

Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Когнитивные и психические нарушения достаточно часто встречаются при эпилепсии и значительно снижают качество жизни пациентов и членов их семей. Примерно у 35 % пациентов, несмотря на лечение, сохраняются различные нарушения интеллекта, поведения, аффективной сферы разной степени выраженности. В целом психические (аффективные, тревожные и психотические) расстройства встречаются при эпилепсии в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции. Наиболее часто встречается депрессия: распространенность депрессии и тревоги при эпилепсии варьирует от 20 до 55 % (и более чем у 50 % пациентов с резистентной фокальной эпилепсией, особенно эпилепсией височной доли). Дети являются особенно уязвимой категорией пациентов: кроме стойких нарушений интеллекта (умственная отсталость) у них возможны специфические нарушения в виде задержки психического и речевого развития, трудностей обучения, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Причинами когнитивных и психических нарушений у больных эпилепсией могут быть непосредственно фактор, лежащий в основе эпилепсии (генетическое заболевание, структурный дефект мозга и др.), эпилептические приступы, интериктальная эпилептиформная активность, побочные эффекты антиэпилептических препаратов (АЭП). Во многих случаях у больного эпилепсией сочетаются несколько из этих причин, и нередко трудно бывает определить, какая из них ведущая. Вклад конкретных факторов оценить достаточно сложно, так как разные факторы могут оказывать независимое различное влияние на когнитивные нарушения. На некоторые из перечисленных причин, лежащих в основе когнитивных и психических нарушений при эпилепсии, можно повлиять и таким образом уменьшить существующий риск. К таким мерам относятся ранняя диагностика и эффективное адекватное лечение эпилептической энцефалопатии, как можно более ранний контроль приступов, оправданное назначение АЭП у детей с когнитивными нарушениями неизвестной этиологии и частыми эпилептиформными разрядами на электроэнцефалограмме, тщательный контроль когнитивных побочных эффектов АЭП и оценка соотношения польза — риск, раннее хирургическое лечение пациентов с резистентностью к терапии. Безусловно, важную роль в лечении эпилепсии играет применение АЭП с наиболее благоприятным профилем влияния на когнитивные функции. При лечении эпилепсии у детей особенно важно отдавать предпочтение АЭП, не оказывающим негативного влияния на когнитивную сферу.

Ключевые слова: эпилепсия, нарушение когнитивных функций, психические нарушения, депрессия, психоз, антиэпилептические препараты, побочные эффекты

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33

THE FORMATION OF COGNITIVE AND MENTAL DISORDERS IN EPILEPSY: THE ROLE OF VARIOUS FACTORS ASSOCIATED WITH DISEASE AND TREATMENT (A REVIEW OF LITERATURE AND CASE REPORTS)

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia

Cognitive and mental disorders often occur in patients with epilepsy and significantly reduce the quality of life of patients and their families. Approximately in 35 % of patients, despite treatment, various violations of intelligence, behavior, affective sphere of different degree of severity are preserved. In general, mental (affective, anxious and psychotic) disorders occur in epilepsy 2–3 times more often than in the general population. The most common is depression: the occurrence of depression and anxiety in epilepsy varies from 20 to 55 % (and more than 50 % of patients with refractory focal epilepsy, especially epilepsy of the temporal lobe of the brain). Children are a particularly vulnerable category of patients: in addition to persistent intellectual disabilities (mental retardation), they may have specific impairments in the form of mental and speech development delay, learning difficulties, attention deficit hyperactivity disorder.

Causes of cognitive and mental disorders in epilepsy can directly be the factor underlying epilepsy (genetic disease, structural brain defect, etc.), epileptic seizures, interictal epileptiform activity, side effects of antiepileptic drugs (AED). In many cases, a patient with epilepsy combines several of these causes, and it is often difficult to determine which one cause is leading. The contribution of specific factors is difficult to estimate, because different factors can have an independent different effect on cognitive impairment. Some of causes underlying cognitive and mental disorders in epilepsy can be influenced and thus reduce the existing risk. Such measures include early diagnosis and effective adequate treatment of epileptic encephalopathy, as early as possible control of seizures, justified appointment of AED in children with cognitive impairment of unknown etiology and frequent epileptiform discharges on the electroencephalogram, careful monitoring

of cognitive side effects of AED and assessment of benefit–risk ratio, early surgical treatment of patients with resistance to therapy. Of course, the use of AED with the most favorable profile of influence on cognitive functions plays an important role in the treatment of epilepsy. In the treatment of epilepsy in children, it's especially important to give preference to AED, which doesn't negatively influence on the cognitive sphere.

Key words: *epilepsy, cognitive impairment, mental disorders, depression, psychosis, antiepileptic drugs, side effects*

Благодаря значительному прогрессу в сфере диагностики и лечения эпилепсии в настоящее время это заболевание считается курабельным. При правильно подобранном лечении примерно у 60–70 % пациентов наступает ремиссия или наблюдается снижение частоты приступов более чем на 50 % [4, 13]. Тем не менее остается нерешенным еще целый ряд вопросов, включая достаточно высокий процент (не менее 30 %) резистентных к лечению форм заболевания и проблемы, связанные со снижением качества жизни при эпилепсии. Большое значение в определении качества жизни при данном заболевании как для самого пациента, так и (нередко) для членов его семьи имеет влияние на когнитивные функции, настроение и поведение. При этом негативное влияние на когнитивные и психические функции пациентов может оказывать как само заболевание, так и его лечение.

Хотя более 50 % больных эпилепсией не имеют выраженных когнитивных и психических нарушений даже при продолжении приступов, примерно у 35 % пациентов, несмотря на лечение, сохраняются различные нарушения интеллекта, поведения, аффективной сферы разной степени выраженности [12].

Когнитивные нарушения (нарушения высших корковых функций) и поведенческие расстройства могут предшествовать дебюту эпилепсии, могут появляться после начала приступов, могут прогрессировать по мере развития заболевания [25]. Возможно как глобальное нарушение когнитивных функций, охватывающее все функциональные домены, так и парциальное нарушение отдельных функций, например, памяти и внимания. Наряду с неспецифическими нарушениями выделены отдельные расстройства, чаще встречающиеся при эпилепсии в связи с определенной локализацией поражения или приемом конкретных антиэпилептических препаратов (АЭП). В том числе к ним относят специфические нарушения памяти при гиппокампальной склерозе и трудности подбора слов после хирургического лечения данной формы или при приеме топирамата и др. Одной из наиболее частых жалоб и объектом исследований когнитивных нарушений при эпилепсии в условиях приема АЭП является так называемое когнитивное замедление (торможение) — снижение скорости мыслительных процессов [39].

Специфичной для детей с эпилепсией является возможность формирования под влиянием заболевания и лечения не только стойких нарушений интеллекта

(умственная отсталость), но также и задержки психического и речевого развития, трудностей обучения. Кроме того, одна из специфических проблем у детей с эпилепсией — проявление синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), характеризующегося гиперактивностью, невнимательностью, импульсивностью, нарушением программирования и контроля. СДВГ встречается у 7–9 % детского населения, но среди детей с эпилепсией его распространенность достигает 20–50 % [87]. В настоящее время между исследователями продолжается дискуссия о том, отличается ли СДВГ при эпилепсии от данного расстройства у детей, не страдающих эпилепсией. Иными словами, является ли в случае СДВГ при эпилепсии дефицит внимания первичным или формируется вторично как замедление процессов переработки информации в результате воздействия эпилептического процесса или АЭП [87].

В целом дети с эпилепсией являются особенно уязвимой категорией в отношении высокого риска развития когнитивных, поведенческих и психических нарушений. По данным проведенного в Великобритании популяционного исследования CESS (Children with Epilepsy in Sussex Schools) с применением современных диагностических инструментов (Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, DSM-IV), у 80 % детей были выявлены поведенческие и/или когнитивные нарушения, у 40 % — интеллектуальные нарушения, у 33 % — СДВГ, у 21 % — аутистическое расстройство [67].

Пациенты с эпилепсией часто страдают от сопутствующих аффективных нарушений, особенно депрессии. Распространенность депрессии и тревоги у пациентов с эпилепсией, по данным разных исследований, варьирует от 20 до 55 % [15] и более высока при резистентности приступов к лечению. По данным L.S. Boylan (2004), распространенность депрессии достигает 54 % у пациентов с резистентными формами эпилепсии, наблюдающихся в специализированных центрах [24]. Например, в систематическом обзоре K.M. Fiest и соавт. (2013) распространенность активной депрессии среди 29 891 пациентов с эпилепсией составила 23,1 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 20,60–28,31), отношение шансов (ОШ) для активной депрессии при эпилепсии — 2,77 (95 % ДИ 2,09–3,67). Для 5454 пациентов с эпилепсией, участвующих в 5 исследованиях, частота развития депрессии на протяжении жизни составила 13 % (95 % ДИ 5,1–33,1),

ОШ (3 исследования, 4195 пациентов) 2,20 (95 % ДИ 1,07–4,51) [35].

При эпилепсии также возможны психотические нарушения. Характерным именно для этого заболевания вариантом интериктального психоза является синдром насильственной нормализации, составляющий 8 % всех случаев психозов при эпилепсии (P. Wolf, 1991) [12]. Частота аффективных и психотических нарушений еще более высока при резистентной мезиальной височной эпилепсии по причине связи данных отделов с лимбической системой, отвечающей за регуляцию эмоций. Депрессия выявляется более чем у 50 % пациентов с резистентной фокальной эпилепсией, особенно эпилепсией височной доли (С.Е. Elger, D. Schmidt, 2008). Отмечена важная роль в развитии депрессии палеокортикальной височной эпилепсии (А. Quiske и соавт., 2000). Большинство авторов отмечают более частое развитие депрессии у больных со сложными парциальными приступами, особенно исходящими из височной доли (L. Altshuler и соавт., 1990; O. Mendez и соавт., 1986), а также у больных с полиморфизмом приступов (B. Dodrill и соавт., 1986) [1].

В целом психические (аффективные, тревожные и психотические) расстройства встречаются при эпилепсии в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции [48].

Тяжелые депрессивные и психотические нарушения представляют особую опасность для больных и их окружения и требуют своевременного выявления и адекватной терапии. Особенности психических расстройств, связанные с применением АЭП, будут рассмотрены далее.

Можно выделить несколько возможных причин когнитивных и психических нарушений у больных эпилепсией [45]:

- фактор, лежащий в основе эпилепсии (генетическое заболевание, структурный дефект мозга и др.);
- эпилептические приступы;
- интериктальная эпилептиформная активность;
- побочные эффекты (ПЭ) АЭП.

Th. Deonna и E. Roulet-Perez (2007) указывают на ряд заболеваний, которые нередко приводят к развитию эпилепсии в сочетании с когнитивными нарушениями [31]. К ним относятся:

- хромосомные заболевания, ассоциированные с эпилепсией;
- пороки развития головного мозга;
- приобретенное поражение головного мозга;
- эпилептические синдромы с регрессом когнитивных функций (эпилептические энцефалопатии);
- эпилептические синдромы, сопровождающиеся постоянной продолженной пик-волновой активностью в фазу медленного сна;

- заболевания из группы нарушений обмена веществ, ассоциированные с эпилепсией.

Важно учитывать, что у одного пациента в основе когнитивных и психических нарушений могут лежать несколько указанных причин (как правило, именно так и бывает). Вклад конкретных факторов оценить достаточно сложно, так как разные факторы могут оказывать независимое различное влияние на когнитивные нарушения при эпилепсии. В настоящее время продолжаются многочисленные исследования, целью которых является оценка независимого вклада разных факторов в развитие нарушений когнитивной и психической сферы при эпилепсии. Например, в исследовании E. Grevers и соавт. (2016) с участием 80 взрослых пациентов с криптогенной фокальной эпилепсией оценивали скорость мыслительных процессов и скорость психомоторных реакций с помощью нейропсихологических тестов (теппинг-тест и время реакции) и определяли корреляцию полученных данных с различными факторами при эпилепсии (эпилептические приступы, возраст и уровень образования пациента, схема терапии). Авторы сообщили, что лечение и приступы оказывают независимое различное влияние на скорость психомоторных реакций. Установлена связь скорости переработки сложной информации с наличием у пациента тонико-клонических приступов, в то время как скорость выполнения менее сложных заданий большей степени коррелировала с наличием ПЭ АЭП [39].

На некоторые из перечисленных причин, лежащих в основе когнитивных и психических нарушений при эпилепсии, можно повлиять и таким образом уменьшить существующий риск. К таким мерам относятся ранняя диагностика и эффективное адекватное лечение эпилептической энцефалопатии, как можно более ранний контроль приступов, оправданное назначение АЭП у детей с когнитивными нарушениями неизвестной этиологии и частыми эпилептиформными разрядами на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), тщательный контроль когнитивных ПЭ АЭП и оценка соотношения польза–риск, раннее хирургическое лечение пациентов с резистентностью к терапии [25]. Безусловно, важную роль в лечении эпилепсии играет применение АЭП с наиболее благоприятным профилем влияния на когнитивные функции.

С другой стороны, некоторые из факторов, лежащих в основе когнитивных нарушений при эпилепсии, в настоящее время не поддаются контролю (например, генетические нарушения и хромосомные аномалии).

Роль этиологии эпилепсии в развитии когнитивных нарушений

Причина, лежащая в основе эпилепсии, является и основным фактором негативного влияния заболевания на когнитивные функции. Как приобретенные причины (черепно-мозговая травма,

гипоксически-ишемическое перинатальное поражение головного мозга, мезиальный височный склероз в результате длительных фебрильных приступов и др.), так и генетические заболевания (туберозный склероз, синдромы ломкой X-хромосомы, Ретта, Драве и многие другие) обычно вызывают не только эпилептические приступы, но и выраженные когнитивные нарушения [42].

Можно выделить 2 основные этиологические группы, лежащие в основе эпилепсии и часто играющие значимую роль в развитии когнитивных и психических нарушений: генетические и хромосомные аномалии и структурные нарушения в мозге.

Итак, в основе заболевания могут лежать **генетические и хромосомные аномалии**, ассоциированные с набором фенотипических признаков, включающих как эпилептические приступы, так и выраженные когнитивные нарушения (например, синдромы Дауна, Ангельмана, Драве и др.). В настоящее время описано несколько сотен моногенных синдромов, ассоциированных с комбинацией эпилепсии и когнитивных нарушений. Если учитывать синдромы с полигенным типом наследования и хромосомные аномалии, то число данных заболеваний значительно выше. Механизмы, лежащие в основе генетических нарушений при генетических синдромах, различны и в настоящее время не до конца изучены. Например, при синдроме Драве в развитии когнитивных нарушений играет роль каналопатия.

Для выявления данного этиологического фактора и установления точного диагноза применяют современные высокоразрешающие методы генетического исследования: хромосомный микроматричный анализ (для выявления аномалий хромосом), специфические панели генов (особенно эпилептическая панель) и секвенирование экзома (для выявления мутаций в генах).

Несмотря на то что генетические исследования у ребенка могут быть ассоциированы с рядом этических проблем и переживаний родителей, родителям необходимо объяснить, что установление точного диагноза генетического заболевания играет очень важную роль, а именно:

- защищает семью от многих ненужных в данном случае и нередко дорогостоящих исследований (в том числе в рамках прехирургической диагностики);
- позволяет определить прогноз заболевания, в том числе и в отношении возможностей двигательного и интеллектуального развития ребенка;
- в ряде случаев позволяет проводить специфическое медикаментозное лечение синдрома;
- позволяет провести своевременное обследование для выявления и коррекции нарушений

при синдромах, ассоциированных с пороками развития мозга и поражением внутренних органов (так, например, туберозный склероз ассоциирован с поражением сердца, почек, легких и со специфическим поражением мозга (образование тубероов и доброкачественных опухолей), нередко являющимся показанием к хирургическому лечению);

- позволяет избежать нецелесообразного хирургического вмешательства, так как при одних синдромах хирургическое лечение эпилепсии показано и эффективно (например, при туберозном склерозе), а при других оно неэффективно и не показано;
- в некоторых случаях уточнение этиологии генетического заболевания определяет выбор реабилитационных мероприятий и методик для коррекционных занятий с логопедом, дефектологом, так как известно, что при одних заболеваниях ребенок не сможет овладеть навыками самостоятельной ходьбы, а при других он не сможет говорить, несмотря на интенсивные занятия (например, дети с синдромом Ангельмана не формируют активную речь, но могут научиться общаться с окружающими при помощи языка жестов). Кроме того, в структуру ряда синдромов входят аутистические проявления, требующие применения специальных методик для развития навыков общения;
- при выявлении генетической патологии у ребенка проводимые далее генетические исследования у родителей крайне важны для дальнейшего прогнозирования потомства.

