ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Киссин Михаил Яковлевич
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……	4
ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ…….	17
1.1 Современное состояние проблемы изучения психических расстройств при эпилепсии……...	17
1.2 Причины формирования психических нарушений при эпилепсии……	22
1.3 Классификация психических нарушений……...	39
1.4 Клинические проявления непсихотических психических расстройств при эпилепсии……	45
1.5 Клинические проявления психотических расстройств при эпилепсии……	62
1.6 Роль нейровизуализационных методов в диагностике психических расстройств при эпилепсии…….	67
1.7 Роль нейрофизиологических методов в диагностике психических расстройств при эпилепсии…….	70
1.8 Лечение психических расстройств при эпилепсии……	74
1.9 Ремиссия при эпилепсии……..	78
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ……	84
2.1 Дизайн и этапы диссертационного исследования……..	84
2.2 Общая характеристика выборки исследования……..	86
2.3 Методы исследования……...	92
ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ...	99

3.1 Нозологическая специфика психических расстройств у пациентов детско-подросткового возраста и взрослых за сорокалетний период……..	99
3.2 Сравнение анамнестических, клинико-психопатологических и нейробиологических параметров у пациентов с психическими нарушениями и без таковых при эпилепсии…….	103
3.3 Предикторы развития непсихотических психических расстройств при эпилепсии, взаимосвязь клинико-психопатологических и нейробиологических факторов…….	122
3.4 Предикторы развития психотических расстройств при эпилепсии, взаимосвязь клинико-психопатологических и нейробиологических факторов……...	153
3.5 Предикторы развития психических нарушений при эпилепсии в ходе динамического наблюдения…….	180
3.6 Определение прогностических факторов для исхода эпилепсии, роль психических расстройств в прогнозе заболевания..	182
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	196
ВЫВОДЫ…….….	210
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……...	214
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….	216
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	217
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ…….	219
ПРИЛОЖЕНИЯ ……	268
Приложение А Национальная Британская шкала «Шкала тяжести эпилептических припадков (NHS3)»…….	268
Приложение Б Шкала общего клинического впечатления……	270

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

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 припадка 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 от 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 C., 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).

В последнее время, 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 не определенным, какие именно психопатологические симптомы и каким образом влияют на исход заболевания. Какое влияния на развитие исхода болезни оказывает характер и степень выраженности психопатологической симптоматики. Могут ли отдельных 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 нейрорадиологическими 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. M., 2002; Kwon O.Y., Park S.P., 2013; KannerA., 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" Минздрава России): 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" Минздрава России): 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 мозговыми 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 клинико-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 клинико-энцефалографической ремиссии при отсутствии коморбидных психических расстройств) с учетом исходных данных клинико-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).

Методология и методы исследования

В исследовании применен клинический подход, по настоящее время остающийся основным методологическим подходом для исследований в области психиатрии. 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 Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Психиатрическая больница №6» Комитета Здравоохранения Санкт-Петербурга. Исследование проведено в 3 этапа, в соответствие с которыми носило ретроспективный (1 этап), кросс-секционный (2 этап) и проспективный (3 этап) характер. Исследование проведено на достаточной выборке, в зависимости от этапов исследования пациенты подразделялись на дополнительные группы.

Основная гипотеза: расчитать вероятность благопритного исхода эпилепсии (отсутствие приступов, отсутствие эпилептиформных изменений в электроэнцефалограмме и отсутствие психических нарушений) по исходным параметрам на начальном этапе наблюдения пациента с целью формирования оптимальной терапевтической тактики.

Методы исследования: ретроспективный анализ, клинико-анамнестический, клинико-психопатологический с применением параметрических шкал, инструментальный (нейрофизиологические, нейровизуализационные исследования), статистический.

Личный 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%.

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.

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».

Степень достоверности и апробация результатов.

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:

- XVII Съезде психиатров России «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств. На пути к интегративному лечению», 2021 (Санкт-Петербург);

- 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 печатная работа, в том числе 12 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 2 пособия для врачей, методические рекомендации, информационный образовательный модуль.

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 ГБУЗ «Психиатрическая больница №6» КЗ СПб; ГКУЗ «Психиатрическая больница № 2 Святого Николая Чудотворца» КЗ СПб; ГБУЗ «Психоневрологический диспансер №2» 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.

Объём и структура работы:

Материал диссертации изложен на 271 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.

ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

1.1. Современное состояние проблемы изучения психических расстройств при эпилепсии

Эпилепсия является одним из распространенных заболеваний психоневрологического профиля. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения около 70 миллионов человек в мире страдает эпилепсией. Заболеваемость составляет 50-70/100000 чел., распространенность 5-10/1000 чел., не менее 1 припадка 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, эпидемиологические, 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 судорожных состояний, заметного снижения частоты психических нарушений не наблюдается. Отмечено, что психиатрическая коморбидность является более значимым фактором, влияющим на качество жизни пациентов с эпилепсией, чем контроль над приступами или тяжесть течения заболевания (Барашкова Т.А., 2009; Gandy M. et al, 2013). Непсихотические психические расстройства наблюдаются от 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 C., 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). До 80% больных имеют стойкие расстройства психического здоровья в форме личностных и аффективных нарушений, что значительно ухудшает клинический прогноз течения заболевания (Калинин В.В. и др., 2006; Вассерман Л.И., 2011; 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). Имеются данные, что за последние 20 лет почти в три раза увеличилось количество больных с аффективными транзиторными расстройствами при эпилепсии (Калинин В.В., 2004; Kanner A. M., 2003; Воробьева О.В., Стаднюк Ю.И., 2015; Kwon, O.Y., Park S.P., 2013), что скорее связано с особенностями диагностики данных состояний. Выраженные диагностические сложности ассоциированных с эпилепсией психических расстройств отмечаются уже на начальной стадии заболевания, обычно на 2-3 год болезни (Громов С.А., Якунина О.Н., 2015), и даже при доброкачественных формах в период дебюта уже можно выявить наличие когнитивных нарушений у пациентов (Мухин К.Ю., Пылаева О.А., 2017; Ebus S. et al., 2012; Landi, S. et al., 2019).

Распространенность депрессивных расстройств среди больных эпилепсией чрезвычайно высока во всем мире и составляет, по данным разных авторов, от 10% до 55% (Казаковцев Б.А., 2015; Калинин В.В. и соавт., 2017; Kanner A.M.,

2005; Schmitz B., 2005). По прежнему высоким (7-11%) остается уровень диагностики психотических нарушений при эпилепсии (Киссин М.Я., 2011; Josephson, C.B., Jetté N., 2017). Длительное время эпилепсия определялась как хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, которое характеризуется не только повторными припадками, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов (эпилептические припадки, но и сопровождается разнообразными клиническими и параклиническими симптомами. Однако в последние годы, согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (ILAE - International League Against Epilepsy) данное определение подверглось изменению, где наибольший акцент отдается неврологической составляющей заболевания, в то время как психические расстройства при эпилепсии рассматриваются в качестве патогенетических коморбидных состояний.

