

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



2024 Том 16 №1

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2024 Vol. 16 №1

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Когнитивные нарушения у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией

К.Д. Лысова¹, И.К. Кузнецов¹, А.И. Парамонова¹, А.А. Усольцева¹,
Е.А. Кантимирова¹, Н.А. Шнайдер^{1,2}, Д.В. Дмитренко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

Для контактов: Кристина Дмитриевна Лысова, e-mail: kris_995@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Когнитивные нарушения являются одними из основных коморбидных состояний при эпилепсии. При длительном течении заболевания снижение когнитивных функций встречается примерно в 70–80% случаев. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – одна из наиболее распространенных форм эпилепсии (около 9,3%). Особенности ЮМЭ состоят в высоком риске возникновения приступов при снижении комплаентности пациента к лечению, а также в опасности развития фармакорезистентного течения заболевания по сравнению с другими формами идиопатических генерализованных эпилепсий, что может стать причиной когнитивных расстройств.

Цель: обзор научной литературы о когнитивных нарушениях при ЮМЭ, обсуждение предполагаемых причин их возникновения, описание нейропсихологического профиля пациента с ЮМЭ.

Материал и методы. Поиск осуществляли в базах данных eLibrary, PubMed/MEDLINE и Google Scholar, используя ключевые слова и их комбинации на русском и английском языках: «когнитивные нарушения», «когнитивные расстройства», «когнитивные функции», «нейропсихология», «эпилепсия», «юношеская миоклоническая эпилепсия», «ЮМЭ», «идиопатическая генерализованная эпилепсия», «противоэпилептические препараты», “cognitive impairment”, “cognitive disorder”, “cognitive functions”, “neuropsychology”, “epilepsy”, “juvenile myoclonic epilepsy”, “JME”, “idiopathic generalized epilepsy”, “antiepileptic drugs”. Мы проанализировали статьи, опубликованные за последние 5 лет, и более ранние работы, представляющие весомый научный интерес.

Результаты. В базах данных найдено 895 научных статей. После тщательно проведенного скрининга, оценки полнотекстовых статей на приемлемость в соответствии с критериями отбора и удаления дублирования в обзор включено 3 публикации на русском языке и 67 публикаций на английском языке. Рассмотрены основные причины развития когнитивных нарушений у пациентов с ЮМЭ и описан их нейропсихологический профиль. Также изучены методы диагностики и возможности коррекции когнитивных дисфункций на сегодняшний день.

Заключение. Причины, лежащие в основе когнитивных нарушений у пациентов с ЮМЭ, носят многофакторный характер и требуют дальнейших исследований. Сохраняются значительные трудности в выявлении и своевременной коррекции таких расстройств. Принятие единых стандартов диагностики и лечения, разработка методов реабилитации когнитивных расстройств у больных эпилепсией помогут улучшить качество жизни пациентов с ЮМЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Когнитивные нарушения, когнитивные расстройства, когнитивные функции, нейропсихология, эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, ЮМЭ, идиопатическая генерализованная эпилепсия, противоэпилептические препараты.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 30.08.2023. В доработанном виде: 03.12.2023. Принята к печати: 11.01.2024. Опубликовано: 30.03.2024.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Лысова К.Д., Кузнецов И.К., Парамонова А.И., Усольцева А.А., Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Когнитивные нарушения у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (1): 77–87. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.167>.

Cognitive impairment in patients with juvenile myoclonic epilepsy

K.D. Lysova¹, I.K. Kuznetsov¹, A.I. Paramonova¹, A.A. Usoltseva¹, E.A. Kantimirova¹, N.A. Shnayder^{1,2}, D.V. Dmitrenko¹

¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)

² Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia)

Corresponding author: Kristina D. Lysova, e-mail: kris_995@mail.ru

SUMMARY

Background. Cognitive impairment is one of the major epilepsy-related comorbidities. Upon long-term disease course, a decline in cognitive functions occurs in about 70–80% of cases. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is one of the most common forms of epilepsy (about 9.3%). Compared with other forms of idiopathic generalized epilepsy, JME is featured with high risk of seizures along with lowered patient compliance to treatment as well as a danger of developing drug resistance that may be a cause of cognitive disorder.

Objective: to review research publications on cognitive impairment in JME, discuss its putative causes, describe neuropsychological profile for JME patients.

Material and methods. The search was carried out in eLibrary, PubMed/MEDLINE, and Google Scholar databases using keywords and their combinations: “cognitive impairment”, “cognitive disorder”, “cognitive functions”, “neuropsychology”, “epilepsy”, “juvenile myoclonic epilepsy”, “JME”, “idiopathic generalized epilepsy”, “antiepileptic drugs”. We analyzed the articles published over the past 5 years and some earlier works of significant scientific interest. All articles were published in English or Russian languages.

Results. A total of 895 articles were found in databases. Comprehensive screening, evaluation of full-text articles eligibility in accordance with the criteria for selecting and deleting duplicates allowed to include 3 scientific publications in Russian and 67 scientific publications in English in the literature review. The main causes of cognitive impairment in JME patients were analyzed followed by describing relevant neuropsychological profile. Diagnostic tools and current opportunities for correction of cognitive disfunctions were considered as well.

Conclusion. The underlying causes of cognitive impairment in JME patients are multifactorial in nature and require further research. However, in this patient cohort prominent obstacles remain in identifying and timely correcting such disorders. Approving uniform diagnostic and therapeutic standards, developing rehabilitation methods for cognitive impairment in epilepsy will help improve the quality of life in JME patients.

KEYWORDS

Cognitive impairment, cognitive disorder, cognitive functions, neuropsychology, epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, JME, idiopathic generalized epilepsy, antiepileptic drugs.

ARTICLE INFORMATION

Received: 30.08.2023. **Revision received:** 03.12.2023. **Accepted:** 11.01.2024. **Published:** 30.03.2024.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Lysova K.D., Kuznetsov I.K., Paramonova A.I., Usoltseva A.A., Kantimirova E.A., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V. Cognitive impairment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (1): 77–87 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.167>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Когнитивные нарушения являются одними из основных коморбидных состояний при эпилепсии [1]. При длительном течении заболевания снижение когнитивных функций встречается примерно в 70–80% случаев [2, 3].

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – одна из наиболее распространенных форм эпилепсий (около 9,3%) [4, 5]. Особенности ЮМЭ состоят в высоком риске возникновения приступов при снижении комплаентности пациента к лечению, а также в опасности развития фармакорезистентного течения заболевания по сравнению с другими формами идиопатических генерализованных эпилепсий [6, 7], что может стать причиной когнитивных нарушений.