На последнем международном эпилептологическом конгрессе в Барселоне в 2017 г. был введен термин «энцефалопатия развития» (developmental encephalopathy) наряду с хорошо известным «эпилептическая энцефалопатия» [73]. При энцефалопатиях развития когнитивные и поведенческие нарушения вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом) и их течение не зависит от лечения АЭП [73]. Именно генетические и хромосомные аномалии лежат в основе энцефалопатии развития. Этот термин введен для описания группы энцефалопатий с дебютом в раннем возрасте, характеризующихся сочетанием когнитивных нарушений и расстройства аутистического спектра (включая нарушения социального взаимодействия, развития речи и стереотипии).

Описан ряд генов, мутации в которых могут стать причиной энцефалопатии развития: *ARX*, *FOG1*, *MEF2C*, *MEDP2*, *PURA*, *TCF4*, *ZEB2*, *CDKL5*, *CNTNAP2*, *NPXN1*, *UBE3A*, *SCN2A*. При этом заболевании выраженные интеллектуальные и поведенческие нарушения обусловлены генетическими мутациями

и не зависят от наличия или отсутствия у пациентов эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ. При наличии у них эпилепсии и/или выраженной эпилептиформной активности наблюдается сочетание энцефалопатии развития с эпилептической энцефалопатией. В этих случаях факторы, связанные с эпилепсией и эпилептиформной активностью на ЭЭГ, наряду с генетическими факторами вносят вклад в развитие когнитивных нарушений (значительно усугубляя их), однако, вероятно, не являются определяющими. В случае успешного лечения эпилепсии — купирования приступов и блокирования эпилептиформной активности — проявления эпилептической энцефалопатии прекращаются, но когнитивные нарушения персистируют как результат продолжающейся энцефалопатии развития, которая уже не обусловлена влиянием факторов, связанных с эпилепсией [77]. Таким образом, эпилептические энцефалопатии у данной категории пациентов представляют собой подгруппу энцефалопатий развития [77], которые могут иметь генетическую природу (например, синдром Леннокса—Гастро может быть вызван мутациями в генах *GABRB3*, *ALG13*, *SCN8A*, *STXBP1*, *DNM1*, *FOXG1*, *CHD2*) [55].

К. F. Swaiman (2017) приводит в пример случаи дупликации 14q12 с вовлечением гена *FOXG1*: начало заболевания с инфантильных спазмов и гипсаритмии на ЭЭГ, хороший ответ на гормональную терапию с прекращением приступов и исчезновением гипсаритмии, отсутствие проявлений эпилепсии в дальнейшем на фоне формирования тяжелых когнитивных нарушений и выраженных проявлений расстройства аутистического спектра. Таким образом, течение эпилепсии при хромосомной аномалии с вовлечением гена *FOXG1* не является определяющим фактором естественного течения заболевания, которое началось с эпилептической энцефалопатии и в дальнейшем протекало в форме энцефалопатии развития [77].

В большинстве случаев энцефалопатии развития не сопровождаются выраженными аномалиями структуры мозга, но часто встречается микроцефалия и такие неспецифические изменения, как агенезия мозолистого тела и гипоплазия червя мозжечка [77]. Однако мутации в некоторых генах, лежащих в основе энцефалопатии развития, могут вызывать спектр состояний, некоторые из которых сопровождаются аномалиями развития мозга. Так, например, мутации в гене *ARX* (первая описанная генетическая причина эпилептической энцефалопатии) могут вызывать спектр заболеваний в рамках энцефалопатии развития, включая X-сцепленную лиссэнцефалию [3].

В основе эпилепсии и когнитивных нарушений также могут лежать **структурные нарушения в веществе мозга** (последствия перинатального поражения головного мозга, черепно-мозговых травм, инсультов,

нейроинфекций, опухолей головного мозга и др.). Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обязательно входит в программу обследования при эпилепсии, особенно в случаях подозрения на симптоматическую структурную эпилепсию.

Макроструктурные нарушения обнаруживаются при проведении стандартного МРТ-исследования, и определение их характера, локализации и распространения играет прогностическое значение, влияет на выбор АЭП (так как существует целый ряд препаратов, в том числе из группы новых, показанных при структурных фокальных эпилепсиях), а также на определение показаний к хирургическому лечению эпилепсии в случае ее резистентности.

Локализация и характер очага поражения могут играть важную роль для прогноза в отношении когнитивных функций. Известно, что выраженные когнитивные нарушения чаще встречаются при поражении височных и лобных долей. Например, характерным нарушением для височной эпилепсии является семантическая вербальная беглость, при этом возможно сохранение других компонентов когнитивных функций [17], а следствием хирургического лечения при мезиальном височном склерозе нередко являются трудности подбора слов.

В последние годы все чаще обнаруживается, что в основе резистентных к терапии форм эпилепсии в сочетании с когнитивными нарушениями лежат пороки развития коры головного мозга — фокальные кортикальные дисплазии (ФКД). ФКД являются одной из основных причин резистентных к терапии фокальных эпилепсий. По данным R. L. Leventer и соавт. (1999), ожидаемая частота нарушений кортикального развития (НКР) как этиологического фактора резистентных форм эпилепсии у детей составляет 25–40 %, при этом около 75 % больных с НКР страдают эпилепсией [7]. По данным J. V. Alexandre и соавт. (2010), НКР являются этиологическим фактором эпилепсии у 14,7 % всех больных эпилепсией, а обобщенная распространенность ФКД среди больных эпилепсией составляет 5–10 %. До 30 % всех случаев инфантильных спазмов имеют в своей этиологии различные кортикальные дисплазии [7].

Очень важно, что данные нарушения нередко не обнаруживаются при проведении МРТ в стандартном режиме, и подозрение на данную патологию требует проведения высокоразрешающей МРТ (не менее 1,5 Т) по специальной эпилептологической программе под наркозом. Однако даже при применении самых лучших в нашей стране высокоточных методов МРТ, диагностика ФКД нередко затруднена и требует сложного и дорогостоящего прехирургического обследования, включающего многосуточный видео-ЭЭГ-мониторинг по системе 10–10 с обязательной регистрацией

эпилептических приступов, методы магнитоэнцефалографии, позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и иногда применение инвазивных электродов. Целью данного обследования является определение возможности хирургического лечения и уточнение локализации эпилептического очага.

Локализация ФКД может оказывать влияние на характер когнитивных нарушений. Например, при эпилепсии, связанной с ФКД, проявляющейся эпилептическими спазмами и гипсаритмией на ЭЭГ в младенческом возрасте, описана зрительная агнозия и аутистиподобное поведение при локализации структурного очага в затылочных отделах [60]. При поражении лобных отделов у пациентов этой категории может наблюдаться наличие разнообразных стереотипий с отсутствием интереса к окружающему миру [33].

Однако если говорить о локализации очага, то, как правило, трудно определить, что имеет определяющее значение: локализация структурного дефекта, локализация интериктальной эпилептиформной активности или ее распространение на другие отделы. Многочисленные данные показывают, что, вероятно, наибольшее повреждение вызывает постоянное распространение эпилептиформной активности на соседние области и на противоположную сторону по механизму вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) и постоянная «бомбардировка» здоровых функционально активных отделов [7, 10].

Роль эпилептических приступов в развитии когнитивных нарушений

Продолжающиеся эпилептические приступы могут вызывать стойкие и прогрессирующие изменения нейронных связей, а в ряде случаев и структуры мозга. Предполагается, что более ранний контроль приступов улучшает прогноз в отношении когнитивных функций [25]. Многие авторы считают, что именно ранний возраст дебюта приступов имеет определяющее значение для нарушения когнитивных функций при резистентности к терапии таких приступов [42]. По мнению G.L. Holmes (2016), несмотря на то, что этиология эпилепсии, очевидно, играет ведущую роль для когнитивного развития, приступы с дебютом в раннем возрасте независимо от этиологии заболевания могут привести к когнитивным нарушениям [42]. Например, в исследовании нейропсихологических функций у детей с резистентной эпилепсией, вызванной фокальной кортикальной дисплазией [52], было показано, что основными факторами, связанными с когнитивными нарушениями, были возраст дебюта эпилепсии и распространенность дисплазии (ее локализация играла меньшую роль), и каждый из этих факторов вносил независимый вклад в формирование когнитивных нарушений. В этом исследовании

участвовали дети, у которых было проведено хирургическое лечение и верифицирована дисплазия. Ранний дебют эпилепсии вызывает нарушение периода, критического для развития, что приводит к плохому прогнозу в отношении когнитивных функций [52]. Дебют эпилептических приступов на 1-м году жизни — основной прогностически неблагоприятный фактор развития тяжелых когнитивных нарушений, особенно при наличии инфантильных спазмов и гипсаритмии на ЭЭГ [43].

Так как в клинической практике крайне сложно различить влияние приступов (их частоты, характера, продолжительности) и влияние этиологии эпилепсии и лечения, информация о влиянии приступов получена преимущественно в исследованиях на животных в связи с тем, что используемые модели позволяют контролировать этиологию и лечение и независимо изучать нейробиологические основы когнитивных нарушений, вызванных приступами. Исследования на животных показывают, что эпилептические приступы на ранних этапах жизни не приводят к гибели клеток мозга у грызунов, но вызывают изменения нейрогенеза и синаптогенеза, процессов возбуждения и торможения, сетевых взаимодействий и временного кодирования. Эти морфологические и физиологические нарушения ассоциируются с расстройством когнитивных навыков [42].

Роль интериктальной эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме в развитии когнитивных и психических нарушений

Эпилептические энцефалопатии детского возраста представляют собой формы эпилепсии, при которых не только сами приступы, но и эпилептиформная активность может приводить к тяжелым нарушениям высших психических функций. При эпилептических энцефалопатиях эпилептическая активность сама по себе может способствовать возникновению тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений кроме и сверх тех нарушений, которые являются ожидаемыми при самом заболевании (например, при кортикальных мальформациях) и которые с течением времени могут ухудшаться [22]. Механизмы влияния эпилептиформной интериктальной активности на когнитивные функции недостаточно изучены, однако считается, что такие разряды оказывают повреждающее влияние на межнейронные взаимодействия во внутренних нейронных сетях мозга [44].

К эпилептическим энцефалопатиям относят ряд форм с дебютом в младенческом и раннем детском возрасте (включая раннюю миоклоническую энцефалопатию, синдромы Отахара, Веста, Леннокса—Гасто, Драве и некоторые другие), а также ряд форм эпилепсии с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна и более поздним дебютом

в детском возрасте (включая синдромы Ландау–Клеффнера и псевдо-Леннокса, а также электрический эпипептический статус в фазу медленного сна (ЭЭСМ)).

Важно, что для ряда эпилептических энцефалопатий характерны специфические ЭЭГ-паттерны, в том числе гипсаритмия всех вариантов (синдром Веста), включая паттерн разряд–угнетение (синдром Отахара), и продолженные диффузные медленные пиковолновые разряды с частотой менее 2,5 Гц (синдром Леннокса–Гасто).

Для синдромов с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна (ПЭМС) характерно сочетание феномена ПЭМС и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) на ЭЭГ, однако ДЭПД при эпилептических энцефалопатиях регистрируются высоким индексом мультирегионально, с резким нарастанием во сне и диффузным распространением.

ЭЭСМ – характерный пример эпилептической энцефалопатии, характеризующейся глобальным нарушением когнитивных функций; при этом приступы могут и отсутствовать (21,5 % случаев, по нашим данным) и диагноз устанавливается на основании сочетания выраженных когнитивных нарушений с типичными ЭЭГ-паттернами [5, 6, 8]. При синдроме Ландау–Клеффнера в клинической картине отчетливо преобладают речевые нарушения (приобретенная эпилептическая афазия), а при синдроме псевдо-Леннокса – частые приступы, склонные к статусному течению. Как правило, феномен ПЭМС на ЭЭГ при синдромах Ландау–Клеффнера и псевдо-Леннокса имеет временный характер, а при ЭЭСМ наиболее выражен и постоянен, что обуславливает именно глобальное нарушение когнитивных функций [71]. А. Arzimanoglou и соавт. (2004) выделяют следующие основные синдромы когнитивных нарушений при ЭЭСМ:

- нарушение функции лобных долей (дефицит внимания, импульсивность, агрессивность, инфантилизм);
- нарушение обучения (дислексия, дисграфия, дискалькулия);
- локально-обусловленные когнитивные нарушения (вербальные, зрительно-пространственные и др.);
- симптомы выпадения высших корковых функций (афазия, апраксия, игнорирование половины пространства и др.) [18].

У всех пациентов с ЭЭСМ возникают трудности обучения, большинство больных не в состоянии обучаться по программе массовой школы. Характерно наличие выраженного дефицита внимания (обычно в сочетании с гиперактивностью), быстрой истощаемости, проявлений психического инфантилизма [8]. Примерно у 25 % пациентов возникают серьезные

нарушения поведения по типу аутистико-, психопато- или шизофреноподобных синдромов [37]. Психические нарушения в целом констатируются у 81 % больных ЭЭСМ (тревога, депрессия, импульсивность, фрустративность, стремление к разрушению и др.); проявления гиперактивности и дефицита внимания обнаруживают около 50 % пациентов, pervasive расстройства развития – до 70 % [23]. Степень выраженности когнитивных расстройств мало зависит от частоты и характера приступов и главным образом коррелирует с индексом диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ сна [71]. Когнитивный дефицит у больных ЭЭСМ во многом обусловлен нарушением функции лобных долей, о чем свидетельствует высокая частота обнаружения дизэксективного синдрома [2, 5, 8]. **Дизэксективный синдром** возникает при вовлечении дорсолатеральных отделов лобной коры (вследствие феномена ВБС и формирования «функционального ингибирования») и проявляется нарушением функции планирования целенаправленной деятельности, согласованности действий, «гибкости» в общении, расстройством памяти [9].

Согласно современной гипотезе С.А. Tassinari и соавт. (2012), продолженная диффузная эпилептиформная активность в медленном сне приводит к нарушению процессов синаптогенеза в развивающемся мозге ребенка и расстройству репаративной (восстановительной) функции сна. В результате этого происходит нарушение образования синаптических связей, что проявляется прежде всего расстройством памяти и усвоения нового материала. Н. Doose (2003) подчеркивал, что в основе патогенеза ЭЭСМ может лежать врожденная «недостаточность ингибиторных корковых механизмов во сне» [32].

Как и в ранее описанных ситуациях, в развитии когнитивных нарушений при этой группе эпилептических энцефалопатий играет роль совокупность следующих факторов:

- воздействие постоянной продолженной эпилептиформной активности. Данная активность должна иметь высокий индекс и, как правило, феномен ВБС (диффузное распространение). Однако возможна и бифронтальная активность, а также продолженная региональная или унилатеральная активность, ответственная за возникновение парциальных нарушений когнитивных функций [78];
- воздействие структурного дефекта;
- наличие генетического синдрома;
- неправильно подобранная терапия [23].

При синдроме Ландау–Клеффнера и других формах эпилептических энцефалопатий данной группы, сопровождающихся эпилептическими приступами, прогноз следует проводить отдельно для эпилептических приступов и речевых и когнитивных нарушений.

