

ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.89-008.45/47-02.616.853]-092

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХАРАКТЕРЕ И ПАТОГЕНЕЗЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Торопина Г.Г., ²Арина Г.А., ¹Зенкова А.Л., ¹Миронова М.Л.

¹Клиника нервных болезней им. А.Я.Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, ²кафедра нейро- и патопсихологии МГУ им. М.В. Ломоносова

Проведен анализ развития современных представлений о характере и патогенезе когнитивных расстройств при эпилепсии. Отмечено, что нарушения когнитивных функций разной степени выраженности обнаруживаются у 40–54% больных эпилепсией. Среди множества причин выделены 3 основные: этиология эпилептического синдрома, собственно эпилептические припадки и влияние противоэпилептических препаратов. Перечислены характеристики эпилептических припадков, являющиеся предикторами интеллектуального дефицита. Обсуждены предполагаемые механизмы влияния на когнитивные функции как самих припадков, так и интериктальной эпилептической активности в электроэнцефалограмме. Рассмотрены механизмы действия различных противоэпилептических препаратов и выделены группы антиконвульсантов с неблагоприятным эффектом на когнитивный статус. Описаны нарушения памяти, внимания, речи, мышления и исполнительных функций, наиболее типичные для эпилепсии. Изложены основные гипотезы формирования этих нарушений.

Ключевые слова: эпилепсия; когнитивные функции; гнозис; мышление; память; внимание; речь; патогенез нарушений.

MODERN CONCEPTS OF THE NATURE AND PATHOGENESIS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH EPILEPSY. REVIEW OF LITERATURE

¹ Toropina G.G., ² Arina G.A., ¹ Zenkova A.L., ¹ Mironova M.L.

¹ I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow, The clinic of Nervous Diseases named after A.Ya. Kozhevnikov, ² Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Department of neuro-and psychopathology. Russian Federation, 119021, Moscow, Rossolimo str. 11

The analysis of modern aspects of nature and pathogenesis of cognitive disorders in epilepsy is presented. The cognitive disorders of different degree of severance are seen in 40–54% of patients with epilepsy. We detected 3 main causes of cognitive disorders: etiologic factors of epilepsy, epileptic seizure itself and the impact of anticonvulsants. The article presents the marks of epileptic seizures which can be predictors of cognitive deficit. The presumed mechanisms of impact on cognitive functions both seizures themselves and interictal epileptic activity in EEG are discussed. The article presents the mechanism of action of different anticonvulsants and emphasizes the drugs with negative impact on cognitive functions. Typical for epilepsy mnemonic disorders, disturbance of attention, speech, ideation and executive functions are discussed. The basic hypotheses of cognitive disorders are disclosed.

Key words: epilepsy; cognitive functions; gnosis; ideation; mentation; memory; attention; speech; pathogenesis of disorders.

Когнитивные психические функции осуществляют процесс рационального познания мира и целенаправленного взаимодействия с ним. Они формируются как результат интегративной деятельности мозга, обеспечивающей способность человека вос-

принимать, анализировать, запоминать информацию, обмениваться ею, а также вырабатывать и осуществлять программу действий. К когнитивным функциям относят гнозис, мышление, память, внимание и речь. Их нарушения являются наиболее частыми коморбидными расстройствами у больных эпилепсией. В части случаев они могут инвалидизировать пациента больше, чем эпилептические припадки. Причины нарушений когнитивных функций при эпилепсии до конца не изучены. Считается, что они имеют мультифакторный характер, при этом влияние отдельных факторов трудно вычленишь. Настоящий обзор посвящен анализу развития современных представлений о характере и патогенезе когнитивных расстройств у больных эпилепсией.

Одним из первых попытку оценить когнитивные функции у больных эпилепсией предпринял британский невролог Рассел Рейнольдс в 1861 г. [1]. Он разделил пациентов на 4 группы: первые имели

Сведения об авторах:

Торопина Галина Геннадиевна — зав. отделением функциональной диагностики по нейрофизиологии клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, д-р мед.наук, проф. кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: ggtoropina@mail.ru;
Арина Галина Александровна — старший преподаватель кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова;
Зенкова Анна Леонидовна — научный сотрудник отдела неврологии научно-исследовательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
Миронова Марина Львовна — врач отделения функциональной диагностики по нейрофизиологии клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

нормальный когнитивный статус, у вторых отмечался легкий дефект памяти, у третьих в дополнение к дефекту внимания и памяти наблюдалось снижение способности к пониманию, у четвертых — той или иной степени «спутанность мыслей» (цит. по [2]). Когнитивно сохранными оказались только 38% больных, остальные имели нарушения, которые у 1/7 части всех пациентов достигали значительной степени. Вильям Говерс в 1881 г. также констатировал, что интеллектуальный статус у больных эпилепсией часто ухудшался и это являлось одним из серьезных следствий болезни [3]. Он отметил, что легкой степени нарушения проявлялись в виде снижения памяти на недавние события, тяжелые нарушения характеризовались недостатком интеллектуальных способностей, ослаблением внимания и часто дефектом «морального контроля» (цит. по [2]). Однако длительное время этим нарушениям не уделялось должного внимания, преобладала точка зрения, что они не имеют прямой связи с эпилепсией. В 1941 г. Уильям Леннокс писал о том, что снижение продуктивности умственной деятельности далеко не всегда сопровождается эпилептические припадки или связано с ними [4]. По его наблюдениям, лишь у 1% пациентов из более чем 1600 обследованных им больных отмечалось значительное повреждение интеллекта. Между тем к концу XX столетия накопилось множество свидетельств того, что и эпилептические припадки, и бессимптомная разрядная эпилептическая активность мозга могут приводить к длительным нарушениям его функций [5]. Как результат этих исследований появился новый термин: «эпилептические энцефалопатии» [6–11].

По данным современных исследований, когнитивные расстройства разной степени выраженности обнаруживают у 40–54% больных эпилепсией [2, 12, 13]. У пациентов детского и юношеского возраста они встречаются в 18–40% случаев [14, 15]. Наиболее часто когнитивный дефицит наблюдается у лиц, болеющих длительно, с раннего детства, и не имеющих хорошего клинического эффекта от противоэпилептической терапии [8, 12, 16, 17]. Тем не менее среди пациентов с недавно диагностированной эпилепсией проблемы в когнитивной сфере также распространены больше, чем в общей популяции. Так, ретроспективный мета-анализ показывает, что школьники с эпилепсией в 2 раза чаще остаются на второй год еще до постановки диагноза или через год после таковой [18]. Специальная помощь в учебе требуется 51% детей, у которых позже диагностируется несимптоматическая эпилепсия, и только 27% учеников группы контроля [18]. Проблемы с учебой возникают у 26% детей в первый год заболевания и лишь у 4% их здоровых братьев и сестер за такой же период времени [15]. В группе взрослых пациентов через год после постановки диагноза эпилепсии ухудшаются средние показатели памяти, способности к обучению и скорости психомоторных реакций [19].

Среди множества причин развития когнитивных

Таблица 1.

Причины когнитивных нарушений при эпилепсии

Причины	Наиболее неблагоприятные факторы
Этиология заболевания	Симптоматическая эпилепсия, обусловленная структурным поражением мозга Последствия хирургических вмешательств Локализация структурного дефекта в наиболее значимых корковых зонах
Эпилептические припадки	Ранний возраст начала Часто повторяющиеся припадки, резистентные к лечению Наличие в анамнезе эпилептических статусов Генерализованные и комбинированные припадки
Межприступная эпилептическая активность в ЭЭГ	Персистирующие и частые разряды Наличие разрядов во сне Субклинический эпилептический статус сна
Противоэпилептические препараты в терапевтических дозах	С выраженным влиянием на когнитивные функции: барбитураты бензодиазепины топирамат С умеренным влиянием на когнитивные функции: фенитоин карбамазепин вальпроевая кислота тиагабин
Преморбидные факторы	Исходно низкий интеллект Исходная недостаточность исполнительных функций Психологическая ригидность и нарушения самовосприятия и самооценки Симптомокомплекс дефицита внимания и гиперактивности
Психосоциальные факторы	Тревожные и депрессивные состояния Негативная реакция окружающих на болезнь, отсутствие моральной поддержки Стигматизация низкого интеллекта у больного эпилепсией со стороны учителей и близких, приводящая к снижению усилий к достижению высоких результатов в обучении Проблемы на работе и семейные психогении

нарушений (табл. 1) выделяют 3 основные: 1) этиологию эпилептического синдрома, 2) собственно эпилептические припадки и 3) влияние противосудорожных препаратов [20]. Давно отмечено, что у пациентов с симптоматической эпилепсией интеллект страдает чаще, чем у больных с эпилептическими припадками неизвестной этиологии [21, 22]. У детей, больных эпилепсией, частота когнитивных расстройств, согласно обобщенным данным 2000 г., распределяется следующим образом: 62,7% приходится на долю симптоматических эпилепсий, 32,8% составляют криптогенные эпилепсии и только 5,1% — идиопатические (цит. по [8]). Отмечают, что когнитивные нарушения при симптоматической эпилепсии не имеют нозологической специфики, но зависят, скорее, от возраста начала и характера течения основного заболевания, различий функционирования поврежденных тканей мозга, а также от локализации и латерализации дефекта [17]. Идиопатические эпилепсии характеризуются генетической предрасположенностью и отсутствием явных признаков структурного повреждения мозга. Как генерализованные, так и фокальные эпилепсии этой группы ассоциируются с менее выраженным когнитивным дефектом.