ЮМЭ является наиболее частым синдромом генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ) с дебютом в подростковом и взрослом возрасте [8]. Распространенность заболевания варьирует от 1 до 3 случаев на 10 тыс. чел. [9]. ЮМЭ характеризуется триадой приступов: миоклонические, генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) и абсансы. Миоклонические приступы обычно возникают после пробуждения и при утомлении и являются обязательным критерием для постановки диагноза ЮМЭ. ГТКП встречаются у более чем 90% больных, абсансы – у 1/3 пациентов с ЮМЭ [10–12]. Характерным критерием ЮМЭ служит генерализован-

ная спайк-волновая и полиспайк-волновая активность частотой 3–5,5 Гц на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [8].

В большинстве случаев, несмотря на доброкачественное течение заболевания, требуется длительный прием противосудорожных препаратов (ПЭП) и исключение провоцирующих факторов в течение всей жизни [7].

Недавние исследования указывают на снижение и специфические нарушения когнитивных функций, однако недостаточно изучено, являются ли эти нарушения специфичными только для пациентов с ЮМЭ или характерны для всех подтипов ГГЭ [13]. Кроме того, не решена проблема единой таксономии для определения когнитивных нарушений у больных эпилепсией. Отсутствие унифицированных критериев диагностики создает значительные трудности в клинической практике и научных исследованиях данного заболевания [1].

Когнитивные функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К ним относятся память, гнозис, речь, праксис и интеллект [14] (рис. 1).

Когнитивные нарушения у пациентов с ЮМЭ в большинстве случаев носят избирательный характер [15, 16]. Кроме того, высок риск развития психических расстройств, таких как тревога, депрессия и импульсивность, что может привести к трудностям социализации и психологическим проблемам [17, 18]. Эти проявления могут предшествовать началу эпилептических приступов [17].

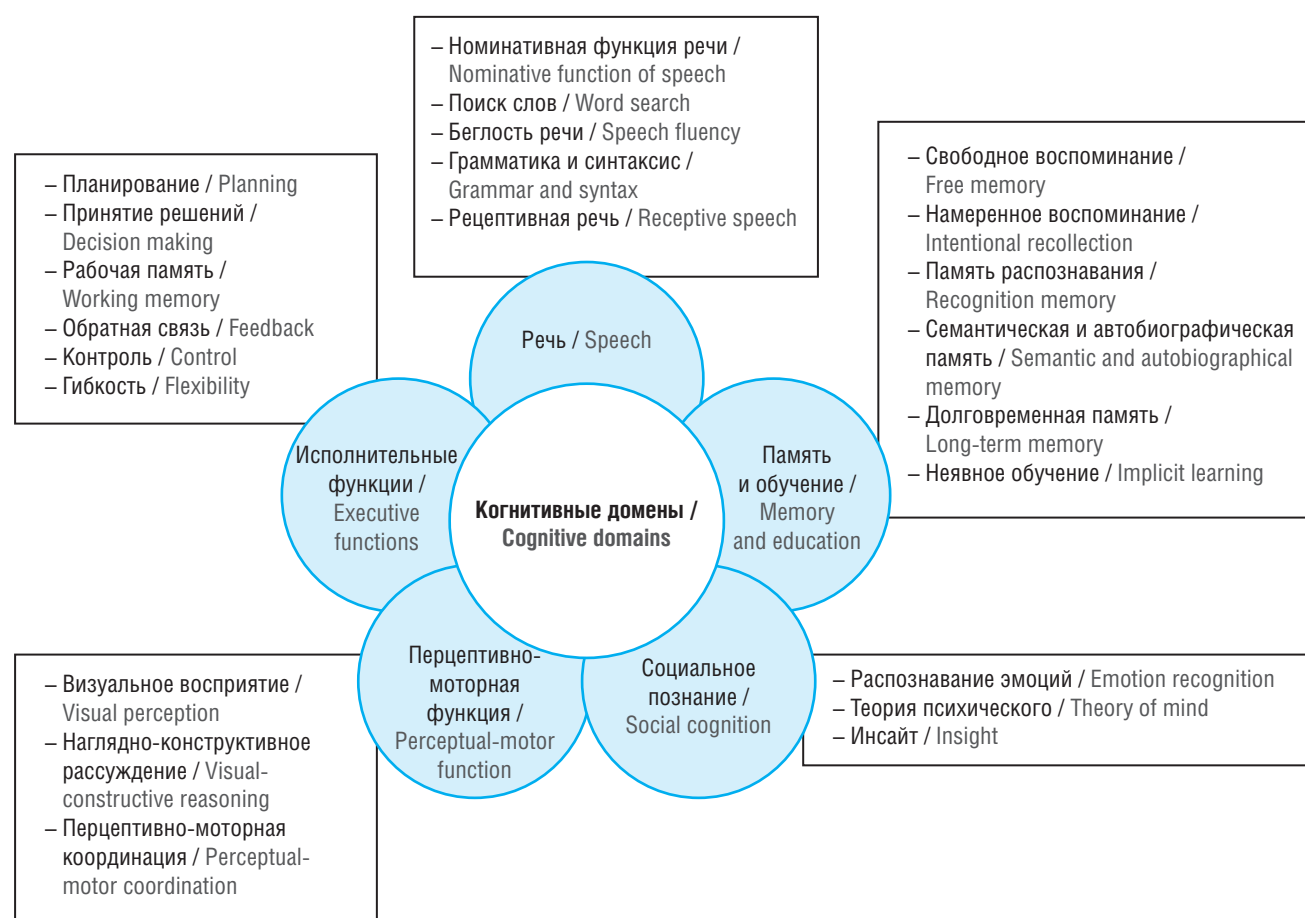


Рисунок 1. Когнитивные домены человека (адаптировано из [1])

Figure 1. Human cognitive domains (adapted from [1])

Цель – обзор научной литературы о когнитивных нарушениях при ЮМЭ, обсуждение предполагаемых причин их возникновения, описание нейропсихологического профиля пациента с ЮМЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Поиск публикаций осуществляли в базах данных eLibrary, PubMed/MEDLINE и Google Scholar, используя ключевые слова и их комбинации на английском и русском языках: «когнитивные нарушения», «когнитивные расстройства», «когнитивные функции», «нейропсихология», «юношеская миоклоническая эпилепсия», «ЮМЭ», «идиопатическая генетическая эпилепсия», «противоэпилептические препараты», “cognitive impairment”, “cognitive disorder”, “cognitive functions”, “neuropsychology”, “epilepsy”, “juvenile myoclonic epilepsy”, “JME”, “idiopathic generalized epilepsy”, “antiepileptic drugs”. Мы проанализировали статьи, опубликованные за последние 5 лет, и более ранние работы, представляющие весомый научный интерес. Для анализа отбирали публикации на английском и русском языках, которые включали в себя исследования пациентов с ЮМЭ и когнитивными нарушениями.

