Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей

Асп. А.Б. КОЖОКАРУ[1], чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.А. КАРЛОВ[1], к.м.н., доц. И.А. ЖИДКОВА[1], нейропсихолог А.В. СЕРКИНА[2]

Intellectual, psychomotor and speech development of children born to mothers with epilepsy

A.B. KOZHOKARU, V.A. KARLOV, I.A. ZHYDKOVA, A.V. SERKINA

[1]Кафедра нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета; [2]Медицинский центр «Невромед-Клиника», Москва

Изучали интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие 50 детей, родившихся от страдающих эпилепсией матерей, которых разделили на 2 подгруппы: первая — дети в возрасте от 6 мес до 4 лет; вторая — в возрасте от 4 до 16 лет. В этой группе было 4 (8%) детей, страдающих эпилепсией детской абсансной, юношеской миоклонической и неклассифицируемой эпилепсией; у одного пациента диагностирована эпилептическая энцефалопатия (без эпилептических приступов). По данным видео-ЭЭГ-мониторинга, у детей второй подгруппы эпилептиформная активность на ЭЭГ зарегистрирована у 9 (18%) детей, 4 из которых страдали эпилепсией, у 5 (10%) — эпилептиформная активность на ЭЭГ носила субклинический характер. По данным метода Векслера, у 4 (20%) детей этой подгруппы было выявлено снижение показателей общего IQ (ниже 95%); по когнитивной шкале методики Beyley-III, в младшей подгруппе статистически значимых различий между детьми, рожденными от страдающих эпилепсией матерей, и детьми, рожденными от здоровых матерей (контроль), не выявлено, но имело место снижение показателя по шкале тонкой моторики у 3 (10%) и шкале речевого развития у 5 (16%) пациентов.

Ключевые слова: *эпилепсия и беременность, применение АЭП во время беременности, задержка психомоторного развития детей.*

Intellectual, psychomotor and speech development of 50 children born to mothers with epilepsy were studied. The sample has been stratified into 2 subgroups: children aged from 6 months to 4 years and children aged from 4 to 16 years. This group included 4 (8%) children with children absence epilepsy, juvenile myoclonic and unclassified epilepsy; one patient had a diagnosis of epileptic encephalopathy without epileptic seizures. Video-EEG monitoring revealed the epileptiform activity on EEG in 9 (18%) children from subgroup 2, four of them suffered from epilepsy. The subclinical epileptiform activity on EEG was observed in 5 (10%) children. The Wechsler test showed that general IQ scores were low (<95%) in 4 (20%) children of this subgroup. No significant difference was found in the performance on the Bayley-III scales between children from subgroup 1 and children born to healthy mothers (controls) though the scores on the fine motor scale and speech development scale were lower in 3 (10%) and 5 (16%) children of the index group, respectively.

Key words: *epilepsy and pregnancy, use of AED during the pregnancy, delayed psychomotor development in children.*

В настоящее время в литературе имеется большое количество публикаций, отражающих психомоторное и интеллектуальное развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. В этих случаях среди факторов риска нарушения физического и психического развития выделяют влияние нескольких факторов: эпилепсии как таковой, припадков у матери во время беременности, действия ПЭП на плод (тератогенеза).

Первое сообщение о побочном действии ПЭП на плод касалось влияния мефенитоина была выявлена микроцефалия, расщелина неба, задержка речевого развития и снижение IQ [1]. В дальнейшем с влиянием ПЭП при лечении ими матерей во время беременности стали связывать задержку развития и нарушения поведения у детей [2—4], а также снижение вербального и невербального IQ, особенно часто выявляющееся в школьном возрасте [5—8]. В проспективном исследовании, проведенном в Норвегии [9], при изучении отдаленных нейропсихических эффектов у юношей 18—20 лет, родившихся от матерей, страдающих эпилепсией, было выявлено снижение показателей общего IQ (~85%) в 25,4% случаев.

Было также установлено, что снижение показателей интеллектуального развития при использовании ПЭП в виде политерапии во время беременности может составлять до 7% [11], что проявляется в когнитивных нарушениях [10].

