

**Яковлева Юлия Александровна**

**ВЗАИМОСВЯЗЬ И ДИНАМИКА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ,  
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ  
ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ И КОМОРБИДНЫМИ  
ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

3.1.17. Психиатрия и наркология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной  
степени доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Киссин Михаил Яковлевич**

**Официальные оппоненты:**

**Усюкина Марина Валерьевна** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение экзогенных психических расстройств, ведущий научный сотрудник

**Малинина Елена Викторовна** – доктор медицинских наук профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии, заведующий кафедрой

**Гречаний Северин Вячеславович** — доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии и наркологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «05» февраля 2026 г. в 12:00 на заседании диссертационного совета 21.1.035.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3) и на сайте института: [bekhterev.ru](http://bekhterev.ru)

Автореферат разослан «23» декабря 2025 г.

Учёный секретаря диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Рыбакова Ксения Валерьевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Эпилепсия является одним из распространенных заболеваний психоневрологического профиля. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения 75 миллионов человек в мире страдает эпилепсией. Заболеваемость составляет 50 - 70/100000 чел., не менее 1 припадков в течение жизни переносят 5% населения, у 20 - 30% больных заболевание является пожизненным (Мильчакова Л.Е., 2008; Гехт А.Б., 2009; Гусев Е.И., 2016; Brodi M., 2000; Bell G.S., Sander J.W., 2001; Sridharan R., 2002; Guekht A. et al., 2010; Hauser W.A., 2017; Beghi E., 2020). Большая часть современных научных исследований отражают односторонне проблемы эпилепсии (неврологические, нейрохирургические, психиатрические, психологические, нейрофизиологические), но не дают комплексного представления о данном заболевании (Авакян Г.Н., 2010; Зенков Л.Р., 2010; Киссин М.Я., 2011; Калинин В.В., 2013; Гусев Е.И., 2016; Крылов В.В., 2017; Воронкова К.В., 2018; Мухин К.Ю., 2018; Карлов В.А., 2019; Усюкина М.В. и др., 2019; Базилевич С.Н. и др., 2021; Blumer D., 2000; Kwan P. et al., 2010; Alvarez V., 2011; Fiest K.M., 2013; Kanner A.M., 2016; Chen B. et al., 2017; Fisher P.L., Noble A.J., 2017; Coppola A. et al., 2018; Maguire M. et al., 2018; Abdelgavad E.A. et al., 2021; Mula M. et al., 2021). Несмотря на явные успехи в лечении пароксизмальных состояний, заметного снижения частоты психических нарушений при эпилепсии не наблюдается. Непсихотические психические расстройства наблюдаются у 50% до 90% больных эпилепсией (Казаковцев Б.А., 1999; Гусев Е.И. и др., 2010; Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2020; Калинин В.В. и др., 2017; Harden S., 2002; Marneros A., 2004; Kwon O.Y., Park S.P., 2013; Hauser W.A., 2017), среди которых преобладают аффективные, тревожные и характерологические (Усюкина М.В. и др., 2019; Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2020; Kanner A.M., 2016; Guekht A. et al., 2017; Helmstaedter C., Witt J.A., 2017; Mula M. et al., 2021; Novak A. et al., 2022). Наличие стойких расстройств психического здоровья значительно ухудшает клинический прогноз течения заболевания (Калинин В.В. и др., 2006; Вассерман Л.И., 2011; Усюкина М.В. и др., 2016; Киссин М.Я., Селютина Е.В., 2018; Lee J.J. et al., 2011; Kanner A. M., 2012; Sen A. et al., 2018; Mula M. et al., 2021). Даже при доброкачественных формах эпилепсии уже в период дебюта заболевания можно выявить наличие когнитивных нарушений у пациентов (Козлов В.К., 2001; Мухин К.Ю., Пылаева О.А. 2017; Ebus S. et al., 2012; Landi S., 2019). Распространенность депрессивных расстройств среди больных эпилепсией составляет от 10% до 55% (Калинин В.В., Полянский Д.А., 2003; Kanner A.M. et al., 2002, Schmitz B., 2005).

Помимо взрослого контингента, эпилепсия также является одним из распространенных заболеваний психоневрологического профиля и в детско-подростковом возрасте. Дети страдают этим заболеванием в 4 раза чаще, чем взрослые, что составляет примерно 2 % детской популяции, около 60-75% всех форм эпилепсии приходится на детский возраст (Тиганов А.С., 1999; Мухин К.Ю., 2018; Russ S.A. et al, 2012; Hauser W.A., 2017). Множество публикаций посвящено дебюту эпилепсии у детей, современной классификации и клиническим аспектам детской эпилепсии, возрастной динамике пароксизмальных проявлений, вопросам терапии и медико-социальной реабилитации в детском возрасте (Темин П.А, Никанорова М.Ю., 2000; Карлов В.А., 2003; Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2004; Воронкова К.В., 2008; Kessler et al., 1994; Bijl et al., 1998; Sterman M.B., 2000; Bell G.S., Sander J.W., 2009; Allen A.N. et al., 2013; Hesdorffer, D.C., 2016; Hielscher E., 2018). Все более актуальными становятся вопросы коморбидности эпилепсии у детей с психическими нарушениями (Максутова Э.Л., 2002; Малинина Е.В., 2005; Попов Ю.В. и др., 2009; Воронкова К.В., 2018; Санду Е.В., 2024; Oostrom K.J., 2003; Helmstaedter C. et al., 2014; Kanner A.M., 2016; Josephson C.B., 2017; Mula M. et al., 2021).

Вместе с тем, роль психических расстройств в процессе формирования эпилепсии до настоящего времени, остается недостаточно изученной. Остается неопределенным, какие именно психопатологические симптомы и каким образом влияют на исход заболевания. Какое влияние на развитие исхода болезни оказывает характер и степень выраженности психопатологической симптоматики. Могут ли отдельные психопатологические симптомы или возраст их появления влиять на качество и скорость формирования ремиссии. Какова взаимосвязь психических расстройств с нейрофизиологическими и морфофункциональными коррелятами и каково их влияние на прогноз. В связи с вышесказанным изучение динамики психических расстройств и взаимосвязей психопатологических симптомов с нейрофизиологическими и нейроморфологическими изменениями представляется актуальным и своевременным исследованием, способствующим решению вопросов и задач практического здравоохранения в области психиатрии и неврологии, с которыми сталкиваются специалисты в повседневной рутинной практике.

**Степень разработанности темы исследования.** Проблема психических нарушений при эпилепсии в течение многих лет изучается как отечественными психиатрами (Казаковцев Б.А., 2009; Болдырев А.И., 2000; Тиганов А.С., 2008; Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2018) и неврологами (Карлов В.А., 2000; Петрухин А.С. и др., 2005; Зенков Л.Р., 2010) так и зарубежными авторами (Perrine K. et al, 1995; Brodie M.J., French J.A., 2000; Moore P.

М., 2002; Kwon O.Y., Park S.P., 2013; Kanner A., 2016; Fisher R.S., 2017). Большой вклад в изучение эпидемиологии, факторов, способствующих развитию данных состояний, клинических проявлений, классификационных подходов их экспертной оценки, а также особенностей течения психозов при эпилепсии, внесли специалисты института Московского НИИ психиатрии (в настоящее время ФГБУ "НМИЦ ПН им. П.С. Сербского" МЗ РФ): Казаковцев Б.А., 1999; Болдырев А.И., 2000; Полянский Д.А., 2003; Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А., 2017; Усюкина М.В., Корнилова С.В., Лаврущик М.В., 2019. Причины развития, классификации и клинические проявления психических расстройств при эпилепсии у детей и подростков подробно освещены в работах специалистов отделения детской психиатрии Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института имени В.М. Бехтерева (в настоящее время ФГБУ "НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева" МЗ РФ): Абрамович Р.А., Харитонов Р.А., 1979; Сивцов А.Н., 1988; Яковенко В.В., 2004; Гасанов Р.Ф., 2005; Попов, Ю.В., Семенова С.В., 2009). Сотрудниками отделения эпилептологии центра подробно изучались особенности личности взрослых пациентов, страдающих эпилепсией их качество жизни, а также роль нейробиологических (иммунологических, нейроморфологических факторов) в развитии психических расстройств у пациентов (Громов С. А., Михайлов В. А., Табулина С.Д, 2005; Акименко М.А., 2006; Сивакова Н.А., 2017; Капустина Т.В., 2020; Шова Н.В., 2022). Большой вклад в изучение эпилептических состояний в детско-подростковом возрасте внесли Гузева В.И., 2000; Малинина Е.В.; 2006; Мухин К.Ю., 2017; Петрухин А.С., 2021. С 2012 года Международная противоэпилептическая лига (ILAE), уделяет пристальное внимание коморбидному подходу к проблеме психических нарушений при эпилепсии, что нашло отражение в новой классификации ILAE. В связи с расширением знаний об этиопатогенезе заболевания, уточнением характера симптом-образующих механизмов в сложной, полиморфной картине пароксизмальных и межпароксизмальных нарушений, в аспекте развития новых представлений об интегративной (системной) деятельности мозга, изучение проблемы психических расстройств не только у взрослых, но и у детей и подростков, страдающих эпилепсией, с учетом возрастного, природного и лекарственного патоморфоза в настоящее время является крайне актуальной задачей психоневрологических исследований, и позволяет рассматривать эпилепсию, в качестве клинической модели для изучения теоретических проблем, связанных с механизмами нарушений психической деятельности.

#### **Цель исследования:**

Разработать прогностическую модель для исхода заболевания эпилепсией с оценкой факторов риска развития психических нарушений непсихотического и психотического

уровня на основании изучения динамики психических расстройств при эпилепсии в разные возрастные периоды и их взаимосвязи с нейрофизиологическими и нейроморфологическими изменениями.

**Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность, специфику и динамику психических нарушений в детско-подростковом возрасте и у взрослых в период 1980 – 2020 гг., в соответствие с изменением концептуальных подходов к диагностике и лечению эпилепсии и сопутствующих психических расстройств.
2. Выявить анамнестические, социальные особенности пациентов, а также клинические характеристики основного заболевания и нейробиологические параметры, способствующие развитию психических расстройств при эпилепсии.
3. Изучить взаимосвязь дебюта неврологических проявлений при эпилепсии с началом развития когнитивных и аффективных нарушений в различные возрастные периоды.
4. Исследовать клинические (симптомы основного заболевания), нейробиологические (нейрофизиологические, нейроморфологические) и социальные факторы, являющиеся предикторами развития непсихотических и психотических психических расстройств при эпилепсии.
5. Изучить клинико-анамнестические возрастные и структурные различия острых и хронических психотических расстройств при эпилепсии.
6. Определить прогностическую ценность факторов, влияющих на исход заболевания и разработать модель, определяющую благоприятный исход заболевания в виде полной клинико-энцефалографической ремиссии и отсутствия коморбидных психических расстройств.
7. Разработать формулу для расчета благоприятного прогноза заболевания (достижение клинико-энцефалографической ремиссии и отсутствие психических нарушений) с учетом характеристик основного заболевания, выраженности психопатологической симптоматики и данных нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований, с возможностью использования в условиях амбулаторного приема.

**Научная новизна.** В исследовании впервые проведен анализ динамики распространенности и нозологической специфичности психических расстройств среди детско-подросткового и взрослого контингента за 40-летний период, характеризующийся изменением концептуальных подходов к диагностике и лечению эпилепсии.

К пациентам, участвующим в исследовании применены новые критерии диагностики эпилепсии в соответствие с новой классификацией Международной Противоэпилептической Лиги (ILAE), 2017 года, при поддержке Российской Противоэпилептической Лиги, а также в соответствие с принятым резолюцией ILAE коморбидным подходом к диагностике психических нарушений при эпилепсии.

Впервые на большой разновозрастной выборке пациентов, страдающих эпилепсией с коморбидными психическими расстройствами установлены закономерности развития когнитивных, аффективных и сочетанных психических нарушений в зависимости от возраста дебюта заболевания, выраженности психопатологических симптомов, а также нейрофизиологических и морфофункциональных параметров.

Проведен системный возрастной анализ структуры, характера, степени выраженности и динамики клинко-психопатологических проявлений при эпилепсии, в структуре непсихотических и психотических психических расстройств и выявлены факторы, способствующие развитию данных состояний.

Установлена взаимосвязь клинических характеристик эпилепсии и нейробиологических факторов, как коррелятов органического и эпилептического процессов, прогностически значимых в развитии непсихотических и психотических психических расстройств при эпилепсии с оценкой шансов для каждого фактора, усиливающего вероятность развития психических нарушений с его количественной верификацией.

Разработаны формулы для расчета прогностической значимости влияния симптомов основного заболевания и имеющихся психопатологических симптомов на развитие непсихотических и психотических психических расстройств при эпилепсии.

Впервые сформирована математическая модель для расчета вероятности благоприятного прогноза исхода заболевания эпилепсией (достижение клинко-энцефалографической ремиссии при отсутствии коморбидных психических расстройств) с учетом исходных данных клинко-психопатологического (с использованием шкал), нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований на момент первичного обращения пациента.

**Теоретическая и практическая значимость.** Несмотря на то, что в последние годы лечение эпилепсии находится в ведении врачей неврологов, заболевание остается мультидисциплинарным. Психические нарушения на разных этапах болезни зачастую диагностируются врачами-неврологами несвоевременно, и не рассматриваются во

взаимосвязи с неврологическими проявлениями, вследствие этого снижается эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий.

В работе впервые сформулирована концепция роли психических расстройств в структуре заболевания эпилепсией, согласно которой, психические нарушения являются значимым коррелятом проявления эпилепсии наравне с судорожными приступами. На любом этапе заболевания эпилепсией (инициальном, разгара, ремиссии) психические расстройства являются не только показателем активности эпилептического процесса, но и определяют его прогностическое значение в зависимости от наличия, характера и степени выраженности сопутствующих психических нарушений.

Систематизация знаний об этапах формирования психических расстройств, факторах, способствующих их развитию, клинических проявлениях в различных возрастных периодах, позволят практическим врачам своевременно выявлять данные состояния и более эффективно осуществлять комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий.

В научном исследовании впервые разработана математическая модель прогноза эпилепсии, с учетом формы эпилепсии, типов и частоты приступов, характера и степени выраженности психопатологической симптоматики, а также их взаимосвязи с электрофизиологическими и морфологическими коррелятами для определения и коррекции терапевтической тактики при эпилепсии. Данная модель является универсальной к использованию при развитии эпилепсии в детско-подростковом возрасте.

Применение прогностической модели в амбулаторной и стационарной практике врачей-психиатров, неврологов, врачей общей практики будет способствовать дифференцированному подходу в выборе терапевтической тактики: монотерапия; рациональная политерапия или хирургическое лечение, что определяет большую эффективность и своевременность лечебно-реабилитационных мероприятий. Разработанная в исследовании модель прогноза исхода эпилепсии будет отвечать существующим потребностям практического здравоохранения и способствовать повышению качества лечения пациентов с эпилепсией.

Доказана перспективность данного исследования с расширением границ применения полученных результатов специалистами смежных областей, осуществляющих работу с пациентами, страдающими эпилепсией (нейрохирурги, логопеды, медицинские психологи, психотерапевты).

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Изменение классификационных и диагностических подходов к проблеме эпилепсии и сопутствующим психическим нарушениям в течение последних 40 лет оказали влияние на нозологическую структуру психических расстройств при эпилепсии, как в детско-подростковом возрасте, так и среди взрослых.

2. Развитие психических нарушений при эпилепсии связано с возрастом дебюта судорожных приступов и в различные возрастные периоды отличаются по своим проявлениям (преобладание когнитивных или аффективных расстройств).