В базах данных найдено 895 статей. После тщательно проведенного скрининга, оценки полнотекстовых статей на приемлемость в соответствии с критериями отбора и удаления дублирований, в обзор литературы включено 3 научных публикации на русском языке и 67 научных публикаций на английском языке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Причины когнитивных нарушений при эпилепсии / Causes of cognitive impairment in epilepsy

Считается, что когнитивные нарушения при эпилепсии носят многофакторный характер. По данным литературы, выделяют три основных фактора, влияющих на развитие когнитивных нарушений: этиология эпилепсии [13], эпилептические приступы и наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ, нежелательные явления при применении ПЭП [19–21]. В зависимости от того, какой фактор оказывает большее влияние на когнитивную функцию, сроки, степень и течение когнитивных нарушений могут варьироваться [22], тогда как иктальная и постиктальная когнитивные дисфункции обратимы. Этот вопрос активно обсуждается [23].

Принято считать, что при длительно текущей и фармакорезистентной эпилепсии с накоплением эпилептических приступов на протяжении всей жизни присутствует прогрессирующее снижение когнитивных функций. Однако эпилепсия и сопутствующие ей состояния (такие как депрессия, снижение памяти) могут, но не должны быть взаимосвязаны [24]. Термин «коморбидность» не подразумевает и не исключает при-

чинной связи между когнитивными нарушениями и эпилепсией [25].

Структурные нарушения головного мозга и генетическая предрасположенность / Structural brain disorders and genetic predisposition

Согласно одной из теорий когнитивные нарушения у пациентов с ЮМЭ могут быть обусловлены микроструктурными изменениями серого и белого вещества головного мозга [26].

При ГГЭ большое внимание уделяется нейрогенетической этиологии, однако исследований в данной области пока недостаточно [27]. На сегодняшний день только шесть генов, содержащих патогенные варианты (*GABRA1*, *GABRD*, *EFHC1*, *BRD2*, *CASR* и *ICK*) с менделевским и сложным наследованием, рассматриваются в качестве основных аллелей восприимчивости к ЮМЭ и могут обуславливать развитие микроструктурных изменений головного мозга [26].

Несмотря на то что в определении ЮМЭ, данным Международной Противозепилептической Лигой (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) в 2022 г. [8], говорится об отсутствии структурных изменений на магнитно-резонансной томограмме (МРТ), гистопатологические, морфометрические исследования показывают микроструктурные изменения как в сером, так и в белом веществе головного мозга у этой группы больных [28]. По данным МРТ, у пациентов с впервые выставленным диагнозом ЮМЭ были обнаружены изменения в белом веществе головного мозга и уменьшение объема таламуса [29, 30]. Также микроструктурные изменения были описаны в префронтальной коре и таламусе [31], гиппокампальных структурах [32, 33].

В метаанализе, проведенном в 2018 г. консорциумом ENIGMA (англ. The Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis), у пациентов с генетическими генерализованными формами эпилепсии было выявлено изменение толщины прецентральных извилин по сравнению с группой контроля [34]. В исследование вошли 367 пациентов с ГГЭ, что соотносится с некоторыми данными более позднего метаанализа, посвященного ЮМЭ.

В метаанализе D. Kazis et al. (2021 г.), включавшем 12 исследований и 365 пациентов, с помощью воксельной морфометрии были обнаружены структурные изменения в виде увеличения серого вещества в левой средней поясной/параингулярной, правой верхней лобной, левой прецентральной извилинах, правой дополнительной и левой дополнительной моторных областях. Также выявлено уменьшение объема серого вещества в левом таламусе и левой островковой доле головного мозга [35].

При нейровизуализации и спектроскопии гиппокампов L. Caciagli et al. (2019 г.) определили структурные изменения формы гиппокампов, изменение левого гиппокампа у пациентов с ЮМЭ и их братьев и сестер в 50% случаев. При оценке мезотемпоральных функций с помощью нейропсихологических тестов и функциональной МРТ не было выявлено явных нарушений вербальной и невербальной памяти, но обнаружены изменения

в скорости активации мезотемпоральных функций. Также у пациентов с мальротацией гиппокампа наблюдалось снижение функции лобной коры при активации вербальной памяти и более выраженное вовлечение левой задней части гиппокампа при активации зрительной памяти [32].

Также по данным нейровизуализации в ряде исследований у пациентов с впервые диагностированной ЮМЭ были обнаружены структурные изменения головного мозга, включающие менее модульную кортикальную сеть, а также больший объем и толщину лобно-теменно-височной области [36–38]. Изменения сигнала выявлены в кортико-кортикальной, орбитофронтальной, вентролатеральной лобной, премоторной и височно-полярной областях. Последние также демонстрировали аномальное встраивание когнитивных сетей, причем наиболее пострадали лобно-теменная, дорсальная и лимбическая когнитивные системы [39].

В работе D.A. Lee et al. (2021 г.) показаны изменения в локальной и глобальной сетях гиппокампа у 35 пациентов с впервые выявленной ЮМЭ, что также может обуславливать развитие специфичных когнитивных нарушений [40].

Таким образом, по результатам исследований, чаще у пациентов с ЮМЭ обнаруживают: изменение объема, структуры и морфологических свойств гиппокампа [32, 40], изменение в строении префронтальной и поясной извилинах коры (такие как повышенная сложность складывания и изменение площади поверхности) [39] и изменение гиперактивации в двигательной коре по данным функциональной МРТ [41]. Несмотря на полученную информацию, специфичность лобно-височных эндофенотипических свойств у больных ЮМЭ нуждается в дальнейших доказательствах [38].

Эпилептические приступы и наличие эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме / Epileptic seizures and epileptiform activity on electroencephalogram

Частота эпилептических приступов и эпилептиформная активность на ЭЭГ у пациентов с ЮМЭ также могут вызывать стойкие и прогрессирующие когнитивные нарушения. Так, в исследовании Z.E. Balcik et al. (2020 г.) у 60 больных ЮМЭ выявлены нарушения функции лобных долей. Пациенты, у которых генерализованные разряды длились более 1 с, хуже справлялись с тестами, оценивающими внимание, и допускали больше ошибок при повторе. Не было обнаружено существенной корреляции между наличием фокальных паттернов ЭЭГ и оценками по тестам когнитивных функций лобной доли в группе ЮМЭ [42].

В исследовании S. Sezikli et al. (2018 г.) у 15 больных ЮМЭ с асинхронной генерализованной активностью на ЭЭГ выявлено более выраженное снижение когнитивных функций лобных долей, чем у 15 пациентов с синхронной генерализованной эпилептиформной активностью [15].