Прогноз относительно приступов всегда благоприятный: эпилептические приступы купируются, а эпилептиформная активность блокируется при наступлении пубертатного периода. Однако большинство авторов при наблюдении больных с синдромом Ландау–Клеффнера в анамнезе подчеркивают стойкость речевых и когнитивных нарушений. Согласно обобщенным данным F.R. Kleffner и W.M. Landau (2009), а также P. van Bogaert и соавт. (2009), относительно полное восстановление речевых функций возможно в 60 % случаев при синдроме Ландау–Клеффнера [51]. Прогностически неблагоприятное значение для восстановления речевой функции имеет длительное персистирование эпилептиформных изменений на ЭЭГ, особенно диффузных. К прогностически неблагоприятным факторам в отношении речевых и когнитивных нарушений относятся этиология синдрома Ландау–Клеффнера (идиопатический или симптоматический), ранний дебют эпилепсии (приступов и афазии), большая продолжительность (>18 мес) регистрации диффузных эпилептиформных аномалий на ЭЭГ (особенно ПЭМС), выраженные речевые и когнитивные нарушения в дебюте заболевания, применение АЭП, негативно влияющих на когнитивные функции [8].

При фокальных эпилепсиях, в том числе обусловленных ФКД, сопровождающихся развитием эпилептической энцефалопатии, на ЭЭГ нередко встречаются следующие паттерны: частые разряды ВБС или бифронтальные разряды, мультирегиональная эпилептиформная активность высоким индексом с формированием феномена ВБС.

Нарушения когнитивных функций у больных ФКД с наличием инфантильных спазмов обусловлены, с одной стороны, структурным дефектом, а с другой – персистированием гипсаритмии на ЭЭГ, причем последнее может быть более значимо [7]. Важным фактором неблагоприятного прогноза у детей с симптоматическими формами эпилепсии является постоянное распространение эпилептиформной активности из очага поражения на здоровое полушарие или на передние области мозга с 2 сторон по механизму ВБС. Например, при локализации очагов эпилептической активности при ФКД в задних отделах коры (типичная локализация ФКД Ia типа в заднем квадранте) по механизму ВБС может возникать постоянная «бомбардировка» эпилептиформной активностью передних отделов (из затылочных долей), начинающаяся еще до периода завершения созревания лобной коры, что может лежать в основе тяжелых когнитивных нарушений у данной группы детей, в том числе и формирования так называемого органического аутизма. Частое вовлечение затылочной коры в эпилептогенез при инфантильных спазмах может быть обусловлено более ранним ее созреванием по сравнению с передними

отделами мозга [33]. В связи с этим именно при данном типе и локализации ФКД в клинической картине наиболее часто преобладают не истинно фокальные, а псевдогенерализованные приступы: билатеральные тонические приступы, эпилептические спазмы, атонические и миотонические пароксизмы, а также атипичные абсансы [7]. Клинический симптомокомплекс может напоминать синдромы Леннокса–Гасто (тонические приступы, атипичные абсансы, пароксизмы падений) и Доле (миоклонические, миотонические приступы, атипичные абсансы) [43]. ФКД I типа служит еще одним примером сложного взаимодействия факторов, лежащих в основе когнитивных нарушений при эпилепсии: структурного дефекта, наличия инфантильных (эпилептических) спазмов и их дебюта в раннем возрасте (в первые 2 года жизни, особенно на 1-м году жизни), гипсаритмии на ЭЭГ (особенно длительного персистирования данного паттерна), «бомбардировки» здоровой гемисферы эпилептиформной активностью, исходящей из пораженного полушария [43]. У больных с ФКД I типа риск развития умственной отсталости существенно выше, чем при ФКД II типа. Выраженные когнитивные и поведенческие расстройства у больных ФКД I типа (включая аутистическое поведение) не имеют тенденции к существенному улучшению после хирургического лечения даже в случае достижения полной ремиссии приступов [43]. Вместе с тем, по мнению M. Nemb и соавт. (2010), раннее (на 1-м году жизни) оперативное вмешательство во многих случаях позволяет существенно снизить риск выраженной умственной отсталости и нарушений поведения у пациентов [7].

Безусловно, при сочетании в развитии когнитивных функций при эпилепсии множества факторов очень сложно решить, какой из них является ведущим.

Другим примером подобного сочетания факторов при тяжелых формах симптоматической фокальной эпилепсии у детей служит туберозный склероз. Предполагается, что резистентные к терапии эпилептические приступы и наличие инфантильных спазмов коррелируют с более выраженными когнитивными нарушениями, в то время как более поздний дебют приступов и раннее начало лечения связаны с более благоприятным прогнозом в отношении когнитивных функций. Выраженность поражения головного мозга по данным МРТ, включая наличие и количество корковых туберов, также коррелирует с когнитивными функциями. Неблагоприятным фактором прогноза в отношении когнитивных нарушений как при тяжелых формах эпилепсии в целом, так и при туберозном склерозе является и начало приступов в младенческом возрасте. I.E. Overwater и соавт. (2016) провели подробный анализ влияющих на когнитивное развитие факторов у 102 детей с туберозным склерозом (включая подробный анализ методов лечения) и выявили,

что из всех факторов только возраст дебюта приступов явился независимым предиктором формирования когнитивных нарушений.

Приводим описание истории болезни наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай 1

Пациент С.Е., 10 лет (04.11.2006), наблюдается в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ им. Святителя Луки) с ноября 2011 г. (с возраста 5 лет) с диагнозом «фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД); приступы: фокальные версивные (затылочные) и атипичные абсансы (G 40.2)». Клиническая ремиссия с января 2011 г.

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания (кровотечение на раннем сроке) и низкой плацентацией; мать несколько раз перенесла острую респираторную вирусную инфекцию на протяжении беременности, антибиотикотерапию не получала. Роды срочные, самостоятельные. Оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов, масса тела при рождении — 3100 г, закричал сразу, выписан из родильного дома на 3-и сутки. Наследственный анамнез не отягощен, выкидышей не было, единственный ребенок в семье.

Анамнез заболевания: с 2,5 года ребенок наблюдался у невролога по месту жительства по причине задержки речевого развития, в связи с чем получал курсы лечения сосудистыми и ноотропными препаратами. В 2010 г. на фоне курса кортексина после пробуждения ребенка возник эпизод в виде насильственного поворота головы и глаз влево с последующей рвотой. Обследование не проводилось. В ночь с 6 на 7 января 2011 г. на фоне курса терапии сосудистыми и ноотропными препаратами (церебролизин, актовегин внутримышечно) во сне возник эпизод, который начался с появления «кряхтящего» звука и непроизвольного мочеиспускания; далее отмечались поворот головы и отведение глаз влево, напряжение челюстей, расширение зрачков, затем ребенок стал выполнять движения руками и ногами по типу автоматической ходьбы. Через 3–5 мин от начала приступа ребенок пришел в себя, возникла рвота, головной боли не было. С осени 2011 г. появились приступы в виде коротких замираний без двигательного компонента.

Неврологический осмотр (в возрасте 5 лет): очаговых симптомов нет. Выражена дизартрия. Гиперактивность. Задержка речевого развития. Говорит короткими фразами.

Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг (НВЭМ) (в возрасте 5 лет): высочайший индекс эпилептиформной активности, достигающий электрического эпилептического статуса во сне; в бодрствовании регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность по типу ДЭПД в сочетании с диффузными разрядами продолжительностью до 15 с.

MPT (Российская детская клиническая больница, 04.12.2011): ассиметричная выраженная венстрикуломегалия, большие справа.

Генетическое исследование: хромосомный анализ (простой кариотип) — норма: 46XX.

В ноябре 2011 г. начата антиэпилептическая терапия: назначен вальпроат (Депакин хроно) в дозе 750 мг/сут. После назначения Депакина эпилептические приступы прекратились, отмечено улучшение психического и речевого развития, однако на ЭЭГ сохранялся очень высокий индекс региональной эпилептиформной активности по типу ДЭПД по правым затылочно-височным отведениям и диффузной эпилептиформной активности с резким нарастанием во сне.

Проводились регулярные занятия с психологом и логопедом.

В ноябре 2014 г. — жалобы на выраженную гиперактивность, нежелание учиться, негативизм, конфликтность. При проведении НВЭМ в бодрствовании отмечено уменьшение эпилептиформной активности по типу ДЭПД, во сне — очень высокий индекс диффузной эпилептиформной активности, достигающий 60 % записи медленного сна. Принято решение о введении этосуксимида (петнидан) в дозе 750 мг/сут (в сочетании с Депакином в дозе 600 мг/сут).

С введением петнидана родители отметили четкое улучшение когнитивных функций и поведения ребенка, которое сопровождалось значительным улучшением ЭЭГ (при контрольном обследовании в апреле 2015 г.), выражавшемся в резком снижении индекса эпилептиформной активности в бодрствовании, а во сне — в уменьшении диффузных разрядов с сохранением латерализованных по правой гемисфере и мультирегиональных паттернов ДЭПД. Доза петнидана была увеличена до 1000 мг/сут. На фоне увеличения дозы петнидана эпилептиформная активность в бодрствовании блокировалась с октября 2015 г., во сне сохранялась мультирегиональная эпилептиформная активность, однако индекс уменьшился до среднего и диффузные разряды отсутствовали. При продолжении лечения в динамике отмечалось дальнейшее улучшение показателей НВЭМ (сохранялась редкая эпилептиформная активность, регионально, только во сне, по правым лобно-центральному отведениям), сочетавшееся с улучшением успеваемости (ребенок успешно учился в логопедической школе, поведение и общение нормализовались). В связи с длительной ремиссией и положительной клинической и ЭЭГ-динамикой весной 2016 г. было принято решение о постепенном уменьшении дозы Депакина. Препарат был постепенно отменен к 01.10.2016. При контрольном осмотре 06.10.2016 (в возрасте 9 лет 11 мес): ребенок успешно учится в логопедической школе. НВЭМ (при приеме петнидана в дозе 1000 мг/сут): в бодрствовании — норма, во сне — периодическое замедление по левым затылочно-височным отведениям, низкоамплитудная эпилептиформная

активность по типу ДЭПД по правым лобно-центрально-височным отведениям низким индексом. Рекомендовано уменьшение дозы петнидана до 750 мг/сут.

Контрольный НВЭМ (06.04.2017) в возрасте 10 лет: в бодрствовании — норма, во сне — частая эпилептиформная активность по типу ДЭПД по правым лобным отведениям. Принято решение о постепенном уменьшении дозы петнидана до 250 мг/сут.

При последней консультации (02.10.2017) в возрасте 10 лет 11 мес: жалобы отсутствуют. При проведении НВЭМ регистрируется улучшение: в бодрствовании — норма, во сне — уменьшение индекса эпилептиформной активности. Регистрируется низкоамплитудная эпилептиформная активность по типу ДЭПД по правым лобным отведениям. В настоящее время получает монотерапию петниданом в низкой дозе (250 мг/сут вечером). В связи с длительной ремиссией (с января 2011 г.) и отсутствием ухудшения при снижении дозы АЭП рекомендована полная отмена петнидана с 01.11.2017 с последующим контролем НВЭМ со сном.

Представленный клинический пример отражает эффективность в лечении эпилептических приступов и ЭЭСМ комбинированной терапии (вальпроат и этосуксимид) у ребенка с ФЭДСИМ-ДЭПД. Улучшение картины ЭЭГ сна сопровождалось прогрессом в речевом и психическом развитии, улучшением школьной успеваемости, поведения и общения. На фоне длительной клинической ремиссии, наступившей сразу после назначения Депакина хроно, в дальнейшем удалось успешно отменить Депакин без ухудшения клинико-электроэнцефалографических данных. В настоящее время проводится постепенная отмена петнидана. Отмечается положительная динамика развития ребенка и картины ЭЭГ.

Роль побочных эффектов антиэпилептических препаратов в развитии когнитивных и психических нарушений

Эпилепсия — заболевание, требующее длительной многолетней (не менее 3 лет после прекращения приступов) терапии. Согласно последним рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), эпилепсию можно считать разрешенной (resolved), если у пациента нет приступов в течение 10 лет, причем 5 последних лет он не принимает АЭП, а также если пациент вышел из возраста, в котором проявляются возраст-зависимые формы эпилепсии [36]. Таким образом, при большинстве форм эпилепсии (за исключением идиопатических фокальных эпилепсий) ILAE рекомендует прием АЭП в течение 5 лет отсутствия приступов.

Между тем, как и все лекарственные средства, АЭП не лишены ПЭ и могут негативно влиять как на внутренние органы, так и на центральную нервную

систему, включая когнитивные функции и психическую сферу. Наряду с эпилептическими приступами, влияющими на качество жизни больных эпилепсией, ПЭ АЭП могут отрицательно сказываться также на социальной и семейной адаптации пациентов, иногда даже в большей мере, чем само заболевание. При появлении выраженных когнитивных и психических ПЭ может возникнуть необходимость изменения схемы терапии, что особенно сложно в том случае, если препарат оказался эффективен как средство контроля приступов и привел к их прекращению.

Цель антиэпилептической терапии — максимально возможное снижение частоты приступов в сочетании с минимальной выраженностью ПЭ [4, 8, 13] — в настоящее время значительно изменилась, расширилась и включает оценку различных показателей, связанных с качеством жизни пациентов: физического и психического здоровья, образования, социального и психологического функционирования [63].

Зависимость побочных эффектов антиэпилептических препаратов от механизма действия

Эффективность АЭП обусловлена механизмом их действия (фармакодинамикой). Однако характер ПЭ в некоторой степени также определяется механизмом действия АЭП. Особенно это касается когнитивных нарушений, возникающих в процессе терапии, так как, подавляя эпилептиформную активность, АЭП воздействуют на области мозга, вовлеченные в процессы памяти, обучения и регуляции эмоциональных реакций [1, 72]. Риск развития аффективных, когнитивных, поведенческих, психотических нарушений и суицидального поведения наиболее высок при приеме АЭП, для которых основным или преобладающим механизмом реализации противосудорожного эффекта является влияние на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (барбитураты, бензодиазепины) и усиление ГАМКергического торможения [12, 72].

В работах В. В. Калинина (2007) указывается, что в патогенезе депрессии важную роль играют нарушения метаболизма серотонина. АЭП, обладающие серотонинергическими свойствами, могут оказывать действие, сходное с эффектами антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. По этому критерию фенобарбитал — препарат с наиболее высоким риском аффективных нарушений и суицида. С другой стороны, вальпроат, карбамазепин и ламотриджин улучшают когнитивные функции и настроение у пациентов с эпилепсией, так как имеют серотонинергический механизм действия [49].

В 2007 г. М. Mula и J.W. Sander разделили все АЭП на группы риска в зависимости от частоты развития депрессии:

- наибольшая частота развития депрессии: барбитураты, вигабатрин, топирамат (до 10 % случаев; у пациентов из группы риска по развитию депрессии частота еще выше), зонисамид (7 % случаев);
- средний риск развития депрессии (не более 4 % случаев): тиагабин, леветирацетам и фелбамат;
- низкий риск развития депрессии (<1 % случаев): этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат, прегабалин и ламотриджин [59].

В целом риск развития депрессии наиболее высок у препаратов с преимущественно ГАМКергическим влиянием, которые также снижают уровень серотонина. В рамках данной модели препаратом с наиболее высоким риском аффективных нарушений является фенобарбитал.

Важным специфическим нарушением психических функций, непосредственно связанным с лечением эпилепсии, является синдром насильственной нормализации Ландольта. Данный клинико-энцефалографический феномен представляет собой разновидность интериктального психоза и характеризуется появлением ранее отсутствующих психических нарушений (чаще – симптомов психоза, реже – аффективных и других психических расстройств) на фоне блокирования эпилептиформной активности на ЭЭГ и прекращения или резкого уменьшения приступов в связи с успешным применением АЭП или хирургического лечения. Первый случай развития психоза в связи с приемом АЭП был описан в отношении этосуксимида J. Roger и соавт. в 1968 г. [12]. Известно, что чаще всего данный феномен возникает на фоне приема вигабатрина, топирамата, тиагабина, зонисамида и некоторых других АЭП [82]. В настоящее время считается, что синдром насильственной нормализации, по-видимому, может быть спровоцирован практически любым АЭП, вызвавшим резкое улучшение при эпилепсии, у пациентов, возможно, имеющих некоторую предрасположенность к развитию психических нарушений, которая в настоящее время не имеет объяснений. Вероятно, основную роль в развитии феномена насильственной нормализации играет не выбор АЭП, а выраженность положительного эффекта препарата (G. H. Vanwari и соавт., 2013), так как синдром Ландольта всегда указывает на высокую эффективность лечения. Важное значение имеет правильная коррекция антиэпилептической терапии в случае развития данного осложнения и переход на АЭП, которые практически не вызывают данного расстройства, например, вальпроат (P. Wolf, 1991, 1994) [12].