Различные характеристики эпилептических припадков обсуждаются как предикторы интеллектуального дефицита. Все исследователи сходятся во мнении, что возраст начала приступов до 3–5 лет жизни коррелирует с плохим прогнозом в отношении интеллектуального статуса [2, 12, 23, 24]. Для многих эпилептических синдромов раннего детского возраста патогномичным является когнитивный дефицит. Группу эпилепсий, ассоциированных с облигатным нарушением высших психических функций, в настоящее время объединяют термином «эпилептические энцефалопатии». Большинство из них имеют начало в раннем детском возрасте.

Длительность анамнеза эпилепсии влияет на когнитивные функции при достаточно высокой частоте и тяжести приступов. На примере эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками было показано, что наличие в анамнезе более 100 приступов или (и особенно) эпизодов эпилептического статуса коррелирует с худшими показателями интеллектуального и нейропсихологического тестирования [25]. Аналогичную зависимость между частотой приступов и когнитивными показателями обнаруживают при височной и лобной эпилепсии [26, 27]. Повреждающее действие на мозг генерализованных судорожных припадков в значительной степени обусловлено тяжелыми изменениями гомеостаза и системными нарушениями во время припадков, такими как гипоксия, гипертензия и гипертермия [28]. Кроме того, доказано, что изменения в мозговой ткани связаны с чрезмерной нейрональной активностью. В генезе когнитивных нарушений при любых типах приступов в настоящее время особое значение придается глутамат-опосредованным эксайтотоксическим эффектам, вызывающим повреждение и гибель нейронов головного мозга, особенно

в структуре гиппокампа [29]. Некроз нейронов в результате неконвульсивного эпилептического статуса подтверждается в экспериментах на животных [30]. Растущее количество данных МРТ свидетельствует о развитии прогрессирующей атрофии различных отделов мозга как следствия эпилептических приступов [29]. Эти исследования демонстрируют уменьшение объема гиппокампа, миндалевидного тела, зрительного бугра, обонятельной коры, парагиппокампальной области, базальных ганглиев и мозжечка, а также всего мозга, включая серое и белое вещество. Даже при фокальных приступах изменения носят двусторонний характер. Считается, что этому способствуют обширные нейрональные связи между корковыми областями. Экспериментальные исследования свидетельствуют также о том, что повторяющиеся припадки оказывают выраженный неблагоприятный эффект на процессы синаптической пластичности, являющейся важным клеточным механизмом, лежащим в основе процессов обучения и памяти [31]. Нарушения гиппокампальной пластичности у взрослых животных, перенесших в раннем периоде индуцированные припадки, обнаруживаются в виде снижения способности к длительной потенциации и восприимчивости к киндингу, усиленного торможения в парных импульсах, нарушений порога, силы и насыщения синаптической передачи [32].

По сравнению с частотой и тяжестью эпилептических приступов зависимость когнитивных нарушений от типа припадков не столь очевидна. По данным одних исследователей, степень когнитивных проблем больше у больных с генерализованными по сравнению с фокальными формами эпилепсии, по другим данным — наоборот [29]. Исследование когнитивного потенциала P300 все же свидетельствует о том, что его параметры хуже у пациентов с генерализованными и комбинированными припадками, чем у пациентов с чисто парциальными приступами [33].

В последние 3 десятилетия большое внимание исследователей уделяется влиянию на когнитивный статус не только самих припадков, но также межприступной эпилептической активности в электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Причинно-следственная связь между интериктальными разрядами в ЭЭГ и когнитивным дефицитом подтверждается тем, что при эффективном лечении приступов и нормализации ЭЭГ драматически улучшается и интеллектуальный статус больных. Было показано, что коэффициент интеллекта IQ пациентов с доброкачественной детской эпилепсией с центротемпоральными спайками в значительной степени коррелирует с частотой интериктальных разрядов, но не с частотой припадков [34]. Синдромы приобретенных нарушений высших психических функций, ассоциированные с эпилептической активностью в ЭЭГ при отсутствии клинических приступов, свидетельствуют о возможности влияния на когнитивные функции самой эпилептической активности. В экспериментах было показано, что во время

субклинических генерализованных и фокальных эпилептических разрядов в ЭЭГ у 50% пациентов замедляется выполнение психометрических тестов [35]. Для обозначения этого феномена был предложен термин «транзиторное когнитивное нарушение» (transitory cognitive impairment) [35], который в настоящее время широко используется в англоязычной литературе. Транзиторное когнитивное нарушение (ТКН) не объясняется простым невниманием, поскольку фокальные или латерализованные интериктальные разряды преимущественно вызывают нарушения функций корковых зон, вовлеченных в эпилептогенез, в то же время все типы разрядов могут влиять на внимание и память [36, 37]. В связи с этими данными была пересмотрена ранее распространенная точка зрения о ненужности лечения пациентов с пароксизмальными изменениями в ЭЭГ при отсутствии клинических припадков [6, 36]. Продемонстрировано положительное действие антиконвульсантов на учебу и поведенческие нарушения у детей с субклинической эпилептиформной активностью в ЭЭГ [6, 38, 39]. В многочисленных работах по этому вопросу мнение ведущих специалистов в настоящее время сводится к тому, что интериктальные эпилептиформные ЭЭГ-разряды оказывают несомненное влияние на когнитивные функции и являются дополнительным и независимым фактором их ухудшения. Однако это влияние носит умеренный характер и проявляется в основном в замедлении реакций, тогда как базовые аспекты когнитивных функций, определяющие общий интеллектуальный уровень, зависят преимущественно от частоты и тяжести припадков. Тем не менее такой умеренный эффект в случае персистирующих ЭЭГ-разрядов может накапливаться и приводить к стабильным когнитивным нарушениям, влияющим на интеллект и способность к обучению [40].

Обсуждают несколько механизмов ТКН (табл. 2). Согласно наиболее ранней гипотезе, эпилептическая активность создает нейрональный шум, являющийся помехой для адекватной обработки информации [41]. Предполагают также, что интериктальные разряды представляют собой мини-припадки и их влияние на когнитивные функции реализуется по механизмам клинических приступов [37]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продолжительные, даже субклини-

ческие, эпилептические разряды сопровождаются существенными изменениями метаболизма нейронов [30]. С точки зрения Л.Р. Зенкова, избыточная синхронизация активности нейронов, характерная для эпилепсии, ограничивает возможности выполнения ими нормальных функций [6]. Согласно другому мнению, в генезе ТКН ведущую роль играет не гиперсинхронный нейрональный разряд, а вызванные им ингибиторные потенциалы последствия, способные прервать когнитивный процесс [42]. В дополнение к этому обсуждается также влияние антидромной кортико-таламической импульсации, способной нарушать или прерывать восходящий поток информации, поступающий в кору головного мозга [29].

Эпилептическим разрядам во сне придается особое значение с тех пор, как в 1971 г. была описана уникальная энцефалопатия детей, ассоциированная с субклиническим эпилептическим статусом сна (СЭСС). Наиболее ярким проявлением заболевания является драматическое развитие тяжелого нейropsychологического дефицита, характер которого в значительной степени зависит от локализации спайковой активности. Преобладание разрядов во фронтальных и префронтальных областях сопровождается типичными для лобной дисфункции нарушениями поведения и исполнительных функций, опережающими речевые расстройства. Височная локализация разрядной активности проявляется преимущественно афазией, которая в отличие от синдрома Ландау–Клеффнера имеет тенденцию быть эфферентной [11]. Связь когнитивных нарушений с СЭСС подтверждается совпадением времени начала и улучшения нейropsychологических и ЭЭГ-проявлений. К тому же длительность СЭСС коррелирует с выраженностью остаточного нейropsychологического дефекта после исчезновения паттерна ЭЭГ. Отмечено, что дети с хорошими итовыми показателями когнитивного статуса имели длительность СЭСС менее 6 мес и локализацию разрядов в наименее значимых корковых зонах. Однако подавляющее большинство детей никогда не достигают нормального когнитивного уровня после прекращения паттерна СЭСС в ЭЭГ, особенно это касается функций речи и внимания. Считается, что в основе СЭСС лежит механизм вторичной билатеральной синхронии, который отличается от первично генерализованной эпилепсии и связан в большей

Таблица 2.