Транзиторные когнитивные нарушения (ТКН) обычно ассоциируются с генерализованными разрядами при

эпилепсии [43]. Кроме того, до 50% пациентов с эпилептиформными разрядами при когнитивной оценке обнаруживают ТКН [44]. Это говорит о том, что эпилептиформные разряды могут влиять на когнитивные способности при эпилепсии или являются маркером более тяжелого заболевания, связанного с когнитивными нарушениями. Так, показано, что ухудшение памяти и когнитивных функций связано с большей совокупной продолжительностью эпилептиформных разрядов, регистрируемой на 24-часовой ЭЭГ у пациентов с ГГЭ [45]. Более того, в том же исследовании выявлено, что различия в оценке IQ в большей степени объясняются общей продолжительностью эпилептиформных разрядов во время сна по сравнению с эпилептическими разрядами во время бодрствования [45]. Кроме того, изменения функции долговременной памяти были в большей степени объяснены общей продолжительностью эпилептиформных разрядов во время бодрствования по сравнению с таковой во время сна [46].

В более раннем исследовании показано, что уменьшение средней продолжительности генерализованных судорожных приступов, меньшее количество эпилептиформных разрядов и меньшая плотность спайков, регистрируемых на ЭЭГ, связаны с большей продолжительностью свободы от приступов у пациентов с ГГЭ при ретроспективном анализе [47].

Когнитивные нарушения регистрируются преимущественно вне ремиссии и зависят от характера эпилептических приступов. Миоклонические приступы в сочетании с ГТКП чаще вызвали развитие когнитивных нарушений, чем изолированные миоклонические приступы [17].

По результатам S.C. Tromp et al. (2003 г.), у детей эпилептиформная активность на ЭЭГ во время когнитивного тестирования не приводила к значительному снижению показателей IQ, но существенно ухудшала время реакции на бинарный выбор, т.е. сокращалась скорость обработки информации. Частота эпилептических приступов и тяжесть заболевания влияли на стабильные аспекты когнитивной функции, приводя к более низким показателям уровня интеллекта [48].

Эпилептиформные разряды можно считать полезным биомаркером ответа на применение ПЭП, поскольку есть доказательства того, что они коррелируют с контролем приступов и когнитивными результатами при эпилепсии [46].

В исследовании A.S. Eriksson et al. (2001 г.) высказано предположение, что улучшение скорости мышления и поведения после изменений противоэпилептической терапии связано с уменьшением межприступных эпилептиформных разрядов [49].

Влияние противоэпилептических препаратов на когнитивные функции / Effect of antiepileptic drugs on cognitive functions

В большинстве случаев пациенты с эпилепсией вынуждены длительно получать противоэпилептическое лечение, которое может оказывать влияние на когнитивные функции – как в положительную, так и в отрицательную

сторону. Немаловажную роль в качестве жизни пациентов играет количество принимаемых препаратов, плохая приверженность к медикаментозному лечению и побочные эффекты ПЭП [50, 51].

R. Moavero et al. (2017 г.) выделили несколько факторов, участвующих в формировании когнитивных побочных эффектов при терапии эпилепсии. Среди них – использование политерапии, введение ПЭП с тем же механизмом действия, а также неадекватная дозировка препарата [52].

По данным M. Mula et al. (2009 г.), ПЭП старшего поколения, такие как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и вальпроевая кислота, влияют на общие когнитивные показатели [53]. Пациенты с ЮМЭ, принимающие вальпроевую кислоту в монотерапии, набрали значительно меньше баллов, соответствующих возрасту, образованию и полу, по нейропсихологическим показателям внимания, немедленной вербальной памяти, гибкости ума, контроля торможения, рабочей памяти, скорости обработки, задержки вербальной и зрительной памяти, именования и беглости речи по сравнению с группой контроля. Продолжительность эпилепсии коррелировала со снижением когнитивных функций. Кроме того, у пациентов с высшим образованием наблюдалось меньшее прогрессирование когнитивного дефицита [54].

Доказано влияние вальпроевой кислоты на когнитивные функции у детей, родившихся от матерей, которые принимали вальпроевую кислоту во время беременности. В 30–40% случаев регистрировалось снижение когнитивных способностей в виде задержки речевого развития, более низких показателей IQ в сравнении с другими ПЭП (ламотриджин, фенитоин и карбамазепин) [55]. Также был доказан дозозависимый эффект: при приеме матерью вальпроевой кислоты в дозе от 1000 мг/сут и выше у детей регистрировались более низкие показатели IQ, снижение вербального и невербального интеллекта, ухудшение памяти и нарушения исполнительных функций [56].

Более высокие дозы ПЭП и политерапия связаны с ухудшением общих побочных эффектов [57]. Также было показано, что каждый дополнительный препарат в схеме медикаментозного лечения может приводить к снижению объективных когнитивных показателей [58, 59]. Эти результаты согласуются с выводами L. Feldman et al. (2018 г.), которые предположили, что количество ПЭП является вторым предиктором субъективных когнитивных нарушений после тяжести симптомов депрессии [60].

Из когнитивных областей, подвергающихся нарушениям под воздействием ПЭП, наиболее часто авторы указывают внимание, бдительность и психомоторную скорость [61]. Также в исследовании R.J. Quon et al. (2020 г.) установлено, что пациенты, получающие политерапию ПЭП, показывают худшие результаты в тестах субъективного познания, вербальной и рабочей памяти и скорости обработки информации по сравнению с лицами на монотерапии [61].

У взрослых пациентов доказано влияние топирамата на вербальные функции. Особенно часто наблюдалось

снижение беглости речи [53, 62]. По данным F.M.C. Besag и M.J. Vasey (2021 г.), у детей топирамат и фенобарбитал особенно тесно связаны с когнитивными нарушениями, прием топирамата ассоциируется с расстройствами речи [63]. Ламотриджин, леветирацетам с меньшей вероятностью вызывают когнитивные нарушения и могут способствовать улучшению когнитивных функций у некоторых пациентов – возможно, за счет достижения контроля эпилептических приступов [63].

Нейропсихологический профиль пациента с ЮМЭ / Neuropsychological profile of JME patient

Ранее считалось, что снижение когнитивных функций у пациентов с ЮМЭ встречается относительно реже, чем при других формах эпилепсии. Однако последние исследования показывают высокий процент избирательных когнитивных и поведенческих нарушений [64]. Кроме того, есть данные об отсутствии когнитивных расстройств в дебюте заболевания, до начала приема ПЭП, но такие исследования немногочисленны [65].

Предполагается, что общие когнитивные способности отрицательно коррелируют с длительностью заболевания [13].

P.B. Магжанов и др. (2017 г.) проанализировали распространенность когнитивных нарушений у 44 пациентов с ЮМЭ. Снижение когнитивных функций по Монреальской шкале выявлено у 40% больных. Кроме того, у 33,3% отмечены субклинические проявления тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [66].