При использовании вальпроатов женщинами во время беременности показатели общего интеллекта у детей были ниже по сравнению с показате-

© Коллектив авторов, 2010

[1]E-mail: v.karlov@barnsly.ru

лями IQ детей, матери которых во время беременности принимали карбамазепин, фенитоин или ламотриджин [12]. В одном из исследований [13] 242 детей в возрасте 6—16 лет, рожденных от страдающих эпилепсией матерей и лечившихся вальпроатами во время беременности, была выявлена дефицитарность повседневных навыков и навыков, относящихся к социальной сфере.

Корреляция уровня IQ у родителей и ребенка составляет 0,42 [14]. Уровень IQ матери служит в этом случае не только мерой влияния наследственных факторов. но и влияет на процесс воспитания ребенка.

Ассоциирующиеся с когнитивными нарушениями у детей факторы включают большое число малых аномалий, больших мальформаций, низкий уровень образования матери, проблемы взаимоотношений ребенок—мать и заболевание матери. Предполагают, что эти факторы риска являются потенциально синергичными [15].

В литературе обсуждаются также вопросы о влиянии типа эпилептических припадков у матери во время беременности и родов на развитие детей. Сразу заметим, что пока не существует достоверных данных, показывающих, что приступы во время беременности увеличивают риск врожденных пороков. По данным N. Adab и соавт. [16], можно лишь констатировать, что 5 тонико-клонических приступов или более во время беременности, применение вальпроатов во время беременности, низкий IQ матери, были факторами риска низкого вербального интеллекта.

В исследованиях на животных были выявлены пагубные эффекты ПЭП на мозг плода. Было показано, что фенобарбитал приводит к снижению веса головного мозга плода, а также снижению плотности клеток гиппокампа [17, 18]. Некоторые считают, что это приводит к апоптозу. Фенобарбитал также изменяет уровень катехоламинов у мышей. У крыс фенобарбитал ухудшает координацию и слух. Эти эффекты необратимы даже после прекращения назначенного лечения. Сходные нейроповеденческие эффекты были найдены при приеме таких противоэпилептических препаратов как вальпроевая кислота и фенитоин [19, 20].

Факторами, вносящими свой вклад в процесс тератогенеза противоэпилептических препаратов, считают дефицит фолиевой кислоты, нарушение обмена гомоцистеина, действие свободных радикалов, образующихся при метаболизме противоэпилептических препаратов, либо дефект ферментов, «убирающих» свободные радикалы, цитотоксическое действие эпоксидов (промежуточных метаболитов) или дефект ферментов, детоксицирующих эпоксиды, нарушение кровообращения (теория гипоксии/реоксигенации), наследственную предрасположенность, взаимодействие противоэпилептических препаратов при политерапии, другие факторы — возраст и состояние матери, использование оральных контрацептивов, курение, алкоголь [21].

Цель исследования — изучить интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, родившихся от матерей, страдающих эпилепсией.

Материал и методы

Исследования проводились в период с 2006 по 2009 гг. на клинических базах центра «Невромед-Клиника» и кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета. Исследуемая основная группа состояла из 50 детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией. Показатели их развития сравнивались с показателями детей соответствующей возрастной группы и полом, рожденных от соматически здоровых матерей (контроль). Средний возраст пациентов был 49 мес или 4 года и колебался от 6 до 175 мес, или 14 лет. Соотношение мальчиков и девочек было 1:1,5.

Основным диагностическим методом был клинико-неврологический, который включал анамнез заболеваний в семье, заболевание матери и течение ее беременности, особенно актуальной, прием ПЭП во время беременности. Данные развития ребенка. Он был дополнен видео-ЭЭГ-мониторингом в разные периоды суток (в состоянии бодрствования и сна). Видео-мониторинг осуществлялся с помощью 32-канального компьютерного электроэнцефалографа с использованием 21 канала по международной системе «10—20» с одновременной записью ЭКГ. Продолжительность непрерывной записи составляла 4—10 ч. Детальный анализ результатов ВЭЭГ позволял подробно исследовать характер клинических пароксизмальных событий и их ЭЭГ-паттернов.

Кроме того, дети обследовались по методу Векслера для оценки интеллектуального развития, предназначенного для детей в возрасте от 4 до 16 лет.

Впервые в России была проведена также оценка психомоторного и речевого развития детей раннего возраста по методике Bayley-III (2006), которая позволяет обследовать детей от рождения (новорожденных и детей грудного возраста от 1 до 42 мес) и до 4 лет. Она дает возможность оценить развитие когнитивной, речевой, двигательной сфер у новорожденных и детей грудного возраста.