3. Анамнестические данные, социально-демографические параметры, комплекс клинических неврологических симптомов основного заболевания, характер и степень выраженности нейрофизиологических и морфофункциональных изменений в разной степени прогностической значимости способствуют развитию непсихотических и психотических психических расстройств в динамике заболевания эпилепсией.

4. Острые и хронические психотические расстройства при эпилепсии у детей и подростков, различаются по характеру и степени выраженности психопатологических симптомов.

5. Использование математической модели, включающей ряд прогностических параметров основного заболевания и нейробиологических коррелятов, при эпилепсии помогает оценить вероятность развития психических расстройств у пациентов с эпилепсией в начале наблюдения для выбора и/или оптимизации терапевтической тактики.

6. Оценить прогностическую вероятность исхода заболевания в начале наблюдения возможно с высокой степенью достоверности при использовании математической формулы, включающей не только клинические параметры основного заболевания и нейробиологические корреляты, но и параметры, отражающие характер и степень выраженности психопатологической симптоматики.

**Степень достоверности и апробация диссертации.** Степень достоверности проведенного исследования обеспечивалась лично автором на протяжении всего исследования и достигалась путем проведения детального феноменологического и клинико-психопатологического анализа репрезентативной выборки. Для обеспечения правомерности экстраполяции полученных результатов на весь контингент больных эпилепсией была проведена статистическая обработка данных, которая позволила сделать заключение о правомерности и обоснованности результатов, а также валидности предложенных выводов.

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии по психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № 6 от 11 июня 2025 года). Основные положения диссертационной работы были представлены на Всероссийском конгрессе с международным участием «Психическое здоровье в меняющемся мире», 2024 (г. Санкт-Петербург); XIV Балтийском конгрессе по детской неврологии с международным участием, 2024 (Санкт-Петербург); Научно-практической конференции с международным участием «Интеграция нейронаук и клинической практики: современные тенденции в сфере охраны психического здоровья», 2024 (г. Рязань); XXII Международном форуме «Ратнеровские чтения», 2025 (Казань); Всероссийском конгрессе с международным участием «Психическое здоровье от разнообразия феноменологии к концептуальному единству», 2025 (г. Санкт-Петербург).

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 41 печатных работы, в том числе 12 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, в 2-х пособиях для врачей, и в методических рекомендациях.

**Вклад автора в проведённое исследование.** Автор самостоятельно изучила литературу, посвящённую изучаемой проблеме; разработала дизайн исследования определила его методологию, включила в исследование и провела клиническое психопатологическое обследование пациентов, включающее сбор анамнестических данных, проведение опросников и шкал, заполнение индивидуальной регистрационной карты пациента; создала исследовательскую базу данных; провела математико-статистический анализ базы данных, проанализировала полученные результаты, обобщила и опубликовала данные, в виде статей, тезисов, методических рекомендаций и текста диссертации. Доля участия автора в математической обработке составляет более 85 %, а в обобщении и анализе материала – 100%.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практическую деятельность клинических подразделений (отделение детской психиатрии, отделение терапии психических расстройств у лиц молодого возраста, отделение лечения осложненных форм эпилепсии) ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ГЭЦ при ГКУЗ «Психиатрическая больница №6» КЗ СПб; ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» КЗ СПб; ГБУЗ «Психоневрологический диспансер №9» КЗ СПб. Материалы исследования используются при формировании программ дополнительного обучения по психиатрии, неврологии, нейрохирургии, медицинской

психологии в институте последипломного образования ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения и результаты диссертационного исследования соответствуют заявленным областям исследования специальности, а именно пунктам 1 – «Решение задач в области социально-психологических основ психических, наркологических и сексуальных расстройств»; 3 – «Общие патогенетические основы психической патологии, зависимости от психоактивных веществ и нехимических аддикций. Этиология и факторы риска. Роль индивидуально психологических, психосоциальных и других факторов в патогенезе, клинике, течении и прогнозе психических и наркологических заболеваний, сексуальных расстройств»; 4 – «Клиника психических расстройств, алкоголизма, наркоманий, токсикоманий и нехимических аддикций»; 5 – «Диагностические и прогностические критерии и маркеры заболеваний. Диагностика и прогноз ранних проявлений, течения и исхода психических и наркологических расстройств».

**Объём и структура работы:** Материал диссертации изложен на 270 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, 2 приложения. Диссертация проиллюстрирована 48 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 418 наименований, в том числе 162 русскоязычных и 256 зарубежных источника.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Дизайн, материал и методы исследования.** В исследовании приняли участие пациенты, обратившиеся за амбулаторной и стационарной помощью в федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России) и Городской эпилептологический центр (ГЭЦ) при Санкт-Петербургском государственном казенном учреждении здравоохранения «Психиатрическая больница №6». Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Решение поставленных задач данного исследования осуществлялось в три основных этапа: на первом этапе в ретроспективной группе в исследование были включены результаты мониторинга 1860 эпилептических и амбулаторных карт пациентов, страдающих эпилепсией с психическими нарушениями различной степени выраженности, получавших стационарную и амбулаторную помощь на базе СПб НИПНИ

им. В.М. Бехтерева, позднее ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России и в Городском эпилептологическом центре в период с 1980 по 2020 гг. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 860 пациентов (46,2%), из которых детей в возрасте от 5 до 17 лет включительно - 414 человек (48,1%), взрослых 446 человек (51,9%), наблюдавшихся в период с 1980 по 1999 гг., 2-я группа - 1000 пациентов (53,8%), из которых детей в возрасте от 5 до 17 лет включительно - 580 человек (58%), взрослых 420 человек (42%), наблюдавшиеся в период с 2000 по 2020 гг. Деление на группы на 2 временных периода проведено в соответствие с концептуальными изменениями в диагностике и лечении эпилепсии в 2000 году.

#### **Критерии включения в ретроспективную группу исследования:**

-установленный диагноз по МКБ-9:

- 293.05; 293.18; 293.88; 293.95; 294.14; 294.84; 294.94; 301.5; 310.13; 310.83; 310.93; 311.88;

-установленный диагноз по МКБ-10: F 06.22; F 06.32; F 06.42; F 06.62; F 06.72; F 06.822; F 07.02; F 02.822; F 83; F 70-72; F 84; F 90; F 92 при наличии диагноза G 40-41.

На втором этапе в рамках кроссекционного исследования была изучена выборка пациентов в количестве 515 человек, обратившихся за стационарной и амбулаторной психиатрической помощью в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России и в ГЭЦ при ГБУЗ «Психиатрическая больница №6» КЗ СПб, представленная в Таблице 1.

Таблица 1 – Социально-демографические и клинические характеристики пациентов выборки кроссекционного этапа исследования.

| Показатель                                 | Эпилепсия с ПН<br>434 пациента | Эпилепсия без ПН<br>81 пациент |
|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Дети и подростки, n (%)                    | 292 (67,3%)                    | 45 (55,6%)                     |
| Мальчики, n (%)                            | 132 (45,2%)                    | 24 (53,3%)                     |
| Девочки, n (%)                             | 160 (54,8%)                    | 21 (46,7%)                     |
| Средний возраст, лет, Ме [Q1; Q3]          | 14 [3;17]                      | 11 [5;17]                      |
| Длительность заболевания, лет, Ме [Q1; Q3] | 9 [1;11]                       | 6 [1;9]                        |
| Взрослые, n (%)                            | 142 (32,7%)                    | 36 (44,4%)                     |
| Мужчины, n (%)                             | 80 (56,3%)                     | 21 (58,3%)                     |
| Женщины, n (%)                             | 62 (43,7%)                     | 15 (41,7%)                     |
| Средний возраст, лет, Ме [Q1; Q3]          | 29 [18;65]                     | 33 [18;48]                     |
| Длительность заболевания, лет, Ме [Q1; Q3] | 16 [3;28]                      | 11 [1;20]                      |

Примечание: здесь и далее ПН- психические нарушения; Ме – медиана; Q1 и Q3 – первый (верхний) и третий (нижний) квартили

Группы идентичны по половозрастному составу. Деление на возрастные группы проводилось для изучения возрастной динамики психических расстройств при эпилепсии.

#### **Критерии включения в кроссекционную группу исследования:**

- возраст пациентов на момент первичного обращения от 3-х до 65 лет (включительно);

- письменное согласие пациента и/или родителей/законных представителей на участие ребенка в исследовании;
- наличие диагноза подрубрики (F) по МКБ-10, в установленной связи с основным заболеванием эпилепсией: F 06.22; F 06.32; F 06.42; F 06.62; F 06.72; F 06.82; F 07.02; F 02.822, F 83, F 84, F 90, F 92, F 70-72, F 23, F 40-44, при наличии диагноза G 40-41.
- отсутствие противопоказаний для проведения инструментальных исследований (МРТ, ЭЭГ, ВЭМ сна).

На третьем этапе в когортное проспективное исследование вошло 300 пациентов в возрасте на начало наблюдения от 3 до 17 лет (включительно), описание выборки представлено в таблице. Группы были идентичными по половозрастному составу.

Таблица 2 – Социально-демографические и клинические характеристики пациентов выборки проспективного этапа исследования.

| Показатель                                | Эпилепсия с ПН<br>248 пациентов | Эпилепсия без ПН<br>52 пациентов |
|-------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Мальчики, n (%)                           | 131 (52,8%)                     | 23 (44,3%)                       |
| Девочки, n (%)                            | 117 (47,2%)                     | 29 (55,7%)                       |
| Средний возраст, лет, Me [Q1;Q3]          | 12 [3;18]                       | 10 [5;17]                        |
| Длительность заболевания, лет, Me [Q1;Q3] | 4 [1;5]                         | 3 [1;5]                          |

#### **Критерии включения в проспективную группу исследования:**

- возраст пациентов на момент первичного обращения от 3-х до 18 лет (включительно);
- письменное согласие пациента и/или родителей/законных представителей на участие ребенка в исследовании;
- установленный диагноз подрубрики (F) по МКБ-10, в связи с основным заболеванием (эпилепсией): F 06.22; F 06.32; F 06.42; F 06.62; F 06.72; F 06.82; F 07.02; F 02.802; F 83;
- отсутствие противопоказаний для проведения инструментальных исследований (МРТ, ЭЭГ, ВЭМ сна).

#### **Критерии невключения в исследование:**

- возраст менее 3 и более 18 лет;
- отсутствие установленного диагноза эпилепсия (G40), в соответствие с МКБ-10
- отсутствие связи диагноза подгруппы (F) по МКБ-10 с диагнозом эпилепсия
- отказ пациента, и/или родителей/законных представителей от участия в исследовании.
- наличие противопоказания для проведения инструментальных исследований (МРТ, ЭЭГ, ВЭМ сна).

#### **Критерии исключения из исследования:**

- отказ пациента и/или родителей/законных представителей от дальнейшего участия в исследовании.

- несоблюдение условий протокола исследования (отсутствие явки на прием, выявление противопоказаний для проведения инструментальных исследований)

Протоколом проспективного исследования было предусмотрено динамическое наблюдение пациента в медицинском учреждении в течение 10-летнего периода, с частотой посещения врача не менее одного раза в 6 мес. в рамках стандартного амбулаторного приема, включающего клинический осмотр и проведение ЭЭГ, с дополнительной фиксацией 4 визитов в индивидуальной регистрационной карте пациента: первичное обращение, динамика состояния через 1 год, динамика состояния через 5 лет, динамика состояния через 10 лет. В рамках первичного визита осуществлялось подписание информированного согласия пациентом и/или родителем/законным представителем. Далее, в рамках первичного и последующих визитов проводились установленные протоколом исследования процедуры (Таблица 3), заполнялась индивидуальная регистрационная карта пациента, содержащая в закодированном виде следующие сведения: порядковый номер, анамнестические сведения, данные о социальном статусе, результаты клинико-психиатрического обследования, данные инструментальных и лабораторных исследований. Длительность визитов составляла 1,5 – 2 часа.

Таблица 3 – Процедуры, включенные в протокол визитов.

| Визиты  | Процедуры                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Визит 1 | 1. Сбор анамнестических и социально-демографических данных<br>2. Клинико-психопатологическое исследование<br>3. Шкала HNS3, ШВОПС, тест Векслера, шкала CGI,<br>4. Инструментальные методы: МРТ головного мозга, ЭЭГ рутинная, ВЭМ ночного сна. |
| Визит 2 | 1. Клинико-психопатологическое исследование<br>2. Шкала HNS3, ШВОПС, шкала CGI,<br>3. Инструментальные методы: ЭЭГ рутинная                                                                                                                     |
| Визит 3 | 1. Клинико-психопатологическое исследование<br>2. Шкала HNS3, ШВОПС, шкала CGI,<br>3. Инструментальные методы: ЭЭГ рутинная, ВЭМ ночного сна                                                                                                    |
| Визит 4 | 1. Сбор социально-демографических данных<br>2. Клинико-психопатологическое исследование<br>3. Шкала HNS3, ШВОПС, шкала CGI, Тест Векслера,<br>4. Инструментальные методы: МРТ головного мозга, ЭЭГ рутинная.                                    |

### Методы исследования

Для решения задач, поставленных в работе, были использованы следующие методы: метод ретроспективного анализа, клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, параметрический, инструментальный (нейрофизиологический, нейровизуализационный) и статистический.

**Методом ретроспективного анализа** изучена распространенность психических нарушений, их характер и степень выраженности в детско-подростковой и взрослой

популяции, путем мониторинга эпилептических приступов, амбулаторных карт пациентов в период наблюдения с 1980 по 2020 гг.

**Клинико-анамнестический метод** включал анализ сведений о заболевании: изучение наследственности и характера ее течения, особенности течения пре-, пери-, и постнатального периодов, сведения о наличии в анамнезе травматических повреждений головного мозга, ОНМК, нейроинфекций, перенесенных ранее заболеваний, фебрильных судорог, тиков, эпизодов злоупотребления психоактивными веществами и зависимостей, наличия хронических соматических заболеваний. Социально-демографические характеристики включали оценку возраста и пола детей в исследуемых группах, формы обучения, семейное окружение (проживание в семье, приемные родители, наличие опекуна, наличие братьев/сестер) характеристика стиля воспитания, тип учебного заведения, которое посещает; наличие инвалидности по психическому заболеванию (группа).

**Клинико-психопатологическим методом** обеспечивалось динамическое наблюдение за пациентами. В клинической картине заболевания подробно изучались форма эпилепсии, характеристики приступов их сложность, время возникновения, частота и приуроченность ко времени суток, неврологический статус, а также нарушения психических функций пациентов: снижение памяти, внимания, темпов психической деятельности, нарушений речи, изменения в двигательной сфере, расстройства поведения. Проводилась оценка противоэпилептической терапии, ее длительность, используемые группы противоэпилептических препаратов, проведение дополнительной терапии.

**Психометрические шкалы** использовались для оценки динамики состояния и эффективности лечения больных: шкала «NHS3— National Health Seizure Severity Scale» (Национальная Британская шкала) используется для учета и оценки частоты и тяжести эпилептических припадков; шкала всесторонней оценки психического состояния (ШВОПС. Методическое руководство. — СПб., 2003.), предназначенная для количественной оценки изменений в психопатологической картине в течение периода наблюдения; шкала общего клинического впечатления «CGI» использовалась для балльной оценки динамики общего клинического впечатления; интеллектуальный уровень пациентов оценивался по методике Векслера.