В исследовании D.N. Almane et al. (2019 г.), включавшем 111 детей в возрасте от 8 до 18 лет (из них 41 пациент с впервые или недавно диагностированной ЮМЭ и 70 родственников первой степени родства), у пациентов с ЮМЭ было выявлено общее снижение когнитивных функций по сравнению с контрольной группой. Также они имели более высокую частоту встречаемости синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также депрессии и тревоги [17].

Во многих исследованиях описаны дизрегуляторные нарушения, включающие в себя снижение скорости мышления, проблемы концентрации внимания, трудности переключения, сложности в принятии решений. У пациентов с ЮМЭ встречаются расстройства исполнительных функций. Они испытывают трудности в планировании задач, формировании целей и последующем контроле [13, 67]. Также отмечается снижение показателей фонематической и семантической беглости речи [13, 68].

В метаанализе A. Loughman et al. (2017 г.) имеются данные о последовательном ухудшении семантических знаний и навыков решения задач, которые повторяют результаты в смешанных выборках у пациентов с ГГЭ. Однако интеллектуальные способности находятся в пределах нормы, хотя и несколько ниже, чем в контрольных группах. Кроме того, отмечаются нарушения зрительно-пространственного восприятия, визуального внимания [69].

Вовлечение когнитивных функций, зависящих от темпоральных и гиппокампальных процессов, у пациентов с ЮМЭ еще недостаточно изучено. В нескольких исследованиях сообщалось о нормальных показателях в тестах обучения и памяти [68], в то время как другие детализировали дефицит краткосрочной и долгосрочной памяти по сравнению с контролем [70]. Нарушение памяти считалось следствием недостаточного зрительного и вербального обучения [15]. Противоречивые данные могут быть частично обусловлены синдромальной неоднородностью ЮМЭ [28, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Причины, лежащие в основе когнитивных нарушений у пациентов с ЮМЭ, носят многофакторный характер

ЛИТЕРАТУРА:

- Norman M., Wilson S.J., Baxendale S., et al. Addressing neuropsychological diagnostics in adults with epilepsy: introducing the international classification of cognitive disorders in epilepsy: The IC CODE Initiative. *Epilepsia Open*. 2021; 6 (2): 266–75. <https://doi.org/10.1002/epi4.12478>.
- Helmstaedter C., Witt J.A. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol*. 2012; 107: 437–59. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7>.
- Anthony J.C., Eaton W.W., Henderson A.S. Looking to the future in psychiatric epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1995; 17 (1): 240–2. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036182>.
- Juul-Jensen P., Foldspang A. Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1983; 24 (3): 297–312. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1983.tb04893.x>.
- Syvrtsen M., Nakken K.O., Edland A., et al. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county – a population based study. *Epilepsia*. 2015; 56 (5): 699–706. <https://doi.org/10.1111/epi.12972>.
- Мухин К.Ю., Фрейдкова Н.В., Глухова Л.Ю. и др. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катамнеза. *Русский журнал детской неврологии*. 2015; 10 (4): 7–16. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-4-7-16>.
- Stevenson R., Koeleman B.P., Sander J.W., et al. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol*. 2019; 26 (6): 856–64. <https://doi.org/10.1111/ene.13811>.
- Hirsch E., French J., Scheffer I.E., et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63 (6): 1475–99. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>.
- Syvrtsen M., Hellum M.K., Hansen G., et al. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people <30 years of age – a population-based study in Norway. *Epilepsia*. 2017; 58 (1): 105–12. <https://doi.org/10.1111/epi.13613>.
- Elmali A.D., Auvin S., Bast T., et al. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord*. 2020; 22 (4): 399–420. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1192>.
- Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure*. 2017; 44: 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.005>.
- Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol*. 1989; 25 (4): 391–7. <https://doi.org/10.1002/ana.410250411>.
- Ratcliffe C., Wandschneider B., Baxendale S., et al. Cognitive function in genetic generalized epilepsies: insights from neuropsychology and neuroimaging. *Front Neurol*. 2020; 11: 144. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00144>.
- Lezak M.D., Howieson D.B., Bigler E.D., Tranel D. Neuropsychology assessment. 5th ed. Oxford University Press; 2012: 1200 pp.
- Sezikli S., Pulat T.A., Tekin B., et al. Frontal lobe cognitive functions and electroencephalographic features in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018; 86: 102–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.009>.
- Chawla T., Chaudhry N., Puri V. Cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy (JME) – a tertiary care center study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021; 24 (1): 40–50. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_663_19.
- Almane D.N., Jones J.E., McMillan T., et al. The timing, nature, and range of neurobehavioral comorbidities in juvenile myoclonic epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2019; 101: 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.011>.
- Syvrtsen M., Selmer K., Enger U., et al. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019; 90: 122–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.022>.
- Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004; 3 (11): 663–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8).
- Helmstaedter C.A. Prediction of memory reserve capacity. *Adv Neurol*. 1999; 81: 271–9.
- Shilkina O.S., Artyukhov I.P., Moskaleva P.B., et al. Cognitive disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *Int J Biomed*. 2017; 7 (1): 9–14. [https://doi.org/10.21103/Article7\(1\)_RA1](https://doi.org/10.21103/Article7(1)_RA1).
- Kim E.H., Ko T.S. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean J Pediatr*. 2016; 59 (4): 155–64. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.4.155>.
- Helmstaedter C., Elger C.E., Lendt M. Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. *Epilepsia*. 1994; 35 (5): 1073–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02557.x>.
- Keezer M.R., Sander J.W. Comorbidity as an epidemiological construct. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (1): 32. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00352-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00352-X).
- Helmstaedter C., Witt J.A. Epilepsy and cognition – a bidirectional relationship? *Seizure*. 2017; 49: 83–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>.
- Gilsoul M., Grisar T., Delgado-Escueta A.V., et al. Subtle brain developmental abnormalities in the pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13: 433. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00433>.
- Pulsipher D.T., Dabbs K., Tuchsherer V., et al. Thalamofrontal