Предполагаемые механизмы транзиторных когнитивных нарушений, ассоциированных с интериктальными эпилептическими разрядами

№ п/п	Нарушения
1	Вовлеченная в эпилептический разряд цепочка корковых нейронов не может полноценно участвовать в генерации нормальной физиологической активности
2	ГАМК-опосредованная пролонгированная гиперполяризация нейрональной мембраны после разряда прерывает нормальный физиологический процесс во время увеличенного рефрактерного периода
3	Антидромный кортико-таламический поток импульсов может уменьшать или уничтожать восходящий поток информации, поступающий в кору головного мозга
4	Повторяющиеся эпилептические разряды могут нарушать метаболизм корковых нейронов

степени с вовлечением корковых, нежели таламокорковых синхронизирующих процессов. На это указывают особенности эпилептических припадков у пациентов с СЭСС, в большинстве случаев носящих характер фокальных моторных, частое наличие эпилептического фокуса в дневной ЭЭГ, а также когерентный и фазовый анализ ЭЭГ, выявляющий межполушарную разницу пиковых латенций и инверсию фазы эпилептических потенциалов над одной из корковых зон [43]. Патологические механизмы когнитивных расстройств, ассоциированных с СЭСС, остаются неясными. Полагают, что они носят более сложный характер, чем ТКН, поскольку в ЭЭГ бодрствования эпилептические разряды становятся редкими либо полностью исчезают [29]. Методы функциональной нейровизуализации обнаруживают в фазу СЭСС гиперметаболизм в зоне эпилептического фокуса, ассоциированный со снижением метаболизма в обширных пограничных зонах и на расстоянии от фокуса, особенно в префронтальной и орбитофронтальной коре, височных долях, а также в левой теменной доле, области *precuneus* и мозжечка [44]. Эти изменения исчезают после прекращения паттерна СЭСС в ЭЭГ. Они свидетельствуют о существовании механизма подавления активности нейронов на расстоянии от эпилептического фокуса, вероятно, через корково-корковые и полисинаптические связи. Значительную степень нарушений объясняют возрастом появления СЭСС, который приходится преимущественно на период 3–8 лет. Первые 8 лет жизни характеризуются как стадия активного коркового синаптогенеза и формирования базовых функциональных связей. Персистирующие эпилептические разряды в этот период нарушают нормальный процесс созревания и приводят к закреплению аномальных контактов. По-видимому, имеет значение также связь нарушений со сном, поскольку сон играет важную роль в когнитивных процессах и прежде всего в консолидации памяти. Однако продолжает существовать и другая точка зрения, согласно которой СЭСС является не причиной, а следствием и отражает патологию мозга, лежащую в основе всех клинических проявлений, в том числе быстро прогрессирующего нейропсихологического дефекта [40].

Эпилептические разряды и когнитивные функции имеют двунаправленные взаимосвязи: не только эпилептическая активность воздействует на когнитивный статус, но и умственная нагрузка может подавлять или вызывать эпилептические разряды. Известно, что эпилептические припадки могут быть спровоцированы чтением, счетом, разговором, определенными мыслями (например, о карточной игре), умственным напряжением и т.п. Среди 480 японских пациентов с различными формами эпилепсии 7,9% демонстрировали появление эпилептических разрядов в ЭЭГ во время интеллектуального задания. Наиболее чувствительными к умственной нагрузке являются миоклонические и генерализованные формы эпилепсии. К наиболее провокативным заданиям относятся те, что связаны

с программированием действий и требуют участия рук, — письмо, письменный счет, рисование. Лингвистические нагрузки вызывают спайковую активность чаще в левом полушарии мозга, задания на пространственный праксис — чаще в правом [45]. Механизм индуцирования такого рода эпилептической активности относится к рефлекторным эпилепсиям и связан с гипервозбудимостью корковых нейронов, активируемых специфическим заданием.

Третий основной блок причин развития когнитивных нарушений у больных эпилепсией связан с побочным влиянием на когнитивный статус противоэпилептических препаратов, которые, уменьшая нейрональную возбудимость и усиливая тормозные процессы, могут нарушать нормальные мозговые функции даже в условиях терапевтических концентраций. Наиболее возбудимые и потому часто вовлекаемые в эпилептогенез структуры мозга играют важную роль в процессах обучения, памяти и формирования эмоционального поведения. Это в первую очередь лобная кора и медиобазальные отделы височной доли. Подавление возбудимости нейронов этих структур может сопровождаться когнитивной дисфункцией. Ее степень в определенной мере зависит от механизма действия противоэпилептического препарата.

Антиконвульсанты с преимущественно тормозным эффектом, в основе которого лежит прямая стимуляция рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), оказывают наиболее неблагоприятное действие на когнитивные функции. К ним относятся барбитураты и бензодиазепины. Барбитураты оказывают прямое модулирующее действие на ГАМК-рецепторы, увеличивают время открытия хлорных каналов и гиперполяризацию постсинаптической мембраны. Негативный эффект барбитуратов на когнитивные функции особенно пагубен на стадии созревания мозга. В большом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании были продемонстрированы низкие интеллектуальные показатели у детей, получавших фенобарбитал, и их улучшение после прекращения лечения [46]. Обнаружено также, что последствия длительного приема фенобарбитала могут сохраняться на протяжении 3–5 лет после прекращения лечения [47]. Бензодиазепины имеют собственный уникальный локус связывания на ГАМК-рецепторном комплексе, регулирующем активность хлорного канала. Препараты обеих химических групп вызывают седацию, замедленность мышления, значительные нарушения кратковременной памяти и внимания [29, 48, 49].

Непрямые модуляторы ГАМКергической передачи не взаимодействуют непосредственно с ГАМК-рецепторами, но могут повышать уровень ГАМК, замедляя ее обратный захват, поглощение и метаболизм. Габапентин, прегабалин, тиагабин и вигабатрин относятся к антиконвульсантам с таким типом действия. Хотя повышенная сонливость является их наиболее частым побочным эффектом, большинство из этих препаратов не оказывают действия или оказывают слабое действие на когнитивные

функции, возможно, за исключением тиагабина, который может вызывать замедленность мышления, нарушения способности сосредоточиться, а также афатические расстройства [49].

Антиконвульсанты, блокирующие вольтажзависимые натриевые каналы, — фенитоин и карбамазепин — обладают дозозависимым умеренным влиянием на когнитивные функции, которое уступает по важности другим побочным эффектам этих препаратов [29, 49]. Отмечают, что степень когнитивных нарушений и в последующем низкий интеллектуальный индекс у пациентов, получающих карбамазепин, в значительной степени коррелируют с замедлением ЭЭГ [50]. Окскарбазепин обладает меньшим побочным действием по сравнению со своим химическим аналогом карбамазепином [51].

Этосуксимид, блокирующий низкопороговые кальциевые каналы Т-типа зрительного бугра и наиболее эффективно подавляющий абсансные припадки, может улучшать психометрические параметры у детей с абсансной эпилепсией, а также у лиц с проблемами обучения и спайковой активностью 14 и 6 Гц без клинических припадков [49].

Среди препаратов с множественными или малоизвестными механизмами действия топирамат обладает наиболее неблагоприятным документированным эффектом на когнитивные функции [29]. Предполагают, что топирамат оказывает негативный модулирующий эффект на глутаматные рецепторы, усиливает ГАМКергическую активность и блокирует кальциевые каналы. 10–20% пациентов, получающих топирамат, жалуются на затруднения концентрации внимания, спутанность, замедленность мышления и моторных функций, притупление реакций, затруднения в подбории слов и счете, а также на снижение памяти. При объективном исследовании наибольшие нарушения обнаруживаются в вербальных функциях, особенно касающиеся беглости речи и запоминания слов, а также в темпе выполнения психомоторных тестов [52]. Когнитивные нарушения, вызванные вальпроевой кислотой, встречаются нечасто, однако могут носить драматический характер. Описаны единичные случаи обратимой деменции и псевдоатрофии мозга, остро развивающиеся состояния ступора или комы, ассоциированные с появлением генерализованной дельта-активности в ЭЭГ [53, 54]. Генез этих состояний остается неясным. Отмечено, что у здоровых добровольцев вальпроевая кислота может оказывать слабый, но статистически значимый негативный эффект на когнитивный статус [29, 49]. В то же время было обнаружено, что у больных с симптоматической эпилепсией, ассоциированной с высокодифференцированной глиомой, лечение вальпроатом может улучшать вербальные функции [55]. Ламотриджин, леветирацетам и бривацетам отличаются наилучшим когнитивным профилем [56]. Леветирацетам может даже улучшать показатели внимания и беглости речи у пациентов с парциальной эпилепсией [55, 57].

Кроме трех перечисленных основных блоков

причин когнитивных нарушений при эпилепсии, к дополнительным факторам относятся исходный интеллект пациента, его психоэмоциональное состояние и условия окружающей среды (см. табл. 1).

Классификация когнитивных нарушений при эпилепсии не разработана. Теоретически при этом заболевании могут наблюдаться нарушения любой высшей психической функции. В большинстве случаев эти расстройства носят легкий или умеренный характер, но иногда могут достигать степени эпилептического слабоумия, в основном у пожилых пациентов и при злокачественных эпилептических энцефалопатиях раннего детского возраста. Среди наиболее частых когнитивных нарушений при эпилепсии называют снижение памяти, замедленность мышления (брадипсихизм) и дефицит внимания, которые обнаруживают у пациентов любого возраста [19, 58, 59]. В детской популяции больных эпилепсией типичны также нейролингвистические и поведенческие проблемы [16, 60, 61].