Согласно современному определению, эпилепсия — это заболевание (расстройство) головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерации (развитию) эпилептических припадков, а также когнитивными, нейробиологическими, психологическими и социальными последствиями этого состояния (Авакян Г. Н. и соавт., 2017; Белоусова Е.Д. и соавт., 2017; Pressler R. M. et al, 2021). Данные изменения подчеркнули несовершенство основного диагностического инструмента психиатров и неврологов – классификации МКБ-10 в определении ряда психопатологических проявлений в структуре заболевания эпилепсией, что существенно затрудняет своевременную постановку диагноза и оказание лечебно-профилактических мероприятий, вот почему изучение проблемы психических расстройств при эпилепсии является в настоящее время особенно актуальной и требует усовершенствования диагностических и терапевтических подходов. Ранняя диагностика эпилепсии, установление не только характеристик судорожных приступов в структуре заболевания, а и квалификация нарушений познавательной деятельности и личности больных, определение прогностических критериев заболевания, определяющих качество жизни пациентов является комплексной

междисциплинарной проблемой, в которой важное значение имеют не только знания психиатрических и неврологических аспектов заболевания, но также и знания в области нейрохирургии и нейропсихологии, традиционно связанные с функциональной анатомией мозга, и методология психолого-педагогического и социального взаимодействия (Пенфильд В., Робертс Л., 1964; Котов С. В. и др., 2008; Вассерман Л. И.,2011; Авакян Г. Н. и соавт., 2017; Белоусова Е.Д. и соавт., 2017; Moore P.M., Baker G.A., 2002).

Помимо взрослого контингента, эпилепсия также является одним из распространенных заболеваний психоневрологического профиля и в детско-подростковом возрасте во всем мире. 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 (Петрухин А.С., 1999; Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2000; Тиганов А.С., 2012; Мухин К.Ю. и соавт., 2018). По критерию неблагоприятного прогноза заболевания после возраста дебюта эпилепсии до 3-х лет следует возраст от 12-16 лет (Карлов В.А., 2019; Микадзе Ю.В., 2025; Metz-lutz M. N. et al., 1999). Это связано как с высоким удельным весом неблагоприятных экзогенных воздействий (инфекционных, перинатальных, травматических), так и в связи с уязвимостью церебральных структур у детей вследствие незавершенности структурно-функционального созревания мозга и с возрастными кризами. Большую склонность детей к судорогам вследствие недостаточного созревания мозга ребенка, повышенной возбудимости нейронов, при относительной слабости функционального контроля синоптической системы, а также учитывая особенности биохимических, нейродинамических процессов детского организма, приводящих в последствии к суммарным, генерализованным реакциям, в том числе и судорожным, подтверждают еще в исследованиях прошлого века многие отечественные авторы (Семенов С.Ф., 1958; Мнухин С.С., 1959; Успенская М.А., 1962; Крайндлер А. и др., 1963; Сухарева Г.Е., 1974; Абрамович Г.Б., Харитонов Р.А., 1979; Veliscova J. et al, 1994). Клинические наблюдения эпилепсии, опубликованные в

отечественной и зарубежной литературе за последние несколько лет, во многом уточнили симптоматику, патофизиологию и патогенез этого заболевания.

Множество публикаций посвящено дебюту эпилепсии у детей, продромальной стадии заболевания, современной классификации, эпидемиологическим и клиническим аспектам заболевания, возрастной динамике судорожных проявлений, вопросам терапии и медико-социальной реабилитации (Темин П.А, Никанорова М.Ю.[ред.], 1997; Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2004; Воронкова К.В. и соавт., 2008; Карлов В.А., 2020; Парамонова А.И., 2024; Aicardi J.,1990; McDermott, S. A. et al., 1995; Bijl R.V. et al., 1998; Sterman M.B., 2000; Bell G.S., Sander J.W., 2009; Allen A.N. et al., 2013; Hesdorffer, D.C., 2016 M'bayo T., et al., 2017; Mula M., 2021), но в последнее время, также как и в исследованиях взрослого контингента, все большую актуальность получают вопросы коморбидности эпилепсии с другими (соматическими и психическими) состояниями, не только влияющими на течение заболевания эпилепсией, но и определяющие тактику фармакотерапии и программы реабилитации для пациентов (Максутова Э.Л., Железнова Е.В., 2001; Малинина Е.В., 2005; Воронкова К.В. и соавт., 2008; Яковлева Ю.А., Попов Ю.В., Яковлева Ю.А., Семенова С.В., 2012; Яковлева Ю.А. и соавт., 2023; Oostrom K.J. et al., 2000; Barry J.J., 2003; Russ S.A., 2012; Fazel S., et al., 2013; Hesdorffer D.C., 2016; Josephson C.B., Jetté N., 2017).

Таким образом, необходимость изучения проблемы психических расстройств у взрослых пациентов и в особенности у детей и подростков, с учетом возрастного, природного и лекарственного патоморфоза, с учетом расширения знаний об этиопатогенезе заболевания, уточнения характера симптом образующих механизмов в сложной, полиморфной картине пароксизмальных и межпароксизмальных нарушений, а также учитывая развитие представлений об интегративной (системной) деятельности мозга в настоящее время является крайне актуальной задачей психоневрологических исследований, и до сих пор позволяет рассматривать эпилепсию, в качестве клинической модели для изучения теоретических проблем, связанных с мозговыми механизмами нарушений психической деятельности. Наличие

коморбидных психических расстройств может не только влиять на картину основного заболевания эпилепсией, утяжеляя и зачастую, маскируя ее, но и определяет ответную реакцию организма на ПЭП, обуславливает особенности побочных эффектов, создает условия для полипрагмазии, что в значительной степени определяет прогноз лечения больных эпилепсией и качество жизни в целом.