**Нейрофизиологические методы исследования:** проводились всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, в виде рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ) и телеметрического видео –ЭЭГ мониторинга ночного 8-ми часового сна (ВЭМ). При анализе ЭЭГ оценивались диффузные и локальные изменения БЭА, межполушарная асимметрия, пароксизмальные изменения активности в фоновой записи и при проведении

функциональных проб, наличие эпилептической активности и ее локализация. Для регистрации имеющихся изменений использовалась классификация (Luders H., Noachtar S., et al., 2000).

**Нейровизуализационные исследования** проводилось у всех пациентов, протокол исследования включал стандартные программы МРТ головного мозга (T1SE, T2SE, FLAIR). Оценка результатов проводилась по заключениям рентгенологов ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, с занесением в таблицу распределения частоты встречаемости патологических признаков в соответствии с классификацией нарушений кортикального развития (Barkovich A.J., 2012).

**Методы статистической обработки** полученных результатов проведены на персональном компьютере с помощью программного пакета Microsoft Excel 2020 и Statistica 10,0. Для представления анамнестических и клинико-психопатологических данных были использованы методы описательной статистики в виде среднего и стандартного отклонения  $M(SD)$  или их частоты (процентное отношение). Перед статистическими расчетами все количественные данные были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ), максимального и минимального значений, нижнего и верхнего квартилей ( $Q1 - Q3$ ). Категориальные данные исследовались с помощью критерия ХИ-квадрат или точного критерия Фишера. При сравнении количественных показателей, в двух несвязанных группах, использовался критерий t-test или Манна-Уитни (если распределение отличалось от нормального). При сравнении трех и более данных из несвязанных выборок использовался дисперсионный анализ или критерий Краскела-Уоллиса. Множественные сравнения проводились с поправкой Бонферрони на количество измерений. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона для данных, распределение которых неотлично от нормального, или коэффициента ранговой корреляции Спирмена для данных, распределение которых отличается от нормального. Оценка прогностического качества качественных и количественных показателей проводилась с помощью ROC-анализа. По его результатам определялась оптимальная точка отсечения, как значения показателя, соответствующее максимуму суммы чувствительности и специфичности. Прогностическая модель, характеризующая зависимость бинарной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода логистической регрессии. Различие считалось значимым, когда вероятность случайной разницы не превышала 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Динамика распространенности и нозологической специфики психических расстройств у пациентов детско-подросткового возраста и взрослых за 40-летний период.

В ходе проведенного анализа медицинской документации (1860 амбулаторных карт и историй болезни) в период с 1980 по 2020 год были выявлены изменения в нозологической специфичности психических нарушений при эпилепсии у взрослых (от 18-65 лет) и детей (от 3 до 17 лет включительно). Различия среди 446 взрослых пациентов наблюдавшихся в период с 1980 года по 2000 годы и 420 взрослых пациентов, наблюдавшихся в период с 2001 года по 2020 годы, представленные в Рисунке 1.

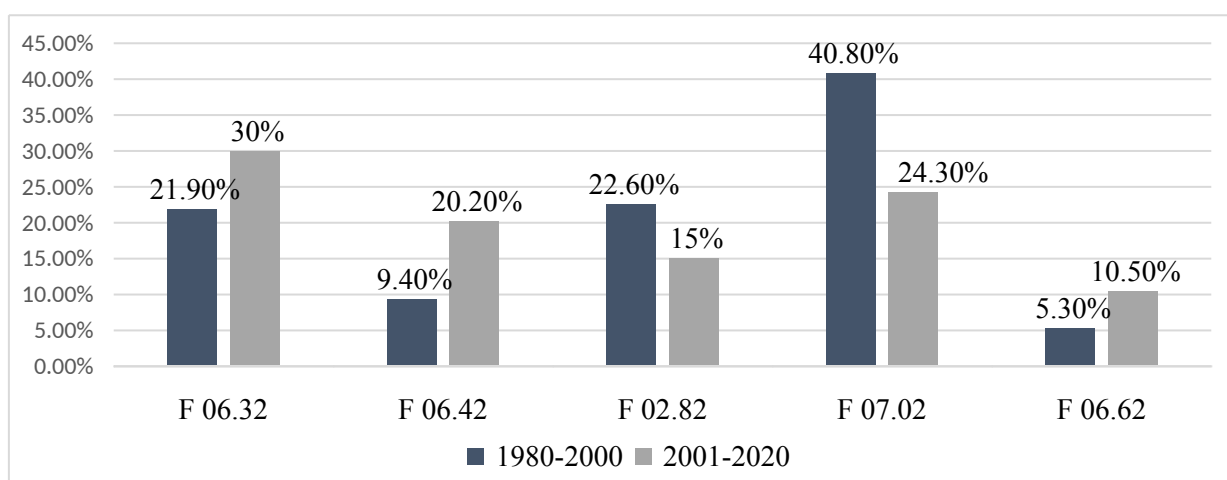
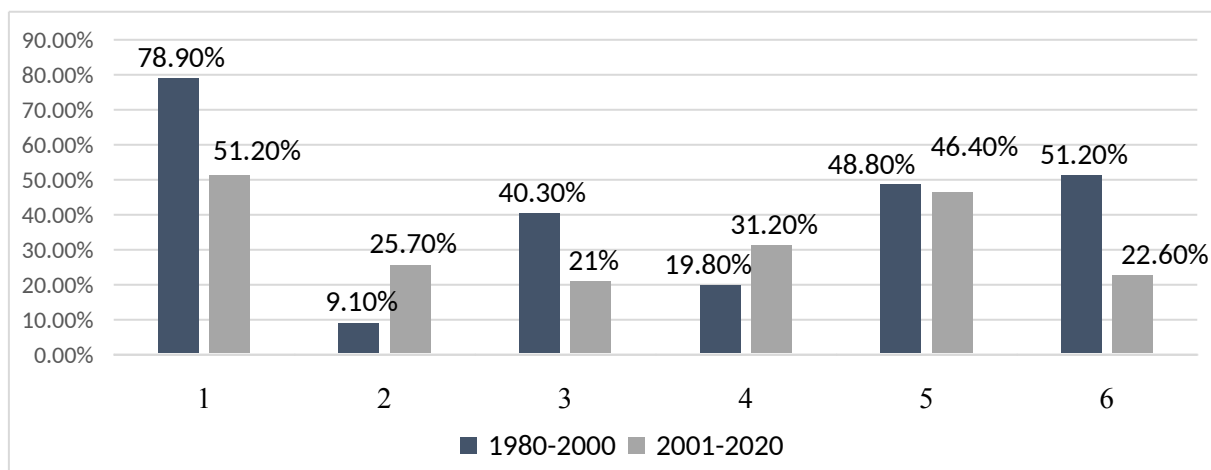


Рисунок 1 – Динамика психических расстройств при эпилепсии у взрослых (в%).

Выявлено значимое ( $p < 0,001$ ) преобладание диагностической подгруппы F 07.02 – расстройство личности, вследствие эпилепсии и F 02.82 – деменция, вследствие эпилепсии, у пациентов в группе наблюдения до 2000 года, по сравнению с пациентами, наблюдавшихся в период 2001-2020 гг. Также выявлено значимо большая частота ( $p < 0,05$ ) психозов у 5,8% первой группы, по сравнению с 2,6% во второй. В то же время у пациентов, наблюдавшихся после 2000 года, достоверно ( $p < 0,001$ ) преобладали проявления аффективных расстройств: F 06.32 – органического аффективного расстройства и F 06.42 – органического тревожного расстройства, дисфорические состояния отмечались в 32% случаев у пациентов этой группы, астенические проявления в 28,8%, что значимо не различалось с пациентами в группе наблюдения до 2000 года, но рассматривалось в структуре разных диагностических подгрупп. В отличие от взрослых, для детско-подросткового контингента, значимо изменились диагностические подходы к психическим расстройствам при эпилепсии, что затрудняет сравнительную оценку психопатологической

симптоматики в динамическом аспекте, а также восприятие клинической картины заболевания, как единого расстройства, что отражается на принципах оказания помощи пациентам. Среди детей, страдающих эпилепсией, наблюдавшихся с 1980 по 2000 год верификация коморбидных психических нарушений осуществлялась преимущественно в следующих диагностических подгруппах: F 06.82 – Другие непсихотические психические расстройства, вследствие эпилепсии; F 07.02 – Расстройство личности, вследствие эпилепсии, F 02.82 – Деменция, вследствие эпилепсии. В то же время у детей и подростков наблюдавшихся после 2000 года, отмечалось значительное расширение диагностических подгрупп, как коморбидных психических нарушений: увеличилась частота диагностики органических расстройств таких как: F 06.32, F 06.42, F 06.62, F 06.72, появились отдельные подрубрики, используемые в диагностики психических расстройств с преимущественным началом в детском возрасте, такие как: F 83 F 84, замена диагноза F 02.82 – Деменция, вследствие эпилепсии на F 70 - 72 – Умственная отсталость с дифференцировкой степени тяжести. Данные диагностические подгруппы используются при наличии установленного неврологами первичного диагноза G 40 – Эпилепсия, фокальная форма и G 41– Эпилепсия, генерализованная форма. В связи с этим, различия в психопатологические симптоматики среди 414 детей и подростков, наблюдавшихся в период с 1980 года по 2000 годы и 580 детей и подростков, наблюдавшихся в период с 2001 года по 2020 годы представлена на синдромальном уровне в Рисунке 2.



Примечание: 1 – снижение интеллекта; 2 – депрессия; 3- дисфория; 4 – тревожность; 5 – гиперактивность; 6 - астения

Рисунок 2 – Динамика распространенности и характера психических расстройств при эпилепсии у детей и подростков (в %).

Выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) преобладание снижения интеллекта, вследствие эпилепсии у 327 (78,9%) пациентов, дисфорических состояний у 167 (40,3%) пациентов,

астенических проявлений у 212 (51,2%) пациентов, а также эпилептических психозов среди 46 (7,9%) пациентов, в группе наблюдения до 2000 года, по сравнению с пациентами, наблюдающимися после 2000 года. Среди пациентов наблюдавшихся после 2000 года значимо ( $p < 0,001$ ) преобладают депрессивные проявления у 149 (25,7%) пациентов в структуре F 06.32 и F 95.2, гиперреактивности у 283 (48,8%) пациентов в структуре диагностической подрубрик F 06.812; F 90. Также и среди взрослых пациентов и детей значимо ( $p < 0,005$ ) увеличивается частота функциональных конверсионных приступов (психических неэпилептических приступов): в группе детей и подростков, наблюдавшихся после 2000 года до 119 (20,5%) пациентов, по сравнению с 42 (10,1%) детьми, наблюдавшимися до 2000 года; в группе взрослых пациентов, наблюдавшихся после 2000 года до 98 (23,3 %) пациентов, по сравнению с 54 (12,1%) пациентами, наблюдавшимися до 2000 года; соответственно. Данная тенденция связана с улучшением диагностики функциональных состояний в следствие развития инструментальных методов исследования (видео-ЭЭГ мониторинг) и активным применением психологических методов диагностики, способствующих более раннему выявлению конверсионных расстройств. В оба анализируемых периода большая частота функциональных проявлений при эпилепсии отмечалась среди лиц женского пола.

#### **Сравнение анамнестических, клинико-психопатологических и нейробиологических параметров у пациентов с психическими нарушениями при эпилепсии и без психических нарушений.**

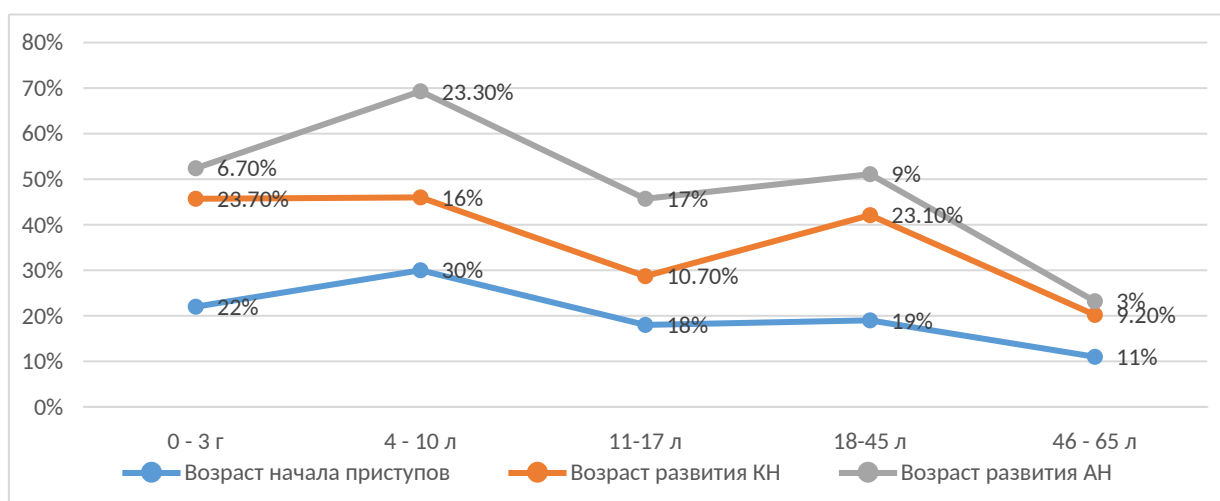
Результаты кроссекционного исследования 515 пациентов выявили анамнестические, клинические, социальные и нейробиологические особенности пациентов с психическими нарушениями, по сравнению с пациентами без психических нарушений. Частота развития психических расстройств у пациентов с эпилепсией в зависимости от формы заболевания представлена в Таблице 4. При распределении пациентов с ПН и без таковых по форме заболевания с использованием локализационного принципа достоверных отличий выявлено не было. В тоже время, при распределении пациентов по этиологическому принципу выявлено статистически значимое преобладание структурной (58,5%) и генетической формы (18,9) у пациентов с ПН, в то время как, в группе пациентов без ПН отмечалось преобладание этиологически неопределенной формы (48,1%).

Таблица 4 – Распределение пациентов с психическими нарушениями и без психических нарушений в зависимости от формы эпилепсии.

| Форма эпилепсии              | Эпилепсия<br>с ПН<br>434 пациент | Эпилепсия<br>без ПН<br>81 пациент | p        |
|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| <b>По локализации</b>        |                                  |                                   |          |
| Фокальная                    | 321 (73,9%)                      | 59 (72,8%)                        | <0,954   |
| Генерализованная             | 96 (22,2%)                       | 19 (23,5%)                        | <0,451   |
| Неопределенная               | 17 (3,9%)                        | 3 (3,7%)                          | <1,0     |
| <b>По этиологии</b>          |                                  |                                   |          |
| Структурная                  | 254 (58,5%)                      | 34 (42,6%)                        | <0,0001* |
| Инфекционная                 | 7 (1,6%)                         | 3 (3,7%)                          | <0,012   |
| Генетическая                 | 82 (18,9%)                       | 5 (5,6%)                          | <0,002   |
| Метаболическая               | 0                                | 0                                 | 0        |
| Иммунологическая             | 0                                | 0                                 | 0        |
| Неопределенная этиологически | 91 (21%)                         | 39 (48,1%)                        | <0,0001* |

Примечание: ПН- психические нарушения; p – уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсона; \* - значимость различий < 0,0001

В ходе исследования также выявлено значимое различие ( $p < 0,005$ ) частоты развития когнитивных и аффективных нарушений при эпилепсии в зависимости от возраста дебюта приступов (Рисунок 3).



Примечание: КН- когнитивные нарушения; АН- аффективные нарушения

Рисунок 3 – Распределение пациентов (в %) в зависимости от возраста начала приступов и возраста развития когнитивных и аффективных нарушений.