Снижение памяти является самой распространенной жалобой больных эпилепсией [62–64]. Мнестический дефицит подтверждается и при нейропсихологическом обследовании, однако многие исследователи отмечают слабую корреляцию субъективных и объективных показателей и более отчетливую связь жалоб пациентов с их настроением, тревогой и степенью невротизации [63, 65–67]. Другим объяснением несоответствия субъективных и объективных показателей может быть тот факт, что основные нейропсихологические тесты оценивают способность пациента запоминать новую информацию на относительно короткий срок в пределах 30 мин, тогда как спектр мнестических расстройств имеет более широкий диапазон и охватывает больший период времени [62, 68]. Нарушения памяти могут наблюдаться при любых формах эпилепсии, но при височной эпилепсии они являются ведущим нейропсихологическим расстройством, поскольку эпилептический процесс локализуется в структурах мозга, имеющих прямое отношение к этой функции. Мнестические расстройства разной степени выраженности обнаруживаются почти у всех больных с височной эпилепсией [69]. Они могут касаться всех видов памяти. В наибольшей степени страдают процессы консолидации, запоминания новой информации и отставленного воспроизведения [64]. Левосторонняя мезотемпоральная эпилепсия ассоциируется с дефицитом преимущественно вербальной памяти, правосторонняя — с невербальной. Исследования памяти при фокальных эпилепсиях другой локализации носят спорадический характер. В отдельных исследованиях отмечают меньшую степень выраженности мнестических расстройств у пациентов с эпилептическим фокусом за пределами височной доли, например, при лобно-долевой эпилепсией лишь дефицит рабочей памяти сопоставим с височной эпилепсией (цит. по [64]). Пациенты с идиопатической генерализованной эпилепсией в 85% случаев предъявляют жалобы на снижение памяти [70]. При нейропсихологическом обследо-

вании выявляют снижение показателей в тестах на запоминание, узнавание, вербальную и зрительную память.

В последние годы отмечается растущий интерес к мнестическим нарушениям при эпилепсии, которые не выявляются стандартными нейропсихологическими тестами [62, 68, 71, 72]. К ним относят синдромы транзиторной эпилептической амнезии (ТЭА), ускоренного забывания уже запомненной долгосрочной информации и фрагментарной автобиографической амнезии. Подробный анализ всех описанных случаев этих расстройств приведен в обзорной статье С. R. Butler и А. Z. Zeman [62]. ТЭА представляет собой форму медиальной височной эпилепсии, при которой атаки амнезии являются единственным или главным иктальным проявлением, при этом другие когнитивные функции остаются интактными. Характерно возникновение эпизодов ТЭА при пробуждении, чаще у лиц среднего и пожилого возраста. При синдроме ускоренного забывания пациент нормально запоминает информацию, но быстро забывает ее в последующие дни или недели. Третий тип расстройств характеризуется забыванием важных автобиографических сведений из многолетнего прошлого. Последние два типа нарушений обнаруживают у большинства пациентов с ТЭА в межприступный период, они могут также встречаться в изолированном виде и наблюдаются не только при височной, но и при других формах эпилепсии. Противопилептическая терапия оказывает быстрый эффект на ТЭА, но мало влияет на два других типа мнестических расстройств. ЭЭГ-мониторинг свидетельствует о том, что атаки ТЭА возникают одновременно или сразу после иктальной эпилептической активности, которая в большинстве случаев захватывает обе височные области [62]. Описан единственный случай МРТ-исследования во время приступа ТЭА, иллюстрирующий повышение сигнала в левом гиппокампе, а также гиперметаболизм по данным перииктальной ПЭТ в той же области, исчезнувший после эффективного лечения эпилепсии [73]. Предполагают, что эпилептический припадок прерывает процесс памяти на любой стадии [64]. Вероятно также развитие ТЭА по механизмам, аналогичным параличу Тодда или постприступной афазии, которые считают результатом постиктальной нейрональной гиперполяризации, транзиторной ишемии и отека в соответствующих корковых зонах. Генез долгосрочных мнестических расстройств не изучен. Накопленные факты свидетельствуют о том, что они вряд ли связаны с противоэпилептическим лечением или психосоциальными причинами. Предполагают, что в их основе лежат нарушения процессов консолидации памяти вследствие дисфункции или негрубой структурной патологии гиппокампа, а также, возможно, в результате прерывания следов памяти в неокортексе эпилептическими разрядами [62, 74]. Эти гипотезы опираются на две основные теории консолидации памяти. Согласно первой или «стандартной теории», участие гиппокампа в хранении и

воспроизведении следов памяти необходимо только на определенных этапах, до возникновения экстрагиппокампальных связей между областями мозга. Теория множественных следов постулирует, что некоторые типы декларативной памяти постоянно зависят от гиппокампа и сопряжены с возникновением множественных следов памяти внутри медиальных височных структур [62, 64].

Сравнительный анализ расстройств памяти при эпилепсии и других неврологических или психиатрических заболеваниях свидетельствует о том, что нарушения процессов кодирования и извлечения информации свойственны любым нозологиям, в том числе различным типам дементных синдромов, болезни Паркинсона, рассеянному склерозу, шизофрении, а также естественному старению. Предполагают, что такого типа мнестические расстройства могут быть связаны с эпизодической или хронической префронтальной дисфункцией. Аналогичные нарушения наблюдаются при идиопатической генерализованной и лобно-долевой эпилепсии. Функция хранения информации отличается тем, что ее нарушения характерны почти исключительно для медиальной височной эпилепсии и болезни Альцгеймера, так как она практически полностью зависит от гиппокампа и передних диэнцефальных структур [64].

Проблемы с вниманием у больных эпилепсией встречаются не менее часто, чем проблемы с памятью. Среди различных аспектов этой функции для эпилепсии наиболее характерны нарушения селективного внимания и неспособность длительно удерживать внимание. Это проявляется в том, что пациентам трудно сконцентрироваться на важных обстоятельствах, они не могут игнорировать незначимые стимулы и часто не завершают начатое дело. Такие проблемы наблюдаются у взрослых и детей при любых формах эпилепсии, но наиболее подробно изучены в детской популяции больных эпилепсией. Доказано, что у детей расстройства внимания более специфичны для эпилепсии, чем для других хронических заболеваний [75]. У 37% детей и 25% подростков с эпилепсией показатели по шкале внимания выходят за пределы клинической нормы [76]. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) диагностируют у 30–40% детей с эпилепсией, и это в 2,5 раза чаще, чем в группе контроля [76, 77]. Более чем в половине случаев эти расстройства продолжают существовать во взрослом возрасте [78]. Существует несколько гипотез, объясняющих тесную связь эпилепсии и СДВГ. Предполагают, что в основе лежит общий генетический фактор, который может влиять на различные транзиттерные системы мозга, нейропластичность, нейрогенез и процессы апоптоза [79–83]. В пользу этого свидетельствует тот факт, что проблемы с поведением и вниманием могут наблюдаться еще до развития эпилепсии [60]. В экспериментах на животных показано, что киндлинг и индуцирование эпилептических припадков у крыс вызывает параллельное развитие у них и их потомства симптомов, напоминающих

СДВГ [84, 85]. Это указывает на общие нейробиологические механизмы обоих расстройств. Гипотеза о нарушениях лобно-подкорковых связей в патогенезе СДВГ дает основание предполагать аналогичный механизм развития нарушений внимания и при эпилепсии. В связи с этим обсуждается значение лобной дисфункции, которая может быть как следствием эпилептических припадков, так и проявлением структурного повреждения, являющегося их причиной [78, 86, 87]. К дополнительным факторам коморбидности обоих расстройств относят влияние противоэпилептических препаратов [82]. Существует также предположение, что эпилепсия снижает порог развития СДВГ [88].

Интериктальные нейролингвистические проблемы наиболее часто описывают у детей, больных эпилепсией. Они характеризуются сочетанными или изолированными расстройствами широкого спектра (табл. 3), крайним проявлением которых являются приобретенная эпилептическая афазия или синдром Ландау–Клеффнера (СЛК). СЛК характеризуется слуховой агнозией и регрессом ранее нормально развивающейся речи у детей 3–8 лет, имеющих пароксизмальную эпилептическую активность в ЭЭГ. В настоящее время считается, что в генезе афазии при этом синдроме первостепенное значение имеет эпилептическая нейрональная дисфункция, а не структурная патология [6]. Общепризнано, что локализация эпилептического процесса в височно-теменных или лобных отделах мозга может вызывать перманентные речевые расстройства, которые иногда достигают степени афазии при высокой частоте разрядной активности в критический период формирования речи. В настоящее время показано, что даже относительно доброкачественные эпилептические синдромы детского возраста, такие как доброкачественная детская эпилепсия с центротемпоральными спайками, систематически сопровождаются симптомами легкой или умеренной речевой дисфункции [6, 89–91]. Нейролингвистический дефицит обнаруживают при локализации эпилептического очага не только в речевых зонах, но также за их пределами, например при затылочной эпилепсии [6, 92]. Интериктальные нарушения одной или нескольких речевых функций также могут наблюдаться у 30% пациентов с мезотемпоральной эпилепсией, хотя медиальные височные отделы не относятся к классическим речевым центрам [93]. Лингвистические проблемы выявляют как при левосторонней, так и при правосторонней мезотемпоральной эпилепсии, при этом они касаются большей частью коммуникационных функций разговорной речи и в наименьшей степени фонологических и синтаксических речевых характеристик. Предполагают, что в основе этих нарушений могут быть нейрональная дегенерация, деафферентация корковых центров и прерывание основных проводящих путей между речевыми зонами [93].

