, Астрахань, Киров, Нижний Новгород, Оренбург, Самара и Саратов).

Благодарность. Авторы выражают благодарность заведующей архивом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России Наринэ Юрьевне Карагадяну; врачам клиники нервных болезней клинической больницы им. С. П. Миротворцева Саратовского ГМУ, предоставивших фотографии и информацию о сотрудниках, работавших в годы Великой Отечественной войны.

References (Литература)

1. Ivanov RR, Kirichuk VF, Gorchakov LG, et al. *Saratov State Medical Institute*. Saratov, 1989; 192 p. Russian (Иванов Р. Р., Киричук В. Ф., Горчаков Л. Г. и др. Саратовский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт. Саратов, 1989; 192 с.).
2. Glybochko PV, Eliseev YuYu. *Saratov physicians in the years of the Great Patriotic War*. *Saratov Journal of Medical*

Scientific Research 2005; 2 (1): 5–9. Russian (Глыбочко П. В., Елисеев Ю. Ю. Саратовские медики в годы Великой Отечественной войны. Саратовский научно-медицинский журнал 2005; 2 (1): 5–9).

3. Glybochko PV, Nikolenko VN, Popkov VM, et al. *Clinical hospital №3 of the Saratov State Medical University is 80 years old*. Saratov: SSMU, 2006; 120 p. Russian (Глыбочко П. В., Николенько В. Н., Попков В. М. и др. Клинической больницы №3 Саратовского государственного медицинского университета 80 лет. Саратов: Изд-во СГМУ 2006; 120 с.).

4. Molchanov VV. *History of neurological science in the city of Saratov*. Saratov, 1982; 72 p. Russian (Молчанов В. В. История неврологической науки в г. Саратове. Саратов, 1982; 72 с.).

5. Popovyan MD, Molchanov VV. *Outstanding scientists of the Saratov Medical Institute: K. N. Tretyakov*. Saratov, 1982; 48 p. Russian (Поповьян М. Д., Молчанов В. В. Выдающиеся ученые Саратовского медицинского института: К. Н. Третьяков. Саратов, 1982; 48 с.).

6. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, et al. *The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretyakoff*. *Mov Disord* 2008; 23 (6): 777–83.

7. Popkov VM, Protopopov AA, Kolokolov OV, et al. *The path of a hundred years: the History of neurology in Saratov*. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2010; 8 (2): 357–64. Russian (Попков В. М., Протопопов А. А., Колоколов О. В. и др. Путь длиною в сто лет: история развития неврологии в Саратове. Саратовский научно-медицинский журнал 2010; 8 (2): 357–64).

8. Svistunov AA, Bugaeva IO, Nikolenko VN, et al. *History of the century: departments of the Saratov State Medical University*. Saratov: SSMU, 2009; 344 p. Russian (Свистунов А. А., Бугаева И. О., Николенько В. Н. и др. История длиною в век: кафедры Саратовского государственного медицинского университета. Саратов: Изд-во СГМУ, 2009; 344 с.).

9. Svistunov AA, Nikolenko VN, Morrison VV, et al. *Professors and heads of departments of the Saratov State Medical University 1909–2009*. Saratov: SSMU, 2008; 420 p. Russian (Свистунов А. А., Николенько В. Н., Моррисон В. В. и др. Профессора и заведующие кафедрами Саратовского государственного медицинского университета 1909–2009 г. Саратов: Изд-во СГМУ, 2008; 420 с.).

УДК 616.853+616.899

Оригинальная статья

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ КОЭФФИЦИЕНТА ИНТЕЛЛЕКТА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ МАТЕРЯМИ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

А. В. Якунина — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **И. Е. Повереннова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **В. А. Калинин** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, доктор медицинских наук; **С. А. Ананьева** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **Г. Д. Коробов** — УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доцент учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, кандидат медицинских наук; **Е. В. Мазанкина** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, ассистент кафедры общей психологии и социальной работы.

FACTOR ANALYSIS OF IQ OF CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH EPILEPSY

A. V. Yakunina — Samara State Medical University, Assistant Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, PhD; **I. E. Poverennova** — Samara State Medical University, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, DSc; **V. A. Kalinin** — Samara State Medical University, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, DSc; **S. A. Ananyeva** — Samara State Medical University, Assistant Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, PhD; **G. D. Korobov** — Vitebsk State Order of Peoples Friendship Medical University, Assistant Professor of Practical Training and Simulation Training Centre, PhD; **E. V. Mazankina** — Samara State Medical University, Assistant Professor of Department of General Psychology and Social Work.

Дата поступления — 05.02.2020 г.

Дата принятия в печать — 05.03.2020 г.

Якунина А. В., Повереннова И. Е., Калинин В. А., Ананьева С. А., Коробов Г. Д., Мазанкина Е. В. Факторный анализ коэффициента интеллекта детей, рожденных матерями с эпилепсией. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (1): 408–416.

Цель: определить коэффициент интеллекта (IQ) детей, рожденных больными эпилепсией матерями; выполнить анализ возможных факторов, влияющих на детский IQ. **Материал и методы.** Методом Векслера (WAIS для взрослых и WISC для детей) обследованы 47 пар «мать, больная эпилепсией — ее ребенок». Не принимали антиэпилептических препаратов (АЭП) 12 женщин, у 24 была монотерапия, у 11 политерапия. Лечение с исполь-

зованием вальпроевой кислоты (ВК) получали в период беременности 23 женщины (48,9%). Статистическая обработка проводилась методом корреляционного (по Пирсону) и дисперсионного (по Фишеру) анализа, методом «деревьев классификации» CART. *Результаты.* Средние показатели общего, вербального и невербального IQ детей составили 118,7 балла (ДИ_{0,95} 79,5–158,0); 106,3 (ДИ_{0,95} 67,7–144,9) и 128,0 балла (ДИ_{0,95} 93,2–162,7). Выявлена корреляционная связь между возрастом матери, приемом ВК и уровнем IQ ребенка. Однофакторный дисперсионный анализ не выявил влияния схемы лечения (моно-, политерапия, без АЭП, с использованием ВК, без ВК) на общий IQ ребенка ($p > 0,05$), но установлено снижение IQ у детей, которые воспитывались в неполных семьях. Многофакторный анализ показал, что снижение общего IQ ребенка, наиболее вероятно, происходит при применении препаратов ВК у матерей с уровнем общего IQ ниже 113 и в возрасте на момент рождения ребенка ≥ 32 лет. *Заключение.* Дети женщин с эпилепсией обладают хорошими показателями интеллектуального развития. При планировании беременности необходимо учитывать факторы, влияющие на IQ потомства.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, когнитивное развитие, коэффициент интеллекта, вальпроевая кислота.