Приводим описание наблюдаемого нами клинического случая.

Клинический случай 2

Пациентка К.А., 13 лет (03.08.2004), наблюдается в ИДНЭ им. Святителя Луки с февраля 2011 г. (с возраста 6 лет) с диагнозом «идиопатическая фокальная эпилепсия детского возраста с псевдогенерализованными приступами (приступы в виде атипичных абсансов)». Впервые родители ребенка обратились к неврологу по месту жительства в возрасте ребенка 5,5 года с жалобами на повышенную возбудимость, раздражительность и плаксивость. Приступообразные эпизоды в начале заболевания не наблюдались. Ребенок был направлен на обследование в Центральную клиническую больницу им. Н.А. Семашко; рутинное ЭЭГ-исследование показало эпилептиформную активность. Родители обратились в ИДНЭ им. Святителя Луки с целью дальнейшего обследования и уточнения диагноза ребенка.

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне миомы больших размеров, с угрозой выкидыша в I триместре. Роды путем планового кесарева сечения, в срок, закричала сразу, масса тела при рождении – 2400 г, оценка по шкале Апгар – 8–8 баллов, ранний неонатальный период без особенностей. Раннее развитие по возрасту. Наследственный анамнез отягощен по эпилепсии (у матери была эпилепсия в виде генерализованных судорожных приступов (ГСП) без ауры и абсансов, которая началась в возрасте 15–16 лет с частотой ГСП 1 раз в месяц, затем частота уменьшилась и к 26-летнему возрасту приступы прекратились; в настоящее время без лечения).

Неврологический осмотр (в возрасте 6 лет): очаговых симптомов нет. Девочка гиперактивна. Развитие соответствует возрасту. Легкая дислалия.

При проведении НВЭМ в ИДНЭ им. Святителя Луки (в возрасте 6 лет) зарегистрированы очень частые диффузные разряды с началом в правых височных отведениях, продолжительностью до 4 с; часть разрядов сопровождалась эпилептическими приступами по типу атипичных абсансов (обеднение мимики, сбивается со счета). Также независимо регистрировались пробеги региональной активности по типу ДЭПД в правых затылочных отведениях. Назначен этосуксимид (петнидан) в дозе 250 мг 2 раза в сутки (500 мг/сут). При повторном обследовании на фоне приема петнидана (03.04.2012) НВЭМ показал сохранение высокого индекса эпилептиформной активности ДЭПД по правым височно-теменно-затылочным отведениям с формированием диффузных разрядов продолжительностью до 4 с; часть разрядов сопровождалась миоклонусом век и короткими приступами по типу атипичных абсансов. В связи с отсутствием эффекта от приема этосуксимида проведена замена петнидана на вальпроат пролонгированного действия (Депакин хроно) в дозе 600 мг/сут. При контрольном осмотре (31.08.2012) при переходе на Депакин отмечена клиническая ремиссия с мая 2012 г. При проведении НВЭМ отмечено полное блокирование

диффузных разрядов, сгруппированных ДЭПД, начинающихся с правых височных отведений.

При следующем обследовании (29.03.2013) сохранялась клиническая ремиссия. НВЭМ: зарегистрированы выраженные продолженные разряды, начинающиеся с правых височных отведений. Концентрация вальпроевой кислоты — 66 мкг/мл (минимальная).

В октябре и ноябре 2013 г. при пропуске приема препарата наблюдались 2 однотипных состояния в виде обмякания и потери сознания до 30 с, без судорог. Трактовка данных состояний затруднена. НВЭМ (октябрь 2013 г.): сохранение эпилептиформной активности в центрально-височных отделах (без диффузного распространения) с нарастанием во сне, интериктально и продолженное региональное замедление с включением эпилептиформной активности по правым височным отведениям. Эпилептиформная активность по морфологии соответствует ДЭПД. Отмечено появление диффузных низкосинхронизированных разрядов при ритмической фотостимуляции и при закрывании глаз. Доза Депакина увеличена до 750 мг/сут, добавлен сульциам (осполот) в дозе 200 мг/сут.

Контрольное обследование 12.07.2014: эпизоды с обмяканием и потерей сознания отсутствуют с осени 2013 г. Однократно возник эпизод с резкой головной болью и сонливостью. Жалобы на нарушения памяти и концентрации внимания. В школе осталась на второй год в связи с трудностями в обучении; обучается по общей программе в школе с небольшим числом учеников в классе. При приеме Депакина в комбинации с осполотом значительно уменьшился индекс мультирегиональной эпилептиформной активности по типу ДЭПД, диффузные разряды отсутствуют, но сохраняется продолженное замедление, нерегулярное, по правым височным отведениям, с включением комплексов острая — очень медленная волна.

Высокоразрешающая МРТ (Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург) по эпилептологической программе (МРТ-снимки консультированы проф. Хольтхаузенем (Германия)): субэпендимальная нодулярная гетеротопия. Иных патологических субстратов не выявлено.

В дальнейшем (в возрасте 10 лет) в связи с сохранением высокого индекса региональной и диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ при отсутствии клинических проявлений приступов осполот заменен на леветирацетам в дозе 1000 мг/сут — без существенного эффекта. Получала Депакин в дозе 750 мг/сут (концентрация вальпроевой кислоты до приема препарата — 89 мкг/мл) в сочетании с леветирацетамом в дозе 1000 мг/сут.

При обследовании в августе 2016 г. (в возрасте 12 лет): развитие ориентировочно соответствует возрастной норме, однако трудности обучения сохраняются. Приступы отсутствуют. НВЭМ — без динамики:

в бодрствовании регистрируются высокоамплитудные комплексы острая—медленная волна, преимущественно по правым височным отведениям; индекс эпилептиформной активности во сне существенно нарастает, с формированием латерализованных по правой гемисфере и диффузных разрядов; клинически и по данным ВЭМ эпилептические приступы отсутствуют. В связи с отсутствием положительной динамики на ЭЭГ, а также в связи с наличием стойких региональных паттернов патологической активности (региональное замедление в сочетании с эпилептиформной активностью) принято решение о введении в схему лечения перампанела (файкомпа) в терапевтической дозе 6 мг/сут на ночь (начало титрации с 2 мг на ночь с повышением дозы по 2 мг каждые 2 нед) и одновременной постепенной отмене леветирацетама по 250 мг в неделю.

На фоне введения перампанела в дозе 4 мг/сут и снижения дозы леветирацетама до 500 мг/сут появилась выраженная эмоциональная лабильность (раздражительность, капризность, частый плач), в дальнейшем — психомоторное возбуждение, агрессия, неадекватное поведение, крик. Контакт с ребенком был нарушен, успокоить ребенка было невозможно. Со слов родителей, девочка сидела на полу и непрерывно кричала (необычный крик, «крик животного»), не вступала в контакт, имела выражение страха на лице. Данное состояние было расценено как психотические проявления, связанные с лечением. Перампанел отменен в течение 4 дней, доза леветирацетама повышена до исходной (1000 мг/сут). Психиатром назначен препарат бензодиазепинового ряда.

На фоне коррекции терапии состояние быстро нормализовалось, поведение вернулось к нормальному, естественному для пациентки. В дальнейшем подобных психических нарушений не наблюдалось. Леветирацетам был постепенно заменен на этосуксимид, что, однако, не привело к существенным изменениям картины ЭЭГ.

Последняя консультация в ИДНЭ им. Святителя Луки в возрасте 12 лет (26.06.2017): клинически и по данным ВЭМ эпилептические приступы отсутствуют, ЭЭГ — без существенной динамики: высокоамплитудные комплексы острая—медленная волна, преимущественно по правым височным отведениям, с нарастанием индекса эпилептиформной активности во сне, с формированием латерализованных по правой гемисфере и диффузных разрядов.

Генетическое исследование (панель «Наследственные эпилепсии»): выявлены ранее описанная гетерозиготная мутация в 1-м экзоне гена *NHLRC1* (мутации в данном гене в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной формах ассоциированы с синдромом Лафора) и ранее не описанная гетерозиготная мутация в 10-м экзоне гена *CPA6* (мутация в гомозиготной форме в данном гене ассоциирована с семейными фебрильными судорогами типа 11).

Несмотря на отсутствие соответствия между заболеваниями, вызываемыми данными мутациями, и клинико-электроэнцефалографической картиной пациентки родителям рекомендованы обследование на данные мутации и консультация генетика.

В настоящее время пациентка получает вальпроат (Депакин хроно 300) в дозе 750 мг/сут и этосуксимид (нетнидан) в дозе 750 мг/сут. Даны рекомендации о постепенной замене этосуксимида на зонисамид в дозе 100 мг/сут с последующим контролем ЭЭГ.

Таким образом, описанное выше состояние пациентки можно рассматривать как лекарственно индуцированный психоз, связанный с введением перампана. Вероятно, психические нарушения у девочки могут быть проявлением феномена насильственной нормализации, однако это невозможно подтвердить, так как ЭЭГ-исследование в момент данного эпизода не проводилось, а видимые приступы у ребенка отсутствуют. Интересно, что пациентка получала множество АЭП, в том числе дважды в терапию вводился этосуксимид (который нередко вызывает синдром Ландольта), однако психические нарушения при приеме других препаратов отсутствовали. Депакин, применяемый пациенткой как базовый на протяжении многих лет, не вызывал ПЭ со стороны психической сферы, так как такие ПЭ в целом не характерны для препаратов вальпроевой кислоты. Еще в первых работах, посвященных синдрому Ландольта, P. Wolf (1991, 1994) подчеркивал, что вальпроаты практически никогда не вызывают синдром Ландольта, и предлагал при первых признаках психических нарушений на фоне лечения сукцинимидами абсансных форм эпилепсии отменять этосуксимид и переходить на терапию вальпроатом; при необходимости для коррекции психических нарушений автор рекомендовал применять нейролептики и препараты бензодиазепинового ряда [12].

В последние годы появляется новая информация о роли антиглутаматергического механизма действия АЭП на развитие когнитивных нарушений. Интересные данные были получены в исследовании T.M. van Veenendaal и соавт. (2016): впервые было продемонстрировано, что АЭП, влияющие на уровень основного возбуждающего медиатора – глутамата – и снижающие его концентрацию в определенных отделах мозга, могут ухудшать когнитивные функции, снижая скорость мыслительных операций. Пациенты, получающие различные АЭП, проходили магнитно-резонансную спектроскопию, включая последовательности PRESS ($n = 55$) и MEGA-PRESS ($n = 43$), для оценки концентраций ГАМК и глутамата в затылочных областях. Оценивали связь между концентрацией медиаторов и скоростью переработки информации, которую рассчитывали при помощи теста CVST (Computerized Visual Searching Task). Низкая скорость реакций ассоциировалась с менее высокой

концентрацией глутамата. Пациенты, получающие АЭП из группы высокого риска по развитию когнитивных нарушений, имели низкие показатели скорости мыслительных процессов и низкую концентрацию глутамата. Связь с концентрацией ГАМК не была доказана в этом исследовании [84].

АЭП с преимущественным влиянием на натриевые каналы, по-видимому, оказывают минимальное воздействие на когнитивные функции (особенно карбамазепин и ламотриджин) [72], однако часто вызывают аллергические кожные реакции, что считается достаточно специфичным при преобладании этого механизма действия (А.В. Астахова, Е.А. Ушкалова, 1997) [12].

Некоторые АЭП со сложным множественным механизмом действия (например, вальпроат) на практике часто ассоциируются с достаточно хорошей переносимостью вопреки предположению о возможном суммировании ПЭ, обусловленных разными механизмами действия. Кроме того, множественный механизм действия повышает вероятность терапевтического эффекта, особенно в случаях резистентной формы заболевания, в связи с действием препаратов на разные мишени и снижает риск аггравации приступов.

Известно, что практически все АЭП могут оказывать влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных; однако это влияние может быть как позитивным, так и негативным [45]. Например, по данным R. Schuber (2005), большинство АЭП в терапевтических дозах не оказывают негативного влияния на внимание и поведение, за исключением фенобарбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП, как ламотриджин и карбамазепин, могут положительно влиять на внимание и поведение [75]. Многие исследователи относят к АЭП, положительно влияющим на когнитивные функции и поведение, прежде всего ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин [59]. Вальпроаты (а также карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин) улучшают настроение (В.В. Калинин, 2007) и могут применяться как корректоры поведения, особенно у больных эпилепсией (S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem, 2006) [12].

Важно отметить, что многие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования влияния АЭП на когнитивные функции проводятся на здоровых добровольцах, что не позволяет в полной мере оценить их эффект у больных эпилепсией, имеющих особенности вследствие заболевания. Кроме того, исследования здоровых добровольцев оценивают, как правило, кратковременную терапию, в то время как влияние АЭП на когнитивные функции в процессе длительной (нередко многолетней) терапии может оказаться принципиально иным. Эти ограничения имеют все исследования, проводимые на здоровых добровольцах.

Также следует выделить 2 группы, которые имеют существенные отличия от других: дети и пожилые пациенты.

Для детей с эпилепсией особенно важную роль играет отсутствие негативного влияния АЭП на формирование когнитивных функций (на развитие и обучение), поведение и аффективную сферу. Не вызывает сомнений тот факт, что при лечении детей следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим наименьшей системной токсичностью и не влияющим на когнитивную сферу и поведение, с учетом факторов риска для каждого конкретного ребенка.

Особенности реагирования на АЭП у детей недостаточно предсказуемы, так как новый препарат регистрируется на основании данных, полученных в исследованиях взрослых пациентов, которые экстраполируются на детскую популяцию. Однако в связи с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики у детей пациенты этой группы могут иначе реагировать на лечение АЭП по сравнению со взрослыми (о чем нередко становится известно лишь спустя несколько месяцев после внедрения препарата в клиническую практику и начала его применения). Например, известно, что маленькие дети представляют собой особую группу риска по развитию когнитивных нарушений и гиперактивности при применении барбитуратов [63]. Однако информация о новых, недавно введенных в практику у детей АЭП постоянно обновляется, и со временем можно ожидать новых данных о влиянии АЭП, появившихся в последние годы, на когнитивные функции.

В современном обзоре R. Моавеге и соавт. (2017) из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей [58].

Приводим обобщающие данные отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016) о влиянии АЭП на когнитивные функции и поведение детей, основанные на результатах обзора литературы [14]:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией вызывают фенобарбитал, фенитоин, топирамат и зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей свойственны фенобарбиталу, вальпроату, габапентину, топирамату, леветирацетаму и зонисамиду;
- влияние АЭП на когнитивные функции и поведение противоречиво и не доказано у этосуксимида, клобазама, вигабатрина, фелбамата, прегабалина, стирипентола, руфинамида, лакосамида и ретигабина;
- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций отмечен у вальпроата, карбамазепина, габапентина и окскарбазепина;

- нейтральный эффект на поведение отмечен у карбамазепина;
- положительные когнитивные эффекты характерны для ламотриджина и леветирацетама;
- положительный эффект на поведение отмечен у ламотриджина.

Приводим историю болезни наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай 3

Пациентка Б.А., 8 лет (18.03.2009), наблюдается в ИДНЭ им. Святителя Луки с августа 2017 г. с диагнозом «предположительно структурная фокальная лобная эпилепсия. Приступы: фарингооральные, вегетативные, редкие тонические».