Для статистической обработки использовались *t*-критерий (параметрический статистический), критерий Манна—Уитни, Крус—Валиса (непараметрические критерии), критерий χ^2 и точный критерий Фишера. В качестве пакета статистических программ использовалась SPSS for windows (SPSS Inc), версии 17.0.

Результаты

Согласно международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (ILAE, 1989), у матерей страдающих эпилепсией обследованных нами детей выявлялись следующие формы эпилепсий: генерализованные формы эпилепсии — в 16 (32%) случаях (среди них: юношеская могоклоническая эпилепсия — в 6 (37,5%), абсанс эпилепсии — в 4 (25%) и эпилепсия с изолированными судорожными приступами пробуждения — в 6 (37,5%), фокальные эпилепсии — в 34 (68%).

По данным метода Весклера, у 4 (20%) детей в возрасте 4 года и старше выявлено снижение показателей общего IQ (ниже 95%).

Среднее значение, медиана (Me) и интерквартильный интервал для показателей общего IQ детей, у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, составлял: 104,2; (Me) (25%; 75%) = 103,5 (94,5; 111,5); у детей, рожденных от соматически здоровых матерей, —113,6; Медиана (Me) (25%; 75%) = 109 (107,5; 119,5). Статистически значимые различия между снижением показателей общего интеллекта у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, при сравнении с детьми, рожденными от соматически здоровых матерей, выражались показателем (p=0,006).

Среднее значение, медиана (Me) и интерквартильный интервал для показателей невербального IQ детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, составлял: 104,2; (Me) (25%; 75%) = 103,4 (91; 113); у детей, рожденных от соматически здоровых матерей, — 113,6; (Me) (25%; 75%) = 109,6 (102; 109,6). Статистически значимые различия между показателями невербального интеллекта у обследованных детей основной и контрольной групп выявлено не было (p=0,11).

Среднее значение, медиана (Me) и интерквартильный интервал для показателей вербального IQ детей, у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, составлял: 107,2; (Me) (25%; 75%) = 105 (97,5; 114); у детей, рожденных от соматически здоровых матерей — 115; (Me) (25%; 75%) = 110 (108; 123). Статистически значимых различий между показателями вербального интеллекта у обследованных детей основной и контрольной групп также не было выявлено (p=0,056).

По данным видео-ЭЭГ-мониторинга, среди детей в возрасте от 4 лет и старше эпилептиформная активность зарегистрирована у 9 (18%) детей. Из 4 (8%) заболевших детей 3 страдают эпилепсией: детской абсанс эпилепсией, юношеской миоклонической, неклассифицируемой эпилепсией; 1 болен эпилептической энцефалопатией без клинических проявлений эпилептических приступов, у остальных 5 (10%) эпилептиформная активность на ЭЭГ носила субклинический характер. У этих детей с наличием субклинической эпилептиформной активности отмечалось снижение показателей IQ-D ниже 95%.

По показателям общего интеллекта выявлены статистически значимые различия (p=0,03) между детьми с эпилептиформной активностью на ЭЭГ и детьми, у которых на ЭЭГ изменений не отмечалось. Таким образом, установлена прямая связь между изменениями на ЭЭГ и показателями общего интеллекта.

У 1 (2%) ребенка контрольной группы был выявлен фотопароксизмальный ответ.

Результаты оценки психомоторного и речевого развития детей в возрасте 6 мес — 4 года по методике Bayley-III представлены по отдельным шкалам.

Когнитивная шкала. При оценке развития детей по когнитивной шкале достоверных статистически значимых различий между детьми, рожденными от матерей, страдающих эпилепсией, и детьми, рожденными от соматически здоровых матерей, не выявлено (p=0,6).

Двигательная шкала. А) При оценке развития детей по шкале тонкой моторики у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, выявлено снижение навыков тонкой моторики у 3 (10%) детей. Достоверных статистически значимых различий у детей по шкале тонкой моторики между обеими исследуемыми группами не выявлено (p=0,23). Б) При оценке развития навыков детей по шкале общей моторики снижения навыков ни в одной из обследуемых групп не выявлено. Достоверных статистически значимых различий по шкале общей моторики между обеими исследуемыми группами также не выявлено (p=0,9).