1.2 Причины формирования психических нарушений при эпилепсии

Систематические клинические описания нарушений в психической сфере, характере и личности больных эпилепсией относятся к середине 19 века. На протяжении многих десятилетий складывались представления об особенностях интеллектуально-мнестической, эмоционально-волевой сферы и личности, больных эпилепсией. Эти представления нередко переходят из одного руководства в другое без учета природного и лекарственного патоморфоза заболевания и поэтому не могут в полной мере отражать клиническую реальность. Наиболее характерными для больных эпилепсией считались инертность, тугоподвижность, медлительность и вязкость психической деятельности, которые проявляются в интеллектуально-мнестической, эмоционально личностной сферах и речи больных (Крепелин Э., 1923; Гиляровский В.А., 1935; Hill D., 1953). Трудная переключаемость в условиях замедленности ассоциативных процессов и двигательных реакций выливаются в свойственную этим больным брадифрению. Отмечаются расстройства внимания и памяти, снижение умственной работоспособности и способности к обучению, снижение запаса представлений, оскудение и замедление речи (олигофазия). Вместе с тем, у больных эпилепсией наблюдается аффективная вязкость,

чрезвычайная застойность, инертность аффектов (Болдырев А.И., 2000; Яковлева Ю.А., 2005; Калинин В.В., 2013; Воробьева О.В., Стаднюк Ю.И., 2015; М.В. Усюкина М.В., 2018; Зинчук М.С. и соавт., 2019). Именно аффективная вязкость с внезапной (ситуационно-обусловленной) сменой елейности и слащавой угодливости на злобную агрессивность, такая полярность аффектов в высшей степени характерна для больных эпилепсией. Все это вместе взятое и составляет хронические психические изменения при эпилепсии, соответствующие изменения личности или эпилептический характер, что в течение многих десятилетий по-прежнему, составляет едва ли не самую темную главу в изучении проблемы эпилепсии (Болдырев А.И., 1990; Киссин М.Я., 2011; Казаковцев Б.П., 2015).

В работах отечественных авторов прошлого века выделяются амбивалентно-противоречивые свойства личности больных эпилепсией и специфический эпилептоидный оттенок, образующийся за счет эмоциональной напряженности и вязкости позволяют сформулировать вывод о том, что относительно стойкие изменения психики в их совокупности, в отличие от эпизодических пароксизмальных и постпароксизмальных психических расстройств являются специфическими для эпилепсии (Каннабих Ю.Б., 1928; Minkowski E., 1966). Вместе с тем, во многих исследованиях подчеркивается, что изменения психики для больных эпилепсией неоднородны и выявляются далеко не всегда (Каубиш В.К.,1988; Карлов В.А., 2000; Калинин В.В., 2006; Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2021; Schmitz B., Wolf P., 1995; Kanner A.M. et al., 2003, Schmitz B., 2005; Hauser W.A.et al., 2017).

В последнее время прослеживается стойкая тенденции ухода от рассмотрения специфического эпилептического характера, который, по мнению В.П. Осипова (1931) должен неизменно формироваться под воздействием эпилептического процесса, за исключением больных с редкими и легкими приступами, а также от рассмотрения характера и психических особенностей в целом, как фона на котором может развиться наклонность к судорожным приступам (Гиляровский В.А., 1935), в сторону рассмотрения психических

нарушений при эпилепсии в качестве патогенетических коморбидных расстройств. (Inostroza M., et al., 2013; Kanner A.M., 2016b; Li T., 2017; Audrain S., McAndrews M.P., 2019).

На сегодняшний день существуют семь основных гипотез формирования психических расстройств при эпилепсии. Одни из них на сегодняшний день представляют интерес в историческом аспекте изучения проблемы, другие, претерпели ряд изменений за последние годы, некоторые теории остаются актуальными и практически неизмененными со времен их описания в середине прошлого века. В связи с многочисленными исследованиями этиопатогенетических аспектов эпилепсии, появляются и новые теории, наиболее актуальные в спектре современного рассмотрения вопроса.

Конституциональная гипотеза. Сторонники этой гипотезы (Bleuler E., 1920; Давиденков, 1932; Stauder K.H., 1938; Minkowski, E., 1966; Savic I. et al., 2004, Taylor R.S. et al., 2011, Hamilton K.T. et al., 2012; Anney R. J. L., et al., 2014; Coppola A. et al., 2019) полагали, что особенности личности больных эпилепсией являются наследственно обусловленными. Так для больных с наследственной предрасположенностью к эпилепсии характерен пониженный, тоскливый, либо повышенный, несколько экзальтированный фон. Их эмоции и аффекты характеризуются биполярностью, инертностью, взрывчатостью и не поддаются психотерапевтической коррекции. Сторонники гипотезы о наследственной обусловленности изменений личности при эпилепсии отделяют изменения личности от слабоумия, которое они относили к последствиям органического поражения мозга, вызванного припадками или имевшегося еще до начала заболевания.

На современном этапе развития данной теории ряд исследований указывает на двустороннюю связь между эпилепсией и аффективными расстройствами (Anney R. J. L., et al., 2014; Coppola A. et al., 2019). В отдельных исследованиях обнаружено, что депрессия в анамнезе повышает риск заболеть эпилепсией в 4 -7 раз, наличие синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также когнитивных нарушений увеличивают риск эпилепсии в 3-7 раз. С другой

при наличии эпилепсии риск развития депрессии возрастает в 5-25 раз, тревожных расстройств на 30%, 25% пациентов – могут высказывать суицидальные мысли, у 25% – отмечались проблемы с концентрацией внимания и когнитивные нарушения. (Kanner A., 2004; Koh S. et al., 2007; Tellez Zenteno J. et al. 2007).

В исследовании детей с впервые выявленной идиопатической эпилепсией отмечено, что депрессивное расстройство предшествовало развитию приступов у 25% респондентов, четверть детей страдала тревожным расстройством, еще четверть – СДВГ (Марценковский И.А. [ред.], 2014).

В настоящее время, данные наблюдения легли в основу изучения генетической предрасположенности к психическим расстройствам у больных эпилепсией с использование методов генетического тестирования (Pal D. K. et al., 2010). Так, исследование полиморфизмов генов у пациентов с височной локализацией эпилептогенного очага предполагает наличие связи между генетической предрасположенностью и установленными нейробиологическими гипотезами эпилепсии и аффективных расстройств. Выявлено, что независимым фактором риска для возникновения тревожного расстройства является наличие специфического аллеля (C аллель 5-HT1A C-1019G полиморфизма) (Savic I. et al., 2004, Taylor R.S. et al., 2011, Hamilton K.T. et al., 2012). Однако четких положительных результатов относительно какого-либо гена в большей выборке пациентов с эпилепсией и депрессией в настоящее время не получено. В новейших исследованиях также установлена генетическая предрасположенность к когнитивным нарушениям при эпилепсии, связанных с изменениями в структуре генов: SCN1A, GABRA1, TSC1 и KCNT1 (Novak A. et al., 2022).