Развитие психических расстройств при эпилепсии наиболее характерно для детско-подросткового возраста (50,4%), что связано, с особенностями электрогенеза в этот возрастной период, который определяет не только высокую частоту и разнообразие приступов, но и высокий риск формирования психических нарушений. При дебюте приступов в возрасте от 0 до 3-х лет отмечаются наибольшие риски развития расстройств в интеллектуально-мнестической сфере, при дебюте приступов в возрасте от 11 до 17 лет отмечаются наибольшая вероятность развития аффективных нарушений.

Анализ анамнестических данных выявил изменения, более характерные для пациентов с ПН при эпилепсии, чем для пациентов без ПН (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов в зависимости от анамнестических данных.

| Данные анамнеза                              | Эпилепсия с ПН<br>434 пациент | Эпилепсия без ПН<br>81 пациент | p       |
|----------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------|
| Патология беременности и родов               | 286 (65,9%)                   | 25 (31,5%)                     | 0,0001* |
| ЭКО                                          | 28 (6,5%)                     | 2 (1,9%)                       | 0,017   |
| Несостоявшиеся беременности, мертворождения  | 108 (24,8%)                   | 3 (3,7%)                       | 0,001** |
| ЗРР                                          | 246 (56,9%)                   | 10 (13%)                       | 0,0001* |
| ЧМТ                                          | 92 (21,1%)                    | 12 (14,8%)                     | 0,356   |
| Нейроинфекции                                | 32 (7,3%)                     | 3 (3,7%)                       | 0,751   |
| Наследственность по эпилепсии                | 39 (8,9%)                     | 3 (3,7%)                       | 0,604   |
| Наследственность по психическому заболеванию | 55 (12,6%)                    | 2 (1,9%)                       | 0,041   |
| Алкоголизм у родителей                       | 48 (11%)                      | 0                              | 0,001** |
| Суициды в роду                               | 7 (2%)                        | 0                              | 0,589   |
| Соматические заболевания                     | 109 (25,2%)                   | 13 (16,7%)                     | 0,394   |
| Эндокринные заболевания                      | 55 (12,6%)                    | 3 (3,7%)                       | 0,006   |

Примечание: здесь и далее p- уровень статистической значимости различий согласно точному критерию Фишера, \* - значимость различий  $<0,0001$ ; \*\* - значимость различий  $<0,001$

В группе пациентов с ПН, значимо преобладало наличие в анамнезе патологии беременности и родов (65,9%), в том числе предыдущие замершие беременности, самопроизвольные аборт, мертворождения у матери (24,8%), ЗРР (56,9%), отягощение наследственности психическими расстройствами (12,6%), в особенности, алкоголизмом (11%). В обследовании соматического статуса пациентов: наличие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, соматических заболеваний, эндокринных нарушений достоверных различий не выявлено. Выявлены значительные различия в социальном статусе пациентов, свидетельствующие о высокой степени дезадаптации пациентов с ПН при эпилепсии, по сравнению с пациентами без ПН: дети и подростки в группе без ПН значимо чаще ( $p < 0,0001$ ) посещали массовые ОУ (79,6%), в то время как дети и подростки с ПН чаще являлись учащимися коррекционных ОУ (42,3%), обучались на дому индивидуально (36,2%). Взрослые пациенты в группе без ПН чаще проживали в браке (38,9%), по сравнению с пациентами с ПН (13,8%) ( $p < 0,0001$ ). Также, пациенты с ПН статистически значимо чаще были пенсионированы: 252 пациента (58,1%), большинство из которых является инвалидами детства (40,2%) по сравнению с 12 пациентами (14,8%) без ПН, из которых инвалиды детства 13,0% ( $p < 0,0001$ ). Пациенты с ПН в 45,5% случаев находятся на учете в ПНД по месту жительства, что значимо чаще ( $p < 0,0001$ ), по сравнению с пациентами без ПН (11,1%). 56 пациентов с ПН (13,0%) были признаны

недееспособными, 10% из них нуждались в социальных мерах проживания и обеспечения. В группе пациентов без ПН недееспособные пациенты отсутствовали.

Анализ характера приступов и особенностей манифестации заболевания с использованием критерия Хи-квадрата выявил: в группе пациентов с ПН заболевание статистически значимо манифестировало с когнитивных нарушений у 122 пациентов (28,0%), по сравнению с 8 пациентами (9,3%) в группе без ПН ( $p < 0,005$ ). В дебюте заболевания 215 пациентов с ПН (49,6%) достоверно преобладали фокальные моторные приступы, по сравнению с 28 пациентами (35,2%) в группе без ПН. При этом, группе с ПН в неосознанном состоянии у 217 пациентов (50%), против 28 пациентов (35,2%) в группе без ПН ( $p < 0,05$ ). В группе с ПН отмечалось преобладание билатеральных тонико-клонических приступов (199 пациентов (45,9%) по сравнению с 24 пациентами (29,6%) без ПН, автоматизмов (104 пациента (24%) в сравнении с 5 пациентами (9,3%) без ПН; клонических фокальных приступов (136 пациентов с ПН (31,3%), по сравнению с 9 пациентами (16,7%) без ПН; эпилептические спазмы (43 пациента с ПН (9,8%), 0 в группе без ПН ( $p < 0,05$ ). Среди 7 (8,6%) пациентов с типичными абсансами значимо чаще ( $p < 0,05$ ) ПН отсутствовали и, напротив, у 42 (9,6%) пациентов с атипичными абсансами значимо чаще ( $p < 0,05$ ) психические нарушения выявлялись.

По данным нейрофизиологических исследований (ЭЭГ, ВЭМ) значимо чаще ( $p < 0,05$ ) отмечалось наличие эпилептиформной активности в виде спайков у 294 (67,9%) пациентов с ПН, по сравнению с 36 пациентами (44,4%) без ПН, наличие ОВ у 358 (82,5%) пациентов с ПН, в сравнении с 51 (63%) пациентов без ПН; наличие ФПС ответа у 95 (22,0%) пациентов, по сравнению с 5 (7,4%) пациентов без ПН а также наличие феномена ВБС у 92 (21,1%) пациентов с ПН, по сравнению с 2 (1,9%) пациентов без ПН ( $p < 0,0001$ ). Лобная локализация эпилептиформной активности также значимо чаще ( $p < 0,05$ ; Хи-квадрат) отмечалась у 187 (43,1%) пациентов с ПН; по сравнению с 21 пациентом (25,9%) без ПН; угнетение основного фона у 250 (57,6%) пациентов с ПН, по сравнению с 17 (20,4%) пациентами без ПН.

По данным нейровизуализационных исследований: значимо чаще ( $p < 0,001$ ; Хи-квадрат) у 36 (69,2%) пациентов без ПН не отмечалось патологических изменений по результатам МРТ, в отличие от 19 (9,6%) пациентов с ПН. В зависимости от специфики и характера патологических изменений значимо чаще ( $p < 0,0001$ ) у пациентов с ПН, по сравнению с пациентами без ПН соответственно выявлялось: наличие очагов патологической плотности слева 145 (33,3%) и 3 (3,7%); множественный характер очаговых изменений 136 (31,3%) и 5 (5,6%), глиозная этиология 113 (36,2%) и 3 (3,7%), что также

превосходило частоту встречаемости этиологически иных очагов у пациентов с ПН / без ПН соответственно: сосудистых 49 (11,4%)/ 5 (5,6%); кистозных 113 (26%)/ 9 (11,1%). Преобладание лобной локализации отмечалось у 127 (29,3%) пациентов с ПН, по сравнению с 8 (9,9%) без ПН ( $p < 0,05$ ; ХИ-квадрат). Таким образом по данным нейробиологических исследований большая частота психических нарушений при эпилепсии была характерна для пациентов с лобной локализацией очага, как эпилептического, так и органического характера.

### **Предикторы развития непсихотических психических нарушений при эпилепсии, взаимосвязь клинико-психопатологических и нейробиологических факторов.**

На основании динамического наблюдения 300 пациентов (248 (82,7%) с эпилепсией с психическими нарушениями и 52 (17,3%) без психических нарушений) в соответствии с протоколом проспективного исследования были изучены прогностические качества, определенных в кроссекционной выборке, симптомов основного заболевания, анамнестических данных и результатов нейрофизиологических и морфофункциональных обследований, частота которых на втором этапе была достоверно выше в группе пациентов с психическими расстройствами, по сравнению с пациентами в группе без психических нарушений. С помощью ROC-анализа была проведена оценка количественных и качественных предикторов непсихотических и психотических психических расстройств в начале наблюдения и в динамике.

В исследовании приняли участие 198 пациентов с непсихотическими психическими нарушениями (НПН), мальчиков – 89 (44,9 %), девочек- 109 (55,1 %), средний возраст  $11,8 \pm 2,36$  лет. В зависимости от преобладающего типа нарушений психической деятельности выделены 3 подгруппы: с когнитивными нарушениями - 60 человек (30,3 %), средний возраст:  $9,1 \pm 0,61$  лет; 2- я группа: с аффективными нарушениями – 56 человек (28,3%), средний возраст  $15,9 \pm 0,13$  лет; 3 – я группа: с аффективными и когнитивными нарушениями (сочетанными) - 82 человека (41,4%), средний возраст  $13,2 \pm 0,92$  лет. Сравнительный частотный анализ клинико-анамнестических и нейробиологических параметров выявил характерные особенности пациентов с НПН по сравнению с пациентами без психических нарушений, а также в сравнении между группами: сочетанный вариант психических нарушений значимо чаще ( $p < 0,05$ ) отмечался при генерализованной форме эпилепсии у 44 (53,6%) пациентов, чем изолированные варианты которые чаще развивались при фокальной форме эпилепсии (в 71,7% (43 пациента) когнитивные нарушения, в 69,6% (39 пациентов) аффективные нарушения) и в сравнении с пациентами

без ПН у 36 пациента (69,2%). Когнитивные и сочетанные нарушения развивались при наличии структурной этиологии у 43 (56,6%) и 35 (62,5%) пациентов соответственно, а аффективные при генетической у 27 (48,2%) пациентов, что косвенно подтверждает двунаправленность связи эпилепсии и тревожно-депрессивных нарушений. Преобладание 12 (21,4%) пациентов в группе с аффективными нарушениями, в отличие от 5 (8,3%) пациентов в группе с когнитивными нарушениями отмечалось при дебюте эпилепсии с фокальных моторных приступов, генерализованные моторные приступы чаще отмечались у 11 (18,3%) пациентов с когнитивными нарушениями, а также с сочетанными расстройствами у 21 (25,6%) пациентов, однако не имели характера достоверных различий с группами сравнения. Уточнение характера приступов, с которого манифестировало заболевание значимо не влияло на вариант коморбидных психических расстройств. Манифестация с большого судорожного приступа отмечалась у 28,6% детей с психическими нарушениями и у 16,0% в группе контроля, при этом отмечалось достоверное преобладание в группе пациентов с когнитивными нарушениями у 28 (46,6%) пациентов, по сравнению с 13 (23,2%) пациентами в группе с аффективными нарушениями. Для пациентов с редкими приступами (раз в полгода и реже) были характерны изолированно когнитивные нарушения, с увеличением частоты приступов до ежемесячных учащался риск развития психических расстройств с значимым ( $p < 0,05$ ) преобладанием когнитивных нарушений у 36 (60 %) пациентов, по сравнению с аффективными у 11 (19,6%) и сочетанными у 19 (23,2%) пациентов. С увеличением частоты приступов до еженедельных наблюдался рост аффективных расстройств у 28 (50%) пациентов, по сравнению с когнитивными у 12 (20 %) и сочетанными у 33 (40,2%) пациентов. Ежедневные приступы вне зависимости от их характера значимо чаще приводили к развитию сочетанного варианта психических расстройств у 20 (24,4%) пациентов. Отсутствие приуроченности к времени суток, а также склонность приступов к серийному и статусному течению значимо ( $p < 0,0001$ ) преобладала при всех вариантах НПН, по сравнению с пациентами без НПН.

По данным МРТ-диагностики у детей с аффективными нарушениями чаще встречались проявления внутренней гидроцефалии (60,5%), по сравнению с группой без ПН (35,8%) и группой пациентов с изолированными когнитивными нарушениями (34,1%), в которой отмечалось преобладание расширения наружных ликворных пространств (51,2%). Внутримозговые очаги патологической плотности наиболее часто встречались при сочетанном варианте НПН (26,4%). При оценке данных электроэнцефалографических исследований получены статистически значимые различия у детей с левосторонней латерализацией эпилептического очага в группах с аффективными нарушениями (55,3%).

У большинства детей, с коморбидными психическими нарушениями (72,8%), очаг эпилептиформной активности располагался в лобно-височных отделах головного мозга.

Применение ROC-анализа выявило ряд количественных и качественных характеристик заболевания, имеющих прогностическое значение в целом для развития НПН, но не подтвердила достаточной убедительности прогностических свойств для оценки параметров между группами. Оценка прогностического качества качественных показателей как предикторов НПН в начале наблюдения представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Диагностические характеристики категориальных показателей как предикторов непсихотических психических расстройств

| Показатель                                                      | p*     | Площадь под кривой, ДИ 95% | Прогностическое качество |
|-----------------------------------------------------------------|--------|----------------------------|--------------------------|
| Структурная форма                                               | <0,001 | 0,666 (0,580;0,752)        | Удовлетворительное       |
| Генетическая форма                                              | <0,001 | 0,826 (0,740;0,912)        | Хорошее                  |
| Неопределенная этиологически форма                              | <0,001 | 0,291 (0,204;0,378)        | Хорошее                  |
| Патология беременности и родов                                  | <0,001 | 0,669 (0,578;0,752)        | Удовлетворительное       |
| Склонность к серийному и статусному течению фокальных приступов | 0,003  | 0,638 (0,562;0,714)        | Удовлетворительное       |
| Приступы еженедельно                                            | 0,042  | 0,595 (0,513;0,676)        | Неудовлетворительное     |
| Спайки в ЭЭГ                                                    | 0,015  | 0,611 (0,522;0,701)        | Удовлетворительное       |
| Феномен ВБС в ЭЭГ                                               | <0,001 | 0,739 (0,653;0,825)        | Хорошее                  |
| Очаги патологической плотности в веществе мозга слева (МРТ)     | 0,001  | 0,632 (0,586;0,737)        | Удовлетворительное       |
| Очаги патологической плотности справа (МРТ)                     | 0,024  | 0,612 (0,526;0,698)        | Удовлетворительное       |
| Очаги патологической плотности множественные (МРТ)              | 0,026  | 0,610 (0,525;0,695)        | Удовлетворительное       |
| Очаги патологической плотности глиозные (МРТ)                   | 0,003  | 0,647 (0,567;0,727)        | Удовлетворительное       |
| Угнетение фоновой активности (ВЭМ)                              | <0,001 | 0,733 (0,665;0,801)        | Хорошее                  |

Примечание: здесь и далее AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; p\* - достигнутый уровень статистической значимости

Хорошим прогностическим качеством, повышающим вероятность развития НПН обладают признаки: генетическая форма эпилепсии AUC 0,826 (0,740; 0,912) и угнетение фоновой активности по данным ВЭМ ночного сна AUC 0,733 (0,665; 0,801), в то время как этиологически неопределенная форма эпилепсии снижает риск развития ПН AUC 0,291 (0,204; 0,378).