Yakunina AV, Poverennova IE, Kalinin VA, Ananyeva SA, Korobov GD, Mazankina EV. Factor analysis of IQ of children born to mothers with epilepsy. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (1): 408–416.

Objective: to investigate the intelligence quotient (IQ) in children born to mother with epilepsy; to analyse possible factors affecting childhood IQ. *Material and Methods.* The Wechsler test (WAIS for adults and WISC for children) examined 47 pairs of “a mother with epilepsy — her child”. Twelve women did not take antiepileptic drugs, 24 had monotherapy, 11 had polytherapy. Treatment with valproic acid (VK) was received during pregnancy by 23 women (48.9%). Statistical processing was carried out by the method of correlation (according to Pearson) and variance (according to Fisher) analysis, by the method of “classification trees” CART. *Results.* The average indicators of the general, verbal and non-verbal IQ of children amounted to 118.7 points (CI_{0,95} 79.5–158.0); 106.3 (CI_{0,95} 67.7–144.9) and 128.0 points (CI_{0,95} 93.2–162.7). The correlation between the age of the mother, taking VC and the level of IQ of the child was revealed. Univariate analysis of variance did not reveal the effect of the treatment regimen (mono-, polytherapy, without antiepileptic drugs, using VK, without VK) on the total IQ of the child ($p > 0.05$), but a decrease in IQ was found in children who were brought up in single-parent families. Multifactor analysis showed that a decrease in the total IQ of the child is most likely to occur with the use of VK drugs in mothers with a total IQ level below 113 and at the age of the child's birth ≥ 32 years of age. *Conclusion.* Children of women with epilepsy are characterized with normal IQ level. When planning pregnancy, it is necessary to consider factors that affect the IQ of the offspring.

Key words: epilepsy, pregnancy cognitive development, intelligence quotient (IQ), valproic acid.

Введение. Проблема потенциального тератогенного влияния лекарственных препаратов, принимаемых женщиной в период беременности, является актуальной с начала 60-х годов прошлого столетия после «талидомидовой трагедии». В фокус внимания исследователей в первую очередь попали заболевания, требующие длительной непрерывной терапии, одним из которых является эпилепсия. Более чем за 50-летний период изучения связи между приемом антиэпилептических препаратов (АЭП) и врожденными пороками развития плода накоплены большие массивы данных по исходам беременности, согласно национальным, международным регистрам, когортным исследованиям, мета-анализам [1, 2].

Значительно позже исследователи стали оценивать постнатальное когнитивное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией. Только в 2009 г. R. Vanach с соавт. опубликован первый мета-анализ семи исследований с оценкой 218 экспонированных внутриутробно вальпроевой кислотой (ВК) и карбамазепином детей в сравнении с 494 детьми, матери которых не получали АЭП. В этом обзоре отмечается отрицательное влияние ВК на коэффициент интеллекта (IQ) ребенка по сравнению с группой контроля [3]. В последующее десятилетие количество исследований особенностей физического и умственного постнатального развития детей от матерей с эпилепсией прогрессивно выросло. Большинство исследований установили какие-либо дефекты когнитивного развития детей, матери которых принимали АЭП в период беременности, по сравнению с неэкспонированными АЭП детьми, как в популяции здоровых матерей, так и в популяции больных эпилепсией женщин [4]. Считается, что политерапия и высокие дозы АЭП являются факторами, отрицательно влияющими на когнитивное развитие детей [4–6]. В то же время имеются исследования, в которых не получе-

но значимой связи между IQ детей и схемой антиэпилептического лечения матери (моно- или политерапия, высокие и умеренные дозы АЭП) [7].

Наиболее изученным к настоящему времени является потенциальное влияние наиболее длительно применяемых в клинической практике АЭП — вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина. Негативное влияние ВК на постнатальное физическое и психическое развитие детей признается большинством авторов [3, 7–9]. R. L. Bromley с соавт. показали, что повышение дозы ВК ассоциировано со снижением показателей общего IQ ($-10,6$, $p < 0,001$), вербального IQ ($-11,2$, 95% ДИ $-16,8 \div -5,5$, $p < 0,001$), невербального IQ ($-11,1$, 95% ДИ $-17,3 \div -4,9$, $p < 0,001$) и экспрессивной речи ($-2,3$, 95% ДИ $-3,4 \div -1,6$, $p < 0,001$) [10]. Дозозависимый эффект влияния ВК, снижение вербального и невербального IQ, влияние на кратковременную слуховую память также подтвердили M. J. Cohen с соавт. [11]. Имеются данные о наличии у таких детей эмоциональных нарушений и поведенческих проблем [6]. Между тем данные о внутриутробном влиянии других АЭП противоречивы. Имеются исследования, в которых прослежена ассоциация между снижением IQ ребенка и приемом матерью фенобарбитала [4]. Проведены исследования, которые показывают, что при использовании матерью карбамазепина может страдать раннее развитие ребенка, но оно не отличается от развития в школьные годы детей, экспонированных внутриутробно ламотриджином. В то же время IQ детей, подвергшихся воздействию карбамазепина и ламотриджина, выше, чем в случае приема вальпроатов [8]. Имеются данные, что прием матерью ламотриджина в период беременности не влиял на IQ ребенка и показатели памяти [11], в то же время у детей возникают эмоциональные и поведенческие проблемы [6]. Большинство авторов сходится во мнении, что, несмотря на отсутствие убедительных данных об отрицательном влиянии более новых АЭП (ламотрид-

Ответственный автор — Якунина Альбина Викторовна
Тел.: +7 (927) 9178187092
E-mail: ayakunina@bk.ru

жина, топирамата, леветирацетама), ввиду малочисленности наблюдений еще преждевременно делать какие-либо выводы и требуются дальнейшие исследования [8, 10, 11].