Другой нейролингвистический аспект эпилепсии касается межполушарных взаимоотношений и привлекает особое внимание исследователей, поскольку

Таблица 3.

Когнитивные расстройства, наиболее характерные для эпилепсии

Функция	Расстройства
Память	Снижение способности запоминать новую информацию
	Нарушение опосредованной памяти
	Ускоренное забывание уже запомненной (долгосрочной) информации
	Фрагментарное забывание автобиографических событий
Внимание	Транзиторная эпилептическая амнезия
	Нарушения селективного внимания
	Снижение способности длительно удерживать внимание
Речь и письмо	Трудности переключения внимания
	Сужение поля внимания
	Задержка речевого развития
	Нарушения плавности и беглости речи
	Снижение речевой продукции
	Сужение словарного запаса
	Нарушения номинативной функции
	Расстройства речевой артикуляции
	Вербальные и литеральные парафазии
	Вербальные контаминации
	Фонематические ошибки
	Расстройства рецептивной речи
Гнозис	Нарушения повторения
	Дисграфия и аграмматизм
	Гиперграфия и скрибомания
	Конкретные нарушения различных видов гнозиса зависят от локализации эпилептического очага
Мышление	Замедленность темпа мышления
	Снижение уровня обобщения, конкретность мышления
	Ригидность, стереотипность и персеверативность мышления
Исполнительные функции	Ригидность поведенческих моделей в сочетании с импульсивностью
	Нарушение продуктивности и переключаемости деятельности
	Снижение способности поддержания деятельности и устойчивости к интерферирующим воздействиям

ку имеет важное теоретическое и практическое значение для понимания организации мозговых функций, прогноза нейрохирургического лечения эпилепсии и нейрореабилитации. Известно, что у пациентов с эпилепсией часто обнаруживают атипичную латерализацию речевых центров. По данным W.D.Gaillard и соавт., у трети больных с локализацией эпилептического фокуса в левой гемисфере речь имеет представительство в обоих полушариях мозга или в правой гемисфере независимо от нали-

чия и характера структурной патологии мозга [94]. Полагают, что это может быть обусловлено реорганизацией функции и перемещением первичных речевых центров либо компенсаторным включением в речевой процесс дополнительных корковых зон [94, 95]. Атипичная латерализация речевых центров чаще наблюдается у лиц с ранним началом эпилептических припадков до возраста 6–7 лет и леворукостью. Характерно, что такие пациенты имеют более низкие вербальные способности. Кроме межполушарной реорганизации речевой функции у больных эпилепсией обнаруживают также и внутрислошарные изменения ее топографии. Было показано, что у пациентов с эпилептическим фокусом в левой височной области во время речевого задания может наблюдаться избыточная активация в корковых зонах, прилегающих к классическим речевым центрам левой гемисферы, особенно в области височной коры [96]. Предполагают, что эти маргинальные зоны могут быть критическими для речевого процесса или отражают альтернативную стратегию речевого восприятия [96]. Если при височной эпилепсии атипичная интраполушарная активация может наблюдаться и в височной, и в лобной коре, то экстраатемпоральные эпилептогенные очаги ассоциируются с изменениями активации исключительно передней речевой зоны. На этом основании предполагают, что лобный центр речи более чувствителен к патологическим влияниям независимо от локализации эпилептического процесса [96]. Отмечено также, что внутрислошарная реорганизация речевых функций наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин [96]. При атипичной латерализации в правое полушарие мозга локализация речевых центров совпадает с зеркальными гомологичными корковыми зонами. Эти факты представляют значительный интерес, так как свидетельствуют о том, что зоны представительства перцептивной и экспрессивной сторон речи имеют достаточно ограниченную территорию как в норме, так и в условиях патологии. Все обнаруживаемые изменения при эпилепсии касаются лишь зеркальных гомологичных или ипсилатеральных маргинальных корковых зон и не выходят за их пределы. Это, по-видимому, обусловлено особенностями цитоархитектоники мозга, которые могут иметь возрастзависимый характер и ограничивают возможности компенсации.

Как следствие всех вышеперечисленных когнитивных нарушений пациенты с эпилепсией находятся в группе риска по недостаточной продуктивности деятельности, снижению способности к сложным видам деятельности и управлению собственной активностью, особенно в ситуациях, требующих оригинальных решений. Действительно, даже при благоприятном течении эпилепсии у пациентов достаточно часто выявляют замедленную скорость реакций, принятия решения и включения в задание, а также быструю истощаемость [16, 97]. В зарубежной психологии эти процессы принято обозначать как «исполнительные функции». Они связаны преимущественно с активностью лобных

долей и формируются на поздних этапах созревания мозга. Таким образом, возможность оценить их представляется не ранее 8–10 лет жизни. У пациентов с эпилепсией характерные нарушения в этой сфере довольно рано проявляются в виде импульсивности поведения, снижения способности к планированию, поддержанию и переключению деятельности, что может быть причиной неэффективности реабилитационных мероприятий. Такие расстройства особенно характерны для пациентов с лобно-долевой эпилепсией, однако не менее регулярно обнаруживаются при генерализованных припадках и фокальных эпилепсиях другой локализации, в том числе традиционно относимых к доброкачественным синдромам [34, 98].

Индивидуальная картина когнитивных нарушений при различных формах эпилепсии определяется не только вышеизложенными первичными факторами. Нейро- и патопсихологические исследования показывают, что интеллектуально-мнестические процессы могут также изменяться вторично. Во-первых, как следствие системных перестроек высших психических функций по типу обкрадывания или компенсации, имеющих свою возрастную специфику. Например, у детей при височном эпилептогенном фокусе может вторично страдать зрительный гнозис [98]. Во-вторых, могут происходить более сложные адаптивно-регуляторные перестройки целостных видов психической деятельности на уровне личностного функционирования. Пример такой гиперкомпенсаторной трансформации семантической опосредствованной памяти описан Б.В. Зейгарник [58], которая показала, что мнестический дефект у больных эпилепсией определяется сочетанием нарушений мышления, психической ригидности и нозотипическим изменением мотивационной и целевой регуляции психической деятельности.

Таким образом, в настоящее время накоплено множество фактов, свидетельствующих о том, что любые формы эпилепсии могут сопровождаться коморбидными нарушениями когнитивных функций и поведения. Эти нарушения могут носить транзиторный, персистирующий или прогрессирующий характер. Транзиторные нарушения связаны преимущественно с эпилептическими разрядами, в основе перманентных и прогрессирующих нарушений лежат кумулятивное эпилептогенное повреждение метаболизма, синаптической пластичности и реорганизация нейрональной сети. Точные механизмы патогенеза когнитивных нарушений до конца не выяснены и активно изучаются. Их понимание является важной теоретической и практической задачей, решение которой в первую очередь направлено на улучшение адаптации и полноценной реабилитации больных эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reynolds J.R. *Epilepsy: Its Symptoms, Treatment and Relation to Other Chronic Convulsive Diseases*. London: Churchill; 1861.
2. Trimble M.R. Cognitive hazards of seizure disorders. In: *Chronic Epilepsy, Its Prognosis and Management* / Ed. M.R. Trimble.

- Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1989: 103—11.
3. Gowers W.E. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Disorders, Their Causes, Symptoms and Treatment*. London: Churchill; 1881.
 4. Lennox W.G. *Science and Seizures*. New York: Harper and Brothers; 1941.
 5. Sutula T., Pitkänen A., Eds. *Do Seizures Damage the Brain*. Amsterdam: Elsevier; 2002.
 6. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
 7. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 106(2): 4—12.
 8. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии. М.: АртСервис Лтд; 2011.
 9. Donat J.F. The age-dependent epileptic encephalopathies. *J. Child Neurol.* 1992; 7: 7—21.
 10. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001; 42: 595—603.
 11. Panayotopoulos C.P. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxford: Bladon Medical Publishing; 2005.
 12. Борисова Е.В., Елисеева Н.Г., Войтенков В.Б. и др. Значение оценки когнитивных функций у больных эпилепсией. Медицинский академический журнал. 2008; 8(4): 59—63.
 13. Thompson P.J., Corcoran R. Everyday memory failures in people with epilepsy. *Epilepsia.* 1992; 33(Suppl. 6): 18—20.
 14. Земляная А.А. Психические расстройства у больных эпилепсией юношеского возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
 15. Hermann B., Jones J., Sheth R. et al. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain.* 2006; 129: 2609—19.
 16. Усачева Е.Л., Полонская Н.Н., Яхно Н.Н. Когнитивные и поведенческие нарушения у детей при эпилепсии. Неврологический журнал. 1999; 3: 21—5.
 17. Loring D.W., Barr W.B., Hamberger M., Helmstaedter C. Neuropsychology evaluation — adults. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd Ed. / Eds. J.Jr Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 1057—65.
 18. Ostrom K.J., van Teeseling H., Smeets-Schouten A. et al. Three to four years after diagnosis: cognition and behavior in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study. *Brain.* 2005; 128: 1546—55.
 19. Baker G.A., Taylor J., Aldenkamp A.P. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia.* 2011; 52: 1084—91.
 20. Aldenkamp A.P., Taylor J., Baker G.A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd Ed. / Eds. J.Jr Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 2085—92.
 21. Lennox W.G. Brain injury, drugs and environment as causes of mental delay in epilepsy. *Am. J. Psychiatry.* 1942; 99: 174-80.
 22. Klove H., Matthews G.G. Psychometric and adaptive abilities in epilepsy with different aetiology. *Epilepsia.* 1966; 7: 330—8.
 23. Dickmen S., Matthews C.G., Harley J.P. The effect of early versus late onset of major epilepsy upon cognitive intellectual function. *Epilepsia.* 1975; 16: 73—81.
 24. O'Leary D.S., Seidenberg M., Berent S., Boll T.J. Effects of age of onset of tonic-clonic seizures on neuropsychological performance in children. *Epilepsia.* 1981; 22: 197—204.
 25. Dodrill C.B. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 1986; 27: 399—411.
 26. Riva D., Saletti V., Nichelli F., Bulgheroni S. Neuropsychologic effects of frontal lobe epilepsy in children. *J. Child Neurol.* 2002; 17: 661-7.
 27. Takaya S., Hanakawa T., Hashikawa K. et al. Prefrontal hypo-function in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2006; 67: 1674—6.
 28. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина; 2010.
 29. Hamed S.A. *Cognitive Aspects in Idiopathic Epilepsy*. New York: Nova Science Publishers Inc.; 2011.
 30. Wasterlain C.G., Fujikawa D.G., Penix L., Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia.* 1993; 34(Suppl. 1): S37—53.
 31. Reid I.C., Stewart C.A. Seizures, memory and synaptic plasticity. *Seizure.* 1997; 6: 351—9.
 32. Lynch M., Sayin U., Bownds J. et al. Long-term consequences of early postnatal seizures on hippocampal learning and plasticity. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 2252—64.
 33. Shaymaa J. Mohammed, Zaid Al-Madfa'i, Mazin M. H. Al-Owath. *Electrophysiologic study of cognitive functions in epileptic patients*. *J. Fac. Med. Baghdad.* 2011; 53: 274—9.
 34. Croona C., Kihlgren M., Lundberg S. et al. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev. Med. Child Neurol.* 1992; 41: 813—8.
 35. Aarts J.H., Binnie C.D., Smit A.M., Wilkins A. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain.* 1984; 107: 293—308.
 36. Binnie C.D. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol.* 2003; 2: 725—30.
 37. Holmes G.L., Lenck-Santini P.P. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 504—15.
 38. Knezevic-Pogancev M. Antiepileptic medication improves school success in children with focal epileptiform discharge without epileptic seizures. *J. Rom. Child Adolesc. Neurol. Psychiat.* 2010; 13: 20-5.
 39. Pressler R., Robinson R., Wilson G., Binnie C. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *J. Pediatr.* 2005; 146: 112—7.
 40. Aldenkamp A.P. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function. In: *Epilepsy and Memory* / Eds A. Zeeman, N. Kapur, M. Jones-Gotman. Oxford: University Press; 2012: 160—74.
 41. Hutt S.J., Fairweather H. Information processing during two types of EEG activity. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1975; 39: 43—51.
 42. Halgren E., Wilson C.L. Recall deficits produced by afterdischarges in the human hippocampal formation and amygdale. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1985; 61: 375—80.
 43. Tassinari C.A., Meletti S., Volpi L. et al. Electrical status epilepticus of sleep. In: *Epilepsy and Sleep. Physiological and Clinical Relations* / Eds D.S. Dinner, H.O. Lüders. San Diego, California: Academic Press; 2001: 155—72.
 44. De-Tiege X., Goldman S., Van-Bogaert P. Insights into the pathophysiology of psychomotor regression in CSWS syndromes from FDG-PET and EEG-fMRI. *Epilepsia.* 2009; 50(Suppl. 7): 47—50.
 45. Matsuoka H., Takahashi T., Sasaki M. et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain.* 2000; 123: 318—30.
 46. Farwell K.R., Lee Y.J., Hirtz D.G. et al. Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and on seizure recurrence. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 363-9.
 47. Sulzbacher S., Farwell J.R., Temkin N. et al. Late cognitive effects of early treatment with Phenobarbital. *Clin. Pediatr.* 1999; 38: 387—94.

48. Зенков Л.Р. Лечение эпилепсии / Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Издательство ИИА «Ремедиум»; 2001.
49. Wyllie E., Cascino G.D., Gidal B.E., Goodkin H.P. *Willie's Treatment of Epilepsy. Principles and Practice*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
50. Frost J.D.Jr, Hrachovy R.A., Glaze D.G., Retting G.M. Alpha rhythm slowing during of carbamazepine therapy: implication for future cognitive performance. *J. Clin. Neurophysiol.* 1995; 12: 57—63.
51. Mecarelli O., Vicenzini E., Pulitano P. et al. Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1816—22.
52. Thompson P.J., Baxendale S.A., Duncan J.S., Sander J.W. Effects of topiramate on cognitive function. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 69: 636-41.
53. Marescaux C., Warter J.M., Micheletti G. et al. Stuporous episodes during treatment with sodium valproate: report of seven cases. *Epilepsia.* 1982; 23: 297—305.
54. Papazian O., Canizales E., Alfonso I. et al. Reversible dementia and apparent brain atrophy during valproate therapy. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 687—91.
55. de Groot M., Douw L., Sizoo F.M. et al. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *Neuro Oncol.* 2013; 15: 216—23.
56. Meador K.J., Gevins A., Leese P.T. et al. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. *Epilepsia.* 2011; 52: 264—72.
57. Piazzini A., Chifari R., Canevini M.P. et al. Levetiracetam: an improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 68: 181—8.
58. Зейгарник Б.В. Патопсихология. М.: Издательство Московского университета; 1986.
59. van Rijkevorsel K. Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure.* 2006; 15: 227—34.
60. Austin J., Harezlak J., Dunn D. et al. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics.* 2001; 107: 115—22.
61. Parry-Fielder B., Nolan T., Collins K., Stojcevski Z. Developmental language disorders and epilepsy. *J. Peadiatr. Child Hlth.* 1997; 33: 277—80.
62. Butler C.R., Zeman A.Z. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain.* 2008; 131: 2243—63.
63. Corcoran R., Thompson P. Epilepsy and poor memory. Who complains and what do they mean? *Br. J. Clin. Psychol.* 1993; 32 (Pt 2): 199—208.
64. Zeman A., Kapur N., Jones-Gotman M., Eds. *Epilepsy and Memory*. Oxford: University Press; 2012.
65. Elixhauser A., Leidy N.K., Meador K. et al. The relationship between memory performance, perceived cognitive function, and mood in patients with epilepsy. *Epilepsy. Res.* 1999; 37: 13—24.
66. Helmstaedter C., Elger C.E. Behavioral markers for self- and other-attribution of memory: a study in patients with temporal lobe epilepsy and healthy volunteers. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 235—43.
67. Perrine K., Hermann B.R., Meador K.J. et al. The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 997—1003.
68. Tramonì E., Felician O., Barbeau E.J. et al. Long-term consolidation of declarative memory: insight from temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2011; 134: 816—31.
69. Fisher R.S., Vickery B.G., Gibson P. et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 39—51.
70. Dickson J.M., Wilkinson I.D., Howell S.J. et al. Idiopathic generalized epilepsy: a pilot study of memory and dysfunction in the temporal lobes, assessed by magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006; 77: 834—40.
71. Kapur N., Millar J., Colbourn C. et al. Very long-term amnesia in association with temporal lobe epilepsy: evidence for multiple-stage consolidation processes. *Brain Cogn.* 1997; 35: 58—70.
72. Manes F., Graham K.S., Zeman A. et al. Autobiographical amnesia and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76: 1387—91.
73. Butler C.R., Zeman A. A case of transient epileptic amnesia with radiological localization. *Nature Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4: 516—21.
74. Kapur N. Focal retrograde amnesia and the attribution of causality: an exceptionally benign commentary. *Cogn. Neuropsychol.* 2000; 17: 623—37.
75. Rodenburg R., Stams G.J., Meijer A.M. et al. Psychopathology in children with epilepsy: A meta-analysis. *J. Pediatr. Psychol.* 2005; 30: 453—68.
76. Dunn D.W., Austin J.K., Harezlak J., Ambrosius W.T. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003; 45: 50—4.
77. Hesdorffer D., Ludvigsson P., Olafsson E. et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004; 61: 731—6.
78. Koneski J.A.S., Casella E.B. Attention deficit and hyperactivity disorder in people with epilepsy. Diagnosis and implications to the treatment. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2010; 68: 107—14.
79. Заваденко Н.Н., Суворина Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: выбор оптимальной продолжительности лекарственной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111(10): 28—32.
80. Bennet-Back O., Keren A., Zelnik N. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with benign epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2011; 44: 187—92.
81. Hermann N., Jones J., Dabbs K. et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain.* 2007; 130: 3135—48.
82. Tan M., Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate and epilepsy. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90: 57—9.
83. Weinberg W.H., Schraufnagel C., Brumback R. Attention deficit and hyperactivity disorder: A disease or a symptom complex? *J. Pediatr.* 1997; 130: 665—9.
84. Gilby K.L. A new rat model for vulnerability to epilepsy and autism spectrum disorders. *Epilepsia.* 2008; 49(Suppl. 8): 108—10.
85. McIntyre D.C., Gilby K.L. Genetically seizure-prone or seizure-resistant phenotypes and their associated behavioral comorbidities. *Epilepsia.* 2007; 48(Suppl. 9): 30—2.
86. Dunn D.W., Kronenberger W.G. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: Review and practical considerations. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2006; 12: 222—8.
87. Sherman E.M.S., Brooks B.L., Akdag S. et al. Parents report more ADHD symptoms than do teachers in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010; 19: 428—35.
88. Sherman E.M., Slick D.J., Connolly M.B., Eylr K.L. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48: 1083—91.
89. Торопина Г.Г., Черняк Э.В., Полонская Н.Н. Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центротемпоральными спайками: ЭЭГ-видеомониторинг приступа. *Неврологический журнал.* 2009; 14(6): 12-8.
90. Northcott E., Connolly A.M., McIntyre J. et al. Longitudinal assessment of neuropsychologic and language function in children with benign rolandic epilepsy. *J. Child Neurol.* 2006; 21: 518—22.