Родители пациентки обратились в ИДНЭ им. Святителя Луки 28.08.2017 с жалобами на приступы у ребенка, имеющие следующие характеристики: начало с кашля, позывов на рвоту, покраснения лица, ощущения удушья, в ряде случаев — тоническое напряжение лицевой мускулатуры с открыванием рта и напряжением рук, больше слева. Сознание флюктуирует. Во время приступов речь отсутствует. В ряде случаев после приступа возникает дизартрия. Дебют приступов с 1-го месяца жизни. Семиология приступов на протяжении заболевания практически без изменений. В настоящее время преобладают ночные приступы с частотой в среднем 2 раза в неделю, по 3–4 приступа за ночь. Также имеются жалобы на снижение памяти и трудности обучения.

Перинатальный анамнез: ребенок от 3-й беременности, протекавшей с токсикозом (рвота) на протяжении всего периода; от 3-х физиологических срочных родов, масса тела при рождении — 3150 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Раннее развитие по возрасту, однако отмечалась небольшая задержка речевого развития. Наследственный анамнез не отягощен; в семье 3 ребенка от 1 брака, старшие сестра (в настоящее время 15 лет) и брат (12 лет) здоровы.

На 3-й день жизни отмечено повышение температуры тела, пациентка переведена в отделение патологии; диагностирована пневмония, назначена антибиотикотерапия. Сразу после выписки из стационара (в возрасте 1 мес) мать заметила у ребенка приступообразные эпизоды, которые возникали во сне и в период сонливости при кормлении: кашель, хрип, хлюпанье, девочка краснела, хватала воздух ртом, в конце приступа возникал утробный глотательный звук; продолжительность эпизодов — менее 1 мин, частота — до 50 раз в сутки. До 2 лет лечение не проводилось, так как не возникало подозрения на эпилептический характер приступов.

Антиэпилептическая терапия начата в мае 2011 г. (в возрасте 2 лет): назначен карбамазепин (финлепсин), на фоне лечения частота приступов уменьшилась до 4–5 в неделю; приступы возникали, как правило, ночью, 3–4 раза за ночь.

Однократно (в возрасте 4 года) во время приступа отмечено подергивание века правого глаза в сочетании со слюнотечением. Через 1 мес (в возрасте 4 лет 1 мес) отмечено начало приступов с сильной зевоты с заведением челюсти влево, подергивания века левого глаза, поворота головы вправо. Продолжительность приступов – менее 1 мин, сторона не меняется.

В декабре 2013 г. (в возрасте 5 лет) в терапию введено топирамат (топамакс) вместо финлепсина.

После введения топамакса у ребенка отмечены заметное ухудшение памяти и трудности усвоения материала, связанные, по мнению матери пациентки, непосредственно с тормозящим эффектом топамакса. Однократно прием топамакса был случайно пропущен, и в тот день родители отметили у ребенка «значительное улучшение усвоения школьного материала».

В марте 2014 г. на фоне монотерапии топамаксом однократно возник ГСП: приступ начался ранним утром с вокализации (звук «и-и-и»), далее следовали вытягивание и напряжение конечностей, подергивание век и углов рта с 2 сторон; длительность приступа – более 1 мин, после приступа – обмякание и сон.

В ноябре 2015 г. к топамаксу добавлен окскарбазепин (трилептал) в дозе 600 мг/сут; характер приступов изменился: приступы сопровождалась не кашлем, а хрипящим звуком, отмечены цианоз, напряжение левой руки и ноги; частота приступов – до 4 раз за ночь.

В мае 2017 г. проведена замена трилептала на вальпроат (Депакин хроно), что привело к ремиссии длительностью 3 мес (самая длительная ремиссия за период болезни), но 27.08.2017 приступы возобновились.

Неврологический осмотр: очаговые симптомы отсутствуют. Легкий тремор кистей. Речевое развитие ориентировочно соответствует возрасту, однако при рутинном неврологическом осмотре отмечены легкие когнитивные нарушения в сфере логического мышления.

НВЭМ в бодрствовании – норма, во сне – эпилептиформная активность, схожая по морфологии с ДЭПД, средним индексом, преимущественной локализации по правым лобно-центрально-вертексным отведениям.

МРТ (октябрь 2012 г. и декабрь 2016 г.): патологических изменений не выявлено.

В настоящее время получает Депакин хроно в дозах 300 мг утром и 450 мг вечером (750 мг/сут) (концентрация вальпроевой кислоты до приема препарата – 109 мкг/мл) и топамакс в дозе 50 мг 2 раза в день (100 мг/сут).

В связи с недостаточной эффективностью терапии и плохой переносимостью топирамата (на основании жалоб родителей) при продолжении приступов рекомендована постепенная отмена этого АЭП с одновременным введением леветирацетама в дозе 1000 мг/сут. Учитывая ранний дебют приступов, их фокальный характер, стабильную семиологию и частоту, с наибольшей вероятностью речь идет

о структурной фокальной эпилепсии с локализацией очага в правой лобной области (предположительно в области цингулярной борозды).

Рекомендовано проведение МРТ с высоким разрешением (3 Т) по эпилептологической программе.

Представленный пример отражает неблагоприятное действие АЭП (топирамат) на когнитивные функции (усвоение материала, решение задач, скорость мыслительных процессов, вербальная память) пациентки, отмеченное ее родителями, и значительное их улучшение при кратковременной отмене препарата. Для объективизации полученных данных необходимо нейропсихологическое обследование в динамике после отмены топирамата. Со слов родителей, прием вальпроата (Депакин хроно) не оказывал какого-либо негативного влияния на память и способности ребенка к обучению.

Для **пожилых пациентов с эпилепсией** характерны возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, нередко такие пациенты имеют сопутствующие заболевания и получают множество сопутствующих препаратов, которые также могут влиять на когнитивные функции. Риск лекарственных взаимодействий между АЭП и препаратами других групп наиболее высок в этом возрасте. Отмечена повышенная уязвимость пожилых пациентов в отношении когнитивных ПЭ фенобарбитала и фенитоина (С.Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010) и выраженного седативного эффекта барбитуратов (G.K. Bergery, 2004). И хотя некоторые авторы отмечают преимущества топирамата и леветирацетама в пожилом возрасте (G.K. Bergery, 2004), другие сообщают о том, что пожилой возраст – фактор риска усугубления когнитивных нарушений при приеме топирамата, особенно у пациентов с предшествующими когнитивными и психическими нарушениями (А.М. Kanneг и соавт., 2003), а J.P. Vande Griend и соавт. (2009) описывают развитие депрессии на фоне приема леветирацетама у пожилых пациентов с эпилепсией [12].

L.A. Miller и соавт. (2016) проводили нейропсихологическое исследование и оценку выраженности тревоги и депрессии у 38 пациентов пожилого возраста с эпилепсией и у 29 пожилых людей без эпилепсии. Практически по всем параметрам оценки когнитивных функций пациенты с эпилепсией (в том числе и при отсутствии нарушений на МРТ) показали менее высокие баллы по сравнению с контрольной группой ($\geq 1,5$ стандартного отклонения ниже среднего значения). Во всех случаях политерапия АЭП была ассоциирована с менее высокими показателями речевой и зрительно-пространственной функции, а тревога – с более низкими показателями зрительной памяти [57].

Еще одна важная категория – **пациенты с предшествующими когнитивными нарушениями**. В этой популяции особенно затруднена оценка влияния различ-

ных факторов, в том числе АЭП, особенно в случае затруднения контакта с пациентом вследствие исходно имевших место нарушений. Например, известно, что факторами риска развития или усугубления когнитивных нарушений на фоне приема некоторых АЭП (включая барбитураты) являются предшествующая задержка развития ребенка или когнитивные нарушения, органическое поражение головного мозга, резистентные к терапии фокальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Однако в этих случаях при предшествующих когнитивных нарушениях особенно трудно определить вклад ПЭ терапии: во-первых, контакт врача с пациентами этой группы затруднен, во-вторых, трудно сделать вывод о том, являются ли выявленные нарушения медикаментозными осложнениями терапии или свидетельствуют об ухудшении течения заболевания, а в-третьих, поведенческие и когнитивные нарушения при приеме многих АЭП, включая барбитураты, в большинстве случаев возникают при терапевтической дозе препарата и при его нормальной концентрации в крови и потому могут отсутствовать в начале терапии и постепенно развиваться при продолжении приема препарата [12].

Рассмотрим особенности влияния различных групп АЭП на когнитивные функции, поведение и настроение пациентов с эпилепсией.

Старые антиэпилептические препараты

Фенобарбитал и другие барбитураты относятся к наиболее нейротоксичным препаратам, негативное влияние которых на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение выражено сильнее всего. Барбитураты могут вызывать многочисленные когнитивные, поведенческие и аффективные расстройства, включая агрессию, аутоагрессию, депрессию, гиперактивность, раздражительность, лабильность настроения, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений (А. Arzimanoglou, 2002; M.R. Trimble, 1988; С.Р. Panayiotopoulos, 2007) [12, 20, 27, 65, 85]. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20–40 % и может достигать 60 % у детей с задержкой развития [12, 13, 20]. Факторами риска являются органические поражения головного мозга, сложные фокальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. В связи с этим ILAE рекомендовала значительно сузить показания к применению барбитуратов, особенно в детской эпилептологии (А. Arzimanoglou, 2002; M.R. Trimble, 1988; Н. Glauser, 2004) [12]. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), фенобарбитал оказывает негативное влияние на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [14]. Однако его низкая цена и эффективность в отношении многих типов эпилептических приступов — основные причины того, что фенобарбитал

до сих пор достаточно широко применяется при лечении эпилепсии, особенно в случаях резистентной формы заболевания.

Прием фенобарбитала ассоциирован с высоким риском нарушения памяти и внимания у детей [45]. В исследовании С.М. MacLeod и соавт. (1978) выявлено выраженное негативное влияние фенобарбитала на кратковременную память. В исследовании R. Gallassi и соавт. (1992) сравнение фенобарбитала с фенитоином и карбамазепином при тестировании памяти и быстроты ответа на зрительные стимулы показало, что отрицательное влияние фенобарбитала на эти параметры выражено сильнее [12].

Исследования у детей школьного возраста убедительно доказывают, что при длительном лечении фенобарбиталом показатели интеллекта снижаются по сравнению с лечением вальпроатом [27, 85].

Длительный прием фенобарбитала может стать причиной появления СДВГ-подобного поведения у детей в 20–60 % случаев [12].

По данным M.G. Harbord (2000), фенобарбитал наряду с фенитоином чаще вызывает ухудшение поведения, причем эти нарушения в наименьшей степени выражены у пациентов, принимающих карбамазепин [40].

По данным M. Mula и J.W. Sander (2007), барбитураты относятся к АЭП с наиболее высоким риском развития депрессии (>10 % случаев) и могут вызывать тяжелую депрессию [20], в том числе и у детей (до 40 % случаев) [26]. По данным широкомасштабного исследования J.V. Olesen и соавт. (2010), фенобарбитал относится к препаратам, значительно повышающим у больных эпилепсией риск суицида [61]. В целом фенобарбитал значительно повышает риск депрессии и суицидального поведения [54]. По мнению В.В. Калинина (2007), депрессия, а также когнитивные и поведенческие нарушения — основные ПЭ препаратов барбитуровой группы.

По данным исследований, отмечается отрицательное влияние **фенитоина** на внимание, память и особенно на скорость решения умственных задач, причем степень этих нарушений существенна: от средней до выраженной [12, 56, 79, 80]. Однако следует учитывать, что некоторые из этих исследований проводились на здоровых добровольцах или пожилых больных и были кратковременными. Фенитоин может отрицательно влиять на скорость мышления у детей, особенно при применении высоких доз и в политерапии; монотерапия невысокими дозами обычно не ассоциирована с такими эффектами [45]. В сравнительном исследовании I. Forsythe и соавт. (1991) фенитоин вызывал более выраженные когнитивные нарушения, чем карбамазепин. В исследовании R. Gallassi и соавт. (1992) фенитоин имел менее выраженное негативное влияние, чем фенобарбитал, при тестировании

памяти и быстроты ответа пациента на зрительные стимулы.

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), фенитоин оказывает негативное влияние на когнитивные функции детей с эпилепсией [14].

Наряду с фенобарбиталом, фенитоин чаще вызывает ухудшение поведения, чем карбамазепин [40].

По данным M. Mula и J.W. Sander (2007), фенитоин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59], однако, согласно исследованию R.A. Machado и соавт. (2011), он был связан с возникновением депрессивных эпизодов и риском суицида [54].

Бензодиазепины при антиэпилептической терапии обычно не применяются длительными курсами и в монотерапии, поэтому их долговременное влияние на когнитивные функции изучено недостаточно и сравнительные исследования не проводились. Бензодиазепиновые препараты часто вызывают седацию (которая может быть достаточно выраженной), замедление психомоторной реакции, снижение внимания, синдром гиперактивности и СДВГ-подобное поведение у детей, а также агрессивность при длительном приеме [28].

Клоназепам, по данным исследования J. V. Olesen и соавт. (2010), был связан с повышением риска суицида вскоре после начала лечения [61].

В отчете рабочей группы ILAE (2016) сообщается, что данные о влиянии клобазама на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией противоречивы и не доказаны [14], причем данный препарат бензодиазепинового ряда не зарегистрирован в России.

Базовые антиэпилептические препараты

Препараты вальпроевой кислоты. Вальпроат почти не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу, в том числе у детей [45], но может положительно влиять на настроение. Вероятно, это влияние связано с особенностями многокомпонентного эффекта вальпроата, включающего блокаду вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов, подавление высокочастотных разрядов нейронов, повышение синтеза и высвобождения ГАМК, потенциацию ГАМКергической передачи в ряде областей головного мозга, снижение высвобождения возбуждающей гамма-гидроксимасляной кислоты и ослабление процесса возбуждения, вызванного активацией N-метил-D-аспаратными рецепторами глутамата.

Существует предположение, что препарат влияет на дофаминергическую и серотонинергическую передачу, что обуславливает его эффективность при ряде психических и нервных заболеваний [49, 64]. В работах В. В. Калинина указывается, что серотонинергический механизм действия вальпроата

оказывает положительное влияние на аффективную сферу [49].

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), вальпроаты не оказывают влияния на когнитивные функции детей (эффект нейтральный) [14].

Ряд исследователей подтвердили преимущество вальпроата над барбитуратами по влиянию на когнитивные функции: при длительном лечении фенобарбиталом показатели интеллекта снижаются по сравнению с лечением вальпроатами [27, 85].

В одном из плацебо-контролируемых исследований, оценивающих влияние окскарбазепина, карбамазепина и вальпроата на интеллект, внимание, способность к обучению, скорость психомоторных реакций, скорость подбора слов и зрительно-пространственные функции у 32 пациентов с впервые выявленной эпилепсией, когнитивные функции оценивались перед началом курса лечения длительностью 4 мес и после него. Ни по одному показателю ухудшений выявлено не было. Среди получавших вальпроат выявлено улучшение показателей концентрации внимания и скорости психомоторных реакций [70].

Вальпроат имеет значительные преимущества перед фенобарбиталом по показателям тестов на решение интеллектуальных задач [27, 85]. Тем не менее, в отдельных исследованиях было показано отрицательное влияние вальпроата (по выраженности — от легкого до умеренного) на скорость психомоторных реакций и скорость мыслительных процессов [28, 29, 38, 66, 81].

Описаны редкие случаи развития энцефалопатии, ассоциированной с приемом вальпроата, которая носит обратимый характер при снижении дозы или отмене препарата [76]. Эти состояния, не связанные с лекарственным взаимодействием, гепатотоксичностью или гипераммониемией, обратимы; их рассматривают как результат врожденных нарушений метаболизма [64].

Несмотря на высокую эффективность вальпроата в лечении эпилепсии, препарат практически не вызывает синдром Ландольта (описан казуистически редко — при приеме вальпроата в сочетании с ламотриджином (А. В. Turan и соавт., 2012; G. H. Vanwari и соавт., 2013), вероятно, в связи с многокомпонентным механизмом действия, в то время как психические нарушения чаще развиваются при применении препаратов с преимущественным влиянием на ГАМКергическую систему. По данным M. Mula и J.W. Sander (2007), вальпроат относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59].