Нейробиологическая гипотеза. В течение последних более, чем тридцати лет, считается, что в возникновении аффективной симптоматики при эпилепсии основную роль играют преимущественно нейробиологические механизмы (Kanner A. M., 2003; Ettinger A. B., 2004; Kanner A. M., 2008; Borgmann M. et al., 2016). Основными нейротрансмиттерными системами являются: серотонинергическая, моноаминовая, катехоламиновая. Депрессивные

расстройства связаны с нарушениями многих нейротрансмиттеров, в частности 5-НТ, NE, дофамина, глутамата и ГАМК. Нарушение регуляции серотонинергических взаимодействий в условиях синаптической передачи является общим патогенетическим звеном, закономерно показывающим связь между эпилепсией и депрессивными нарушениями (Catena-Dell'Osso M. et al., 2013; Borgmann M. et al., 2016). Патогенная роль возбуждающего нейротрансмиттера глутамата при эпилепсии была установлена давно. Некоторые современные исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с эпилепсией и коморбидными психическими (в частности, депрессивными) расстройствами могут наблюдаться морфофункциональные изменения в структурах головного мозга: атрофия гиппокампа на 10-20%, большее количество областей потери объема серого вещества височной и лобной долях на двусторонней основе и в левом таламусе (Ежова Р. В. и др., 2013; Сивакова Н.А., 2013; Шмелева Л.М., 2014). Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к высоким концентрациям кортизола в сыворотке крови, что выявлено у 50% пациентов с большими депрессивными расстройствами и у пациентов с эпилепсией (Stavropoulos I. et al., 2017). Атрофия гиппокампа и другие функциональные аномалии в структурах височной и лобной долей могут быть связаны с высокие концентрации кортизола в сыворотке крови связывают, вследствие тонической активации нейронов гиппокампа под воздействием кортизола в стрессовых ситуациях (McAuley M.T. et al., 2009).

В исследованиях последних лет получены данные о роли воспалительного процесса в центральной нервной системе, который способствует активации микроглии и астроглиозу, повреждению нейронов и тем самым — прогрессированию эпилептического процесса с формированием фармакорезистентных форм заболевания и психопатологических нарушений у больных эпилепсией (Vezzani A., Granata T., 2005). У больных фармакорезистентной эпилепсией отмечалось повышенное содержание в плазме крови и ликворе маркеров воспаления и нейродегенерации: С-реактивного белка, альбуминов, цитокинов интерлейкин 1-бета, интерлейкин-8, белка S-100, а также

дисбаланс регуляторных цитокинов (рецепторный антагонист интерлейкина - 1) (Сивакова Н.А. и др., 2016; Капустина Т.В. и др., 2020; Aarli J. A., Fontana A., 1980; Maes M. et al., 2009; Husari K. S., Dubey D., 2019). Сходство между нейровоспалительными процессами и нарушениями систем трофических факторов и нейромедиаторов при эпилепсии и при депрессивных расстройствах привело к гипотезе о том, что именно эти звенья патогенеза лежат в основе коморбидности депрессий и нейродегенеративных заболеваний (Г. Э. Мазо и соавт., 2015; Anisman H. et al, 2012). Так, при эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами существенно повышается профиль цитокинов: IL-1β, RAIL-1, IL-2, TNF, IL-6, IL-8, IL-10 (Липатова Л.В. и др., 2017; Husari K. S., Dubey D., 2019). Дизрегуляция нейротрофического фактора мозга (BDNF) приводит к снижению нейрогенеза гиппокампа и нейродегенерации, участвующих эпилептогенезе. В этой связи, в исследованиях последних лет изменение уровня BDNF рассматривают в качестве предиктора терапевтического ответа при эпилепсии с коморбидными расстройствами. Отмечается снижение частоты приступов и исчезновение пароксизмальной активности в фоновой записи при увеличении содержания BDNF у больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра, признаки терапевтической резистентности выявлены при снижении BDNF (Гуляева Н. В., 2017; Капустина Т.В. и др., 2020; Binder D. K., Scharfman H. E., 2004).

Гипотеза эпилептогенеза. В процессах формирования психических расстройств важное значение придается определенным типам эпилептических припадков (в частности, сложным парциальным), локализации очага эпилептической активности (преимущественно, в медиальных отделах височных долей головного мозга, при левостороннем расположении эпилептического очага); частоте приступов, длительности течения заболевания и раннему возрасту дебюта заболевания, серийному и статусному течению приступов (Одинак, М. М., 1977; Болдырев А.И., 2001; Карлов В.А., 2007; Мухин К. Ю. и др., 2018; Базилевич, С. Н. и др., 2021; R. M. Post, 2004; Kalinin V. V., Polyanskiy D. A., 2009; Vrinda M. et al., 2019). О важности значения биологических факторов

для возникновения аффективной симптоматики при эпилепсии свидетельствует тот факт, что при других серьезных неврологических заболеваниях психические расстройства встречаются гораздо реже, чем при эпилепсии. Выраженность психических расстройств больных эпилепсией может зависеть от частоты припадков и тяжести постприпадочных состояний.

Относительно зависимости личностных расстройств от формы болезни, данные литературы немногочисленны. A. Matthes, H. Schneble (1999) установили, что у 30% детей с симптоматической эпилепсией и у 12.5% детей с идиопатической — наблюдалось нарушение психики (в т.ч. дебильность). По их мнению, распад личности зависит больше от органического поражения головного мозга, чем от припадков. У больных симптоматической эпилепсией, в отличие от генерализованной, общий фон настроения подвергается меньшим колебаниям, возникающие эмоциональные реакции отличаются эксклозивностью с быстрой истощаемостью. В работах Э.Л. Максутовой (1998; 2001) отмечалось, что при ювенильной миоклонической форме характерна безответственность, вспыльчивость раздражительность, любовь к преувеличениям, склонность к богемному образу жизни. Абсансная форма по данным этих авторов, не имеет интеллектуальных и личностных изменений. У. Пенфилд и Н. Джаспер (1958) подчеркивали бóльшую раздражительность и агрессивность больных с частыми малыми припадками. В то же время, в более поздних работах описываются когнитивные нарушения при идиопатической эпилепсии (A. Loughman et al., 2014). Ряд авторов (Пивень Б. Н., Конева О. П., 1999; Усачева Е. Л., 1999; Зенков Л.Р., 2004), Айвазян С.О., 2017; Scheffer I. E., Liao J., 2020), описывая эпилепсию, основным единственным симптомом которой являются устойчивые психические, когнитивные и коммуникативные нарушения, обусловленные эпилептическими разрядами в системах мозга, что составляет 0,5 – 2% всех случаев эпилепсии детско-подросткового возраста, подчеркивают, что они могут относиться к связанным с локализацией или неопределенными относительно того, являются ли они фокальными, генерализованными, криптогенными или симптоматическими эпилепсиями. Не

исключались и редкие идиопатические случаи.