Изучение влияния АЭП на пренатальное и постнатальное развитие ребенка актуально, поскольку проблема психофизического здоровья многогранна и может зависеть от множества социокультурных условий, в которых развивается ребенок [12, 13]. Ряд исследований, в которые изучалось не только когнитивное развитие детей, но и уровень интеллектуального развития матерей, показал, что материнский IQ является независимым фактором, влияющим на IQ детей [4, 14, 15]. Отцовский IQ не вносил значимых изменений в общие результаты [14]. Значимым фактором, также влияющим на IQ ребенка, оказалось родительское образование [4, 14]. S. Kasradze с соавт. не только показали, что IQ матери является фактором, влияющим на IQ ребенка, но и обнаружили, что IQ женщин с эпилепсией был ниже, чем у здоровых женщин. В качестве фактора влияния на детский IQ ими был также выделен возраст формирования фразовой речи [15]. В исследовании В.А. Карлова и соавт. показана связь снижения общего интеллекта ребенка с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме, низким социальным статусом родителей [16]. Таким образом, изучение возможных факторов влияния на интеллектуальное развитие детей от матерей с эпилепсией является проблемой, требующей дальнейшего изучения.

Цель: определить IQ детей, рожденных матерями с эпилепсией; выполнить анализ возможных факторов, влияющих на детский IQ.

Материал и методы. Обследованы женщины с эпилепсией (пациентки Самарского областного противоэпилептического центра) и их дети — группа из 47 пар «мать — ребенок». Возраст матерей на момент обследования составил от 27 до 42 лет, средний возраст 34,0 года (ДИ₀₉₅ 25,3–42,7). Средний возраст на момент рождения детей равен 25,1 года (ДИ₀₉₅ 17,6–32,7). Все пациентки имели критерии постановки диагноза эпилепсии согласно Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (ILAE, 2017). У 37 пациенток (78,7%) диагностирована фокальная форма эпилепсии, у 10 (21,3%) генерализованная форма эпилепсии. Из 47 обследованных детей было 23 девочки и 24 мальчика. Возраст детей составил от 6,5 до 15 лет, из них 87,2% были в возрасте от 7 до 12 лет.

У всех обследованных женщин методом распроса оценивался социальный статус (образование, трудовая занятость, семейное положение), анамнез эпилепсии, особенности протекания данной беременности, условия воспитания ребенка. У всех детей оценивался фактор успешности овладения знаниями и навыками в детском саду и в школе. Все женщины обследованы с использованием модификации теста Векслера WAIS, предназначенного для использования с 16 до 64 лет; все дети обследованы с использованием модификации WISC, предназначенного для детей и подростков от 6,5 до 16,5 года. У женщин и детей оценивались показатели общего IQ, вербального и невербального интеллекта. Для трактовки уровня интеллекта использовалась общепринятая классификация IQ-показателей по Векслеру.

Статистический анализ проводился с помощью лицензионного пакета Statistica-10 Rus (лицензия №STA999K347156W принадлежит УО «Витебский

государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»). Статистический анализ выполнен с использованием критерия Колмогорова — Смирнова и оценкой значимости критерия Лиллиефорса для проверки соответствия распределения количественных переменных закону нормального распределения. Анализ связи факторов воздействия включал коэффициент корреляции Пирсона (r) и уровень его значимости (p). Для установления статистически значимого влияния категориальных факторов использовался дисперсионный анализ. Для выявления особенностей взаимодействия отдельных внешних факторов на общий IQ детей проведен многофакторный анализ с помощью метода «Деревья классификаций», в качестве способа построения модели принят метод CRT (Classification and Regression Trees).

Результаты. В группе женщин 20 из 47 (42,6%) пациенток имели высшее образование, 16 (80,0%) из них работали. Среднее специальное образование было у 14 женщин (29,8%), из них работающих оказалось только пятеро (35,7%). Среди 13 пациенток (27,7%), имеющих среднее образование, работали пятеро (38,5%).

До момента обследования 40 детей (85,1%) воспитывались в полной семье, семеро (14,9%) только матерями. Беременность проходила на фоне ремиссии всех эпилептических приступов у 32 женщин (68,1%). Относительно благоприятное течение эпилепсии отмечено у 14 пациенток (29,8%), в 7 случаях повторялись только бессудорожные фокальные или генерализованные приступы, у шестерых возникли единичные билатеральные тонико-клонические приступы. У двух пациенток (4,3%) во время беременности сохранялись билатеральные тонико-клонические припадки с частотой 1 раз в 1–1,5 месяца.

Беременность возникла и протекала на «безлекарственном» фоне у 12 пациенток (25,5%), 24 пациенткам (51,1%) проводилась монотерапия АЭП (13 принимали вальпроевую кислоту, 7 — карбамазепин, 2 — ламотриджин, 1 — топирамат, 1 — фенобарбитал). Политерапию АЭП получали 11 пациенток (23,4%), в том числе 9 — дуотерапию, 2 — комбинацию из трех АЭП. Схемы лечения с использованием ВК в общей сложности использовали в период беременности 23 женщины (48,9%).

Средние показатели и 95%-е интервалы распределений по стандартному отклонению общего, вербального и невербального IQ детей составили 118,7 (ДИ₀₉₅ 79,5–158,0); 106,3 (ДИ₀₉₅ 67,7–144,9) и 128,0 (ДИ₀₉₅ 93,2–162,7) баллов; соответствующие показатели у матерей: 106,1 (ДИ₀₉₅ 74,2–138,0); 112,2 (ДИ₀₉₅ 70,5–142,8); 107,4 (ДИ₀₉₅ 79,4–128,1) баллов.