Результаты ROC-анализа количественных предикторов для НПН в начале наблюдения представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Диагностические характеристики количественных показателей как предикторов непсихотических психических расстройств

| Показатель                         | p*     | AUG<br>(ДИ 95%)        | Прогностическое<br>качество | Оптимальная точка<br>отсечения | Чувствительность/Специфичность |
|------------------------------------|--------|------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Возраст начала приступов (в годах) | 0,0001 | 0,334<br>(0,256;0,403) | Удовлетворительное          | 12,5                           | 20,0% / 93,6%                  |
| Индекс пароксизмальной активности  | 0,001  | 0,657<br>(0,571;0,743) | Удовлетворительное          | 32,0                           | 62,0% / 66,0%                  |
| Балл по шкале NHS3                 | 0,0001 | 0,688<br>(0,625;0,751) | Удовлетворительное          | 13,5                           | 61,0% / 85,1%                  |

С целью оценки взаимосвязи предикторов с развитием непсихотических психических расстройств и оценки отношения шансов было проведено построение моделей логистической регрессии для каждого из показателей (Таблица 8).

Таблица 8 – Краткая таблица оценки отношения шансов (по моделям однофакторной модели логистической регрессии)

| Показатель                                      | Отношение шансов (ОШ) | 95% ДИ для ОШ |         |
|-------------------------------------------------|-----------------------|---------------|---------|
|                                                 |                       | Нижняя        | Верхняя |
| Структурная форма                               | 3,96                  | 2,06          | 7,60    |
| Генетическая форма                              | 13,99                 | 1,89          | 63,43   |
| Патология беременности и родов                  | 4,18                  | 2,10          | 8,31    |
| Возраст начала приступов                        | 0,98                  | 0,96          | 1,01    |
| Билатеральные тонико-клонические приступы       | 2,29                  | 1,17          | 4,48    |
| Тенденция к сериям и статусному течению         | 10,49                 | 2,47          | 44,49   |
| Приступы в любое время суток                    | 3,49                  | 1,74          | 6,98    |
| Очаги патологической плотности слева (МРТ)      | 1,05                  | 1,02          | 0,07    |
| Очаги патологической плотности справа (МРТ)     | 3,75                  | 1,41          | 9,93    |
| Множественные очаги патологической плотности    | 4,22                  | 1,45          | 12,29   |
| Очаги глиоза (МРТ)                              | 7,24                  | 2,17          | 24,16   |
| Отсутствие изменений в МРТ                      | 0,46                  | 0,23          | 0,89    |
| Угнетение фоновой активности в ВЭМ              | 12,11                 | 4,63          | 31,65   |
| Очаг эпилептической активности в лобной области | 0,36                  | 0,71          | 2,62    |
| Феномен вторичной-билатеральной синхронизации   | 11,90                 | 1,60          | 58,33   |
| Индекс пароксизмальной активности в ВЭМ (ИПА)   | 1,03                  | 1,01          | 1,05    |
| Спайки в ЭЭГ                                    | 2,57                  | 1,36          | 4,83    |
| Балл по шкале NHS3                              | 1,059                 | 1,016         | 1,105   |

Примечание: здесь и далее ОШ – отношение шансов

Вероятность развития у пациента с эпилепсией НПП повышалась в десять и более раз при наличии генетической формы эпилепсии, серийного и статусного течения приступов, наличия феномена ВБС в ВЭМ ночного сна, угнетение фоновой активности (без учета других показателей). Наличие структурной формы эпилепсии, патология беременности и родов, развитие приступов в любое время суток увеличивали вероятность развития НПП в 4 раза. Наличие множественных очагов патологической плотности в веществе мозга, правосторонних, глиозной этиологии увеличивали вероятность развития НПП в 3,5 – 5 раз. Отсутствие патологических изменений в МРТ снижало риск развития НПП на 54%. Среди количественных показателей, влияющих на развитие НПП значимыми являются: возраст начала приступов (ОШ = 0,98 с 95% ДИ от 0,96 до 1,01), т.е. повышение возраста на 1 год увеличивает вероятность развития НПП на 2%; ИП (ОШ = 1,03 с 95% ДИ от 1,01 до 1,05), т.е. повышение ИП на 1 % увеличивает вероятность развития НПП на 3%; балл по шкале NHS3 (ОШ = 1,059 с 95% ДИ от 1,016 до 1,105), где увеличение оценки симптомов основного заболевания по шкале NHS3 на 1 балл повышает шансы постановки диагноза НПП на 6%. В соответствие с результатом оценки характеристик основного заболевания (характер, тип, частота приступов) по шкале NHS, по результатам проведенной логистической регрессии, можно рассчитать вероятность развития НПП по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,058 \cdot \text{NHS} + 0,953)}} \quad (1)$$

где  $p$  - достигнутый уровень статистической значимости;  $e$  - основание логарифма; NHS – балл по шкале оценки приступов;

Оптимальная точка отсечения для  $p$  равна 0,84 (т.е. при пороге  $p=0,84$  достигаются максимальные в сумме чувствительность=62% и специфичность=83%)

### **Предикторы развития психотических психических нарушений (ППН) при эпилепсии, взаимосвязь клинико-психопатологических и нейробиологических факторов.**

В исследовании были проанализированы 50 пациентов с психотическими психическими нарушениями (ППН), мальчиков – 35 (70 %), девочек 15 (30 %), средний возраст 16,8 +1,24, из которых острое психотическое состояние перенесли 34 пациента (68%), у 16 (32%) пациентов, отмечался хронических психоз. Группы были идентичны по половозрастному составу.

Анализ анамнестических данных, выявил значимо частое ( $p < 0,0001$ ) развитие острых психозов у пациентов с генерализованной формой эпилепсии (38,2%),

этиологически генетической (22,6%). Родители пациентов с острым психозом значимо чаще ( $p < 0,0001$ ) страдали психическими расстройствами (41,2%), в том числе алкоголизмом (44,1%), у 23,4% в роду отмечались суицидные попытки. В структуре личности пациентов значимо чаще отмечался шизоидный радикал (46,8%). Острые ППН реже отмечались в случае начала лечения с монотерапии ( $p < 0,011$ ), а также при купировании приступов с первой монотерапии ( $p < 0,002$ ). Значимой разницы по результатам, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований между группами получено не было.

Анализ количественных показателей при острых и хронических ППН также не выявил статистически значимых различий (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты исследования количественных параметров, в зависимости от характера психотического состояния.

| Параметры<br>Me [Q1;Q3]                     | Острый психоз<br>(34 пациента) | Хронический психоз<br>(16 пациентов) |
|---------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Возраст начала приступов, лет               | 14 [2;17]                      | 12,5 [3;17]                          |
| Возраст развития<br>когнитивных нарушений   | 11 [3;18]                      | 13 [3;18]                            |
| Возраст развития<br>эмоциональных нарушений | 15 [4;17]                      | 14 [4;16]                            |
| Балл по шкале NHS3                          | 19 [15; 23]                    | 20 [11;26]                           |
| Балл по ШВОПС                               | 75 [50;90]                     | 73 [52;96]                           |
| ОИП                                         | 60 [42;88]                     | 53 [39; 73]                          |
| Индекс пароксизмальности                    | 50 [35;60]                     | 30 [20; 40]                          |

Для развития ППН характерно начало приступов в подростковом возрасте, что коррелирует с высоким уровнем развития аффективных нарушений при дебюте приступов в этот возрастной период. При этом, в случае острых ППН когнитивные нарушения развиваются раньше, чем приступы, а в случае хронических ППН после развития приступов. Эмоционально-волевые нарушения в обеих группах развиваются через 1-2 года после начала приступов. Значимых различий в проявлениях психической симптоматики данным ШВОПС, в том числе уровне интеллектуального развития (ОИП в обеих группах соответствует уровню легкой интеллектуальной недостаточности) или особенностях течения приступов, по данным шкалы NHS3, получено не было. Различия в структуре психотических расстройств в зависимости от характера представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Различия в структуре психозов в зависимости от ведущего психопатологического синдрома.

| Ведущий синдром в структуре | Острые ППН | Хронические ППН | p |
|-----------------------------|------------|-----------------|---|
|-----------------------------|------------|-----------------|---|

|                            |             |              |                |
|----------------------------|-------------|--------------|----------------|
| психоза                    | 34 пациента | 16 пациентов |                |
| Галлюцинаторно-параноидный | 11 (32,3%)  | 5 (31,3%)    |                |
| Парафренный                | 9 (14,7%)   | 6 (37,5%)    | ( $p<0,0001$ ) |
| Дисфорический              | 16 (47,1%)  | 4 (25,0%)    | ( $p<0,0001$ ) |
| Абулический                | 2 (15,9%)   | 1 (6,2%)     |                |

Примечание:  $p$  – достигнутый уровень достоверности различий в соответствии с точным критерием Фишера.

Среди пациентов с хроническими психотическими нарушениями в клинической картине значимо ( $p<0,0001$ ) преобладают парафренные расстройства у 6 (37,4%) пациентов, в отличие от 9 (14,7%) пациентов с острыми психозами, у которых психопатологическая симптоматика преимущественно отмечалась в рамках дисфорических психозов у 16 (47,1%) пациентов, по сравнению с 4 (25,0%) пациентами с хроническими проявлениями.

В ходе исследования пациентов с психотическими нарушениями выявлены были параметры, которые значимо чаще ( $p<0,0001$  по Фишеру) отмечались у пациентов с психозами, по сравнению с пациентами без психозов: наличие генетической формы эпилепсии, отягощенная наследственность по психическому заболеванию, алкоголизм у родителей, суициды в роду, наличие дисфорических состояний, снижения интеллекта, наличие КОМВ и феномена ВБС, ИП более 50% (что на 20% выше по сравнению с пациентами с ППН), а также данные нейровизуализационных исследований ( $p<0,05$  ХИ-квадрат): расширение желудочковых систем и субарахноидальных пространств, кистозные очаги патологической плотности, преимущественно лобной локализации. Оценка прогностического качества качественных показателей как предикторов ППН проводилась с помощью ROC-анализа, результаты представлены в Таблице 11.

По данным Таблицы 11, хорошим прогностическим качеством ( $p < 0,0001$ ) для развития психозов при эпилепсии обладает наличие в клинической картине заболевания дисфорических состояний, при этом, увеличение степени тяжести дисфорий усиливает риск развития ППН, в то время как наличие отдельно депрессивной симптоматики не является прогностически значимым для развития ППН. Удовлетворительным прогностическим качеством обладают такие клинико-анамнестические и нейробиологические параметры как отягощенная наследственность алкоголизмом, манифестация эпилепсии с фокальных моторных приступов, гиперкинетический характер приступов, склонность приступов к серийному и статусному течению, а также отсутствие приуроченности приступов ко времени суток, наличие эпилептиформной активности в виде комплексов спайк-волна и феномен ВБС в ЭЭГ, избыточная быстрая активность по данным ЭЭГ; расширение желудочковой системы, очаги патологической плотности в

лобной области по данным МРТ-исследований. В то время как частота приступов, отягощенная наследственность по эпилепсии, характер приступов не обладали значимым прогностическим качеством для развития психоза.

Таблица 11 – Диагностические характеристики качественных показателей как предикторов психотических психических нарушений

| Тестовая переменные                                                  | р      | Площадь под кривой (AUC) | 95% ДИ         |                 | Прогностическое качество |
|----------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------|----------------|-----------------|--------------------------|
|                                                                      |        |                          | Нижняя граница | Верхняя граница |                          |
| Отягощенная наследственность по эпилепсии                            | 0,851  | 0,491                    | 0,401          | 0,581           | <i>Не значимо</i>        |
| Алкоголизм у родителей                                               | 0,0001 | 0,665                    | 0,567          | 0,763           | Удовлетворительное       |
| Суициды в роду                                                       | 0,241  | 0,554                    | 0,458          | 0,651           | <i>Не значимо</i>        |
| Заболевание манифестировало с фокального моторного приступа          | 0,014  | 0,386                    | 0,306          | 0,467           | Удовлетворительное       |
| Заболевание манифестировало с нарушений в эмоционально-волевой сфере | 0,179  | 0,562                    | 0,466          | 0,659           | <i>Не значимо</i>        |
| Приступы с фокальным моторным дебютом                                | 0,752  | 0,485                    | 0,404          | 0,566           | <i>Не значимо</i>        |
| Гиперкинетические приступы                                           | 0,023  | 0,605                    | 0,521          | 0,690           | Удовлетворительное       |
| Миоклонико-тонико-клонические приступы                               | 0,137  | 0,569                    | 0,487          | 0,651           | <i>Не значимо</i>        |
| Склонность к серийному и статусному течению фокальных приступов      | 0,016  | 0,612                    | 0,529          | 0,695           | Удовлетворительное       |
| Приступы ежедневно                                                   | 0,220  | 0,557                    | 0,476          | 0,638           | <i>Не значимо</i>        |
| Приступы раз в 6 мес (редкие)                                        | 0,284  | 0,550                    | 0,470          | 0,630           | <i>Не значимо</i>        |
| Приступы в любое время суток                                         | 0,0001 | 0,663                    | 0,586          | 0,740           | Удовлетворительное       |
| Дисфории                                                             | 0,0001 | 0,718                    | 0,637          | 0,800           | Хорошее                  |
| Депрессия                                                            | 0,076  | 0,583                    | 0,487          | 0,680           | <i>Не значимо</i>        |
| Снижения интеллекта                                                  | 0,004  | 0,634                    | 0,550          | 0,719           | Удовлетворительное       |
| Комплексы спайк-волна в ЭЭГ                                          | 0,017  | 0,610                    | 0,534          | 0,687           | Удовлетворительное       |
| Феномен ВБС в ЭЭГ                                                    | 0,029  | 0,601                    | 0,506          | 0,696           | Удовлетворительное       |
| Расширение желудочковой системы                                      | 0,003  | 0,638                    | 0,556          | 0,721           | Удовлетворительное       |
| Очаги патологической плотности в лобной области                      | 0,011  | 0,618                    | 0,531          | 0,704           | Удовлетворительное       |
| Избыточная быстрая активность                                        | 0,012  | 0,616                    | 0,522          | 0,710           | Удовлетворительное       |

Анализ количественных параметров выявил значимые различия, по результатам параметрических шкал NHS и ШВОПС. Показатели имели распределение, отличное от нормального ( $p=0,0005$  и  $p=0,003$ , для сравнения использовался критерий Колмогорова-Смирнова  $M(Q1; Q3)$  в группе пациентов с ППН: по шкале NHS 15 [8;19] по ШВОПС 34 [18;51]. Оценка прогностического качества данных количественных показателей как предикторов ППН проводилась с помощью ROC-анализа, результаты представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Диагностические характеристики количественных показателей как предикторов психотических нарушений (с определением оптимальной точки отсечения)

| Показатель     | p       | AUG (ДИ 95%)       | Прогностическое качество | Оптимальная точка отсечения | Чувствительность / Специфичность |
|----------------|---------|--------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| По шкале NHS 3 | <0,0001 | 0,755(0,681;0,829) | Хорошее                  | 17,5                        | 82,6% / 66,9%                    |
| По ШВОПС       | <0,0001 | 0,926(0,880;0,973) | Отличное                 | 55,0                        | 80,4% / 92,9%                    |

Для показателя «Балл по шкале NHS3» AUG 0,755(0,681; 0,829) оптимальная точка отсечения равна 17,5. Это говорит о хорошем прогностическом качестве данного параметра, определяющего вероятность развития ППН при достижении 17,5 баллов и выше, что на 4 балла больше, чем для развития НПН. Для показателя «Балл по ШВОПС» AUG 0,926 (0,880; 0,973) оптимальная точка отсечения равна 55,0 что говорит об отличном прогностическом качестве данного показателя в отношении ППН и определяет высокую вероятность развития психозов при достижении 55 баллов и выше. Соответствующие ROC – кривые представлены на рисунке 4.