91. Perkins F.F., Breier J., McManis M.H. et al. Benign rolandic epilepsy—perhaps not so benign: use of magnetic source imaging as a predictor of outcome. *J. Child Neurol.* 2008; 23: 4389—93.
92. Gulgonen S., Demirbilek V., Korkmaz B. et al. Neuropsychological functions in idiopathic occipital lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2000; 41: 405—11.
93. Bartha L., Benke T., Bauer G. et al. Interictal language functions in temporal lobe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76: 808—14.
94. Gaillard W.D., Berl M.M., Moore E.N., Weinstein S.L. et al. Atypical language in lesional and nonlesional complex partial epilepsy. *Neurology.* 2007; 69: 1761—71.
95. Staudt M., Lidzba K., Grodd W. et al. Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *Neuroimage.* 2002; 16: 954—67.
96. Mbwana J., Berl M.M., Ritzl E.K. et al. Limitations to plasticity of language network reorganization in localization related epilepsy. *Brain.* 2009; 132: 347—56.
97. Румянцева Т.С. Особенности когнитивных нарушений и качества жизни у взрослых пациентов с благоприятным течением парциальной эпилепсии: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
98. Микадзе Ю.В., Горберашвили Т.Ю. Нейропсихологические синдромы нарушения высших психических функций у детей и подростков с парциальными (фокальными) формами эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010; 1: 47—53.

REFERENCES

1. Reynolds J.R. *Epilepsy: Its Symptoms, Treatment and Relation to other Chronic Convulsive Diseases.* London: Churchill; 1861.
2. Trimble M.R. Cognitive hazards of seizure disorders. In: *Chronic Epilepsy, its Prognosis and Management* / Ed. M.R. Trimble. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1989: 103—11.
3. Gowers W.E. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Disorders, Their Causes, Symptoms and Treatment.* London: Churchill, 1881.
4. Lennox W.G. *Science and Seizures.* New York: Harper and Brothers; 1941.
5. Sutula T., Pitkänen A., Eds. *Do Seizures Damage the Brain.* Amsterdam: Elsevier; 2002.
6. Zenkov L.R. *Nonparoxysmal Epileptic Disorders.* Moscow: MEDpress-inform; 2007. (in Russian)
7. Karlov V.A. Epileptic encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2006; 106(2): 4—12. (in Russian)
8. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. *Epileptic Encephalopathies.* Moscow: ArtServis Ltd; 2011. (in Russian)
9. Donat J.F. The age-dependent epileptic encephalopathies. *J. Child Neurol.* 1992; 7: 7—21.
10. Engel J.Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001; 42: 595—603.
11. Panayotopoulos C.P. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management.* Oxford: Bladon Medical Publishing; 2005.
12. Borisova E.V., Eliseeva N.G., Voytenkov V.B. et al. Evaluation of cognitive function in patients with epilepsy. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal.* 2008; 8(4): 59—63. (in Russian)
13. Thompson P.J., Corcoran R. Everyday memory failures in people with epilepsy. *Epilepsia.* 1992; 33(Suppl. 6): 18—20.
14. Zemlyanaya A.A. *Psychiatric Disorders in Adolescence with Epilepsy: Diss.* Moscow; 2006. (in Russian)
15. Hermann B., Jones J., Sheth R. et al. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain.* 2006; 129: 2609—19.
16. Usacheva E.L., Polonskaya N.N., Yakhno N.N. Cognitive and behavioral disorders in children with epilepsy. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 1999; 3: 21—5. (in Russian)
17. Loring D.W., Barr W.B., Hamberger M., Helmstaedter C. Neuropsychology evaluation — adults. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook.* 2nd Ed. / Eds. J.Jr Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 1057—65.
18. Ostrom K.J., van Teeseling H., Smeets-Schouten A. et al. Three to four years after diagnosis: cognition and behavior in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study. *Brain.* 2005; 128: 1546—55.
19. Baker G.A., Taylor J., Aldenkamp A.P. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia.* 2011; 52: 1084—91.
20. Aldenkamp A.P., Taylor J., Baker G.A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook.* 2nd Ed. / Eds. J.Jr Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 2085—92.
21. Lennox W.G. Brain injury, drugs and environment as causes of mental delay in epilepsy. *Am. J. Psychiatry.* 1942; 99: 174—80.
22. Klove H., Matthews G.G. Psychometric and adaptive abilities in epilepsy with different aetiology. *Epilepsia.* 1966; 7: 330—8.
23. Dickmen S., Matthews C.G., Harley J.P. The effect of early versus late onset of major epilepsy upon cognitive intellectual function. *Epilepsia.* 1975; 16: 73—81.
24. O'Leary D.S., Seidenberg M., Berent S., Boll T.J. Effects of age of onset of tonic-clonic seizures on neuropsychological performance in children. *Epilepsia.* 1981; 22: 197—204.
25. Dodrill C.B. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 1986; 27: 399—411.
26. Riva D., Saletti V., Nichelli F., Bulgheroni S. Neuropsychologic effects of frontal lobe epilepsy in children. *J. Child Neurol.* 2002; 17: 661—7.
27. Takaya S., Hanakawa T., Hashikawa K. et al. Prefrontal hypo-function in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2006; 67: 1674—6.
28. Karlov V.A. *Epilepsy in Children and Adults, Women and Men.* Moscow: Meditsina; 2010. (in Russian)
29. Hamed S.A. *Cognitive Aspects in Idiopathic Epilepsy.* New York: Nova Science Publishers Inc.; 2011.
30. Wasterlain C.G., Fujikawa D.G., Penix L., Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia.* 1993; 34(Suppl. 1): S37—53.
31. Reid I.C., Stewart C.A. Seizures, memory and synaptic plasticity. *Seizure.* 1997; 6: 351—9.
32. Lynch M., Sayin U., Bownds J. et al. Long-term consequences of early postnatal seizures on hippocampal learning and plasticity. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 2252—64.
33. Shaymaa J. Mohammed, Zaid Al-Madfai, Mazin M. H. Al-Owath. *Electrophysiologic study of cognitive functions in epileptic patients.* *J. Fac. Med. Baghdad.* 2011; 53: 274—9.
34. Croona C., Kihlgren M., Lundberg S. et al. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev. Med. Child Neurol.* 1992; 41: 813—8.
35. Aarts J.H., Binnie C.D., Smit A.M., Wilkins A. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain.* 1984; 107: 293—308.
36. Binnie C.D. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol.* 2003; 2: 725—30.
37. Holmes G.L., Lenck-Santini P.P. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 504—15.
38. Knezevic-Pogancev M. Antiepileptic medication improves school success in children with focal epileptiform discharge