- neurodevelopment in new-onset pediatric idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2011; 76 (1): 28–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318203e8f3>.
28. de Araújo Filho G.M., Jackowski A.P., Lin K., et al. Personality traits related to juvenile myoclonic epilepsy: MRI reveals prefrontal abnormalities through a voxel-based morphometry study. *Epilepsy Behav.* 2009; 15 (2): 202–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.011>.
 29. Ekmekci B., Bulut H.T., Gümüştaş F., et al. The relationship between white matter abnormalities and cognitive functions in new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 62: 166–70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.015>.
 30. Perani S., Tierney T.M., Centeno M., et al. Thalamic volume reduction in drug-naïve patients with new-onset genetic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2018; 59 (1): 226–34. <https://doi.org/10.1111/epi.13955>.
 31. Kim J.H. Grey and white matter alterations in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review. *J Epilepsy Res.* 2017; 7 (2): 77–88. <https://doi.org/10.14581/jer.17013>.
 32. Caciagli L., Wandschneider B., Xiao F., et al. Abnormal hippocampal structure and function in juvenile myoclonic epilepsy and unaffected siblings. *Brain*. 2019; 142 (9): 2670–87. <https://doi.org/10.1093/brain/awz215>.
 33. Lin K., de Araujo Filho G.M., Pascualichio T.F., et al. Hippocampal atrophy and memory dysfunction in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29 (1): 247–51. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.034>.
 34. Whelan C.D., Altmann A., Botia J.A., et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*. 2018; 141 (2): 391–408. <https://doi.org/10.1093/brain/awx341>.
 35. Kazis D., Petridis F., Chatzikonstantinou S., et al. Gray matter changes in juvenile myoclonic epilepsy. A voxel-wise meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (11): 1136. <https://doi.org/10.3390/medicina57111136>.
 36. Lin J.J., Dabbs K., Riley J.D., et al. Neurodevelopment in new-onset juvenile myoclonic epilepsy over the first 2 years. *Ann Neurol*. 2014; 76 (5): 660–8. <https://doi.org/10.1002/ana.24240>.
 37. Garcia-Ramos C., Dabbs K., Lin J.J., et al. Progressive dissociation of cortical and subcortical network development in children with new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2018; 59 (11): 2086–95. <https://doi.org/10.1111/epi.14560>.
 38. Wang G., Wu W., Xu Y., et al. Imaging genetics in epilepsy: current knowledge and new perspectives. *Front Mol Neurosci*. 2022; 15: 891621. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.891621>.
 39. Wandschneider B., Hong S.J., Bernhardt B.C., et al. Developmental MRI markers cosegregate juvenile patients with myoclonic epilepsy and their healthy siblings. *Neurology*. 2019; 93 (13): e1272–80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008173>.
 40. Lee D.A., Ko J., Lee H.J., et al. Alterations of the intrinsic amygdala-hippocampal network in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Behav.* 2021; 11 (8): e2274. <https://doi.org/10.1002/brb3.2274>.
 41. Caciagli L., Wandschneider B., Centeno M., et al. Motor hyperactivation during cognitive tasks: an endophenotype of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2020; 61 (7): 1438–52. <https://doi.org/10.1111/epi.16575>.
 42. Balcik Z.E., Senadim S., Tekin B., et al. Do interictal EEG findings reflect cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2020; 111: 107281. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107281>.
 43. Aarts J.H., Binnie C.D., Smit A.M., et al. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain*. 1984; 107 (1): 293–308. <https://doi.org/10.1093/brain/107.1.293>.
 44. Binnie C.D. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol*. 2003; 2 (12): 725–30. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00584-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00584-2).
 45. Loughman A., Seneviratne U., Bowden S.C., et al. Epilepsy beyond seizures: predicting enduring cognitive dysfunction in genetic generalized epilepsies. *Epilepsy Behav.* 2016; 62: 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.010>.
 46. Gunawan C., Seneviratne U., D'Souza W. The effect of antiepileptic drugs on epileptiform discharges in genetic generalized epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav.* 2019; 96: 175–82. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.030>.
 47. Wirrell E.C., Camfield C.S., Camfield P.R., et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151 (2): 152–8. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170390042008>.
 48. Tromp S.C., Weber J.W., Aldenkamp A.P., et al. Relative influence of epileptic seizures and of epilepsy syndrome on cognitive function. *J Child Neurol*. 2003; 18 (6): 407–12. <https://doi.org/10.1177/08830738030180060501>.
 49. Eriksson A.S., Knutsson E., Nergårdh A. The effect of lamotrigine on epileptiform discharges in young patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (2): 230–6. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.37799.x>.
 50. Nagabushana D., S.P.K., Agadi J.B. Impact of epilepsy and antiepileptic drugs on health and quality of life in Indian children. *Epilepsy Behav.* 2019; 93: 43–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.021>.
 51. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В. и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противозлептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1: 17–25. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-17-25>.
 52. 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): 464–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.01.006>.
 53. Mula M., Trimble M.R. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs*. 2009; 23 (2): 121–37. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00003>.
 54. Pascualichio T.F., de Araujo Filho G.M., da Silva Noffs M.H., et al. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav.* 2007; 10 (2): 263–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.11.012>.
 55. Li Y., Meador K.J. Epilepsy and pregnancy. *Continuum*. 2022; 28 (1): 34–54. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001056>.
 56. Craig J.J., Scott S., Leach J.P. Epilepsy and pregnancy: identifying risks. *Pract Neurol*. 2022; 22 (2): 98–106. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002304>.
 57. Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4 (6): 385–407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>.
 58. Witt J.A., Elger C.E., Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25 (11): 1954–9. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.027>.
 59. Witt J.A., Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18 (6): 551–4. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>.
 60. Feldman L., Lapin B., Busch R.M., Bautista J.F. Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency. *Epilepsy Behav.* 2018; 81: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.011>.
 61. Quon R.J., Mazanec M.T., Schmidt S.S., et al. Antiepileptic drug effects on subjective and objective cognition. *Epilepsy Behav.* 2020; 104 (Pt. A): 106906. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106906>.
 62. Mula M. Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2012; 3 (6): 279–89. <https://doi.org/10.1177/2042098612455357>.
 63. Besag F.M.C., Vasey M.J. Neurocognitive effects of antiseizure medications in children and adolescents with epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2021; 23 (3): 253–86. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00448-0>.
 64. Abarrategui B., Parejo-Carbonell B., García García M.E., et al. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018; 89: 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.007>.

65. Raatikainen M., Kälviäinen R., Jutila L., Äikiä M. Cognitive functioning in new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020; 106: 107015. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107015>.
66. Магжанов Р.В., Анисимова Д.В., Власов П.Н. и др. Изменения в когнитивной и эмоциональной сферах у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (1S): 39–47. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-39-47>.
67. Unterberger I., Zamarian L., Prieschl M., et al. Risky decision making in juvenile myoclonic epilepsy. *Front Neurol.* 2018; 9: 195. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00195>.