В исследуемой группе показатели «весьма высокого» IQ выявлены у 14 детей (29,8%), «высокого» IQ — у 8 детей (17,0%), «хорошей нормы» — у 10 детей (21,3%), «среднего» IQ — у 10 детей (21,3%), «сниженной нормы» — у 5 детей (10,6%). «Пограничного уровня» IQ у детей выявлено не было. Как видно, распределение показателей IQ детей значительно смещено в сторону более высокого интеллекта по сравнению с общепопуляционными показателями, причем группа «весьма высокого» интеллекта оказалась самой многочисленной. Показатели материнского IQ были близки к общепопуляционному распределению (рис. 1).

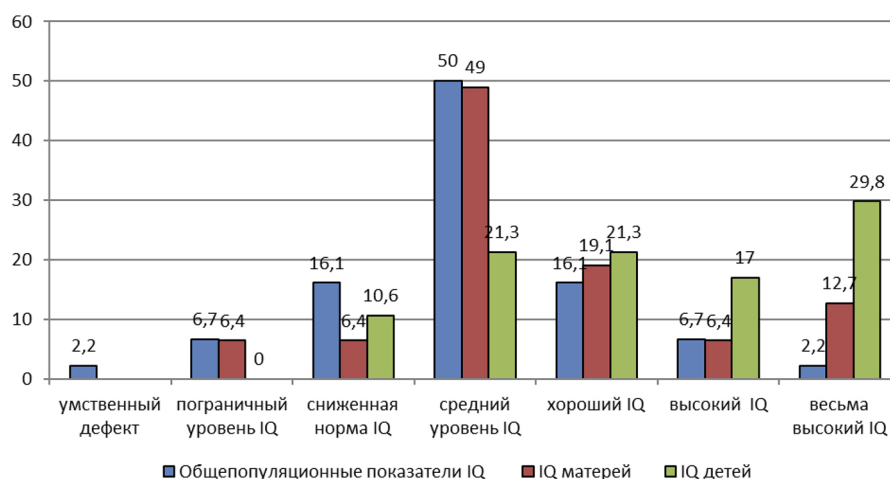


Рис. 1. Показатели общего IQ общепопуляционные (по Векслеру) матерей и детей исследованной группы, %

Таблица 1

Связь показателей IQ ребенка с возрастом матери при рождении в группах наблюдения

Показатели IQ	Коэффициент корреляции Пирсона (r) и уровень его значимости (p)	
	r	p
Группа без лечения матерей антиэпилептическими препаратами, N=12		
IQ ребенка общий	0,35	0,262
IQ ребенка вербальный	0,05	0,867
IQ ребенка невербальный	0,57	0,052
Группа лечения матерей антиэпилептическими препаратами без вальпроевой кислоты, N=12		
IQ ребенка общий	0,08	0,797
IQ ребенка вербальный	0,19	0,549
IQ ребенка невербальный	0,01	0,987
Группа лечения матерей антиэпилептическими препаратами с вальпроевой кислотой, N=23		
IQ ребенка общий	-0,30	0,160
IQ ребенка вербальный	-0,21	0,327
IQ ребенка невербальный	-0,35	0,102

Для изучения связи уровней IQ ребенка (общего, вербального и невербального) с состоянием матери в период беременности все пары наблюдения были разбиты на три группы. В первую группу вошли пары, где матери не получали АЭП (12 пар). Вторую группу составили пары, в которых матери проходили антиэпилептическое лечение с помощью препаратов без ВК (12 пар). Третья группа наблюдения сформирована из пар, в которых матери получали в период беременности антиэпилептическое лечение с помощью препаратов ВК (23 пары).

Анализ связи уровней IQ ребенка (количественные переменные) с возрастом матери при рождении ребенка (также количественная переменная) выполнялся с помощью коэффициента корреляции Пирсона (табл. 1). Возраст матерей в нашем исследовании варьировался от 18 до 33 лет.

С учетом данных табл. 1 следует выделить два момента. Первый момент: средней силы положительная связь невербального IQ ребенка с возрастом матери при его рождении ($r=0,57$) в группе, где матери не получали никаких АЭП. При фактическом

числе наблюдений ($n=12$) статистическая значимость ошибки незначительно превышала критическое значение. При числе наблюдений, равном или большем, чем 27 пар, полученное значение коэффициента корреляции будет иметь статистическую значимость при мощности критерия 0,9. Вторым моментом, который обращает на себя внимание, это отрицательная корреляция в группе, в которой матери получали антиэпилептическую терапию с использованием препаратов ВК. Следует отметить, что все три значения коэффициента корреляции не имели статистической значимости при числе наблюдений 23 пары. Однако анализ мощности показал, что при заданных коэффициентах значимость может стать достаточной для принятия альтернативной гипотезы ($H_0 \rightarrow$ «связи нет») при увеличении числа наблюдений. Таким образом, можно сделать предположение о том, что дети, рожденные от более молодых матерей, имели большие значения IQ.

Результаты корреляционного анализа связи IQ ребенка с IQ его матери представлен в табл. 2. Анализ проводился также по трем группам наблюдения.

Связь показателей IQ ребенка с IQ матери в группах наблюдения

Показатели IQ	Коэффициент корреляции Пирсона (r) и уровень его значимости (p)	
	r	p
Группа без лечения матерей антиэпилептическими препаратами, N=12		
IQ ребенка общий	0,06	0,865
IQ ребенка вербальный	-0,13	0,682
IQ ребенка невербальный	0,42	0,173
Группа лечения матерей антиэпилептическими препаратами без вальпроевой кислоты, N=12		
IQ ребенка общий	0,28	0,382
IQ ребенка вербальный	0,30	0,351
IQ ребенка невербальный	0,29	0,364
Группа лечения матерей антиэпилептическими препаратами с вальпроевой кислотой, N=23		
IQ ребенка общий	0,57	0,005
IQ ребенка вербальный	0,45	0,030
IQ ребенка невербальный	0,55	0,007

Как видно из табл. 2, положительная и статистически значимая корреляция средней силы ($r=0,55$) наблюдалась только в группе, где матери получали в качестве терапии препараты вальпроевой кислоты.