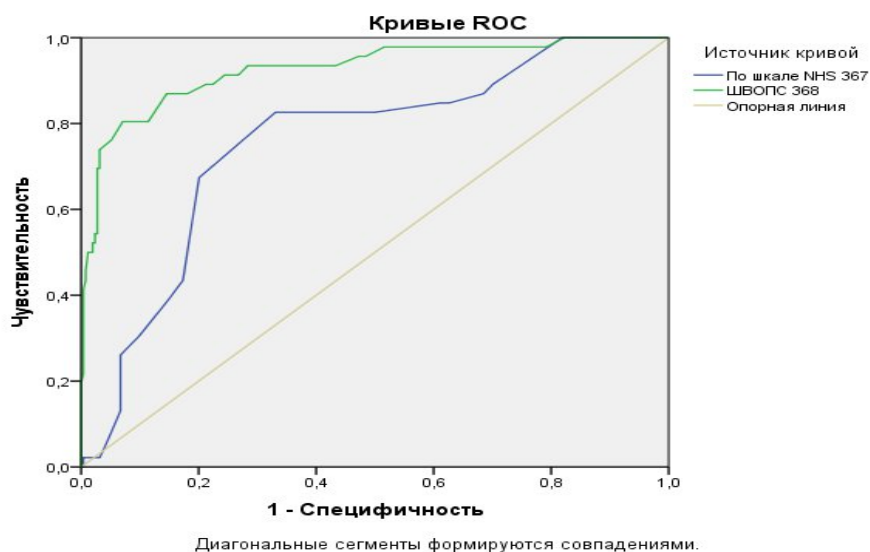


Рисунок 4 – Результаты ROC-анализа количественных показателей как предикторов психотических расстройств.

С целью оценки взаимосвязи предикторов с вероятностью развития ППН и оценки отношения шансов было проведено построение моделей логистической регрессии для каждого из значимых показателей (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты однофакторной модели логистической регрессии

| Показатель                                                     | ОШ    | 95% ДИ для ОШ |         |
|----------------------------------------------------------------|-------|---------------|---------|
|                                                                |       | Нижняя        | Верхняя |
| Алкоголизм у родителей                                         | 14,30 | 5,988         | 34,169  |
| Манифестация с фокальных моторных приступов                    | 0,27  | 0,11          | 0,658   |
| Гиперкинетические приступы                                     | 4,67  | 1,775         | 12,286  |
| Тенденция к серийному и статусному течению фокальных приступов | 1,58  | ,801          | 3,118   |
| Приступы в любое время суток                                   | 2,46  | 1,244         | 4,865   |
| Дисфория                                                       | 6,39  | 3,143         | 13,004  |
| Феномен ВБС в ЭЭГ                                              | 3,13  | 1,554         | 6,297   |
| Расширение желудочковых систем                                 | 2,33  | 1,214         | 4,481   |
| Очаги патологической плотности справа                          | 2,11  | 1,093         | 4,076   |
| Избыточная быстроволновая активность                           | 2,35  | 1,251         | 4,415   |
| Балл по шкале NHS3                                             | 1,13  | 1,074         | 1,194   |
| Балл по ШВОПС                                                  | 1,11  | 1,076         | 1,134   |

Вероятность развития ППН повышается при наличии в анамнезе пациента указаний на алкоголизм у родителей в 14 раз (ОШ = 14,3 с 95% ДИ от 5,9 до 34,2), при наличии дисфорических состояния в 6 раз (ОШ = 6,4 с 95% ДИ от 3,1 до 13,0). Вероятность развития ППН в 2 раза повышает наличие таких нейробиологических параметров как: расширение желудочковых систем, наличие очагов патологической плотности справа, избыточная быстроволновая активность, наличие феномена ВБС повышает риск развития психоза в 3 раза. Для шкалы NHS3 ОШ = 1,13 с 95% ДИ от 1,07 до 1,19, т.е. усиление тяжести и характера приступов на 1 балл повышает вероятность развития ППН на 11%. Для шкалы ШВОПС ОШ = 1,11 с 95% ДИ от 1,08 до 1,13, т.е. увеличение оценки симптомов психических расстройств по ШВОПС на 1 балл повышает вероятность развития ППН также на 11% (без учета остальных показателей).

По результатам проведенной логистической (без учета других показателей) регрессии, можно рассчитать вероятность иметь диагноз ППН по показателю ШВОПС по следующей формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,1 \cdot \text{ШВОПС} - 6,613)}} \quad (2)$$

где  $p$  - достигнутый уровень статистической значимости;  $e$  - основание логарифма; ШВОПС – балл по шкале всесторонней оценки психического состояния;

Оптимальная точка отсечения для  $p$  равна 0,88 (при пороге  $p=0,876$  достигаются максимальные в сумме чувствительность=83% и специфичность=67%).

В исследовании также проводилась оценка прогностического качества качественных показателей как предикторов ПН в динамическом наблюдении (10-летний период наблюдения) с помощью ROC-анализа (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты ROC-анализа оценки качественных предикторов развития психических нарушений в динамическом наблюдении

| Показатель                                      | AUG   | $p$    | 95% ДИ         |                 | Прогностическое качество |
|-------------------------------------------------|-------|--------|----------------|-----------------|--------------------------|
|                                                 |       |        | Нижняя граница | Верхняя граница |                          |
| Отсутствие приступов (правило 3-х)              | 0,769 | 0,0001 | 0,713          | 0,825           | хорошее                  |
| Наличие осложнений от ПЭТ                       | 0,379 | 0,013  | 0,295          | 0,462           | удовлетворительное       |
| Смена ПЭ терапии из-за неэффективности          | 0,350 | 0,002  | 0,253          | 0,446           | удовлетворительное       |
| Редукция приступов на 50%                       | 0,329 | 0,0001 | 0,258          | 0,401           | удовлетворительное       |
| Инверсия характера приступов в процессе терапии | 0,273 | 0,0001 | 0,209          | 0,338           | хорошее                  |
| Сохранение эпилептиформной активности в ЭЭГ     | 0,198 | 0,0001 | 0,142          | 0,254           | очень хорошее            |

Очень хорошим прогностическим качеством обладает параметр сохранение эпилептиформной активности в ЭЭГ AUG 0,198 (0,142; 0,254).

Влияние длительности сохранения эпилептиформной активности в ЭЭГ (при наличии клинической ремиссии приступов) на развитие ПН представлено в Таблице 15.

Таблица 15 – Зависимость психических нарушений от скорости редукции эпилептиформной активности в ЭЭГ

| Редукция эпилептиформной активности | Эпилепсия с ПН<br>248 пациентов | Эпилепсия без ПН<br>52 пациента | $p$      |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|
| В течение 1 года                    | 1 (0,4%)                        | 26 (50,0 %)                     | 0,0001 * |
| От 1 до 3 лет                       | 32 (12,9 %)                     | 21 (40,4%)                      | 0,001    |
| От 3 до 5 лет                       | 94 (37,9%)                      | 5 (9,6%)                        | 0,001    |
| Более 5 лет                         | 121 (48,8%)                     | 0                               | 0,0001 * |

Примечание:  $p$  – достигнутый уровень достоверности различий в соответствие с точным критерием Фишера.

Таким образом, прогностические факторы для оценки развития непсихотических и психотических психических нарушений имеют общность и различия. Общими факторами, обладающими удовлетворительными прогностическими качествами, являются: тенденция приступов к серийному и статусному течению (повышает риск развития НПН в 10 раз, ППН в 1,6 раз), наличие феномена ВБС в ЭЭГ (повышает риск развития НПН в 14 раз, ППН в 3 раза) и наличие внутримозговых очагов патологической плотности по данным МРТ (множественные правосторонней латерализации и глиозной этиологии для НПН, лобной локализации для ППН). По результатам комплексной оценки проявлений основного заболевания (по шкале NHS3) также выявлены различия: увеличение результата на 1 балл повышает вероятность развития НПН на 6%, а ППН на 13%.

Оптимальная точка отсечения для НПН 13 баллов, в то время как для ППН 17 баллов. Вероятность развития НПН увеличивается при ИП более 30%, ППН более 50%. Для развития ППН прогностически значимо наличие в клинической картине заболевания дисфорических состояний и интеллектуального снижения.

#### **Определение прогностических факторов для благоприятного исхода эпилепсии, роль психических расстройств в прогнозе заболевания.**

Для оценки совместной взаимосвязи факторов заболевания и благоприятного исхода эпилепсии «БИЭ» (отсутствие приступов, отсутствие эпилептиформных изменений в ЭЭГ и отсутствие психических нарушений) использовался метод бинарной логистической регрессии, где вероятность исхода для пациента вычислялась по формуле:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}} \quad (3)$$

где  $P$  – вероятность заболевания,  $e$  – основание натурального логарифма,  $z$  – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле:  $Z = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_x X_n$ ; где  $b_0$  – константа;  $b_1, b_2, b_x$  – коэффициент регрессии,  $X_1, X_2, X_3$  – значение независимых переменных (предиктор).

При построении модели использовались данные 299 пациентов с полными данными, у 42 (14,0%) пациентов наблюдался исход «БИЭ». В качестве предикторов, которые могут быть связаны с исходом «БИЭ» рассматривались параметры, являющиеся значимыми предикторами по результатам ROC-анализа (Таблица 16).

Таблица 16 – Характеристики показателей как предикторов исхода заболевания «БИЭ».

| Тестовые переменные для исхода «БИЭ»                            | AUG   | a     | p      | 95% ДИ         |                 | Прогностическое качество |
|-----------------------------------------------------------------|-------|-------|--------|----------------|-----------------|--------------------------|
|                                                                 |       |       |        | Нижняя граница | Верхняя граница |                          |
| ОИП                                                             | 0,975 | 0,008 | 0,0001 | 0,959          | 0,991           | отличное                 |
| Неопределенная этиологически форма                              | 0,732 | 0,045 | 0,0001 | 0,643          | 0,820           | хорошее                  |
| MPT норма                                                       | 0,601 | 0,050 | 0,035  | 0,504          | 0,699           | удовлетворительное       |
| ЭЭГ паттерн статуса при ГВ                                      | 0,397 | 0,041 | 0,033  | 0,317          | 0,477           | удовлетворительное       |
| Избыточная быстрая активность                                   | 0,370 | 0,041 | 0,007  | 0,291          | 0,450           | удовлетворительное       |
| Очаги патологической плотности справа                           | 0,366 | 0,043 | 0,010  | 0,281          | 0,451           | удовлетворительное       |
| Политерапия                                                     | 0,355 | 0,043 | 0,003  | 0,271          | 0,439           | удовлетворительное       |
| Патология беременности                                          | 0,354 | 0,046 | 0,003  | 0,264          | 0,445           | удовлетворительное       |
| Очаги патологической плотности множественные                    | 0,351 | 0,041 | 0,004  | 0,271          | 0,431           | удовлетворительное       |
| Спайки                                                          | 0,350 | 0,047 | 0,002  | 0,259          | 0,441           | удовлетворительное       |
| Патология в родах                                               | 0,349 | 0,045 | 0,002  | 0,260          | 0,437           | удовлетворительное       |
| Склонность к серийному и статусному течению фокальных приступов | 0,340 | 0,038 | 0,001  | 0,266          | 0,414           | удовлетворительное       |
| Приступы в любое время суток                                    | 0,332 | 0,044 | 0,001  | 0,246          | 0,417           | удовлетворительное       |
| Индекс пароксизмальной активности                               | 0,320 | 0,045 | 0,0001 | 0,232          | 0,407           | удовлетворительное       |
| Возраст матери к моменту рождения ребенка                       | 0,292 | 0,038 | 0,0001 | 0,217          | 0,366           | хорошее                  |
| Структурная форма                                               | 0,286 | 0,045 | 0,0001 | 0,198          | 0,374           | хорошее                  |
| Балл по шкале NHS3                                              | 0,276 | 0,028 | 0,0001 | 0,221          | 0,331           | хорошее                  |
| Угнетение фоновой активности                                    | 0,242 | 0,033 | 0,0001 | 0,177          | 0,308           | хорошее                  |
| Психические нарушения                                           | 0,032 | 0,016 | 0,0001 | 0,002          | 0,063           | отличное                 |
| Балл по ШВОПС                                                   | 0,006 | 0,003 | 0,0001 | 0,0001         | 0,012           | отличное                 |

После проверки показателей на взаимосвязи (проверка на мультиколлинеарность) в процедуру регрессионного анализа были включены следующие показатели: балл по шкале NHS3, индекс пароксизмальной активности (ИП), патология беременности и родов, отсутствие изменений в MPT. В результате проведения регрессионного анализа (метод – принудительное включение) ХИ-квадрат модели был равен 45,412 при 4 степенях свободы,  $p < 0,0001$ , что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с

благоприятным исходом заболевания («БИЭ»). Коэффициент детерминации Нэйджелкерка  $R^2=25,3\%$ . Информация о каждой переменной в модели представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Результат исследования взаимосвязи между предикторами и исходом «БИЭ» по данным регрессионного анализа.

| Переменные в уравнении     | Оценка параметра В | Стандартная ошибка | ХИ-квадрат Вальда | р     | ОШ (Exp(B)) | 95% ДИ для EXP(B) |         |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------|-------------|-------------------|---------|
|                            |                    |                    |                   |       |             | Нижняя            | Верхняя |
| По_шкале_NHS3_             | -0,085             | ,027               | 9,817             | 0,002 | 0,918       | ,870              | ,969    |
| ИП                         | -0,029             | ,011               | 7,658             | 0,006 | 0,971       | ,952              | ,992    |
| Шаг 1 Патология в родах_   | -1,674             | ,409               | 16,777            | 0,000 | 0,187       | ,084              | ,418    |
| Отсутствие изменений в МРТ | 0,836              | ,381               | 4,823             | 0,028 | 2,307       | 1,094             | 4,863   |
| Константа                  | 0,738              | ,537               | 1,890             | 0,169 | 2,092       |                   |         |

Все предикторы независимо связаны с исходом «БИА» ( $p<0,05$  для всех показателей): более низкие значения шкалы NHS3, низкий индекс пароксизмальной активности, отсутствие патологии в родах, отсутствие изменений в МРТ ассоциированы с большей вероятностью развития исхода заболевания «БИЭ». Например, отношение шансов 2,31 для показателя «МРТ норма» означает, что возможность исхода «БИЭ» выше в 2,31 раза при отсутствии у пациента изменений в МРТ, а отношение шансов 0,187 для показателя «Патология в родах» означает, что вероятность достижения исхода «БИЭ» в 5,33 раза ниже при наличии у пациента патологии в родах при прочих равных показателях. Таким образом, для вычисления вероятности исхода «БИЭ» с использованием данных параметров можно вывести следующую формулу:

$$P = \frac{1}{1+e^{-(0,738-0,085*NHS-0,029*ИП236-1,674*Паталогиявродах +0,836*норма\_МРТ)}} \quad (4)$$

где Р – вероятность развития «БИЭ»; е – основание натурального логарифма; NHS- балл по шкале оценки приступов; ИП – индекс пароксизмальности; отсутствие/наличие патологии в родах (коэффициент 0 / 1); наличие/отсутствие нормы в МРТ (коэффициент 0 / 1)

После введения данных конкретного пациента в формулу (4) и вычисления возможно определение вероятности Р исхода «БИЭ» у пациента.

Для полученной модели площадь под характеристической кривой  $AUC=0,806$  (0,740; 0,871) была больше 0,8, что говорит об «очень хорошем» качестве регрессионной модели. По значениям ROC-кривой определялся оптимальный порог отсечения как максимум суммы чувствительности и специфичности, оптимальная точка отсечения для р равна 0,19 (при пороге  $p=0,186$  достигаются максимальные в сумме чувствительность=73,8% и специфичность=79,0%). Достижение данного порога

определяет вероятность развития благоприятного исхода заболевания на основании анализа совокупности клинико-нейробиологических и анамнестических параметров: балл по шкале NHS3, индекс пароксизмальной активности, отсутствие изменений в МРТ и наличие патологии в родах, что представлено в Рисунке 10.