Вальпроат (а также карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин) улучшает настроение у пациентов с эпилепсией, вероятно, в связи с серотонинергическим механизмом действия (В. В. Калинин, 2007). Препараты вальпроевой кислоты в течение многих

лет широко применяются при лечении биполярных расстройств. Имеются данные об их эффективности при депрессии и пограничном расстройстве личности с агрессивным поведением (B.I. Yerevanian и соавт., 2003, 2007; C. Vorn и соавт., 2005). По мнению S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать вальпроат, карбамазепин или ламотридин в качестве стабилизаторов настроения [12].

Существуют отдельные публикации, предостерегающие от приема вальпроата беременными женщинами, причем не только в отношении потенциального риска пороков развития ребенка. В единичных исследованиях показана возможность снижения школьной успеваемости и коэффициента интеллекта в целом, а также некий риск развития поведенческих нарушений, включая аутистиподобное поведение, у детей, матери которых принимали вальпроат во время беременности [12, 56, 86].

Карбамазепин. Активирующий психотропный эффект карбамазепина (улучшение настроения) отмечен во многих работах, однако в отношении влияния на когнитивные функции имеющиеся данные противоречивы, что, вероятно, связано с различными подходами к выбору пациентов и дозированию в разных исследованиях [45].

По мнению большинства авторов, карбамазепин не оказывает существенного влияния на память и другие когнитивные функции или вызывает их улучшение. В тех случаях, когда выявляется значимое влияние приема карбамазепина на когнитивные функции, оно может быть обусловлено не прямым действием препарата, а другими факторами, например, лекарственными взаимодействиями при сочетании препаратов (M.J. Brodie и F.N. Johnson, 1997; W.T. Seidel и W.G. Mitchell, 1999).

Седативный эффект карбамазепина на фоне высоких доз или быстрого наращивания дозы может приводить как к стойкому, так и к транзиторному нарушению когнитивных функций. В обзоре M.J. Brodie и F.N. Johnson (1997) указано, что карбамазепин может вызывать нарушения памяти (в том числе слуховой), внимания и зрительного восприятия преимущественно при относительно высокой концентрации в плазме; эти ПЭ практически не выявляются при терапевтическом уровне препарата в плазме, если колебания уровня сведены к минимуму (т. е. у пациентов, получающих лекарственные формы карбамазепина с контролируемым высвобождением). Тем не менее статистически достоверного дозозависимого эффекта и корреляции между уровнем препарата в плазме и нейропсихологическими нарушениями не выявлено [12].

В исследовании I. Forsythe и соавт. (1991) отмечено преимущество карбамазепина перед фенитоином

в отношении влияния на когнитивные функции. В исследовании R. Gallassi и соавт. (1992) при сравнении фенобарбитала с фенитоином и карбамазепином при тестировании памяти и скорости ответа на зрительные стимулы показано, что карбамазепин имеет преимущество перед фенобарбиталом. В плацебо-контролируемом исследовании A. Sabers и соавт. (1995) отмечено значимое улучшение результатов тестов на память и способность к обучению у пациентов, получавших окскарбазепин и карбамазепин [70].

M.G. Harbord (2000) отмечает, что карбамазепин имеет преимущества по влиянию на поведение перед фенобарбиталом и фенитоином: эти препараты чаще вызывают ухудшение поведения, которое в наименьшей степени выражено у пациентов, принимающих карбамазепин [40].

По данным отчета рабочей группы ПЛАЕ (2016), карбамазепин не оказывает существенного влияния на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией (эффект препарата нейтральный) [14].

Карбамазепин и ламотридин могут оказывать положительное влияние на внимание и поведение и улучшают проявления СДВГ у больных эпилепсией [75].

Синдром насильственной нормализации при приеме карбамазепина встречается казуистически редко [41].

По данным M. Mula и J.W. Sander (2007), карбамазепин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59].

Карбамазепин не обладает ГАМКергическим действием и повышает уровень серотонина в головном мозге, поэтому он должен снижать риск депрессии и суицида при эпилепсии [49]. Активирующий психотропный эффект карбамазепина (улучшение настроения) отмечен во многих работах. По данным ряда авторов, карбамазепин (наряду с вальпроатом и ламотриджином) вызывает улучшение когнитивных функций и применяется как корректор настроения [23, 49].

Сукцинимиды (этосуксимид). M.R. Trimble и соавт. (2002) отмечают, что сукцинимиды могут оказывать на когнитивную сферу положительное специфическое воздействие, улучшая контроль программирования действий [12, 82]. Можно предполагать, что эти эффекты связаны с редукцией выраженной эпилептиформной активности. По мнению D.M. Ijff и соавт. (2013), для этосуксимида нет указаний на когнитивные нарушения, однако данных недостаточно [45].

В настоящее время получены новые данные о том, что препараты этой группы могут оказывать собственное негативное влияние (вызывать ПЭ со стороны когнитивных функций). D.M. Ijff и соавт. (2016) изучали влияние этосуксимида на когнитивные функции детей, исследуя эффективность (по частоте приступов) и переносимость (нейропсихологическое

исследование) монотерапии этосуксимином у детей в возрасте 6–16 лет ($n = 61$, средний возраст – 9,4 года, средняя доза этосуксимида – 686 мг/сут). Этосуксимида был эффективен у большинства пациентов (у 70 % из них приступы отсутствовали не менее 6 мес на момент включения в исследование). Однако нейропсихологическое исследование продемонстрировало во всей исследуемой группе снижение интеллектуальных функций, нарушение зрительно-моторной ориентации и внимания (эти показатели были ниже у пациентов с продолжающимися приступами по сравнению с больными, находившимися в ремиссии). Результаты позволяют предположить, что ухудшение по показателям интеллекта и зрительного восприятия связано в большей степени с эпилептическими приступами и этиологией заболевания, в то время как скорость реакции, мыслительных процессов, различные показатели внимания (в том числе переключение внимания) и длительное слуховое сосредоточение обусловлены непосредственно действием этосуксимида. Авторы исследования отнесли этосуксимида к препаратам с небольшим негативным влиянием на когнитивные функции и рекомендовали информировать родителей пациентов о существовании данных ПЭ [46].

В отчете рабочей группы ILAE (2016) указано, что данные о влиянии этосуксимида на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией противоречивы и не доказаны [14].

По данным M. Mula и J.W. Sander (2007), этосуксимида относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59]. Однако, по данным M.R. Trimble и соавт. (2002), этосуксимида может вызывать депрессию, дисфорию, раздражительность [82].

Одним из редких, но наиболее тяжелых осложнений является развитие психоза. По данным литературы, этосуксимида может вызывать психоз, суицидальные мысли и симптомы маниакального расстройства, в том числе у детей (J. Chien, 2011) [82]. Описано развитие психоза при приеме этосуксимида как проявление синдрома Ландольта (T. Yamamoto и соавт., 2001). Впервые развитие психоза в связи с приемом АЭП было описано именно для этосуксимида в 1968 г. (M.R. Trimble, 1991) [12].

Новые антиэпилептические препараты

Оскарбазепин. Отмечен положительный психотропный эффект препарата (улучшение настроения), в том числе у детей с эпилепсией, а также улучшение качества жизни больных эпилепсией на фоне терапии оскарбазепином [16, 59].

По результатам слепых плацебо-контролируемых исследований, оскарбазепин не оказывает негативного влияния на когнитивные функции у здоровых добровольцев (H.V. Curran и R. Java, 1993), у больных эпилепсией взрослых (R. Laaksonen и соавт., 1985;

M. Aikia и соавт., 1992; A. Sabers и соавт., 1995) и у детей [45]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании (H.V. Curran и R. Java, 1993) у здоровых добровольцев окскарбазепин (в дозах 300 мг/сут и 600 мг/сут в течение 2 нед) улучшал концентрацию внимания, увеличивал скорость написания рукописных текстов, не оказывая при этом влияния на долговременную память. Однако данные дозы являются субтерапевтическими, а продолжительность экспозиции препарата (2 нед) – крайне малой.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 1 год с участием 41 пациента с впервые диагностированной эпилепсией сравнивали окскарбазепин и карбамазепин. Когнитивные функции оценивали до начала лечения и 1 год спустя. Снижения показателей, характеризующих память и внимание, через год лечения в обеих группах выявлено не было (R. Laaksonen и соавт., 1985). В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании M. Aikia и соавт. (1992) оценивали влияние окскарбазепина и фенитоина на память, внимание и скорость психомоторных реакций у 29 пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне терапии в течение 1 года. Когнитивные параметры исследовали перед началом лечения, а затем через 6 мес и через 1 год лечения. В группе пациентов, у которых удалось достичь существенного контроля над приступами, различий между окскарбазепином и фенитоином по их влиянию на когнитивные функции выявлено не было. В плацебо-контролируемом исследовании A. Sabers и соавт. (1995) у пациентов, получавших окскарбазепин и карбамазепин, отмечено значимое улучшение результатов тестов на память и способность к обучению [12].

При применении окскарбазепина возможна сонливость и усталость [28].

По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016), окскарбазепин не оказывает существенного влияния на когнитивные функции детей с эпилепсией (эффект нейтральный) [14].

Механизм действия окскарбазепина сходен с таковым у карбамазепина, но имеет некоторые отличия и преимущества. Однако данные о влиянии окскарбазепина на уровень серотонина противоречивы, и в настоящее время нельзя с уверенностью утверждать, что он обладает серотонинергическими свойствами [49]. Тем не менее отмечены положительный психотропный эффект препарата (улучшение настроения), в том числе у детей с эпилепсией, и улучшение качества жизни больных эпилепсией на фоне терапии окскарбазепином. По мнению M. Mula и J.W. Sander (2007), окскарбазепин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59]. По данным F. Andersohn и соавт. (2010), окскарбазепин относится к группе низкого риска по развитию суицидального поведения [16].

Отмечен положительный психотропный эффект препарата [16, 59]. Наряду с вальпроатом, карбамазепином, ламотриджином окскарбазепин может улучшать настроение у пациентов с эпилепсией [49].

Ламотриджин. Многие авторы (A. Aldenkamp и соавт., 1996, 2000, 2006, 2016; R. Moavero и соавт., 2017) сообщают о том, что ламотриджин положительно влияет на когнитивные функции и аффективно-личностную сферу даже у пациентов с недостаточной эффективностью препарата в отношении эпилептических приступов [58].

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), ламотриджин оказывает положительный эффект на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [14]. Вместе с тем получены данные о нарушении внимания при приеме ламотриджина у детей [45].

В современном обзоре 10 новых АЭП [58] ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей.

Ламотриджин наряду с карбамазепином может оказывать положительное влияние на внимание и поведение и уменьшает проявления СДВГ у больных эпилепсией [75]. По мнению A. E. Williams и соавт. (2016), имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать, что ламотриджин имеет меньший риск ПЭ в отношении когнитивных функций, и маловероятно, что этот препарат может вносить значимый вклад в развитие симптомов СДВГ [87]. Однако J. F. Cardenas и соавт. (2010) описали 9 случаев развития гиперактивности у детей, иногда в сочетании с другими нарушениями (бессонница, агрессия, аутоагрессия, зрительные и слуховые галлюцинации) при введении ламотриджина; после отмены препарата нарушения исчезли [12].

Ламотриджин обладает некоторой серотонинергической активностью и потому оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина. Предполагается, что это может объяснять механизм благоприятного влияния ламотриджина на аффективную сферу и терапевтический эффект при депрессиях. Ламотриджин может улучшать настроение у больных эпилепсией и, как и вальпроат, применяться в качестве стабилизаторов настроения, эффективен в лечении биполярного расстройства [49].

В исследовании J. A. Srameg и соавт. (2004) оценивали настроение и качество жизни больных эпилепсией (как при монотерапии ламотриджином, так и при его сочетании с другими препаратами). Отмечено достоверное улучшение, подтвержденное результатами оценки по опросникам POMS (The Profile of Mood States, профиль настроения) и QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy, опросник из 31 пункта для оценки качества жизни при эпилепсии). Исследование показало, что ламотриджин клинически

значимо улучшает настроение пациентов даже при политерапии. При этом улучшение настроения, по всей вероятности, не является результатом синергического действия нескольких АЭП, а обусловлено только благоприятным эффектом ламотриджина, так как сохраняется на стабильном уровне после отмены других АЭП [30]. По данным M. Mula и J. W. Sander (2007), ламотриджин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59], а по данным F. Andersohn и соавт. (2010) – к группе низкого риска по развитию суицидального поведения [16]. Это мнение большинства авторов, которому, однако, противоречат результаты более поздних работ. По данным исследования J. V. Olesen и соавт. (2010), ламотриджин повышал риск суицида у больных эпилепсией (ОШ 3,15; ДИ 1,35–7,34) вскоре после начала лечения [61]. А в исследовании R. A. Machado и соавт. (2011) с участием 131 пациента с эпилепсией, которые находились под наблюдением в течение 5 лет, терапия ламотриджином была ассоциирована с депрессивными эпизодами, суицидальными попытками и повышением риска суицида в целом [54]. Описаны также крайне редкие случаи синдрома Ландольта, в том числе при приеме ламотриджина в сочетании с вальпроатом (A. V. Turan и соавт., 2012; B. Clemens, 2005) [12].

Леветирацетам. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), леветирацетам оказывает положительное влияние на когнитивные функции детей, однако негативно влияет на поведение [14]. Негативного эффекта на когнитивные функции детей леветирацетам, по-видимому, не оказывает, но данных недостаточно [45]. Многие авторы отмечают позитивное влияние препарата на когнитивные функции (G. K. Bergey, 2004; E. Ben-Menachem, 2003; B. Gomer и соавт., 2007; J. Opp и соавт., 2005; M. Neuwirth и соавт., 2006). В исследовании M. Neuwirth и соавт. (2006) отмечено положительное влияние леветирацетама на высшую психическую деятельность у 30 % пациентов [12].

По данным недавно проведенного рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования влияния леветирацетама в дозе 1000 мг/сут по сравнению с плацебо (терапия в течение 5 нед) на когнитивные функции, настроение и координацию движений с участием 20 здоровых добровольцев пожилого возраста (65–80 лет) (M. R. Schoenberg и соавт., 2017), леветирацетам не вызывал ухудшения когнитивных функций по сравнению с плацебо, показал более высокие (по сравнению с плацебо) показатели зрительной памяти (MCG Complex Figure Recall; $p = 0,007$) и показатели по 2 тестам оценки внимания (Trail Making Test, part A, $p = 0,009$; Stroop Interference, $p = 0,004$). Однако препарат вызывал тенденцию к усилению раздражительности и усталости (POMS Anger and Fatigue, $p = 0,029$ и $0,035$ соответственно). Исследование показало, что леветирацетам хорошо

переносится в данной возрастной группе. Однако следует учесть, что в исследовании участвовали здоровые добровольцы, а не больные эпилепсией [74].

Двойное мнение в современной литературе высказывается относительно влияния леветирацетама у детей с СДВГ и эпилепсией. Имеются отдельные сообщения о положительном влиянии леветирацетама при сочетании эпилепсии и СДВГ. Описан случай его эффективности у пациента с хроническими двигательными тиками, роландической эпилепсией и СДВГ (D.M. Fernandez-Mayoralas и соавт., 2009). Сообщается также о снижении гиперактивности, импульсивности, лабильности настроения и агрессивности у детей с аутизмом на фоне терапии леветирацетамом (Т.А. Rugino и Т.С. Samsok, 2002). С другой стороны, в отечественной литературе описан случай развития СДВГ на фоне терапии леветирацетамом (А.А. Холин и Е.С. Ильина, 2011). Описаны случаи усиления возбудимости, раздражительности, колебаний настроения и периодической агрессивности при терапии леветирацетамом (R.G. Beran и соавт., 2005; J.J. Tsai и соавт., 2006; J. Orr и соавт., 2005; Н. Kuba и соавт., 2006; J. Schiemann-Delgado и соавт., 2012; M. Cook и S. Shorvon, 2013). Важно иметь в виду, что усиление раздражительности и возбудимости может усиливать проявления СДВГ у больных эпилепсией (О.А. Пылаева и соавт., 2011). Таким образом, на фоне лечения леветирацетамом у детей возможно формирование клинической картины СДВГ (J. Schiemann-Delgado и соавт., 2011; M. Cook и S. Shorvon, 2013) [12].