Связь уровня общего IQ ребенка с рядом категориальных факторов, определяемых статусом матери (лечение АЭП, форма и тип течения эпилепсии, семейное положение, трудовая деятельность), изучалась путем однофакторного дисперсионного анализа с помощью сигма-ограниченной модели и выделения главных компонент по типу VI. Учитывая, что анализируемые группы содержали различное число наблюдений, для расчетов доверительных интервалов применяли взвешенные средние значения. В табл. 3 представлены средние значения общего IQ детей, сгруппированные согласно различным категориальным факторам, и результаты расчетов.

Как свидетельствуют представленные данные, нам не удалось установить статистически значимого влияния схемы лечения на уровень общего IQ ребенка ($F=2,27$ при $p=0,115$). Несмотря на то что в группе матерей, получавших лечение препаратами, не содержащими ВК, уровень общего IQ их детей ($115,3$ ДИ₀₉₅ 98,6–131,5) был несколько ниже по сравнению с детьми от матерей, не получавших антиэпилептического лечения ($120,1$ ДИ₀₉₅ 111,6–128,6), статистической значимости эта разница не имела. Уровни общего IQ детей от матерей, лечившихся препаратами ВК, был абсолютно идентичен уровню детей первой группы. Также не удалось установить статистически значимого влияния поли- и монотерапии на уровень общего IQ детей ($F=0,05$, $p=0,952$).

Из всего перечня категориальных факторов удалось установить статистически значимое влияние на общий IQ детей только формы эпилепсии их матерей. Так, среднее значение при генерализованной форме составляет $116,9$ (ДИ₀₉₅ 110,5–123,6), а при фокальной форме $125,6$ (ДИ₀₉₅ 109,4–141,8). Получены парадоксальные на первый взгляд данные о статистически значимом более низком уровне общего IQ детей, рожденных от матерей, у которых период беременности протекал на фоне ремиссии эпилепсии: $115,5$ (ДИ₀₉₅ 103,5–127,4), по сравнению с детьми от матерей, у которых вынашивание сопро-

вождалось различными вариантами приступов: $125,5$ (ДИ₀₉₅ 119,4–140,1). Это потребовало проведения дальнейшего дисперсионного анализа с использованием метода контрастов, который позволил установить, что более низкие значения общего IQ в первой группе (ремиссия) объясняются применением препаратов, содержащих ВК. Таким образом, дети, рожденные от матерей, которые в период ремиссии использовали АЭП, содержащие ВК, имели относительно более низкий общий IQ ($F=9,86$ при $p=0,004$). Из этих же данных можно сделать вывод, что нами не подтверждено влияние возникающих в период беременности приступов на постнатальное интеллектуальное развитие ребенка. Из социальных факторов весьма значимым оказался фактор замужества женщин. Так, у матерей-одиночек общий IQ детей $107,6$ (ДИ₀₉₅ 97,1–118,0), он оказался ниже по сравнению с детьми, воспитываемыми в полных семьях: $120,7$ (ДИ₀₉₅ 114,1–121,3).

Учитывая установленное влияние отдельных внешних факторов на общий IQ детей и предполагая сложный характер их взаимодействия, проведен многофакторный разведочный анализ с помощью метода «Дерева классификаций». В качестве способа построения модели принят метод CRT (Classification and Regression Trees) — алгоритм, который при построении дерева осуществляет полный перебор всех возможных вариантов одномерного бинарного ветвления. Результат построения «дерева» представлен на рис. 2.

С помощью этого анализа установлено, что в комплексе взаимодействующих факторов наиболее важными независимыми переменными выступают:

1. IQ матери общий
Нормализованная важность 100,0%.
2. Возраст на момент родов
Нормализованная важность 79,5%.
3. Тип лечения матери (препараты)
Нормализованная важность 39,6%.
4. Тип течения эпилепсии
Нормализованная важность 39,4%.
5. Форма эпилепсии
Нормализованная важность 8,2%.