- without epileptic seizures. *J. Rom. Child Adolesc. Neurol. Psychiat.* 2010; 13: 20—5.
39. Pressler R., Robinson R., Wilson G., Binnie C. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *J. Pediatr.* 2005; 146: 112—7.
 40. Aldenkamp A.P. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function. In: *Epilepsy and Memory* / Eds A. Zeeman, N. Kapur, M. Jones-Gotman. Oxford: University Press; 2012: 160—74.
 41. Hutt S.J., Fairweather H. Information processing during two types of EEG activity. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1975; 39: 43—51.
 42. Halgren E., Wilson C.L. Recall deficits produced by afterdischarges in the human hippocampal formation and amygdale. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1985; 61: 375—80.
 43. Tassinari C.A., Meletti S., Volpi L. et al. Electrical status epilepticus of sleep. In: *Epilepsy and Sleep. Physiological and Clinical Relations* / Eds D.S. Dinner, H.O. Lüders. San Diego, California: Academic Press; 2001: 155—72.
 44. De-Tiege X., Goldman S., Van-Bogaert P. Insights into the pathophysiology of psychomotor regression in CSWS syndromes from FDG-PET and EEG-fMRI. *Epilepsia.* 2009; 50(Suppl. 7): 47—50.
 45. Matsuoka H., Takahashi T., Sasaki M. et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain.* 2000; 123: 318—30.
 46. Farwell K.R., Lee Y.J., Hirtz D.G. et al. Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and on seizure recurrence. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 363—9.
 47. Sulzbacher S., Farwell J.R., Temkin N. et al. Late cognitive effects of early treatment with Phenobarbital. *Clin. Pediatr.* 1999; 38: 387—94.
 48. Zenkov L.R. *Treatment of Epilepsy* / Ed. N.N. Yakhno. Moscow: Izdatel'stvo IIA "Remedium"; 2001. (in Russian)
 49. Wyllie E., Cascino G.D., Gidal B.E., Goodkin H.P. *Willie's treatment of epilepsy. Principles and Practice.* 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
 50. Frost J.D.Jr., Hrachovy R.A., Glaze D.G., Retting G.M. Alpha rhythm slowing during of carbamazepine therapy: implication for future cognitive performance. *J. Clin. Neurophysiol.* 1995; 12: 57—63.
 51. Mecarelli O., Vicenzini E., Pulitano P. et al. Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1816—22.
 52. Thompson P.J., Baxendale S.A., Duncan J.S., Sander J.W. Effects of topiramate on cognitive function. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 69: 636—41.
 53. Marescaux C., Warter J.M., Micheletti G. et al. Stuporous episodes during treatment with sodium valproate: report of seven cases. *Epilepsia.* 1982; 23: 297—305.
 54. Papazian O., Canizales E., Alfonso I. et al. Reversible dementia and apparent brain atrophy during valproate therapy. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 687—91.
 55. de Groot M., Douw L., Sizoo F.M. et al. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *Neuro Oncol.* 2013; 15: 216—23.
 56. Meador K.J., Gevins A., Leese P.T. et al. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. *Epilepsia.* 2011; 52: 264—72.
 57. Piazzini A., Chifari R., Canevini M.P. et al. Levetiracetam: an improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 68: 181—8.
 58. Zeygarnik B.V. *Psychopathology.* Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1986. (in Russian)
 59. van Rijckevorsel K. Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure.* 2006; 15: 227—34.
 60. Austin J., Harezlak J., Dunn D. et al. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics.* 2001; 107: 115—22.
 61. Parry-Fielder B., Nolan T., Collins K., Stojecevski Z. Developmental language disorders and epilepsy. *J. Pediatr. Child Health.* 1997; 33: 277—80.
 62. Butler C.R., Zeman A.Z. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain.* 2008; 131: 2243—63.
 63. Corcoran R., Thompson P. Epilepsy and poor memory. Who complains and what do they mean? *Br. J. Clin. Psychol.* 1993; 32 (Pt 2): 199—208.
 64. Zeman A., Kapur N., Jones-Gotman M., Eds. *Epilepsy and Memory.* Oxford: University Press; 2012.
 65. Elixhauser A., Leidy N.K., Meador K. et al. The relationship between memory performance, perceived cognitive function, and mood in patients with epilepsy. *Epilepsy. Res.* 1999; 37: 13—24.
 66. Helmstaedter C., Elger C.E. Behavioral markers for self- and other-attribution of memory: a study in patients with temporal lobe epilepsy and healthy volunteers. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 235—43.
 67. Perrine K., Hermann B.R., Meador K.J. et al. The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 997—1003.
 68. Tramon E., Felician O., Barbeau E.J. et al. Long-term consolidation of declarative memory: insight from temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2011; 134: 816—31.
 69. Fisher R.S., Vickery B.G., Gibson P. et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 39—51.
 70. Dickson J.M., Wilkinson I.D., Howell S.J. et al. Idiopathic generalized epilepsy: a pilot study of memory and dysfunction in the temporal lobes, assessed by magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006; 77: 834—40.
 71. Kapur N., Millar J., Colbourn C. et al. Very long-term amnesia in association with temporal lobe epilepsy: evidence for multiple-stage consolidation processes. *Brain Cogn.* 1997; 35: 58—70.
 72. Manes F., Graham K.S., Zeman A. et al. Autobiographical amnesia and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76: 1387—91.
 73. Butler C.R., Zeman A. A case of transient epileptic amnesia with radiological localization. *Nature Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4: 516—21.
 74. Kapur N. Focal retrograde amnesia and the attribution of causality: an exceptionally benign commentary. *Cogn. Neuropsychol.* 2000; 17: 623—37.
 75. Rodenburg R., Stams G.J., Meijer A.M. et al. Psychopathology in children with epilepsy: A meta-analysis. *J. Pediatr. Psychol.* 2005; 30: 453—68.
 76. Dunn D.W., Austin J.K., Harezlak J., Ambrosius W.T. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003; 45: 50—4.
 77. Hesdorffer D., Ludvigsson P., Olafsson E. et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004; 61: 731—6.
 78. Koneski J.A.S., Casella E.B. Attention deficit and hyperactivity disorder in people with epilepsy. Diagnosis and implications to the treatment. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2010; 68: 107—14.
 79. Zavadenko N.N., Suvorina N.Yu. Attention deficit with hyperactivity disorder: optimal duration of drug therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011; 111(10): 28—32. (in Russian)

80. Bennet-Back O., Keren A., Zelnik N. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with benign epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2011; 44: 187—92.
81. Hermann N., Jones J., Dabbs K. et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain.* 2007; 130: 3135—48.
82. Tan M., Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate and epilepsy. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90: 57—9.
83. Weinberg W.H., Schraufnagel C., Brumback R. Attention deficit and hyperactivity disorder: A disease or a symptom complex? *J. Pediatr.* 1997; 130: 665—9.
84. Gilby K.L. A new rat model for vulnerability to epilepsy and autism spectrum disorders. *Epilepsia.* 2008; 49(Suppl. 8): 108—10.
85. McIntyre D.C., Gilby K.L. Genetically seizure-prone or seizure-resistant phenotypes and their associated behavioral comorbidities. *Epilepsia.* 2007; 48(Suppl. 9): 30—2.
86. Dunn D.W., Kronenberger W.G. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: Review and practical considerations. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2006; 12: 222—8.
87. Sherman E.M.S., Brooks B.L., Akdag S. et al. Parents report more ADHD symptoms than do teachers in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010; 19: 428—35.
88. Sherman E.M., Slick D.J., Connolly M.B., Eyrl K.L. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48: 1083—91.
89. Toropina G.G., Chernyak E.V., Polonskaya N.N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: EEG-video monitoring of seizure. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2009; 14(6): 12—8. (in Russian)
90. Northcott E., Connolly A.M., McIntyre J. et al. Longitudinal assessment of neuropsychologic and language function in children with benign rolandic epilepsy. *J. Child Neurol.* 2006; 21: 518—22.
91. Perkins F.F., Breier J., McManis M.H. et al. Benign rolandic epilepsy—perhaps not so benign: use of magnetic source imaging as a predictor of outcome. *J. Child Neurol.* 2008; 23: 4389—93.
92. Gulgonen S., Demirbilek V., Korkmaz B. et al. Neuropsychological functions in idiopathic occipital lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2000; 41: 405—11.
93. Bartha L., Benke T., Bauer G. et al. Interictal language functions in temporal lobe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76: 808-14.
94. Gaillard W.D., Berl M.M., Moore E.N., Weinstein S.L. et al. Atypical language in lesional and nonlesional complex partial epilepsy. *Neurology.* 2007; 69: 1761—71.
95. Staudt M., Lidzba K., Grodd W. et al. Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *Neuroimage.* 2002; 16: 954—67.
96. Mbwana J., Berl M.M., Ritzl E.K. et al. Limitations to plasticity of language network reorganization in localization related epilepsy. *Brain.* 2009; 132: 347—56.
97. Rummyantseva T.S. Features of cognitive impairment and quality of life in adult patients with benign course partial epilepsy: Diss. Moscow; 2010. (in Russian)
98. Mikadze Yu.V., Gorberashvili T.Yu. Neuropsychological syndromes of higher mental functions disorders in children and adolescents with partial (focal) epilepsy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2010; 1: 47—53. (in Russian)