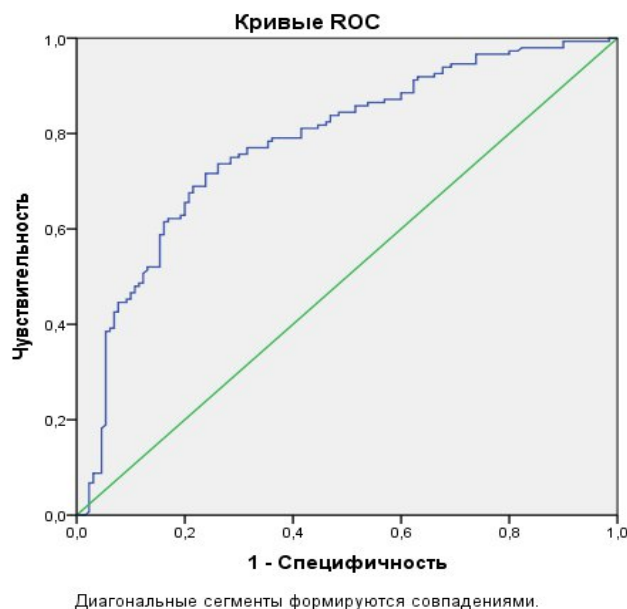


Рисунок 10 – ROC- кривая модели исхода заболевания «БИЭ».

Наилучшим значимым предиктором исхода заболевания «БИЭ» является показатель – балл по ШВОПС. Так как остальные значимые предикторы так или иначе являлись составной частью оценок этой шкалы (или коррелировали между собой), возможно построение модели регрессии по одному интегральному показателю. ХИ-квадрат для предикторов равен 171,448 при 1 степенях свободы,  $p < 0,0001$ , что означает, что предиктор в модели значимо связан с «БИЭ». Коэффициент детерминации Нэйджелкерка  $R^2 = 90,4\%$ , информация о переменной в модели представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Результат исследования взаимосвязи между наступлением исхода заболевания «БИЭ» и оценкой по ШВОПС

| Переменны<br>е в<br>уравнении | Оценка<br>параметра<br>В | Стд.   | ХИ-<br>квадрат<br>Вальда | р       | ОШ<br>(Exp(B)) | 95% ДИ для<br>EXP(B) |              |
|-------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|---------|----------------|----------------------|--------------|
|                               |                          | Ошибка |                          |         |                | Нижняя               | Верхняя<br>я |
| Балл по<br>ШВОПС              | -0,791                   | 0,197  | 16,120                   | <0,0001 | 0,454          | 0,308                | 0,667        |
| Константа                     | 7,528                    | 1,936  | 15,124                   | <0,0001 | 1859,753       |                      |              |

Как видно из таблицы 11, более низкий балл по ШВОПС ( $p < 0,0001$ ) ассоциирован с более вероятным достижением исхода «БИЭ». Так, отношение шансов 0,454 (0,308; 0,667)

для ШВОПС означает, что вероятность достижения «БИЭ» меньше в 0,45 раз при увеличении ШВОПС на 1 единицу, т.е. пациент с оценкой по ШВОПС в 25 баллов имеет в 4,5 раза больше шансов достичь ремиссии заболевания – «БИЭ», чем пациент с оценкой по ШВОПС в 35 баллов. Формула для вычисления вероятности исхода эпилепсии «БИЭ»:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(7,528 - 0,791 \cdot \text{ШВОПС})}} \quad (5)$$

где  $p$  – вероятность развития исхода эпилепсии «БИЭ»;  $e$  – основание натурального логарифма; ШВОПС- балл по шкале оценки приступов;

При применении этой модели и стандартном пороге отсечения, равном 0,5, достигается точность правильной классификации 98,4% (247/251), при специфичности 99,5% (216/217) и чувствительности 91,2% (31/34). 95% доверительный интервал (ДИ 95%) для точности 98,4% составил от 95,8% до 99,5%. После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности достижения исхода эпилепсии «БИЭ» у пациента. Таким образом, с помощью метода бинарной логистической регрессии получена математическая модель для оценки вероятности наступления исхода заболевания эпилепсией «БИЭ» в виде полной клинико-энцефалографической ремиссии приступов и отсутствия психических нарушений на основании данных, которые возможно получить в начале наблюдения пациента. Для исследования прогностической ценности полученной модели был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic), результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Итоговые данные ROC-анализа

| Чувствительность, %<br>(ДИ 95%) | Специфичность, %<br>(ДИ 95%) | Точность<br>(ДИ 95%)   | Площадь под кривой<br>(ДИ 95%) |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 91,2%<br>(76,2%;97,7%)          | 99,5%<br>(97,2%;100%)        | 98,4%<br>(95,8%;99,5%) | 0,995 (0,988;1,0)              |

Для полученной модели площадь под характеристической кривой была больше 0,9, что говорит об «отличном» качестве математической модели. На основании этих данных возможен вывод о достаточной адекватности полученной модели и возможности ее применения для прогнозирования достижения исхода «БИЭ» за 10 – летний период наблюдения. Верификация модели проводилась на выборке из 49 пациентов (20% пациентов, не вошедших в подвыборку для построения модели), 8 (16,3%) из которых достигли исхода эпилепсии «БИЭ». Для всех пациентов была рассчитана  $P$  - вероятность достижения исхода «БИЭ» по полученной формуле, при  $P \geq 0,5$  пациент считался

прогностически достигшим изучаемого состояния. Взаимосвязь реальных и потенциальных (прогностических) исходов по параметру «БИЭ» приведена в таблице 19.

Таблица 19 – Распределение достижения вероятности исхода заболевания «БИЭ».

| БИЭ               | прогноз БИЭ - 0 | прогноз БИЭ- 1 | Всего по БИЭ |
|-------------------|-----------------|----------------|--------------|
| 0 нет             | 39              | 2              | 41           |
|                   | 95,12%          | 4,88%          |              |
| 1 - есть          | 0               | 8              | 8            |
|                   | 0,00%           | 100,00%        |              |
| Всего по прогнозу | 39              | 10             | 49           |

При применении полученной модели на проверочной выборке была достигнута точность в 95,9% при чувствительности в 100% и специфичности в 95,1%. Достигнутая точность в 95,9% лежит в ранее полученном ДИ 95% для точности, что говорит об успешной верификации модели. Таким образом, оценить вероятность развития благоприятного исхода у пациентов с эпилепсией на начальном этапе наблюдения возможно несколькими способами:

Способ 1: по совокупности данных клинической оценки приступов (балл по шкале NHS3), нейробиологических исследований (отсутствие патологических изменений в МРТ, индекс пароксизмальной активности в ВЭМ), а также анамнестических данных (патология в родах) по разработанной формуле, достоверность такой оценки обладает «хорошим» прогностическим качеством  $AUC=0,806$  (0,740; 0,871).

Способ 2: По результатам оценки психического состояния пациента по ШВОПС, которая позволяет предположить вероятность достижения благоприятного исхода заболевания у конкретного пациента с точностью 98,4% (247/251), при специфичности 99,5% (216/217) и чувствительности 91,2% (31/34) по разработанной формуле.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе развития психоневрологии проблема коморбидных психических расстройств при эпилепсии является острой и актуальной. Прогнозирование исхода эпилепсии с учетом не только клинических характеристик болезни и нейробиологических параметров, но и психических нарушений на всех этапах болезни, является неотъемлемой частью формирования ремиссии и, уже на ранних этапах заболевания, наличие и характер данных нарушений могут прогнозировать его исход. Заключительный анализ результатов проведенного исследования позволил сформулировать следующие выводы:

## ВЫВОДЫ

1. Изменение классификационных диагностических подходов к проблеме эпилепсии, а также терапевтических концепций в течение последних 40 лет изменили нозологическую структуру психических расстройств при эпилепсии:

1.1 У взрослых пациентов, наблюдавшихся до 2000 года выявлено значимое ( $p < 0,001$ ) преобладание расстройства личности, вследствие эпилепсии у 40,8% пациентов и деменции, вследствие эпилепсии у 22,6% пациентов, а также ( $p < 0,05$ ) эпилептических психозов у 5,8%. В то же время у пациентов, наблюдавшихся после 2000 года, достоверно ( $p < 0,001$ ) преобладают проявления аффективных расстройств: депрессивных у 62% пациентов и тревожных у 49% пациентов.

1.2 Выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) преобладание снижения интеллекта, вследствие эпилепсии у 78,9% пациентов, дисфорических состояний у 40,3% пациентов, астенических проявлений у 51,2% пациентов, а также эпилептических психозов у 7,9% пациентов по сравнению с пациентами, наблюдающимися после 2000 года. Среди пациентов, наблюдавшихся после 2000 года значимо ( $p < 0,001$ ) преобладают депрессивные проявления у 25,7% пациентов в структуре F 06.32 и F 95.2 и гиперактивности у 48,8% пациентов в структуре диагностических подrubрик F 06.82; F 90.

2. Развитие психических расстройств при эпилепсии наиболее характерно для детско-подросткового возраста (50,4%), и соотносится с возрастом начала приступов: при дебюте приступов в возрасте от 0 до 3-х лет отмечаются наибольшие риски развития расстройств в интеллектуально-мнестической сфере, при дебюте приступов в возрасте от 11 до 17 лет с наибольшей частотой отмечаются аффективные нарушения ( $p < 0,001$ ).
3. Вероятность развития у пациентов с эпилепсией непсихотических психических расстройств повышается в 10 и более раз при наличии генетической формы эпилепсии, серийного и статусного течения приступов, наличия вторичной билатеральной синхронизации, угнетение фоновой активности в ЭЭГ (без учета других показателей). Диагностика структурной формы эпилепсии, патология беременности и родов, развитие приступов в любое время суток увеличивали вероятность развития непсихотических расстройств в 4 раза. Выявление множественных очагов патологической плотности в веществе мозга, правосторонних, глиозной этиологии увеличивали вероятность развития коморбидных непсихотических нарушений в 3,5 – 5 раз. Отсутствие патологических изменений в МРТ снижало риск их развития на 54%.

4. Вероятность развития психотических нарушений при эпилепсии повышается в 14 раз при наличии в анамнезе пациента указаний на алкоголизм у родителей, в 6 раз при развитии в клинической картине дисфорических состояний, в 2-3 раза при выявлении, по данным МРТ-исследования, расширения желудочковых систем, правосторонних очагов патологической плотности, а также избыточной быстроволновой активности и вторичной билатеральной синхронизации в ЭЭГ. Усиление тяжести и характера приступов на 1 балл по шкале NHS3, также, как и увеличение на 1 балл оценки симптомов психических расстройств по ШВОПС повышает вероятность развития психозов на 11% (без учета остальных показателей).
5. Для пациентов с острыми психотическими нарушениями характерны значимые ( $p < 0,0001$ ) различия, по сравнению с хроническими: преобладание генерализованной формы эпилепсии (38,2%), этиологически генетической (22,6%), отягощенная психическими расстройствами наследственность (41,2%), в том числе алкоголизмом (44,1%) и суицидными попытками (23,4%). Достоверной разницы в данных, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований получено не было в клинической картине пациентов с хроническими психозами значимо ( $p < 0,001$ ) преобладали парафренные расстройства (37,4%), в отличие от острых, проявляющихся преимущественно дисфорическими психозами (47,1%).
6. Прогностические факторы для оценки развития непсихотических и психотических психических нарушений имеют общность и различия ( $p < 0,0001$ ):
  - 6.1 Общими факторами, обладающими удовлетворительными прогностическими качествами, являются: тенденция приступов к серийному и статусному течению, наличие феномена ВБС в ЭЭГ и наличие внутримозговых очагов патологической плотности по данным МРТ.
  - 6.2 По результатам комплексной оценки проявлений основного заболевания (по шкале NHS3: увеличение результата на 1 балл повышает вероятность развития непсихотических расстройств на 6%, а психотических на 13%. Оптимальная точка отсечения для непсихотических психических нарушений 13 баллов, в то время как для психотических расстройств - 17 баллов.
  - 6.3 Вероятность развития непсихотических расстройств увеличивается при наличии в видео-мониторинге индекса пароксизмальной активности более 30%, для психотических расстройств - более 50%.

6.4 Для развития психотических нарушений прогностически значимо наличие в клинической картине заболевания дисфорических состояний и интеллектуального снижения.

7. Определить статистически значимую ( $p < 0,05$ ) прогностическую вероятность благоприятного исхода заболевания в начале наблюдения возможно двумя способами с применением разработанных в исследовании формул:

7.1 Способ 1: по совокупности данных клинической оценки приступов (балл по шкале NHS3), нейробиологических исследований (отсутствие патологических изменений в МРТ, индекс пароксизмальной активности в ВЭМ), а также анамнестических данных (патология в родах), достоверность такой оценки такой модели обладает «хорошим» прогностическим качеством  $AUC=0,806$  (0,740; 0,871).

7.2 Способ 2: По результатам оценки психического состояния пациента по ШВОПС, достоверность оценки данной модели обладает «отличным» прогностическим качеством  $AUC=0,995$  (0,988;1,0) и позволяет предположить вероятность достижения благоприятного исхода заболевания у конкретного пациента с точностью 98,4% (247/251), при специфичности 99,5% (216/217) и чувствительности 91,2% (31/34).

### **Практические рекомендации**

1. Высокая распространенность и нозологическое разнообразие психических расстройств у пациентов, страдающих эпилепсией, требует значительно большего, чем в настоящее время, участия врачей-психиатров в наблюдении, диагностике и лечении пациентов на разных этапах эпилепсии, особенно при работе с детско-подростковым контингентом.
2. Наблюдение и лечение пациентов с эпилепсией должно проводиться в условиях, специализированных эпилептологических центров с обязательным участием врачей-психиатров.
3. Знание клинических и нейробиологических предикторов развития психических расстройств при эпилепсии, будет способствовать выявлению данных состояний на ранних этапах заболевания и позволяет оптимизировать терапевтические подходы к заболеванию уже в начале наблюдения пациента:

3.1. Для расчета вероятности развития непсихотических психических нарушений по показателю «Балл по шкале NHS3», отражающим комплекс клинических симптомов основного заболевания (характер, частота приступов) в начале

наблюдения пациента рекомендовано использовать разработанную в исследовании формулу (1):  $p = \frac{1}{1+e^{-(0,058 \cdot NHS+0,953)}}$ .

3.2. Для расчета вероятности развития психотических психических нарушений по показателю «Балл по ШВОПС», отражающим комплекс психопатологических симптомов в зависимости от степени их выраженности в начале наблюдения пациента рекомендовано использовать разработанную в исследовании формулу (2):  $p = \frac{1}{1+e^{-(0,1 \cdot ШВОПС-6,613)}}$ .

4. Создание математических моделей для расчета вероятности достижения благоприятного прогноза конкретным пациентом рекомендовано для формирования терапевтических стратегий в каждом конкретном случае, а также для определения длительности наблюдения и оценки возможности отмены терапии.