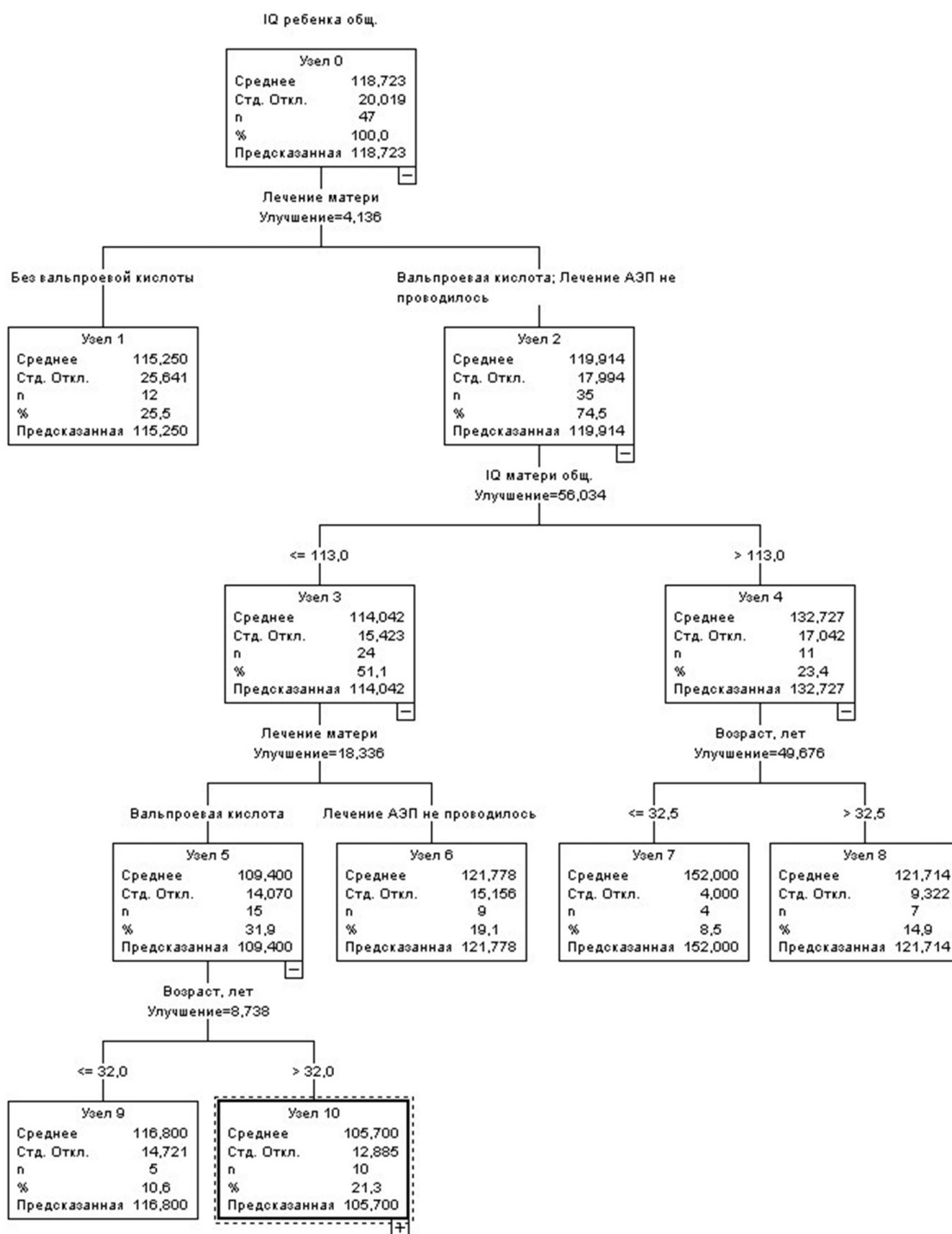


Рис. 2. Результаты многомерного анализа влияния внешних факторов на общий IQ ребенка (АЭП — антиэпилептические препараты)

Таблица 3

Результаты дисперсионного анализа влияния категориальных факторов статуса матери на общий IQ ребенка

Лечение матери. Взвеш. средние (Когнитивное тестирование) Текущ. эффект: F (2, 45)=2,27, p=0,115

Лечение матери	IQ ребенка общий. Среднее	IQ ребенка общий. Стд.ош.	IQ ребенка общий -95,00%	IQ ребенка общий +95,00%	N
без АЭП	120,1	3,9	111,6	128,6	12
без вальпроевой кислоты	115,3	7,4	99,0	131,5	12
с вальпроевой кислотой	119,8	4,2	111,1	128,6	23

Схема лечения. Взвеш. средние (Когнитивное тестирование) Текущ. эффект: F (2, 44)=,05, p=0,952					
Схема лечения	IQ ребенка общий. Среднее	IQ ребенка общий. Стд.ош.	IQ ребенка общий -95,00%	IQ ребенка общий +95,00%	N
монотерапия	117,9	4,7	108,3	127,5	24
политерапия	119,1	6,4	104,9	133,3	11
нет АЭП	120,1	3,9	111,6	128,6	12
Форма эпилепсии. Взвеш. средние (Когнитивное тестирование) Текущ. эффект: F (1, 46)=19,17, p<0,001					
Форма эпилепсии	IQ ребенка общий. Среднее	IQ ребенка общий. Стд.ош.	IQ ребенка общий -95,00%	IQ ребенка общий +95,00%	N
генерализованная	116,9	3,2	110,5	123,3	10
фокальная	125,6	7,1	109,4	141,8	37
Течение эпилепсии. Взвеш. средние (Когнитивное тестирование) Текущ. эффект: F (1, 46)=5,12, p=0,028					
Течение эпилепсии	IQ ребенка общий. Среднее	IQ ребенка общий. Стд.ош.	IQ ребенка общий -95,00%	IQ ребенка общий +95,00%	N
ремиссия	115,2	3,5	108,0	122,3	32
приступы	126,3	4,9	115,8	136,9	15
Семейное положение. Взвеш. средние (Когнитивное тестирование) Текущ. эффект: F (1, 46)=49,56, p<0,001					
Семейное положение	IQ ребенка общий. Среднее	IQ ребенка общий. Стд.ош.	IQ ребенка общий -95,00%	IQ ребенка общий +95,00%	N
замужем	120,7	3,3	114,1	127,3	40
одинокая	107,6	4,3	97,1	118,0	7
Трудовая занятость. Взвеш. средние (Когнитивное тестирование) Текущ. эффект: F (1, 46)=,84, p=0,365					
Трудовая занятость	IQ ребенка общий. Среднее	IQ ребенка общий. Стд.ош.	IQ ребенка общий -95,00%	IQ ребенка общий +95,00%	N
не работает	120,6	4,8	110,5	130,7	20
работает	117,3	3,7	109,8	124,9	27

Ветвление «дерева» происходило в зависимости от значимых критериев, характерных для каждой подгруппы, в каждой подгруппе оценивался показатель IQ ребенка, далее фокус направлялся на подгруппу с более низкими показателями. Первое разделение на подгруппы (узлы) произошло по критерию «лечение матери в период беременности», и оно не показало значимых отличий IQ детей, экспонированных внутриутробно ВК, неэкспонированных АЭП (119,9) и экспонированных другими АЭП (115,3). Далее произошло деление «узла 2» по значимому критерию IQ матери больше или меньше 113 баллов, причем более низкие показатели матери (узел 3) были сопряжены с более низким IQ ребенка (114,0). Именно у этих матерей вальпроовая кислота приводила к снижению IQ ребенка (109,4) в сравнении с нелеченными АЭП женщинами (IQ ребенка 121,8). Еще более усугублялась ситуация в случаях, когда возраст женщины на момент родов был более 32 лет. Этот же возрастной критерий играл значимую роль и в подгруппе женщин с IQ выше 113: IQ детей более молодых матерей (менее 32,5 года) был выше (152,0), чем у более старших матерей (121,7).