Большое значение в генезе изменений психических функций и личности больных эпилепсией отечественными авторами придается стороне поражения мозга (Белая И. И., 1981; Сивцов А.Н., 1988; Плешкова Е.В., Макаров И.В., 2008). При поражении левого полушария головного мозга течение эпилепсии отличается значительной прогредиентностью и более быстрым формированием эпилептической деменции (Мнухин С. С.,1959; Харитонов Р. А., 1985). У больных этой группы (особенно на ранних этапах болезни) описана склонность к астено-депрессивным переживаниям и к ипохондрическим проявлениям (Болдырев А. И., 2000; Власов П. Н., 2016). Фон настроения больных снижен, они чрезмерно обидчивы, слезливы, подозрительны, у них наблюдаются дистимии с оттенком вялой депремированности и монотонной ажитированности, тревожности, склонности к депрессивно-ипохондрическим переживаниям в связи с болезнью. При поражении правого полушария наблюдается иная стойкая межпароксизмальная симптоматика. Это более выраженная эмоциональная возбудимость и импульсивность, истероформные реакции и недооценка тяжести своего состояния. Характерны также повышенная раздражительность, конфликтность, быстрая смена настроения от напряженной экзальтированности с элементами эйфории и дисфории до агрессивных проявлений (Белая И.И., 1981).

Органическая гипотеза. Другие авторы подвергают сомнению существенное влияние локализации эпилептического очага на изменения в психической сфере и считают неправомерным установление прямых связей между типом болезненного процесса, мозговой локализацией эпилептического очага и изменениями личности различного спектра (Крайндлер А., 1963; Зейгарник Б.В., Братусь Б.С., 1980; A. Matthes, H. Schneble). По мнению А. И. Болдырева (2000), считавшиеся ранее специфическими для эпилепсии особенности характера могут быть отнесены к органическому поражению мозга, и сочетаться с вторичными функциональными расстройствами и реакцией больного на свое заболевание и социальные ограничения в связи с ним.

Сторонники этой гипотезы (D. Freudenberg, 1968; Helmstaedter C., 2004) считают, что стойкие изменения психики при эпилепсии обусловлены органическим поражением головного мозга, либо лежавшим в основе припадков, либо являющимся их следствием.

Наиболее важным в происхождении психических изменений при эпилепсии эти авторы считают характер и степень выраженности органического поражения головного мозга, на фоне которого развивается заболевание. У больных с органическим поражением височной доли периодически возникает тягостное витальное чувство страха, сочетающееся с подозрительностью и аффективным напряжением. У некоторых периодически возникают фобии (дисморфофобии, навязчивый страх заражения и другие), сопровождавшиеся выраженными вегетативными реакциями. Иногда больные жалуются, что у них периодически «отнимаются», «пропадают» чувства, что они становятся бесчувственными по отношению к родным и близким.

При преимущественном поражении лобной доли часто наблюдается расторможенность эмоций и аффектов. Больные по пустякам раздражаются, легко возбуждаются, дают вспышки гнева или, наоборот, без достаточного повода становятся безмерно веселыми, восторженными и эйфоричными. Необходимо также учитывать функциональную асимметрию больших полушарий головного мозга, вследствие которой на формирование психических нарушений влияет не только латерализация эпилептического очага, но и доминантность полушарий (Харитонов Р.А., Сивцов А.Н.,1985; Плешкова Е.В., Макаров И.В., 2008). В литературе указывается на большую долю левшей и амбидекстров среди больных эпилепсией (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988). Леворукость рассматривается как функциональный фенотипический фактор, облегчающий возникновение эпилептической активность.

Исследования последних лет подтвердили актуальность «органической теории» в генезе психических расстройств при эпилепсии (Helmstaedter C., 2004). В течение последних двух десятилетий значительно расширились представления о структурно-функциональной организации областей мозга, имеющих отношение

к выполнению высших психических функций в норме и при патологии. Изменение функции лобных отделов мозга при эпилепсии наблюдается в 50% случаев, что особенно четко выступает у пациентов с поведенческими нарушениями (Duffy J., Campbell J.,2001; Malloy P.F., Richardson E.D., 2001; Kanner A., 2003; Helmstaedter C., 2004).

Психические нарушения у детей, страдающих эпилепсией с лобной локализацией очага разнообразны по структуре психопатологической симптоматики и по уровню реагирования от неврозоподобных до психотических. На первое место по частоте встречаемости у детей отмечались нарушения в интеллектуально-мнестической сфере. Снижение интеллекта от пограничного уровня до имбецильности наблюдалось у 29% детей, из них у 13% интеллектуальные нарушения развились после начала приступов. На втором месте – нарушения в эмоционально-волевой сфере и личности больных эпилепсией. У детей младшего возраста проявляются в виде психического инфантилизма, психомоторной расторможенности и синдрома дефицита внимания. В дальнейшем, на первый план выступают проявления церебрастенического синдрома: утомляемость, трудность концентрации внимания, ухудшение памяти, снижение темпа психической деятельности и снижение двигательной активности. Нарушение деятельности префронтальной коры при эпилепсии приводит к поведенческим отклонениям, а также к конкретности мышления, неспособности к обобщениям, ригидности когнитивных процессов и брадифазии (Doval O., Gaviria M., Kanner A., 2001; Mega M., Cummings J.,2001; Salloway S.P., 2001), хотя некоторые авторы перечисленные психологические особенности связывают не столько с лобной локализацией патологического процесса, сколько с тяжестью припадков (Perrine K., et al., 1999; Upton D., Thomson P.,1999).

Поражение орбитофронтальных связей приводит к изменению личности с появлением выраженных нарушений норм социального поведения. Поведение такого типа включает повышенную раздражительность, расторможенность, импульсивность, бестактность, болтливость, эмоциональную лабильность со

склонностью к эйфории и наряду с этим снижение критики, безответственность и лень (Doval O. et al.,2001; Mega M., Cummings J., 2001; Salloway S., 2001). Двустороннее повреждение передней поясной извилины вызывает нарушение мотивации, глубокую апатию, абулию, снижение спонтанной речи вплоть до акинетического мутизма, безразличие к окружающим и снижение творческих способностей. При односторонних поражениях поясной извилины изменения менее выражены — апатический синдром с преходящим акинетическим мутизмом (Bartok J., Gaviria M.,1997; Chow T., Cummings J., 1999; Doval O., et al., 2001; Mega M., Cummings J., 2001; Salloway S., 2001).