В обзоре К. Meador (2011) указывается, что прием леветирацетама в дозе 2000 мг/сут в течение 4 нед может несколько снижать скорость реакции у здоровых добровольцев [12].

По мнению многих исследователей, частота поведенческих ПЭ при приеме леветирацетама у детей выше, чем у взрослых, и выше у детей с предшествующими поведенческими или когнитивными нарушениями (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001; M. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani и D. Sirsi, 2012). Нарушения поведения, в том числе враждебность, и психотические проявления — основные ПЭ, приводящие к отмене препарата (S. Kayani и D. Sirsi, 2012). Леветирацетам может повышать возбудимость, вызывать или усиливать раздражительность, колебания настроения и агрессивность [28].

В исследовании М. Mula и соавт. (2004), включавшем 118 больных эпилепсией с трудностями в обучении, которые получали леветирацетам, ПЭ со стороны поведения и аффективной сферы были отмечены в 12 % случаев (нарушение поведения — 7,6 %, эмоциональная лабильность — 1,7 %, возбуждение, гнев и враждебность — 1,7 % случаев). Эти нарушения коррелировали с эпилептическим статусом и наличием психических расстройств в анамнезе.

По данным М. Mula и J.W. Sander (2007), леветирацетам относится к АЭП со средним риском развития депрессии (не более 4 % больных) [59], а по данным исследования F. Andersohn и соавт. (2010) — к препаратам, повышающим риск суицидального поведения [16]. В том числе описано развитие депрессии у пожилых пациентов (J.P. Vande Griend и соавт., 2009).

В литературе описаны случаи развития психоза на фоне приема леветирацетама (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001; M.J. Chouinard и соавт., 2006), в том числе в рамках феномена насильственной нормализации у детей (Т. Kikuchi и соавт., 2013) [12].

Топирамат. По данным ряда авторов, частота когнитивных и поведенческих нарушений, в том числе и транзиторных, на фоне приема топирамата варьирует, оставаясь достаточно высокой: 23,9 % (М. Mula и соавт., 2003); 41,5 % (А.М. Kanner и соавт., 2003); 49 % (Н.Н. Huppertz и соавт., 2001); 57 % (К. Mohamed и соавт., 2000). Однако многие авторы подчеркивают, что неблагоприятное действие препарата на когнитивную сферу и поведение наиболее выражено в начале терапии, а также при быстром повышении дозы, и может значительно уменьшаться при продолжении лечения и при медленном титровании дозы (А.М. Albsoul-Younes и соавт., 2004; G. Coppola и соавт., 2001; G. Coppola, 2004; S.D. Shorvon, 1996) [12].

По мнению D.M. Ijff и соавт. (2013), для топирамата получены убедительные доказательства когнитивных нарушений (памяти, внимания и речи) у взрослых и детей [45].

Н.Н. Huppertz и соавт. (2001) отмечают, что при нейропсихологическом исследовании у пациентов, принимающих топирамат, выявлялись нарушение концентрации, психомоторное замедление, дефицит памяти и дисфазия, а Е. Vaeta и соавт. (2002) отметили семантические речевые нарушения, нарушение вербального обучения и ухудшение зрительно-моторных навыков (наблюдались преимущественно у больных, получавших топирамат в дозе 400 мг/сут и выше). В обзоре Р.М. Levinsohn (2000) наиболее частыми ПЭ топирамата со стороны высших психических функций были нарушение концентрации внимания, дисмнестический синдром и изменения поведения. В исследовании С. Helmstaedter и J.A. Witt (2013) выявлено ухудшение исполнительных функций на фоне приема топирамата ($F = 7,5, p = 0,001$), отмеченное у 53 % пациентов; лакосамид и ламотриджин имели преимущество над топираматом в связи с менее высокой частотой когнитивных нарушений.

Сообщалось о негативном влиянии топирамата на исполнительные функции и беглость речи. J.A. Witt и соавт. (2013) сравнивали независимое влияние на беглость речи факторов, связанных с эпилепсией, терапией и применением топирамата в исследовании с участием пациентов, получавших топирамат

($n = 421$), другие АЭП ($n = 351$), а также у пациентов без лечения ($n = 108$) и здоровых людей ($n = 100$). Нарушение беглости речи отмечалось у 77 % пациентов, получавших топирамат. По сравнению со здоровыми людьми, беглость речи у пациентов, не получавших лечения, была снижена на 22 %, при монотерапии другими АЭП – на 31 %, при монотерапии топираматом – на 45 %. Независимо от того, получали ли пациенты топирамат или нет, беглость речи линейно снижалась при добавлении каждого последующего АЭП при политерапии. При этом на каждом этапе результат был на 21–28 % хуже, если в составе политерапии имелся топирамат (по сравнению с терапией, не включавшей топирамат). Отсутствие речевых нарушений у пациентов, получавших топирамат, ассоциировалось с менее высокой дозой, высоким образовательным уровнем и поздним дебютом эпилепсии. Таким образом, принимая во внимание совместное негативное влияние эпилепсии и приема сопутствующих препаратов, авторы исследования показали, что прием топирамата ассоциировался с уменьшением беглости речи на 21–28 % по сравнению с другими АЭП [89].

Когнитивные и поведенческие нарушения могут служить основной причиной отмены топирамата (W.O. Tatum и соавт., 2001), однако чаще всего они носят транзиторный и обратимый характер, отмечаются в период титрования дозы, во многих случаях являются дозозависимыми и возникают при политерапии (G. Coppola и соавт., 2001; G. Coppola, 2004; T. Marson и соавт., 1997; D. Ormrod и K. McClellan, 2001; J.W. Wheless и соавт., 2004).

В целом, по данным отчета рабочей группы ILAE (2016), топирамат оказывает негативное влияние на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [14]. На фоне лечения топираматом у детей возможно формирование клинической картины СДВГ (Н.М. Namoda и соавт., 2009). По данным M. Mula и J.W. Sander (2007), топирамат относится к АЭП с наиболее высоким риском развития депрессии (10 % больных) [59].

Препарат может вызывать развитие психотических проявлений, в том числе в рамках синдрома насильственной нормализации [82].

В исследовании А.М. Kanner и соавт. (2003), включавшем 596 пациентов в возрасте 16 лет и старше, у 9 пациентов отмечено развитие психоза (1,5 %); поведенческие и аффективные нарушения зарегистрированы у 75 (12,6 %) пациентов. Основные факторы риска включали психиатрические нарушения в анамнезе и пожилой возраст.

Другие авторы считают важными факторами риска также психиатрические нарушения в семейном анамнезе, фебрильные судороги в анамнезе и наличие тонических и атонических приступов (M. Mula и соавт., 2003). По их мнению, благоприятными

прогностическими факторами, указывающими на более низкий риск психиатрических ПЭ при терапии топираматом, являются низкая частота приступов до начала приема топирамата и одновременный прием ламотриджина [12].

Лакосамид. По данным большинства исследований, препарат не оказывает негативного влияния на когнитивные функции. С. Helmstaedter и J.A. Witt (2013) в ретроспективном контролируемом исследовании, посвященном влиянию дополнительной терапии лакосамидом на когнитивные функции пациентов с эпилепсией, сравнивали лакосамид, топирамат и ламотриджин. Для оценки когнитивных функций применяли тест на исполнительные функции (EpiTrack[®]), тесты для оценки вербальной памяти и шкалу субъективной самооценки пациентами ПЭ препарата (мышление, настроение, вегетативные функции). Качество жизни оценивали с помощью опросника QOLIE-10. Оценку показателей проводили перед началом исследования и в конце периода наблюдения, в среднем составлявшего 32 нед. Лакосамид получали 44 пациента, ламотриджин – 11 пациентов, топирамат – 15 пациентов. Исследование выявило ухудшение исполнительных функций на фоне приема топирамата ($F = 7,5, p = 0,001$), отмеченное у 53 % пациентов; среди получавших лакосамид и ламотриджин ухудшение наблюдалось у 14 и 27 % соответственно. Ни одного случая улучшения исполнительных функций отмечено не было. Не было выявлено различий между группами при оценке памяти, качества жизни и настроения. Субъективные жалобы на ухудшение когнитивных функций отмечены у 5 из 9 пациентов, получавших топирамат (в группе лакосамида – у 1 из 9 пациентов, в группе ламотриджина жалобы отмечены не были). В данном исследовании впервые было показано, что по минимальной частоте когнитивных ПЭ лакосамид сравним с ламотриджином и переносится значительно лучше топирамата (что подтверждается как субъективными, так и объективными данными).

По мнению A. Verrotti и соавт. (2012), отсутствие выраженного седативного эффекта и негативного влияния на когнитивные функции может дать дополнительные преимущества при применении лакосамида у пациентов с умственной отсталостью и эпилептической энцефалопатией.

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), лакосамид не оказывает существенного влияния на когнитивные функции детей с эпилепсией (эффект нейтральный) [14].

Описан единичный случай развития психоза, индуцированного приемом лакосамида (D. Chatzistefanidis и соавт., 2013) [12].

Вигабатрин. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), вигабатрин не оказывает существенного влияния на когнитивные функции детей с эпилепсией

(эффект нейтральный) [14]. Данные о возможном негативном влиянии на когнитивные функции у детей для вигабатрина не получены [45].

На фоне лечения вигабатрином у детей возможно формирование клинической картины СДВГ (Н.М. Namoda и соавт., 2009). Однако, по мнению А.Е. Williams и соавт. (2016), имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать, что вигабатрин, а также габапентин, тиагабин и ламотриджин имеют меньший риск ПЭ в отношении когнитивных функций, и маловероятно, что эти препараты могут вносить значимый вклад в развитие симптомов СДВГ [87]. Однако вигабатрин как препарат с многокомпонентным действием, направленным на ГАМКергическую систему, может вызывать агрессивное поведение, дисфорию, депрессию и психозы. По данным М. Mula и J.W. Sander (2007), вигабатрин – один из трех АЭП с наиболее высоким риском развития депрессии (10 % больных) [59]. Частота появления симптомов депрессии может быть еще выше у пациентов из группы риска по формированию расстройств настроения. По данным исследования F. Andersohn и соавт. (2010), вигабатрин относится к препаратам, повышающим риск суицидального поведения [16].

По данным М.Р. Trimble и В. Schmitz (2002), вигабатрин можно рассматривать как препарат с пропсихотическими свойствами; его прием ассоциирован с агрессивным поведением, дисфорией, депрессией и развитием психоза [82]. В обзоре D.F. Levinson и О. Devinsky (1999), посвященном двойным слепым плацебо-контролируемым исследованиям вигабатрина, на фоне приема этого препарата достоверно повышалась, по сравнению с плацебо, частота психоза (2,5 и 0,3 % соответственно, $p = 0,028$). Психоз обычно носил транзиторный характер, и его проявления претерпевали обратное развитие после отмены препарата, снижения дозы или назначения нейролептиков [53]. В обзоре L.J. Willmore и соавт. (2009) психоз и галлюцинации относились к основным ПЭ вигабатрина. В исследовании В. Augich-Barrega и соавт. (2011), где сравнивались ПЭ препарата у взрослых и детей, нарушения поведения и гиперактивность чаще отмечались у детей, спутанность сознания и психоз – у взрослых [19].

Описано развитие психоза в рамках феномена насильственной нормализации при терапии вигабатрином [82]. Среди наблюдаемых нами пациентов детского возраста с синдромом Веста на фоне приема вигабатрина в отдельных случаях наблюдались проявления феномена Ландольта: резкое возбуждение, немотивированный крик, бессонница, отказ от еды.

Зонисамид. В исследовании S.P. Park и соавт. (2007) с участием 60 пациентов, получавших зонисамид (в среднем в течение 19,8 мес, диапазон 6–37 мес), нарушения памяти отмечены у 35 % пациентов, дефицит внимания – у 27 %.

По данным отчета рабочей группы ПЛАЕ (2016), зонисамид отнесен к препаратам, оказывающим негативное влияние на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [14].

По данным М. Mula и J.W. Sander (2007), зонисамид относится к АЭП с достаточно высоким риском развития депрессии (7 % больных) [59]. Психические нарушения выявляются преимущественно у лиц с предрасположенностью к ним, т. е. у пациентов с уже существующими симптомами психических расстройств (G. Zaccara и соавт., 2011). Психоз является редким осложнением терапии – он зарегистрирован у 2 % пациентов, получавших зонисамид (М. Abdoh и соавт., 2011). Описаны случаи психоза при приеме зонисамида, в том числе как проявление синдрома Ландольта (М. Hirose и соавт., 2003; С.И. Akman С.И. и соавт., 2003) [82].

Руфинамид. В недавно опубликованном обзоре литературы с 2002 по 2016 г., оценивающим влияние 10 новых АЭП на когнитивные функции у детей [58], руфинамид получил очень высокую оценку по параметрам переносимости и наравне с ламотриджином отнесен к препаратам с наилучшей переносимостью в отношении когнитивных и поведенческих функций.

По мнению G. Coppola и соавт. (2014), руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных ПЭ по сравнению с другими АЭП. Однако сообщалось о 2 случаях выраженного ухудшения состояния (усиление депрессии, агитации, появление суицидальных мыслей) при применении руфинамида у пациентов с резистентным биполярным расстройством (не страдающих эпилепсией) [50]. Среди наблюдаемых нами пациентов, принимавших руфинамид, в 1 случае (пациент Г. А., 11 лет, диагноз «ФКД I типа правой лобной области, симптоматическая лобная эпилепсия») был констатирован выраженный синдром насильственной нормализации (при комбинированной терапии, включавшей вигабатрин и руфинамид), что потребовало немедленной отмены руфинамида, несмотря на высокую его эффективность.

Перампанел. Наиболее часто ПЭ перампанела, зарегистрированные в опорных, клинических и постмаркетинговых исследованиях, в том числе при длительной терапии, были связаны с воздействием на центральную нервную систему и включали у взрослых головокружение, сонливость, усталость, раздражительность и головную боль (обычно легко или умеренно выраженные) (J.M. Serratosa и соавт., 2013; В. J. Steinhoff и соавт., 2013; М. Hintz и соавт., 2016; F.M. Besag и P.N. Patsalos, 2016; K. Singh и соавт., 2016), а у детей – вялость и усталость (А. Viro и соавт., 2013), чаще наблюдавшиеся при применении высоких доз. В обзоре F. Rugg-Gunn (2014), обобщившем результаты 3 клинических исследований фазы III, и в исследованиях, проводимых в клинической практике

(В. J. Steinhoff и соавт., 2014), сообщается о редких случаях появления симптомов депрессии и агрессивности на фоне приема перампанела. А. В. Ettinger и соавт. (2015) сообщают, что в исследованиях перампанела фазы III общая частота психических ПЭ была выше при приеме более высокой дозы препарата: 17,2 % при приеме 8 мг/сут и 22,4 % – при приеме 12 мг/сут (при приеме плацебо – 12,4 %). Враждебность и агрессия отмечены у 12,3 % пациентов на дозе 8 мг/сут, у 20,4 % – на дозе 12 мг/сут, и у 5,7 % – в группе плацебо [34].

В исследовании А. Rohracher и соавт. (2016) с участием 122 пациентов у 8 % больных отмечены психические нарушения (включая депрессию, агрессию, раздражительность), у 7 % – когнитивные нарушения (субъективные нарушения концентрации; нейропсихологическое исследование не проводилось). Головокружение – основной ПЭ перампанела – уменьшается при приеме препарата непосредственно перед сном, в постели. Риск психиатрических ПЭ перампанела, варьирующих от легкой депрессии до агрессии и попыток суицида, повышен у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе, поэтому у этой категории пациентов препарат нужно назначать с особенной осторожностью [68].