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали достаточно высокий IQ у детей, рожденных матерями с эпилепсией. Согласно критериям Векслера, средние показатели общего IQ исследованной группы укладываются в рамки «хорошей нормы», при этом у трети детей выявлен уровень «весьма высокого IQ», а «пограничный уровень IQ» и «умственный дефект» не встречались вовсе. Уро-

вень вербального IQ детей был значительно ниже, чем невербального IQ, что соотносится с результатами большинства исследований [3, 7, 10], но следует отметить, что и эти показатели находятся в границах «среднего уровня IQ». На наш взгляд, снижение вербального компонента интеллекта у детей исследованной группы в большей степени связано с общепопуляционными явлениями доминирования невербальных процессов в обществе в последние десятилетия.

В процессе однофакторного дисперсионного анализа нами не выявлено связи между уровнем IQ ребенка и особенностями лечения матери в период беременности, что отмечено и в новом исследовании R. L. Bromley с соавт. [7]. Интересные данные, требующие дальнейшего исследования, получены нами в отношении формы эпилепсии матери и особенностей ее протекания в период беременности. Так, генерализованная форма эпилепсии, факторами риска которой считаются различные генетические полиморфные варианты, была предиктором более низкого IQ ребенка. Эти данные заставляют задуматься о возможном генетическом компоненте интеллекта, а также требуют проверки гипотезы о наличии субклинической эпилептиформной активности у детей от матерей с генерализованной эпилепсией, которая может служить фактором снижения IQ [16]. Нами не подтверждены данные о неблагоприятном влиянии на интеллект ребенка некомпенсированного течения эпилепсии матери. Напротив, наличие ремиссии заболевания в период беременности было

связано с более низкими показателями IQ ребенка. Данный факт объяснен на последующих этапах анализа влиянием на ребенка ВК, на фоне которой была достигнута ремиссия эпилепсии у матери. Получается, что при назначении ВК и достижении благоприятного фона для ведения беременности по течению эпилепсии повышается риск неблагоприятного влияния АЭП на постнатальное развитие ребенка. Полученные результаты еще раз подтверждают всю сложность ведения беременной с эпилепсией, когда необходимо очень тщательно оценивать баланс между потенциальными пользой для матери и вредом для ребенка.

Поиск возможных факторов риска снижения IQ ребенка вне аспектов, связанных с болезнью матери, также дает интересные результаты. Так, выявление влияния фактора полноты семьи на IQ ребенка заставляет подумать о наличии отцовских аспектов интеллекта потомства. И хотя в некоторых исследованиях не выявлено влияния IQ отца на интеллект ребенка [14], могут играть роль такие аспекты, как образование отца, его вклад в воспитание и развитие ребенка. Влияние материнского IQ на детский, выявленное в предыдущих исследованиях [4, 14, 15], в нашем исследовании также подтверждается. Следует отметить, что при рассмотрении подгрупп, сформированных в зависимости от проводимой антиэпилептической терапии, положительные корреляции между IQ матери и IQ ребенка выявлялись только среди получавших ВК в период беременности, в то время как в других подгруппах корреляционных связей не обнаружено.

Пристальное рассмотрение случаев внутриутробного экспонирования плода ВК не позволило выявить однозначного неблагоприятного влияния ее во всех наблюдениях на IQ подросткового ребенка. Использование же различных статистических методов и рассмотрение проблемы с различных сторон и в различных подгруппах все-таки указывали на то, что использование ВК в лечении матерей при некоторых условиях играет отрицательную роль в формировании интеллекта ребенка. Учитывая, что ВК является высокоэффективным и широкодоступным АЭП, не во всех случаях имеется возможность отказаться от ее приема при подготовке к беременности. Поэтому выявление «красных флагов», указывающих на сигналы потенциальной опасности для интеллекта будущего ребенка, стало очень важным моментом данного исследования. Построение «дерева классификаций» позволило создать вербальную модель прогноза IQ потомства, в которой каждой женщине можно спрогнозировать риски дефекта интеллекта ребенка. Возрастной рубеж матери в 31–32 года является значимым для IQ ребенка независимо от фактора лечения матери. Возможно, что наши данные не подтверждают факта снижения интеллекта у детей женщин с эпилепсией в связи с тем, что всем матерям на момент рождения детей было не более 33 лет. Зарубежная же тенденция деторождения свидетельствует о более возрастном контингенте беременных, и на этот факт необходимо обращать пристальное внимание. Наиболее уязвимым контингентом в плане снижения IQ ребенка под воздействием ВК оказались женщины старше 32 лет и имеющие IQ ниже 113 баллов, именно в этой группе пациенток следует переоценить проводимую антиэпилептическую терапию на этапе планирования беременности. Важно подчеркнуть, что даже в этой группе «самого высокого риска» средний IQ ребенка, составляя

105,7 балла, вполне укладывался в средний уровень интеллекта, что делает прогноз интеллекта потомства вполне благоприятным.

Заключение. При изучении факторов риска нарушения интеллектуального развития ребенка у женщин с эпилепсией оценка различных материнских социально-профессиональных факторов, которые окружают растущего ребенка, а также диагностика интеллектуального уровня матери не менее важны, чем изучение внутриутробного воздействия АЭП. Наше исследование показало, что в целом характер противозепилептического лечения не влияет на IQ детей от матерей, получавших АЭП в период беременности. Многофакторный анализ показал, что во избежание нарушений постнатального интеллектуального развития ребенка при использовании матерью препаратов ВК в период беременности необходимо учитывать уровень материнского IQ и возраст к моменту беременности. «Красными флагами», которые указывают на необходимость переоценки противозепилептического лечения с использованием ВК, является уровень IQ матери ниже 113 баллов и возраст на момент беременности 31–32 года. Отсутствие влияния повторяющихся у матери в период беременности эпилептических приступов на IQ ребенка показывает, что допустим индивидуальный уровень компенсации эпилепсии для каждой женщины, и необходимо очень взвешенно подходить к противозепилептическому лечению беременной. Выявление фактора влияния на общий IQ ребенка формы эпилепсии у матери требует дальнейших исследований на большей группе наблюдений с разработкой специфических протоколов и привлечением генетических и других обследований.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. 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 Sep; 81 (1): 1–13.
2. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018 Jun; 17 (6): 530–8.
3. 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 Jan 1; 33 (1): 73–9.
4. Gopinath N, Muneer AK, Unnikrishnan S, et al. Children (10–12 years age) of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: Observations from a prospective cohort case control study. *Epilepsy Res* 2015 Nov; 117: 58–62.
5. Güvelli BT, Gürses C, Ataklı D, et al. Behavioral characteristics and cognitive development among school age children born to women with epilepsy. *Neurol Res* 2015 Apr; 37 (4): 295–300.
6. Richards N, Reith D, Stitely M, et al. Developmental outcomes at age four following maternal antiepileptic drug use. *Epilepsy Behav* 2019 Mar 1; 93: 73–9.
7. Bromley RL, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. *Neurotoxicol Teratol* 2019 Jan-Feb; 71: 16–21.
8. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 30; (10): CD010236.
9. Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* 2017 Jan; 44: 225–31.
10. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* 2016 Nov 1; 87 (18): 1943–53.
11. Cohen MJ, Meador KJ, May R, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of