Височные доли мозга в филогенетическом отношении являются более древними структурами, чем лобные. В пределах каждого полушария височная доля связана с ассоциативной лимбической корой, гиппокампом, миндалевидным ядром и диэнцефальными структурами, образуя лимбическую систему (Chabardes S., Kahane P., Minotti L. et al., 2002). Богатство связей между височной долей и практически всеми остальными структурами головного мозга, объясняет влияние патологии височных отделов на функции других областей мозга. При двустороннем поражении височных отделов мозга нарушается память на события из собственной жизни, знакомые лица, имена и на события/дисмнестические расстройства. При одностороннем поражении отмечается нарушение регуляции основных вегетативных функций, разнообразных эмоций и пищевого поведения, нарушение эмоциональных реакций проявление страха, сексуальное поведение, агрессия (Chabardes S., Kahane P., Minotti L. et al., 2002).

Исследования последних лет, выполненные в аспекте анатомо-клинических корреляций, позволили уточнить функциональное значение височных долей и установить их роль в узнавании лиц и других зрительных образов, реализации автобиографической памяти, мнемонических функций, лингвистической интеграции, в переработке эмоционального языка и вербальной памяти (Морозова М. А. , Калинина Л. В., 2003; Papagno C., Capitani E.,1998; Maguire E., Mummer C.,1999; Paradiso S.,et al., 2001; Dupont S., 2002; Kahane P., et al., 2003).

Гипотеза психогенного происхождения психических расстройств при эпилепсии. Ранее в генезе депрессивных расстройств у больных эпилепсией преобладала точка зрения о доминирующем влиянии психогенных механизмов (Mitchell W. et al., 1994; Carlton-Ford S., 1995; Dunn D., et al., 1999). Этот подход и на сегодняшний день не утратил своей ценности. По этой причине, рассматривается значение психосоциальных характеристик в жизни, как взрослых больных эпилепсией, так и детей (Бегги Э., Монтичелли М. Л., 1997; О. В. Гузева и др., 2016; Незнанов Н. Г. и соавт., 2019; Guekht A. B. et al., 2007; Ostendorf A. P., Gedela S., 2017). На первое место можно поставить факторы стигматизации и социальной дискриминации, которые могут привести к потере работы и семьи у больных эпилепсией. Вместе с этим, в формировании аффективной симптоматики существенную роль играют механизмы «обученной беспомощности», в сути которой заключается страх потери семьи или работы по причине болезни. Это ведет к снижению социальной активности, трудовой дезадаптации и, в итоге, к формированию депрессивных расстройств (Железнова Е. В., Токарева Н. Г., 2017; Lee J. J. et al., 2011; Velissaris S. L. et al., 2012; Siarava E. et al., 2019).

Относительно немногочисленные работы посвящены изучению роли межличностных отношений в семье. При сравнительном анализе типов семейных отношений, пациентов с эпилепсией и суицидальной настроенностью было выявлено, что около 40 % пациентов считают отношения в своей семье дисгармоничными (авторитаризм, отсутствие взаимной поддержки и понимания, повышенная конфликтность, агрессия и насилие), таки образом, семья пациентов, страдающих эпилепсией, может выступать в качестве фактора, свидетельствующего о социальном неблагополучии и отсутствии семейной поддержки (Шова Н.И. и др., 2019; Suurmeijer T. P., Reuvekamp M. F., Aldenkamp B. P., 2001).

В связи с формированием изменений личности у больных детей ряд авторов (Абрамович Г.Б.,1979; Каубиш В.К.,1988; Игнатьева Н.Д.,1981, Попов Ю.В., Яковлева Ю.А., Семёнова С.В., 2012) подчеркивают значение личности родителей в становлении личности ребенка, страдающего эпилепсией, при этом

утверждается, что ряд личностных изменений есть результат взаимодействия «здоровых требований среды» и «биологических потребностей болезни». В силу их заболевания, а также постоянного нахождения в лечебных учреждениях, около 60% пациентов с эпилепсией, полагали, что родители уделяли им меньше внимания, чем младшим детям, пытаясь тем самым компенсировать недостаток общения с «больными» детьми, часть респондентов считали, что младший сиблинг появился в семье в силу болезни старшего. В этом случае, структура семьи пациентов, страдающих от эпилепсии, может выступать в качестве фактора, свидетельствующего о социальном неблагополучии и отсутствии семейной поддержки. Как факторы, способствующие формированию дезадаптивных форм реагирования на болезнь в «кризисных» ситуациях, выделяются: женский пол, инвалидизация, неполная семья, дисгармоничные семейные отношения (Помников В. Г., и соавт., 2017; Незнанов Н. Г., и соавт., 2019).

Большинство авторов считает, что внутренняя картина болезни у больных эпилепсией формируется под влиянием многих факторов, включая переживания в детском возрасте и, в свою очередь, могут выступать в качестве одного из факторов, формирующих особенности «Я-концепции» и личности больного (Игнатьева Н.Д., 1981; Каубиш В.К., 1988; Семенова С.В., 2001). Напротив, оптимистическая настроенность, надежда на выздоровление, борьба с болезнью, высокая коммуникабельность, активная жизненная позиция способствуют социально-психологической адаптации и в какой-то степени отражаются на прогнозе (Болдырев А.И., 2000; Железнова Е.В., и соавт., 2018; Lee J. J., et al., 2011).

Гипотеза лекарственного происхождения психических нарушений при эпилепсии. Эта гипотеза на сегодняшний день является одной из самых актуальных (Kanner A.M., 2012a; Mula M., Sander J. W., 2015), хотя еще совсем недавно она никем не рассматривалась, как самостоятельная или даже основная, несмотря на то, что многие авторы, еще с середины прошлого века, придавали длительному приему противоэпилептических средств ту или иную роль в возникновении психических изменений при эпилепсии (W.G. Lennox, 1945; Pond

D., 1963; Rh. Bamberger, A. Matthes, 1959; L. Kreisler, 1974 и др.).

В отдельных работах (Круглова Л.И., Рубинова Ф.С.,1968; Вайнтруб М.Я., 1995; Мухин К.Ю. и др., 2004) отмечено, что противосудорожная терапия, купируя пароксизмальные состояния, способствует вместе с тем нарастанию психического дефекта, в том числе в интеллектуально-мнестической сфере и даже связывают эпилептические изменения личности почти исключительно с влиянием постоянно принимаемых лекарственных средств, в частности, барбитуратов (Brent D.A., 1987; Taylor J.et al., 2010;). Однако преобладает точка зрения, что длительный прием антиконвульсантов является лишь одним из факторов, способствующих изменениям в психической сфере больных эпилепсией (Калинин В.В., Полянский Д.А., 2003; Matthes A., Schneble H., 1999; Blumer D., 2004; Mula M., 2007; Chen B., 2017).