Речевое развитие. А) При оценке речевого развития детей по экспрессивной шкале у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, выявлено снижение навыков экспрессивной речи — у 5 (16%) детей, а у детей, рожденных от соматически здоровых матерей, — у 2 (6,6%). Достоверных статистически значимых различий по экспрессивной шкале между обеими исследуемыми группами детей не выявлено (p=0,42). Б) При оценке развития детей по рецептивной шкале выявлено снижение навыков рецептивной речи у 2. Достоверных статистически значимых различий развития детей по рецептивной шкале между обеими исследуемыми группами не выявлено (p=0,47).

Достоверных статистически значимых различий при оценке *физического развития* детей на момент осмотра, в частности роста и массы тела, между детьми в обеих исследуемых группах не выявлено (p>0,05). При исследовании неврологического статуса выявлены статистически значимые различия между детьми, рожденными от матерей, страдающих эпилепсией, и детьми, рожденными от соматически здоровых матерей, были установлены (p<0,5). При исследовании неврологического статуса статистически значимые различия между детьми, рож-

денными от матерей, страдающих эпилепсией, и детьми, рожденными от соматически здоровых матерей, были установлены (p>0,05).

Суммируя приведенные данные, можно отметить, что снижение показателей интеллектуального развития обнаружено в $^1/_5$ (20%) и задержка речевого развития в $^1/_6$ (16%).

Применение ПЭП терапии во время беременности. ПЭП в виде *монотерапии* использовалась у 30 (60%) женщин, терапия двумя препаратами проводилась у 9 (18%) и у 11 (22%) ПЭП во время беременности не использовались. Удельный вес отдельных препаратов в виде монотерапии во время беременности у женщин, страдающих эпилепсией, был следующим: вальпроаты 9 (30%), карбамазепины 14 (46%), топирамат 3 (10%), ламотриджин 2 (7%) и фенобарбитал 2 (7%); в виде дуотерапии: сочетание вальпроатов и ламотриджина 4 (45%), карбамазепина и фенобарбитала 3 (33%), фенитоина и карбамазепина 1 (11%), вальпроата и этосуксемида 1 (11%).

Женщины, страдающие эпилепсией, у детей которых выявлено снижение показателей интеллектуального развитии и задержка речевого развития (экспрессивной и рецептивной), во время беременности принимали следующие ПЭП: финлепсин 200—800 мг (n=2), депакин 1000—1500 мг (n=3), ламотриджин 200 мг (n=1), финлепсин+фенобарбитал 400+100 мг (n=1), депакин+этосуксимид 1000+750 мг (n=1), без АЭП (n=1). Не выявлено статистически значимых различий у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, со снижением показателей общего интеллекта, задержкой речевого развития и приемом женщинами АЭП во время беременности (p>0,05).

Как указывалось выше, в рамках настоящей работы оценивалось также влияние социального статуса родителей на развитие детей. Под социальным статусом подразумевали совокупность уровня образования, сферы профессиональной деятельности и дохода в семье. У детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, высокий уровень социального статуса родителей составлял в 21 (42%) случае, среднего — в 6 (12%) и низкого в — 23 (46%). У детей, рожденных от соматически здоровых матерей, наличие высокого уровня социального статуса родителей составляло в 25 (50%) случаях, среднего — в 11 (22%) и низкого — в 14 (28%).

Выявлены статистически значимые различия (p<0,05) между детьми со снижением показателей общего интеллекта и наличием низкого социального статуса их родителей и детьми, рожденными от матерей, страдавших эпилепсией, у которых не отмечалось снижения показателей общего интеллекта и у их родителей отмечался средний или высокий социальный статус.

Во время беременности у матерей, страдающих эпилепсией, отмечались как парциальные, так и генерализованные судорожные приступы. Парциальные приступы отмечались у 4 (8%) женщин, генерализованные — у 16 (32%), у остальных 30 (60%) во время беременности приступов не отмечалось. Были выявлены статистически значимые различия (p=0,001) между детьми со снижением показателей интеллектуального развития и задержкой речевого развития, у матерей которых отмечались приступы во время беременности, и детьми, рожденными от матерей, страдающих эпилепсией, у которых приступов во время беременности не отмечалось.

У матерей, страдающих эпилепсией, в 17 (34%) случаях отмечалась акушерская патология во время беременности и в 5 (10%) выявлялись осложнения при родах. Среди акушерской патологии отмечались: фетоплацентарная недостаточность — у 13 женщин и нефропатия беременных — у 4. Осложнения при родах включали ослабление родовой деятельности, затяжные роды и острую и/или хроническую гипоксию плода. Выявлены значимые статистические различия между детьми со снижением показателей общего интеллекта, у которых во время беременности матери отмечались осложнения акушерского анамнеза, и детьми, рожденными от матерей, страдающих эпилепсией, у которых не отмечалось осложнений акушерского анамнеза (p=0,04).