4.1 Для определения прогностической вероятности благоприятного исхода заболевания по данным неврологических и нейробиологических параметров заболевания рекомендовано использовать формулу (4):

$$p = \frac{1}{1+e^{-(0,738-0,085 \cdot NHS-0,029 \cdot ИП236-1,674 \cdot Паталогиявродах +0,836 \cdot норма\_МРТ)}}$$

4.2 Для определения прогностической вероятности благоприятного исхода заболевания на основании имеющихся психопатологических симптомов рекомендовано использовать формулу (5):  $p = \frac{1}{1+e^{-(7,528-0,791 \cdot ШВОПС)}}$

5. Результаты данного исследования рекомендовано использовать при подготовке клинических ординаторов и аспирантов на кафедрах психиатрии ВУЗов и специализированных научных центров, включить в программы последипломного дополнительного образования врачей-психиатров, врачей-неврологов, врачей-нейрохирургов, клинических психологов, медицинских логопедов, а также использовать в их практической деятельности.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Приоритетным направлением, позволяющим оптимизировать систему помощи пациентам с эпилепсией, является широкое внедрение метода прогнозирования риска развития психических нарушений у пациентов с эпилепсией, а также расчет вероятности благоприятного исхода заболевания на ранних этапах обращения за профильной помощью в рутинную клиническую практику. Создание цифрового приложения для персональных компьютеров и мобильных устройств на основе полученных в исследовании результатов

представляется обоснованным и перспективным для удобства расчетов и использования моделей в рамках амбулаторных приемов специалистов и для работы в условиях психоневрологических стационаров.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *Научные статьи в журналах, входящих в перечень ВАК:*

1. Яковлева Ю.А. Топирамат в системе лечения эпилепсии у детей (исследование противосудорожного и психотропного эффектов) / Д.Е. Зайцев, **Ю.А. Яковлева** // Психиатрия. – 2006. – № 1 (19). – С. 40-43.
2. Яковлева Ю.А. Формирование психических нарушений при эпилепсии / **Ю.А. Яковлева** // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2007. – № 2. – С. 16-18.
3. Яковлева Ю.А. Динамика когнитивных, эмоционально-волевых и речевых расстройств у детей, страдающих фокальными формами эпилепсии, в процесс терапии топираматом / **Ю.А. Яковлева**, Е.В. Плешкова // Атмосфера. Нервные болезни. – 2007. – № 3. – С. 14-18.
4. Яковлева Ю.А. Динамика когнитивных и эмоционально-волевых расстройств у страдающих резистентными формами эпилепсии детей и подростков в процессе терапии левитирацетамом / Ю.В. Попов, **Ю.А. Яковлева** // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 5. – С. 48-52.
5. Яковлева Ю.А. Терапия психотических расстройств шизофренического спектра у подростков / Ю.В. Попов, **Ю.А. Яковлева**, М.В. Писевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 10. – С. 47 - 50.
6. Яковлева Ю.А. Возможности оптимизации терапии детей и подростков, страдающих эпилепсией с эмоционально-волевыми нарушениями / Ю.В. Попов, **Ю.А. Яковлева**, С.В. Семенова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 7. – С. 25 - 28.
7. Яковлева Ю.А. Применение лакосамида у пациентов с фокальной эпилепсией и коморбидными психическими расстройствами / **Ю.А. Яковлева**, А.Н. Янаева, А.А. Спикина, Е.Л. Рукавицына // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 10-2. – С. 98 – 104.
8. Яковлева Ю.А. Динамика представлений о концепции эпилептического психоза / **Ю.А. Яковлева**, М.Я. Киссин, Ю.В. Попов, А.А. Пичиков, Н.Ю. Сафонова, Т.М. Гогоуадзе // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2021. – Т. 55. – № 4. – С. 113-121.
9. Яковлева Ю.А. Коморбидные психические расстройства при эпилепсии в детском возрасте / **Ю.А. Яковлева**, М.Я. Киссин, Е.В. Гуменник, С.В. Семенова // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2023. – Т. 57. – № 4. – С. 90-99.

10. Яковлева Ю.А. Феномен дежавю при фокальной эпилепсии. [Обзор литературы] / М.Я. Киссин, **Ю.А. Яковлева**, Т.М. Гогуадзе // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2024. — № 58 (4-1). — С. 34-44.
11. Яковлева Ю.А. Клинико-психопатологические и нейробиологические аспекты аффективных расстройств у детей и подростков с эпилепсией. / **Ю.А. Яковлева** // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2024. — № 58 (4-2). — С. 123-130.
12. Яковлева Ю.А. Аффективные психические расстройства при эпилепсии, взаимосвязь клинико-психопатологических и нейробиологических факторов / **Ю.А. Яковлева**, Г.С. Банников, Л.А. Белякова // Социальная и клиническая психиатрия. — 2025. — Т. 35, № 2. — С. 31-38.

#### ***Методические рекомендации и пособия для врачей:***

13. Психические и речевые расстройства при эпилепсии у детей (диагностика и лечение. Пособие для врачей / Макаров И.В., **Яковлева Ю.А.**, Зайцев Д.Е., Семенова С.В., Гасанов Р.Ф., Плешкова Е.В. // СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. —СПб. —2006. — 28 с.
14. Комплексная оценка социальной адаптации детей и подростков, больных эпилепсией с психическими расстройствами и их реабилитация. Методические рекомендации / Попов Ю.В., **Яковлева Ю.А.**, Семенова С.В. // Санкт-Петербург. —2012. — 29 с.
15. Психосоциальная реабилитация детей и подростков с психическими расстройствами. Интерактивный образовательный модуль. [Электронный ресурс]/ **Ю.А. Яковлева**, С.В. Семенова; под ред. Н.Г. Незнанова; Е.Ю. Зубовой (отв. ред.) // ООО Группа компаний «ГЭОТАР». — Электрон. дан. (0,24 Mb) — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 г.
16. Дифференцированный подход к терапии тревожных расстройств при эпилепсии у лиц молодого возраста. Методические рекомендации / **Яковлева Ю.А.**, Попов М.В. // ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. —СПб, —2024. —25 с.

#### ***Другие научные публикации по теме диссертации:***

17. Яковлева, Ю.А. Динамика психических расстройств у детей, страдающих фокальными формами эпилепсии в процессе терапии топираматом / **Ю.А. Яковлева** // Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2005 — 2011гг)»: материалы общероссийской научной конференции, 28 — 30 октября 2008 г., Москва. - Москва: 2008. - С. 244 — 245.
18. Яковлева, Ю.А. Роль современных антиконвульсантов в развитии эпилептических психозов у подростков / **Ю.А. Яковлева** // К 110-летию кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова: материалы научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 10 декабря 2010 г., Санкт-Петербург. — СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М. Бехтерева: 2010. — С. 172 – 173.
19. Яковлева, Ю.А. Принципы психосоциальной реабилитации детей и подростков, страдающих эпилепсией / **Ю.А. Яковлева** // XI Мнухинские чтения «Актуальные проблемы психиатрии, психотерапии, клинической психологии семьи и детства:

- организация, диагностика, лечение, реабилитация, подготовка специалистов и работа в мультидисциплинарной команде: материалы международной научной конференции, посвященной памяти профессора С.С. Мнухина. – СПб: 2013. – С. 483 – 485.
20. Яковлева, Ю.А. Динамика непсихотических психических расстройств у детей и подростков, страдающих эпилепсией в процессе терапии левитирацетамом / **Ю.А. Яковлева** // В Сборнике трудов победителей и участников XI Всероссийской школы молодых психиатров, Суздаль, 2013. – С. 181 – 182.
21. Яковлева, Ю.А. Принципы комплексной реабилитации детей и подростков, страдающих эпилепсией с психическими нарушениями / **Ю.А. Яковлева** // IV Балтийский конгресс по детской неврологии: материалы конференции, 3-4 июня 2013 г., Санкт-Петербург / под ред. проф. Гузевой В.И. – СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2013. - С. 354 – 355.
22. Яковлева, Ю.А. Этапы психосоциальной реабилитации детей и подростков, страдающих эпилепсией / **Ю.А. Яковлева** // Реабилитация и дестигматизация в психиатрии: материалы научно-практической конференции с международным участием 4 – 5 июня 2013 г., Санкт-Петербург / под редакцией Петровой Н.Н. – СПб., 2013. – С. 134 – 135.
23. Яковлева Ю.А. Отношение педагогов к детям, страдающим эпилепсией / **Ю.А. Яковлева** // Молодое поколение XXI века: актуальные проблемы социально-психологического здоровья: материалы V Международного Конгресса 24 – 27 сентября 2013г, Москва / под редакцией А.А. Северного, Ю.С. Шевченко. - Москва, 2013. – С. 122- 123.
24. Яковлева Ю.А. Бригадная форма помощи подросткам, страдающим эпилепсией / **Ю.А. Яковлева** // Душевное здоровье населения на границе Европы и Азии: материалы научно-практической конференции, 26 - 30 октября 2013 г, Оренбург. – 2013. – С. 119 – 121.
25. Яковлева Ю.А. Мультидисциплинарный подход к терапии и реабилитации детей и подростков, страдающих эпилепсией с психическими нарушениями / **Ю.А. Яковлева** // Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность? Материалы Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, 14-17 мая 2014 г., Санкт-Петербург. - С. 702-703.
26. Яковлева Ю.А. Принципы коррекции когнитивных и эмоционально-волевых нарушений у подростков, страдающих эпилепсией. / **Ю.А. Яковлева** // XVI Съезд психиатров России. «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы»: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 23 - 26 сентября 2015 г., Казань. - С. 1030 – 1031.
27. Яковлева Ю.А. Биопсихосоциальный подход к проблеме психических расстройств у детей и подростков, страдающих эпилепсией / **Ю.А. Яковлева** // Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии: [электронный ресурс] материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященная 155-летию кафедры нервных и душевных болезней Военно - медицинской академии им. С.М. Кирова, 20-21 ноября 2015 г., Санкт-Петербург / под ред. И.В. Литвиненко, В.К. Шамрея. - СПб.: Альта Астра, 2015. - С. 340 – 341.
28. Яковлева Ю.А. Оптимизация противосудорожной терапии при фармакорезистентной эпилепсии с психическими нарушениями / **Ю.А. Яковлева** // Эпилептология в системе

- нейронаук: материалы конференции: 17-18 декабря 2015 г., Санкт-Петербург / под редакцией: проф. Незнанова Н.Г., проф. Михайлова В.А. - СПб: 2015. - С. 215 – 216.
29. Яковлева Ю.А. Биопсихосоциальный подход к проблеме реабилитации детей и подростков, страдающих эпилепсией / **Ю.А. Яковлева** // Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания: материалы Всероссийского конгресса с международным участием. 9-11 июня 2016 г., Санкт-Петербург, [Электронное издание] / под общей ред. Н.Г. Незнанова, О.В. Лиманкина. – СПб.: Альта Астра, 2016. – С. 327 – 330.
30. Яковлева Ю.А. Мультидисциплинарный подход к проблеме фармакорезистентности больных эпилепсией с психическими нарушениями / **Ю.А. Яковлева** // Психиатрия – любовь моя! Материалы Всероссийской конференции психиатров посвященной памяти профессора А.О. Бухановского и 25-летию лечебно-реабилитационного научного центра «Феникс» 23-24 сентября 2016 г., Ростов-на-Дону: ООО «ЛРНЦ «ФЕНИКС», 2016. – С. 706 – 708.
31. Яковлева Ю.А. Роль мультидисциплинарного подхода в терапии труднокурабельных пациентов с эпилепсией с психическими нарушениями / **Ю.А. Яковлева** // Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева 18-19 мая 2017 г., Санкт-Петербург, [Электронное издание]: СПб.: Альта Астра, 2017. – С. 562 – 564.
32. Яковлева Ю.А. Оптимизация терапии пациентов, страдающих эпилепсией с психическими нарушениями, в условиях биопсихосоциального взаимодействия нарушениями / **Ю.А. Яковлева** // Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции: материалы научно-практической конференции 14-15 сентября 2017 г., Екатеринбург, [Электронное издание]: Екатеринбург, 2017. - С. 209-210.
33. Яковлева Ю.А. Патоморфоз психических нарушений при эпилепсии нарушениями / **Ю.А. Яковлева** // Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 17-18 мая 2018 г., Санкт-Петербург, [Электронное издание]: СПб.: Альта Астра, 2018. – С. 212 – 214.
34. Яковлева Ю.А. Школьная дезадаптация детей и подростков, страдающих эпилепсией, как медико-педагогическая проблема социализации нарушениями / **Ю.А. Яковлева** // Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств: материалы Международного конгресса 17-18 октября 2019., Санкт-Петербург, [Электронное издание]: СПб.: Альта Астра, 2019. - С. 66.
35. Яковлева Ю.А. Клинико-диагностические и терапевтические аспекты аффективных нарушений у детей и подростков, страдающих эпилепсией / **Ю.А. Яковлева** // Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению: материалы конференции 15 – 18 мая 2021 г., Санкт-Петербург, [Электронное издание]: СПб.: Альта Астра, 2021. - С. 2271-2272.

36. Яковлева Ю.А. Роль современных антиконвульсантов в терапии эпилепсии с коморбидными психическими расстройствами. / **Ю.А. Яковлева** // Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению: материалы конференции 15 – 18 мая 2021 г., Санкт-Петербург, [Электронное издание]: СПб.: Альта Астра, 2021. – С. 2272-2273.
37. Яковлева Ю.А. Дифференцированный подход к терапии тревожных расстройств у подростков с эпилепсией / **Ю.А. Яковлева** // Психическое здоровье в меняющемся мире: материалы Всероссийского конгресса с международным участием 23–24 мая 2024 г., Санкт-Петербург, [Электронное издание] / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. — СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2024.– С. 382.
38. Яковлева Ю.А. Психические расстройства при эпилепсии у подростков. Сквозь время к истине / **Ю.А. Яковлева** // Психическое здоровье в меняющемся мире: материалы Всероссийского конгресса с международным участием 23–24 мая 2024 г., Санкт-Петербург, [Электронное издание] / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. — СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2024. – С. 149.
39. Яковлева Ю.А. Влияние структурных нарушений на формирование речевой дисфункции у детей с фокальной формой эпилепсии / **Ю.А. Яковлева** // XIV Балтийский конгресс по детской неврологии: материалы конгресса с международным участием 06-08 июня 2024, Санкт-Петербург / под редакцией профессора В.И. Гусевой. — СПб., 2024. — С. 82 — 84.
40. Яковлева Ю.А. Нейробиологические корреляты непсихотических психических расстройств при эпилепсии у детей и подростков / **Ю.А. Яковлева** // Психическое здоровье: от разнообразия феноменологии к концептуальному единству: материалы Всероссийского конгресса с международным участием 22–23 мая 2025 года, Санкт-Петербург [Электронное издание] / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. — СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2025. – С. 115-116.
41. Яковлева Ю.А. Эпилептические психозы. Новое или забытое старое / **Ю.А. Яковлева** // Психическое здоровье: от разнообразия феноменологии к концептуальному единству: материалы Всероссийского конгресса с международным участием 22–23 мая 2025 года, Санкт-Петербург [Электронное издание] / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. — СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2025. – С. 278-279.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БИЭ – благоприятный исход эпилепсии

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВБС – вторичная билатеральная синхронизация

ВЭМ – видео-ЭЭГ-мониторинг

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДИ - доверительный интервал

ИП - индекс пароксизмальности

МКБ – международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография  
НПН – непсихотические психические нарушения  
ППН – психотические психические нарушения  
ПН- психические нарушения  
ПНД – психоневрологический диспансер  
ПЭТ – противоэпилептическая терапия  
ШВОПС – Шкала всесторонней оценки психического состояния  
ЭЭГ– электроэнцефалография  
CGI – Clinical global impression – Шкала общего клинического впечатления  
et al. – и другие  
Me – mediana  
NHS3 – Британская шкала оценки тяжести судорожных приступов  
Q1 – нижний квартиль  
Q3 – верхний квартиль