Так, интеллектуально-мнестические нарушения связывают в основном с поздним началом терапии, ее неадекватностью и частыми приступами (Абрамович Г.Б., Харитонов Р.А., 2002; Яковенко В.В. 2002; Ch. Dravet, 1992). Авторы отмечали некоторое выравнивание интеллектуально-мнестических процессов при прекращении приступов в случае правильно подобранной терапии. Однако, ни у одного пациента не наблюдалось полного восстановления когнитивных функций после достижения стойкой ремиссии (Мухин К.Ю., 2004 Witt J.-A., Helmstaedter C., 2017).

Риск развития депрессии наиболее высок у препаратов с преимущественно ГАМК-ергическим влиянием, которые также снижают уровень серотонина (Trimble M.R., 2011). В зависимости от частоты развития депрессии все АЭП были разделены на группы риска (Mula M., Sander J.W., 2007): группа с наибольшей вероятностью развития депрессии: барбитураты, вигабатрин, топирамат, зонисамид; группа среднего риска развития депрессии: тиагабин, леветирацетам и фелбамат; группа с низким риском развития депрессии (этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат, прегабалин и ламотриджин. Частое проявление депрессивных и поведенческих расстройств, и наличие аффективных нарушений у ближайших родственников являются общими

признаками для всех пациентов с суицидными намерениями на фоне приема антиэпилептических препаратов (Калинин В.В., Полянский Д.А., 2003, Пылаева О.А., 2003; Blumer D., 2004; Hesdorffer D.C., 2009; Kanner A.M., 2012a).

Формирование суицидальных тенденций при приеме антиконвульсантов происходит за счет: прямого депрессогенного воздействие препаратов, анксиогенного действия препаратов, в структуре дисфорических депрессий и психозов, вследствие неадекватного назначения и дозирования препаратов (Пылаева О.А., 2008; Зинчук М.С., и соавт., 2019; Trimble M.R., 2011; Fountoulakis K.N., 2012; Mula M., Sander J. W., 2015; Yates S.L., 2015; Chen B., 2017). Было установлено, что наиболее часто депрессии, возникали у больных при приеме фенобарбитала - 40%, суицидальные тенденции – у 47% (Brent D.A., et al., 1987). В исследовании половых различий развития суицидов отмечено отсутствие связи с суицидами при приеме общих суточных доз «классических» антиконвульсантов (фенитоин, примидон), тогда как ежедневный прием фенобарбитала приводил к суицидальным тенденциям и попыткам больных независимо от пола (Калинин В.В., 2003; D. Smith, J. Collins, 1987). Помимо фенобарбитала высокий риск возникновения суицидов был выявлен при длительном приеме клоназепама и леветирацетама (Olesen J.D., 2010; Molokwu O. A., Ezeala-Adikaibe B. A., Onwuekwe I., 2015). Депрессивное расстройство на фоне приёма леветирацетама было диагностировано у 2,5 - 3,8% пациентов, тревожно-депрессивные расстройства развиваются у 10% взрослых и 25% детей, страдающих эпилепсией (Cramer J. A., Rue K. De, Devinsky O., 2003; White J.R., 2003; Mula M., 2004). Депрессия, как побочный эффект при лечении вигабатрином выявлена у 12-20% больных, у 0,4% наблюдались суицидальные попытки (Levinson D.F., 1999). У больных, принимавших тиагабин, депрессия выявлялась у 5% больных, тревожность - в 12% случаев, преимущественно в структуре психозов (Schmitz B., 2006). Частота развития депрессии на фоне приема габапентина оценивается в 5%, но суицидальная активность возникает преимущественно у молодых пациентов и не превышает 1%, однако приводит к более высокому риску завершённого суицида (Mula M., 2003; Patorno E., 2010;). Карбамазепин крайне редко приводит

к развитию депрессии, как препарат с нормотимическим эффектом (Tondo L., 2015). У 23,9% пациентов, принимавших топирамат, отмечались побочные психопатологические эффекты, среди которых в 10,7% - аффективные расстройства, у 5,6% – агрессивное поведение, у 3,9% – другие поведенческие нарушения: гиперактивность, гнев, агрессивность, тревога.

Поведенческие нарушения развивались чаще всего у больных с задержкой развития и при полипрагмазии (Mula M., 2017b). Депрессивные расстройства развивались в среднем через 60 дней от начала приема препарата, только у немногих пациентов при этом отмечалось полное прекращение приступов. Есть мнение, что применение топирамата связано с повышенным риском развития суицидов (более 10%) у больных эпилепсией (Jansen J.F.A., 2006; Arana A., 2010; Andersohn F., et al., 2010).

В последние годы также отмечен интерес авторов к психозам, связанным с применением противоэпилептических препаратов (Wolf P., 1994). По данным D. Weisholtz, B. Dvoretzky (2014) наиболее часто психозы ассоциируются с приемом вигабатрина (2 – 5% случаев); топирамата (0,8 – 12%); зонизамида (2%); левитирацетама (0,7 – 1,4%). Наиболее отчетливо психоз вследствие принудительной нормализации проявлялся при лечении этосуксимидом. Важным специфическим нарушением психических функций, непосредственно связанным с лечением эпилепсии, является синдром форсированной нормализации Ландольта, впервые был описан в отношении этосуксимида J. Roger и соавт. в 1968 г., представляет собой клинико-энцефалографический феномен представляющий собой разновидность интериктального психоза и характеризующийся появлением ранее отсутствующих психических нарушений на фоне резкого блокирования эпилептиформной активности на ЭЭГ и прекращения или уменьшения приступов в связи с успешным применением АЭП или хирургического лечения. Известно, что чаще всего возникает на фоне приема вигабатрина, топирамата, тиагабина, зонисамида, но может быть спровоцирован практически любым АЭП, вызвавшим резкое улучшение при эпилепсии (Dudra Jastrzebska M., et al., 2007; Mula M., Sandeer A., 2007). Вероятно, основную роль в

развитии феномена насильственной нормализации играет выраженность положительного эффекта препарата, а не выбор АЭП (Banwari G.H., et al., 2013). В случае развития данного осложнения крайне важное значение имеет правильная коррекция антиэпилептической терапии и переход на АЭП, которые практически не вызывают данного расстройства (Wolf P., 1994).