Также выявлены статистические значимые различия между детьми с задержкой речевого развития, рожденными от матерей, страдающих эпилепсией, у которых во время беременности отмечались осложнения акушерского анамнеза, и детьми, рожденными от матерей, страдающих эпилепсией, у которых не отмечалось осложнений акушерского анамнеза (p=0,001). Кроме того, установлены более низкие показатели психомоторного развития у детей, рожденных от матерей с незапланированной беременностью, по сравнению с матерями, чьи беременности были запланированными.

Обсуждение

Таким образом прежде всего отметим, что дети, рожденные от страдающих эпилепсией матерей, практически здоровы, и только целенаправленное исследование с помощью нейрофизиологических и психологических методов позволяет установить отклонения в их развитии.

При сравнении детей старше 4 лет с детьми контрольной группы выявлено 4 (8%) случая семейной эпилепсии и у 5 (10%) выявлялась субклиническая эпилептиформная активность без клинических проявлений, что подтверждает генетическую природу заболевания [22]. В контрольной группе у 1 (2%) ребенка в возрасте старше 4 лет был выявлен фотопароксизмальный ответ. Распространенность субклинической эпилептиформной активности в общей популяции, по данным разных авторов [23, 24], со-

ставляет 1—4%. Наши данные, по сравнению с имеющимися данными литературы, показывают меньшую частоту распространения эпилептиформной активности у детей в общей популяции.

Известно, что на развитие интеллекта детей могут влиять не только внутренние причины, но и факторы окружающей среды и социальный статус родителей. При сравнении детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей, с детьми, рожденными от соматически здоровых матерей, нами обнаружено, что у первых снижение показателей общего интеллекта отмечалось в большем числе случаев (20%) (p=0,006). Полученные данные согласуются с данными литературы [25, 26, 28].

В соответствии с этими представлениями когнитивные нарушения у детей, рожденных от матерей, больных эпилепсией, могут быть связаны не только с самой эпилепсией, но и социальными условиями, в которых воспитывается ребенок [27], низким социальным статусом родителей [29], а также влиянием ПЭП. Что касается собственно тератогенного эффекта ПЭП, то нами не выявлено статистически значимых различий между детьми со снижением показателей общего интеллекта, задержкой речевого развития и приемом ПЭП во время беременности. Наши результаты не дают также основания позиционировать, что наличие генерализованных судорожных припадков оказывает пагубное воздействие на плод, поскольку частота приступов во время беременности в наших случаях была сведена к минимуму (путем назначения матерям высоких доз ПЭП), хотя были выявлены статистически значимые различия (p=0,001) по показателям интеллектуального развития и речевого между детьми, у матерей которых отмечались приступы во время беременности, и детьми, рожденными от матерей, у которых приступов во время беременности не было.

Вопрос о планировании беременности у женщин, страдающих эпилепсией, широко обсуждается в литературе [21, 30]. Дополнительно к имеющимся в литературе данным мы можем отметить, что у женщин, страдающих эпилепсией, с незапланированной беременностью чаще отмечались судорожные припадки во время беременности и акушерского осложнения. Также стоит отметить, что дети со снижением показателей общего IQ и задержкой речевого развития часто были рождены женщинами с незапланированной беременностью.

Все сказанное позволяет констатировать, что у детей больных эпилепсией матерей наличие генерализованных судорожных припадков во время беременности, незапланированная беременность, осложнение акушерского анамнеза, патология при родах имеют негативное влияние на показатели их интеллектуального и речевого развития и формирование навыков тонкой моторики, что полностью соответствует данным литературы [3—8, 14].

Применение комплекса различных методик для обследования больных, включая видео-ЭЭГ-мониторинга, психологических и др. позволяет получить более полные данные о состоянии детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией.

Заболеваемость эпилепсией детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, превышает примерно в 10 раз популяционные показатели (8%; в общей популяции 0,5—1%).

Установлена прямая взаимосвязь между эпилептическими, клиническими и/или ЭЭГ событиями и задержкой развития детей.