age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav* 2019 Jan 17; 92: 154–64.

12. Vlasov PN. Use of valproates in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2015; (Special issue 1): 4–9. Russian (Власов П. Н. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015; (спецвыпуск 1): 4–9.)

13. Yakunina AV, Poverennova IE, Kalinin VA, Ananyeva SA. Intellectual development of children born to mothers with epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2017; (Special Issue 1): 54–7. Russian (Якунина А. В., Повереннова И. Е., Калинин В. А., Ананьева С. А. Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2017; (спецвыпуск 1): 54–7.)

14. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Relationship of child IQ to parental IQ and education in children with fetal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Behav* 2011 Jun; 21 (2): 147–52.

15. Kasradze S, Gogatishvili N, Lomidze G, et al. Cognitive functions in children exposed to antiepileptic drugs in utero: Study in Georgia. *Epilepsy Behav* 2017 Jan; 66: 105–12.

16. Karlov WA, Zhidkova IA, Serkina AV, Kozhokar AB. Intellectual, psychomotor and speech development of the children born from mothers having epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Epilepsy* 2010; (3): 25–30. Russian (Карлов В. А., Жидкова И. А., Серкина А. В., Кожокару А. Б. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Эпилепсия* 2010; (3): 25–30.)

УДК 616.832–004.2

Original article

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF FAMILIAL MULTIPLE SCLEROSIS

Z. A. Goncharova — Rostov State Medical University, Professor of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Associate Professor, DSc; **Yu. Yu. Pogrebnova** — Rostov State Medical University, Assistant of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery.

Received — 05.02.2020

Accepted — 05.03.2020

Goncharova ZA, Pogrebnova YuYu. Clinical and epidemiological features of familial multiple sclerosis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (1): 416–419.

Objective: determination of the clinical and epidemiological features of familial multiple sclerosis (MS) in the population of Rostov-on-Don. **Material and Methods.** Subjects of the research were patients with idiopathic inflammatory demyelinating diseases (IIDD) numbering 806 people, among them 710 people with MS according to McDonald criteria (2010, 2017), living in Rostov-on-Don. **Results.** In the analyzed population 78 family cases were revealed; among them was a patient with clinically isolated syndrome (CIS), one with radiologically isolated syndrome (RIS) in 44 families. The general risk of repetition in the population demyelinating account for 3.7%. The prevalence rate of the familial MS in the population was 6.9 per 100000 people. In the male-to-female correlation for cases of familial MS makes 1:3.5. In most analyzed cases of familial MS (61.2%), a woman had the disease. The onset age in the first generation was considerably higher than the one in the following generations, on average 13.1±4.8 years more. The first remission continued 2.6 years in the familial MS group. In the group of the familial MS, the average disease development speed is 0.8±0.3 points per year. An analysis of clinical features revealed a predominance of polysymptomatic debut, which was noted in 20.63% of cases. **Conclusion.** A burdened family history in patients with MS may be an unfavorable prognostic factor for the aggressive course of the disease, and given the predominance of women as “progenitors”, it is possible to suggest the role of mitochondria in the pathogenesis of the disease.

Key words: multiple sclerosis, epidemiology, familial multiple sclerosis.

Introduction. Multiple sclerosis (MS), according to clinical surveys, is a chronic polyetiological autoimmune-mediated demyelinating disease. MS belongs to hereditary diseases. Its development is influenced by trigger factors (viral and bacterial infections, external environment factors, etc.) Though the contribution of each factor into disease development is not currently stated [1–5].

The research conducted using the twin method has shown that the other monozygotic twin has a 30% probability of MS emergence, whereas a heterozygotic twin has only 4%. The research also shows that monozygotic twins are more often discordant in the MS-susceptibility gene, despite being concordant in other hereditary diseases, which is an indirect proof that external causes are essential [6, 7].

Radiologic workup showed, that magnetic resonance imaging (MRI) of healthy monozygotic twin brothers or sisters of the patients with definite MS diagnosis, in 14% of cases shows focuses which are typical for MS [8]. De-

termining the risk factors, mainly modifiable, is necessary to estimate the importance of clinical surveys of MS, including familiar forms of MS.

The role of genetic predisposition to MS can be also observed through multiple studies revealing the fact that the risk of MS in the population is much lower than in the families that have a member with MS. The risk of MS emergence reaches 20% for three generations, which is 20–50 times more than for the population in general [8–11]. The analysis of the data of clinical features in the course of disease in the families didn't show any prevailing significant features in the disease onset symptoms in generations; with every following generation, however, the age of onset diminishes and the disease progresses faster in every generation [10–13]. The large-scale studies in searching genes predicting MS have revealed more than 50 tentative alleles responsible for the following disease progress [14].

So, *the aim* of the research is to study the clinical and epidemiological characteristics of the familial forms of multiple sclerosis in the population of Rostov-on-Don.

Material and Methods. The research was done with the use of the data pools of the patients who undergo a

Corresponding author — Goncharova Zoya Aleksandrovna
Tel.: +7(909)4212246
E-mail: centrms@mail.ru