В проведенном нерандомизированном ретроспективном исследовании, выполненном в нескольких эпилептологических центрах США, обследовали большую группу взрослых амбулаторных больных эпилепсией на предмет выявления у них субъективных когнитивных ПЭ терапии (на основании докладов самих пациентов) [17]. Среди 1189 пациентов 546 получали монотерапию и 643 – политерапию. Оценивали возможность различных АЭП вызывать нарушения речи, аномию, трудности в подборе слов, снижение концентрации внимания, снижение памяти, замедленность мышления, замешательство, дезориентацию. Было отмечено, что среди многих факторов, которые могут вызвать когнитивные нарушения, именно прием АЭП был ассоциирован с самой высокой частотой появления субъективных когнитивных нарушений. Данные нарушения явились причиной отмены терапии или значимого снижения дозы препарата у 12,8 % пациентов. Топирамат и зонисамид

являлись основными препаратами, при приеме которых возникали субъективные когнитивные ПЭ терапии (21,5 и 14,9 % случаев из числа принимавших эти препараты соответственно). Наименьшая частота данных ПЭ отмечена при приеме габапентина (7,3 % случаев), вальпроата (8,3 %), ламотриджина (8,9 %), карбамазепина (9,9 %), леветирацетама (10,4 %) и окскарбазепина (11,6 % случаев). Субъективные когнитивные ПЭ отмечались реже в монотерапии АЭП, чем при политерапии. В режиме монотерапии непереносимые когнитивные ПЭ не встречались при приеме вальпроата. При исключении из исследования первых 8 нед с момента начала приема препаратов частота когнитивных нарушений уменьшалась, но все-таки оставалась максимальной для топирамата, фенитоина, зонисамида и минимальной – для габапентина, вальпроата и ламотриджина.

Таким образом, при назначении антиэпилептической терапии следует обращать особенное внимание на потенциальное влияние препаратов на когнитивные функции. АЭП с потенциально благоприятным влиянием должны назначаться в первую очередь, особенно в детском возрасте (учитывая возможное влияние на развитие ребенка), подросткам, пациентам с эпилепсией, сочетающейся с другими расстройствами (включая психические, поведенческие нарушения, расстройства настроения). Однако в любом случае, независимо от возраста пациента и исходного уровня его когнитивных функций и психических нарушений, усугубление нарушений под влиянием терапии окажет существенное отрицательное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Вместе с тем продолжающиеся приступы и высокий индекс эпилептиформной активности на ЭЭГ также ухудшают когнитивные функции пациентов. В связи с этим нелегкая задача врача заключается в «балансировании» и подборе АЭП, с одной стороны, сильных и высокоэффективных, а с другой – не оказывающих или оказывающих в минимальной степени ПЭ в отношении когнитивных функций. J.-A. Witt и Ch. Helmstaedter (2011) рекомендуют проводить обязательное нейропсихологическое тестирование всем больным эпилепсией до назначения терапии и на фоне приема различных АЭП [88, 89].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М.: Бином, 2007. 275 с. [Voronkova K.V., Petrukhin A.S., Pylaeva O.A., Kholin A.A. Rational antiepileptic pharmacotherapy. Moscow: Binom, 2007. 275 p. (In Russ.)].
2. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами. Вестник эпилептологии 2004;2:7–11. [Zenkov L.R. Anxiety epileptic encephalopathy with psychiatric, communicative and behavioral disorders. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2004;2:7–11. (In Russ.)].
3. Иванова И.В., Мухин К.Ю., Пылаева О.А. и др. Мутации в гене *ARX*: клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности у 3 пациентов. Русский журнал детской неврологии 2017;12(4):58–67. [I.V. Ivanova, K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva et al. Mutations in the *ARX* gene: clinical, electroencephalographic and neuroimaging features in 3 patients. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(4):58–67. (In Russ.)].
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии 2012;7(1):3–20. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, treatment. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2012;7(1):3–20. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю. Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия) с фокусом на электроэнцефалографические критерии. Русский журнал детской неврологии 2016;11(3):8–21. [Mukhin K.Yu. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia) with focus on electroencephalographic criteria. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(3):8–21. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):8–24. [Mukhin K.Yu. Focal cortical dysplasia: clinical-electro-neuroimaging characteristics. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):8–24. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна с фокусом на электроэнцефалографические критерии. Русский журнал детской неврологии 2017;12(2):21–35. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu. Epilepsy with electrical epileptic status in the phase of slow-wave sleep with focus on electroencephalographic criteria. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(2):21–35. (In Russ.)].
9. Мухин К.Ю., Головтеев А.Л. Приобретенный эпилептический лобный синдром. Русский журнал детской неврологии 2008;3(1):21–9. [Mukhin K.Yu., Golovtееv A.L. Acquired epileptic frontal syndrome. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2008;3(1):21–9. (In Russ.)].
10. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д. и др. Электроклиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме. Русский журнал детской неврологии 2006;1(1):6–17. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Tysiachina M.D. Electro-clinical characteristics of patients with symptomatic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization on the electroencephalogram. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2006;1(1):6–17. (In Russ.)].
11. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):52–62. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Use of perampanel in the treatment of epilepsy: a review of literature and a case report. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):52–62. (In Russ.)].
12. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic therapy. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.)].
13. Эпилептология детского возраста: руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. 624 с. [Epileptology of childhood: a guide for doctors. Ed. A.S. Petrukhin. Moscow: Meditsina, 2000. 624 p. (In Russ.)].
14. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016 May 16. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
15. Alsaadi T., El Hammasi K., Shahrouh T.M. et al. Prevalence of depression and anxiety among patients with epilepsy attending the epilepsy clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: a cross-sectional study. *Epilepsy Behav* 2015;52(Pt A):194–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.09.008.
16. Andersohn F., Schade R., Willich S.N. et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75(4):335–40. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ea157e.
17. Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D. et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):202–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.10.017.
18. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, 2004. Pp. 176–87.
19. Aurich-Barrera B., Wilton L., Brown D. et al. Paediatric post-marketing pharmacovigilance: comparison of the adverse event profile of vigabatrin prescribed to children and adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(6):608–18. DOI: 10.1002/pds.2105.
20. Barabas G., Matthews W.S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. *Pediatrics* 1988;82(2):284–5. PMID: 3399308.
21. Ben-Menachem E., Scheepers B., Stodieck S. Epilepsy: from consensus to daily practice. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003;108:5–15. PMID: 14510815.
22. Berg A.T. Epilepsy, cognition and behavior: the clinical picture epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(suppl 1):7–12. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x.
23. Besag F., Gobbi G., Aldenkamp A. et al. Behavioural and psychiatric disorders associated with epilepsy syndromes. In: *Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy*. Eds.: F. Besag, A. Aldenkamp, R. Caplan et al. Montreux: J.L. Eurotext, 2016. Pp. 46–62.
24. Boylan L.S., Flint L.A., Labovitz D.L. Depression but not seizure frequency predicts quality of in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62(2):258–61. PMID: 14745064.
25. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin*

- Neurol 2017;30(2):140–7. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000424.
26. Brent D.A., Crumrine P.K., Varma R. et al. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics* 1987;80(6):909–17. PMID: 3684404.
 27. Calandre E.P., Dominguez-Granados R., Gomez-Rubio M. et al. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neur Scand* 1990;81(6):504–6. PMID: 2220307.
 28. Cook M., Shorvon S. The pharmacokinetics and clinical therapeutics of antiepileptic drugs. In: *Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures*. Oxford: Oxford university press, 2013. Pp. 279–289.
 29. Craig I., Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994;35(2):381–90. PMID: 8156961.
 30. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):702–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.07.005.
 31. Deonna Th., Roulet-Perez E. Mental retardation and epilepsy. In: *Mental retardation*. Eds.: D. Riva et al. Montrouge: J.L. Eurotext, 2007. Pp. 19–32.
 32. Doose H. EEG in childhood epilepsy. Hamburg: John Libbey, 2003. Pp. 218–27.
 33. Dulac O., Pinard J.-M., Plouin P. Infantile spasms associated with cortical dysplasia and tuberous sclerosis. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Eds.: R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1996. Pp. 217–225.
 34. Ettinger A.B., LoPresti A., Yang H. et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the non-competitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia* 2015;56(8):1252–63. DOI: 10.1111/epi.13054.
 35. Fiest K.M., Dykeman J., Patten S.B. et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;80(6):590–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0.
 36. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–82. DOI: 10.1111/epi.12550.
 37. Galanopoulou A.S., Bojko A., Lado F., Moshe S.L. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev* 2000;22(5):279–95. PMID: 10891635.
 38. Gallassi R., Morreale A., Di Sarro R. et al. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992;33(suppl 6):41–4. PMID: 1486836.
 39. Grevers E., Breuer L.E., Ijff D.M., Aldenkamp A. Mental slowing in relation to epilepsy and antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand* 2016;134(2):116–22. DOI: 10.1111/ane.12517.
 40. Harbord M.G. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents. *J Clin Neurosci* 2000;7(3):213–6. DOI: 10.1054/jocn.1999.0190.
 41. Hirashima Y., Morimoto M., Nishimura A. et al. Alternative psychosis and dysgraphia accompanied by forced normalization in a girl with occipital lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;12(3):481–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.11.002.
 42. Holmes G.L. Effect of seizures on the developing brain and cognition. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23(2):120–6. DOI: 10.1016/j.spen.2016.05.001.
 43. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 455–505.
 44. Ibrahim G.M., Cassel D., Morgan B.R. et al. Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome. *Brain* 2014;137(Pt 10):2690–702. DOI: 10.1093/brain/awu214.
 45. Ijff D.M., Aldenkamp A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol* 2013;111:707–18. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7.
 46. Ijff D.M., van Veenendaal T.M., Debeij van Hall M.H. et al. The cognitive profile of ethosuximide in children. *Paediatr Drugs* 2016;18(5):379–85. DOI: 10.1007/s40272-016-0187-z.
 47. Jaimes-Bautista A.G., Rodriguez-Camacho M., Martinez-Juarez I.E., Rodriguez-Agudelo Y. Quantitative and qualitative analysis of semantic verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurologia* 2017;S0213-4853(17)30235-9. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.07.001.
 48. Josephson C.B., Jette N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry* 2017;29(5):409–24. DOI: 10.1080/09540261.2017.1302412.
 49. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30(2):123–42. PMID: 17253878.
 50. Kaufman K.R., Struck P.J. Activation of suicidal ideation with adjunctive rufinamide in bipolar disorder. *Epilepsy Behav* 2011;20(2):386–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.11.014.
 51. Kleffner F.R., Landau W.M. The Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(suppl 7):3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02208.x.
 52. Korman B., Krsek P., Duchowny M. et al. Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks. *Neurology* 2013;81(8):745–51. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aa2a.
 53. Levinson D.F., Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology* 1999;53(7):1503–11. PMID: 10534259.
 54. Machado R.A., Espinosa A.G., Melendrez D. et al. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy. *Seizure* 2011;20(4):280–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.12.010.
 55. Mastrangelo M. Lennox–Gastaut syndrome: a state of the art review. *Neuropediatrics* 2017;48(3):143–51. DOI: 10.1055/s-0037-1601324.
 56. Meador K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs. In: *Neuropsychology in the care of people with epilepsy*. Eds.: Ch. Helmstaedter et al. UK: J.L. Eurotext, 2011. Pp. 179–87.
 57. Miller L.A., Galioto R., Tremont G. et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: characterization and risk factor analysis. *Epilepsy Behav* 2016;56:113–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.01.011.
 58. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–69. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
 59. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67. PMID: 17604407.
 60. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(7):453–8. PMID: 9698058.
 61. Olesen J.B., Hansen P.R., Erdal J. et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(5):518–24. DOI: 10.1002/pds.1932.
 62. Overwater I.E., Verhaar B.J.H., Lingsma H.F. et al. Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. *J Neurol* 2017;264(1):161–7. DOI: 10.1007/s00415-016-8335-5.
 63. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. London: Springer, 2010. Pp. 45–49, 325–335.
 64. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16(10):695–724. PMID: 12269862.
 65. Poindexter A.R., Kolstoe P.D. Effects of barbiturate withdrawal on behavior. Results from a barbiturate discontinuation program. *Habilitative Mental Healthcare Newsletter* 1998;11:63–70.
 66. Prevey M.L., Delaney R.C., Cramer J.A. et al. Effect of valproate on cognitive function. Comparison with carbamazepine.

- The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996;53(10):1008–16. PMID: 8859063.
67. Reilly C., Atkinson P., Krishna B.D. et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014;133(6):1586–93. DOI: 10.1542/peds.2013-3787.
 68. Rohrer A., Brigo F., Hofler J. et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1403–11. DOI: 10.1080/14656566.2016.1195810.
 69. Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(suppl 1):13–5. DOI: 10.1111/epi.12504.
 70. Sabers A., Moller A., Dam M. et al. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1995;92(1):19–27. PMID: 7572056.
 71. Sanchez-Fernandez I.S., Loddenkemper T. Continuous spike-and-wave during sleep including Landau–Kleffner syndrome. In: *Wyllie’s treatment of epilepsy. Principles and practice*. Ed. E. Wyllie. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. Pp. 284–292.
 72. Sankar R., Holmes G.L. Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. *J Child Neurol* 2004;19(suppl 1):6–14. DOI: 10.1177/088307380401900102.
 73. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21. DOI: 10.1111/epi.13709.
 74. Schoenberg M.R., Rum R.S., Osborn K.E., Wertz M.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of levetiracetam on cognition, mood and balance in healthy older adults. *Epilepsia* 2017;58(9):1566–74. DOI: 10.1111/epi.13849.
 75. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1–10. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.007.
 76. Straussberg R., Kivity S., Weitz R. et al. Reversible cortical atrophy and cognitive decline induced by valproic acid. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2(4):213–8. PMID: 10726594.
 77. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferriero D.M. et al. *Swaiman’s pediatric neurology. Principles and practice*. 6th edn. Philadelphia: Elsevier, 2017. 2969 p.
 78. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 255–75.
 79. Thompson P.J., Huppert F.A., Trimble M.R. Phenytoin and cognitive functions: effects on normal volunteers and implications for epilepsy. *British Journ Clin Psychol* 1981;20(Pt 3):155–62. PMID: 7284649.
 80. Thompson P.J., Huppert F., Trimble M.R. Anticonvulsant drugs, cognitive function and memory. *Acta Neurol Scand* 1980;80:75–81. PMID: 6937084.
 81. Thompson P.J., Trimble M.R. Sodium valproate en cognitive functioning in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12(6):819–24. PMID: 6803819.
 82. Trimble M.R., Schmitz B. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Guildford: Clarus Press Ltd., 2002. 199 p.
 83. Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike–waves during slow-wave sleep including Landau–Kleffner syndrome: what determines the outcome? In: *Outcome of childhood epilepsies*. Eds.: W.F. Arts, A. Arzimanoglou, O.F. Brouwer, C. Camfield, P. Camfield. Montrouge: J.L. Eurotext, 2013. Pp. 141–148.
 84. Van Veenendaal T.M., Ijff D.M., Aldenkamp A. et al. Glutamate concentrations vary with antiepileptic drug use and mental slowing. *Epilepsy Behav* 2016;64(Pt A):200–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.08.027.
 85. Vining E.P. Use of barbiturates and benzodiazepines in treatment of epilepsy. *Neurol Clin* 1986;4(3):617–32. PMID: 3528811.
 86. Vinten J., Bromley R.L., Taylor J. et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):197–201. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.10.011.
 87. Williams A.E., Giusti J.M., Kronenberg W.G., Dunn D.W. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:287–96. DOI: 10.2147/NDT.S81549.
 88. Witt J.-A., Helmstaedter Ch. Assessing cognitive antiepileptic drug effects in the individual patient. In: *Neuropsychology in the care of people with epilepsy*. Eds.: Ch. Helmstaedter et al. UK: J.L. Eurotext, 2011. Pp. 163–177.
 89. Witt J.A., Elger C.E., Helmstaedter C. Impaired verbal fluency under topiramate – evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate and polytherapy. *Eur J Neurol* 2013;20(1):130–7. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03814.x.