Низкий социальный статус родителей прямо связан со снижением показателей общего и невербального интеллектуального развития в 9 (18%) случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Muller-Kupperes von M.* Zur Frage der Fruchtschadigung in der Schwangerschaft durch Einnahme von Antiepileptica. Acta Paedopsychiatr 1963;30:401—405.
2. *Yerby M.S.* Quality of life, epilepsy advances and evolving role of anticonvalsants in women with epilepsy. Neurology 2000;55:21—31.
3. *Levitt A., Yerby M., Robinson N. et al.* Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. Neurology 1992;42:141—143.
4. *Wide K., Henning E., Tomson T., Winbladh B.* Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptcic drugs in utero. Acta Paediatr 2002;91:409—414.
5. *Losche G., Steinhausen H.C., Koch S., Helge H.* The psychological development of children of epileptic parents. Acta Paediatr 1994;83:2:961—966.
6. *Koch S., Titze K., Zimmermann R.B., Schoroder M.* Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. Epilepsia 1999;40:1237—1243.
7. *Dean J.C., Hailey H., Moore S.J. et al.* Long-term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. J Med Genet 2002;39:252—259.
8. *Titze K., Koch S, Helge H. et al.* Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. Dev Med Child Neurol 2008;50:117—122.
9. *Oyen N., Vollset S.E., Eide M.G.* Material Epilepsy and Offsprings' Adult Intelligence. Epilepsia 2007;48:1731—1738.
10. *Meador K., Zupanc M.* Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. Cleveland Clin J Med 2004;71:S38—S41.
11. *Adab N., Kini U., Ayres J. et al.* The long-term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiat 2004;75:1575—1583.
12. *Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al.* Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. The New England J Med 2009;360:16:1597—1605.
13. *Vinten J., Bromley R.L., Adab N. et al.* The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav 2009;14:197—201.
14. *Kaufman A.S.* Assessing Adolescent and Adult Intelligence. Boston: Allyan & Bacon 1990.
15. *Meador K., Zupanc M.* Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. Cleveland Clin J Med 2004;71:S38—S41.

16. *Adab N., Kini U., Ayres J. et al.* The long-term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiat 2004;75:1575—1583.
17. *Middaugh L.D., Santos C.A. 3rd., Zemp J.W.* Effects of Phenobarbital given to pregnant mice on behavior of mature offspring. Dev Psychobiol 1975;8:305—313.
18. *Yanai J., Rosselli-Austin L., Tabakoff B.* Neuronal deficits in mice following prenatal exposure to phenobarbital. Exp Neurol 1979;64:237—244.
19. *Vorhees C.V.* Behavioral teratogenicity of valproic acid: selective effects on behavior after prenatal exposure to rats. Psychopharmacology 1987;92:173—179.
20. *Vorhees C.V., Minck D.R.* Long-term effects of prenatal phenytoin exposure on offspring behavior in rats. Neurotoxicol Teratol 1989;11:295—305.
21. *Yerby M.S.* Pregnancy and epilepsy. Epilepsia 1991;32:S51—S59.
22. *Doose H., Baier W.K.* Generalized spike and waves. In: Genetics of epilepsies. Eds. G. Beck-Mannagetta, V.E. Anderson, H. Doose, D. Janz. Berlin: Springer 1989;95—103.
23. *Okubo Y., Matsuura M., Asai T. et al.* Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. Epilepsia 1994;35:4:832—841.
24. *Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н. и др.* Эпилептиформная активность у детей без эпилепсии: клинико-электроэнцефалографические корреляции. Неврол и психиатр 2006;06.
25. *Adab N., Kini U., Ayres J., Baker G. et al.* The longer-term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiat 2004;75:1575—1583.
26. *Gaily E., Kantolo-Sorsa E., Hiilesmaa V., Isoaho N.* Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. Neurology 2004;62:28—32.
27. *Heaney D.C., MacDonald B.K., Everitt A. et al.* Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. Br Med J 2002;325:1013—1016.
28. *Perucca E., Meador K.J.* Adverse effects of antiepileptic drugs. Acta Neurologica Scandinavica 2005;Suppl 181:30—35.
29. *Thomas S.V., Sukumaran S., Lukose N. et al.* Intellectual and language in children of mothers with epilepsy. Epilepsia 2007;48:2234—2240.
30. *Crawford P.* Best Practice Guidelines for the Management of Women with Epilepsy. Epilepsia 2005;46:9:117—124.