REFERENCES:

1. Norman M., Wilson S.J., Baxendale S., et al. Addressing neuropsychological diagnostics in adults with epilepsy: introducing the international classification of cognitive disorders in epilepsy: The IC CODE Initiative. *Epilepsia Open.* 2021; 6 (2): 266–75. <https://doi.org/10.1002/epi4.12478>.
2. Helmstaedter C., Witt J.A. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol.* 2012; 107: 437–59. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7>.
3. Anthony J.C., Eaton W.W., Henderson A.S. Looking to the future in psychiatric epidemiology. *Epidemiol Rev.* 1995; 17 (1): 240–2. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036182>.
4. Juul-Jensen P., Foldspang A. Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1983; 24 (3): 297–312. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1983.tb04893.x>.
5. Syvertsen M., Nakken K.O., Edland A., et al. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county – a population based study. *Epilepsia.* 2015; 56 (5): 699–706. <https://doi.org/10.1111/epi.12972>.
6. Mukhin K.Yu., Freidkova N.V., Glukhova L.Yu., et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a focus on the efficacy of therapy and the rate of relapses according to long-term follow-up data. *Russian Journal of Child Neurology.* 2015; 10 (4): 7–16 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-4-7-16>.
7. Stevelink R., Koeleman B.P., Sander J.W., et al. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol.* 2019; 26 (6): 856–64. <https://doi.org/10.1111/ene.13811>.
8. Hirsch E., French J., Scheffer I.E., et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022; 63 (6): 1475–99. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>.
9. Syvertsen M., Hellum M.K., Hansen G., et al. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people <30 years of age – a population-based study in Norway. *Epilepsia.* 2017; 58 (1): 105–12. <https://doi.org/10.1111/epi.13613>.
10. Elmali A.D., Auvin S., Bast T., et al. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord.* 2020; 22 (4): 399–420. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1192>.
11. Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure.* 2017; 44: 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.005>.
12. Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol.* 1989; 25 (4): 391–7. <https://doi.org/10.1002/ana.410250411>.
13. Ratcliffe C., Wandschneider B., Baxendale S., et al. Cognitive function in genetic generalized epilepsies: insights from neuropsychology and neuroimaging. *Front Neurol.* 2020; 11: 144. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00144>.
14. Lezak M.D., Howieson D.B., Bigler E.D., Tranel D. Neuropsychology assessment. 5th ed. Oxford University Press; 2012: 1200 pp.
15. Sezikli S., Pulat T.A., Tekin B., et al. Frontal lobe cognitive functions and electroencephalographic features in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018; 86: 102–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.009>.
16. Chawla T., Chaudhry N., Puri V. Cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy (JME) – a tertiary care center study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021; 24 (1): 40–50. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_663_19.
17. Almane D.N., Jones J.E., McMillan T., et al. The timing, nature, and range of neurobehavioral comorbidities in juvenile myoclonic epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2019; 101: 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.011>.
18. Syvertsen M., Selmer K., Enger U., et al. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019; 90: 122–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.022>.
19. Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol.* 2004; 3 (11): 663–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8).
20. Helmstaedter C.A. Prediction of memory reserve capacity. *Adv Neurol.* 1999; 81: 271–9.
21. Shilkina O.S., Artyukhov I.P., Moskaleva P.B., et al. Cognitive disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *Int J Biomed.* 2017; 7 (1): 9–14. [https://doi.org/10.21103/Article7\(1\)_RA1](https://doi.org/10.21103/Article7(1)_RA1).
22. Kim E.H., Ko T.S. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean J Pediatr.* 2016; 59 (4): 155–64. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.4.155>.
23. Helmstaedter C., Elger C.E., Lendt M. Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. *Epilepsia.* 1994; 35 (5): 1073–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02557.x>.
24. Keezer M.R., Sander J.W. Comorbidity as an epidemiological construct. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (1): 32. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00352-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00352-X).
25. Helmstaedter C., Witt J.A. Epilepsy and cognition – a bidirectional relationship? *Seizure.* 2017; 49: 83–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>.
26. Gilsoul M., Grisar T., Delgado-Escueta A.V., et al. Subtle brain developmental abnormalities in the pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 433. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00433>.
27. Pulsipher D.T., Dabbs K., Tuchsherer V., et al. Thalamofrontal neurodevelopment in new-onset pediatric idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2011; 76 (1): 28–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318203e8f3>.
28. de Araújo Filho G.M., Jackowski A.P., Lin K., et al. Personality traits related to juvenile myoclonic epilepsy: MRI reveals prefrontal abnormalities through a voxel-based morphometry study. *Epilepsy Behav.* 2009; 15 (2): 202–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.011>.
29. Ekmecki B., Bulut H.T., Gümüştaş F., et al. The relationship between white matter abnormalities and cognitive functions in new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 62: 166–70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.015>.
30. Perani S., Tierney T.M., Centeno M., et al. Thalamic volume reduction in drug-naïve patients with new-onset genetic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2018; 59 (1): 226–34. <https://doi.org/10.1111/epi.13955>.
31. Kim J.H. Grey and white matter alterations in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review. *J Epilepsy Res.* 2017; 7 (2): 77–88. <https://doi.org/10.14581/jer.17013>.

32. Caciagli L., Wandschneider B., Xiao F., et al. Abnormal hippocampal structure and function in juvenile myoclonic epilepsy and unaffected siblings. *Brain*. 2019; 142 (9): 2670–87. <https://doi.org/10.1093/brain/awz215>.
33. Lin K., de Araujo Filho G.M., Pascualichio T.F., et al. Hippocampal atrophy and memory dysfunction in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29 (1): 247–51. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.034>.
34. Whelan C.D., Altmann A., Botia J.A., et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*. 2018; 141 (2): 391–408. <https://doi.org/10.1093/brain/awx341>.
35. Kazis D., Petridis F., Chatzikonstantinou S., et al. Gray matter changes in juvenile myoclonic epilepsy. A voxel-wise meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (11): 1136. <https://doi.org/10.3390/medicina57111136>.
36. Lin J.J., Dabbs K., Riley J.D., et al. Neurodevelopment in new-onset juvenile myoclonic epilepsy over the first 2 years. *Ann Neurol*. 2014; 76 (5): 660–8. <https://doi.org/10.1002/ana.24240>.
37. Garcia-Ramos C., Dabbs K., Lin J.J., et al. Progressive dissociation of cortical and subcortical network development in children with new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2018; 59 (11): 2086–95. <https://doi.org/10.1111/epi.14560>.
38. Wang G., Wu W., Xu Y., et al. Imaging genetics in epilepsy: current knowledge and new perspectives. *Front Mol Neurosci*. 2022; 15: 891621. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.891621>.
39. Wandschneider B., Hong S.J., Bernhardt B.C., et al. Developmental MRI markers cosegregate juvenile patients with myoclonic epilepsy and their healthy siblings. *Neurology*. 2019; 93 (13): e1272–80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008173>.
40. Lee D.A., Ko J., Lee H.J., et al. Alterations of the intrinsic amygdala-hippocampal network in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Behav*. 2021; 11 (8): e2274. <https://doi.org/10.1002/brb3.2274>.
41. Caciagli L., Wandschneider B., Centeno M., et al. Motor hyperactivation during cognitive tasks: an endophenotype of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2020; 61 (7): 1438–52. <https://doi.org/10.1111/epi.16575>.
42. Balcik Z.E., Senadim S., Tekin B., et al. Do interictal EEG findings reflect cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2020; 111: 107281. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107281>.
43. Aarts J.H., Binnie C.D., Smit A.M., et al. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain*. 1984; 107 (1): 293–308. <https://doi.org/10.1093/brain/107.1.293>.
44. Binnie C.D. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol*. 2003; 2 (12): 725–30. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00584-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00584-2).
45. Loughman A., Seneviratne U., Bowden S.C., et al. Epilepsy beyond seizures: predicting enduring cognitive dysfunction in genetic generalized epilepsies. *Epilepsy Behav*. 2016; 62: 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.010>.
46. Gunawan C., Seneviratne U., D'Souza W. The effect of antiepileptic drugs on epileptiform discharges in genetic generalized epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2019; 96: 175–82. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.030>.
47. Wirrell E.C., Camfield C.S., Camfield P.R., et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151 (2): 152–8. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170390042008>.
48. Tromp S.C., Weber J.W., Aldenkamp A.P., et al. Relative influence of epileptic seizures and of epilepsy syndrome on cognitive function. *J Child Neurol*. 2003; 18 (6): 407–12. <https://doi.org/10.1177/08830738030180060501>.
49. Eriksson A.S., Knutsson E., Nergårdh A. The effect of lamotrigine on epileptiform discharges in young patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (2): 230–6. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.37799.x>.
50. Nagabushana D., S.P.K., Agadi J.B. Impact of epilepsy and antiepileptic drugs on health and quality of life in Indian children. *Epilepsy Behav*. 2019; 93: 43–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.021>.
51. Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V., et al. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017; 1: 17–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-17-25>.
52. 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): 464–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.01.006>.
53. Mula M., Trimble M.R. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs*. 2009; 23 (2): 121–37. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00003>.
54. Pascualichio T.F., de Araujo Filho G.M., da Silva Noffs M.H., et al. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav*. 2007; 10 (2): 263–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.11.012>.
55. Li Y., Meador K.J. Epilepsy and pregnancy. *Continuum*. 2022; 28 (1): 34–54. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001056>.
56. Craig J.J., Scott S., Leach J.P. Epilepsy and pregnancy: identifying risks. *Pract Neurol*. 2022; 22 (2): 98–106. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002304>.
57. Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4 (6): 385–407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>.
58. Witt J.A., Elger C.E., Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25 (11): 1954–9. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.027>.
59. Witt J.A., Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18 (6): 551–4. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>.
60. Feldman L., Lapin B., Busch R.M., Bautista J.F. Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency. *Epilepsy Behav*. 2018; 81: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.011>.
61. Quon R.J., Mazanec M.T., Schmidt S.S., et al. Antiepileptic drug effects on subjective and objective cognition. *Epilepsy Behav*. 2020; 104 (Pt. A): 106906. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106906>.
62. Mula M. Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2012; 3 (6): 279–89. <https://doi.org/10.1177/2042098612455357>.
63. Besag F.M.C., Vasey M.J. Neurocognitive effects of antiseizure medications in children and adolescents with epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2021; 23 (3): 253–86. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00448-0>.
64. Abarrategui B., Parejo-Carbonell B., García García M.E., et al. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018; 89: 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.007>.
65. Raatikainen M., Kälviäinen R., Jutila L., Äikiä M. Cognitive functioning in new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020; 106: 107015. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107015>.
66. Magzhanov R.V., Anisimova D.V., Vlasov P.N., et al. Cognitive and emotional changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (1S): 39–47 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-39-47>.
67. Unterberger I., Zamarian L., Prieschl M., et al. Risky decision making in juvenile myoclonic epilepsy. *Front Neurol*. 2018; 9: 195. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00195>.
68. Iqbal N., Caswell H., Muir R., et al. Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: an extended study. *Epilepsia*. 2015; 56 (8): 1301–8. <https://doi.org/10.1111/epi.13061>.
69. Loughman A., Bowden S.C., D'Souza W.J. A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes. *Eur J Neurol*. 2017; 24 (3): 453–60. <https://doi.org/10.1111/ene.13232>.
70. Giorgi F.S., Guida M., Caciagli L., et al. Social cognition in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2016; 128: 61–7. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.10.017>.

Сведения об авторах

Лысова Кристина Дмитриевна – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2728-5830>; WoS ResearcherID: ACQ-1139-2022; Scopus Author ID: 57217092704; РИНЦ SPIN-код: 6640-3018. E-mail: kris_995@mail.ru.

Кузнецов Иван Константинович – студент медико-психолого-фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9873-6552>; WoS ResearcherID: IZQ-3300-2023.

Парамонова Анастасия Ивановна – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-2413>; WoS ResearcherID: HMP-3496-2023; РИНЦ SPIN-код: 9494-0120.

Усольцева Анна Александровна – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>; WoS ResearcherID: AAM-9334-2021; Scopus Author ID: 57210425243; РИНЦ SPIN-код: 9163-0862.

Кантимирова Елена Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1294-3116>; WoS ResearcherID: AAJ-2986-2020; РИНЦ SPIN-код: 9429-2288.

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия), ведущий научный сотрудник, заместитель руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; Scopus Author ID: 55734609800; РИНЦ SPIN-код: 6517-0279.

Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; WoS ResearcherID: H-7787-2016; Scopus Author ID: 55413907300; РИНЦ SPIN-код: 9180-6623.

About the authors

Kristina D. Lysova – Posrgraduate, Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Professional Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2728-5830>; WoS ResearcherID: ACQ-1139-2022; Scopus Author ID: 57217092704; RSCI SPIN-code: 6640-3018. E-mail: kris_995@mail.ru.

Ivan K. Kuznetsov – Student, Faculty of Medicine, Psychology and Pharmacy, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9873-6552>; WoS ResearcherID: IZQ-3300-2023.

Anastasia I. Paramonova – Posrgraduate, Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Professional Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-2413>; WoS ResearcherID: HMP-3496-2023; RSCI SPIN-code: 9494-0120.

Anna A. Usoltseva – Posrgraduate, Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Professional Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>; WoS ResearcherID: AAM-9334-2021; Scopus Author ID: 57210425243; RSCI SPIN-code: 9163-0862.

Elena A. Kantimirova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Professional Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1294-3116>; WoS ResearcherID: AAJ-2986-2020; RSCI SPIN-code: 9429-2288.

Natalia A. Shayder – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Center for Collective Use “Molecular and Cellular Technologies”, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia); Leading Researcher, Deputy Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; Scopus Author ID: 55734609800; RSCI SPIN-code: 6517-0279.

Diana V. Dmitrenko – Dr. Med. Sc., Chief of Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Professional Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; WoS ResearcherID: H-7787-2016; Scopus Author ID: 55413907300; RSCI SPIN-code: 9180-6623.