Мультипатогенетическая гипотеза. Сторонники этой гипотезы считают, что стойкие изменения психики при эпилепсии являются следствием не одной, а многих причин. Некоторые авторы (Anney R. J. L., et al., 2014; González-Castro T. B., et al., 2018) выделяют основную причину (чаще всего наследственность) и дополнительные факторы, имеющие лишь патопластическое значение для формирования отдельных сторон эплептического характера. Другие авторы (Одинак М. М., Дыскин Д. Е., 1997; Казенных, Т. В., 2004; Сивакова Н. А., 2013; Гуляева Н. В., 2015; Sutula T. P., 2004; Swinkels W. A. et al.,, 2005; Zarcone D., Corbetta S., 2017; Cavanna A. E., 2018), не выделяя главных и второстепенных причин, считают, что различные черты эпилептической психики могут иметь различный патогенез.

Данная теория представляется в настоящее время наиболее актуальной, так как взаимодействие конституциональных факторов, сопутствующих развитию заболевания органических нарушений и нарушений, вызванных непосредственно процессом эпилептогенеза, наслоение вторичных невротических факторов и влияние окружающей среды, и стигматизация пациентов, все это настолько тесно взаимосвязано, что разграничить и выявить первопричину в большинстве случаев не представляется возможным. Пациенты, у которых развилось острое психотическое состояние, вследствие приема той или иной противоэпилептической терапии отмечали более тяжелое течение эпилепсии, правосторонний фокус эпилептиформной активности и подавление приступной активности в ЭЭГ.

Таким образом, большинство авторов признает, что ни одна из концепций, объясняющих психические изменения при эпилепсии, не может полностью объяснить все многообразие и сложность нарушений психических функций и

личности больных. Доминирует полифакторный подход в решении вопроса о детерминации психических особенностей больных с эпилепсией. В последние несколько лет в структуре психической заболеваемости отмечается рост форм эпилепсии с непсихотическими расстройствами. Одновременно снижается удельный вес эпилептических психозов, что отражает очевидный патоморфоз клинических проявлений болезни, обусловленных влиянием ряда биологических и социальных факторов. В последние годы все большую популярность приобретает новое представление о совокупности связей в нервной системе организма, определяющих психические и когнитивные процессы, включая память, обучение и черты личности – коннектом, которое в настоящее время разделяется многими исследователями (Гуляева Н.В., 2015; Сеунг С., 2018; Cavanna A. E., 2018). Разработка патофизиологических моделей церебральных патологий в последние годы смещается от понимания патологии специфических отделов мозга в направлении характеристики нарушений нейронных сетей мозга. Неврологические и психические заболевания являются коннектопатиями, так как характеризуются качественными нарушениями связей, составляющих коннектом (а не их количеством). Общность ключевых факторов повреждения мозга на разных сетевых уровнях определяет высокую коморбидность неврологических и психических заболеваний (Сеунг С., 2018). В то же время, сохраняет актуальность роль психологических факторов в генезе формирования психических нарушений при эпилепсии.

1.3 Классификация психических нарушений

Попытки классификации психических расстройств предпринимались неоднократно различными авторами, однако по настоящее время единой классификации психических нарушений при эпилепсии нет. Принято разделять

данные состояния по нескольким параметрам, предложенным разными авторами: по отношению к приступам: интериктальные, иктальные; по сферам: нарушения в эмоционально-волевой сфере и личности; нарушения в интеллектуально – мнестической сфере и речи; по уровню поражения: невротические, неврозоподобные нарушения; психотические состояния; по длительности: патологическая реакция, расстройство, состояния (транзиторные, стойкие); по характеру: острые, хронические; по степени тяжести (легкие, средние, тяжелые); по принадлежности: собственные, сопутствующие, коморбидные; особые состояния: медикаментозные интоксикации, принудительная нормализация Ландольдта (Болдырев А.И., 2001; Казаковцев Б.А., 2015; Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2021; Kanner A., 2008).

В клинической практике врачей-психиатров одним из наиболее распространенных является разделение психических расстройств при эпилепсии относительно ведущего синдрома эпилепсии - судорожного припадка на интериктальные и иктальные (Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2021) среди которых выделяют:

1. психические нарушения в качестве продрома припадка (у 10%);
2. психические нарушения как компонент припадка;
3. постприпадочное нарушение психики;
4. психические нарушения в межприступном (интериктальном) периоде.

Также актуальным является разделение психических расстройств при эпилепсии на преходящие (транзиторные) психические нарушения и перманентные (стойкие) психические расстройства (Казаковцев Б.А., 2015).

Преходящие (транзиторные) психические нарушения. В настоящее время к транзиторным психическим расстройствам принято относить ассоциированные с эпилепсией когнитивные нарушения, носящие транзиторный характер и преходящие психические нарушения в эмоционально-аффективной сфере (депрессивные, тревожные, астенические) в рамках диагностической подрубрики F 06. – Органические включающие симптоматические, психические расстройства (Буторина Н. Е., Малинина Е. В., 2001; Казенных Т. В., Семке В. Я,

2004; Kanner A.M., 2004; Brandt C., Mula M., 2016; Fisher P.L., Noble A.J., 2017; Pham T. et al., 2017). Нарушения сна, вегетативные проявления, аффективные нарушения в форме гипоманиакальных депрессивных или дисфорических состояний, сенестопатические, ипохондрические, расстройства могут отмечаться у больных в преиктальный, или продромальный, период на фоне церебрастенической симптоматики в форме эпизодических приступов головокружений, головных болей, тошноты.

Отдельную группу составляют иктальные психические нарушения к которым относятся прежде всего, «простые парциальные припадки с нарушением психических функций» - «психические припадки» - разнообразные психопатологические феномены, встречающиеся у больных эпилепсией как в виде изолированных приступов, так и в виде вторично генерализованных судорожных припадков, к которым относятся: дисмнестические припадки (пароксизмы «уже виденного», «уже слышанного», «уже пережитого» (déjà vu, deja etendu, deja vecu)), связанные с амигдало-гиппокампальной локализацией эпилептического очага (Киссин М.Я. и соавт., 2024) идеаторные припадки (появление чуждых, насильственных навязчивых мыслей) при поражении глубоких отделам лобной или височной доли; эмоционально-аффективные припадки (пароксизмально возникающий страх с идеями самообвинения, предчувствия смерти, «конца света», напоминающие «панические атаки, приступы с положительными эмоциями («счастье», «восторг», «блаженство») с очаговым поражением лимбических структур; иллюзорные припадки (приступы метаморфопсии) при локализации эпилептического очага в области стыка височно-теменных-затылочных долей, (приступы расстройств «схемы тела», пароксизмы ауто-психической деперсонализации) при локализации очага в правой теменно-височной доле; дереализационные пароксизмы при наличии эпилептического очага в задних отделах верхней височной извилины. Для всей группы подобных припадков характерно состояние измененного сознания. Согласно новой классификации ILAE 2017 года, данные приступы относятся к разделу «фокальные приступы с фокальным немоторным

дебютом» и представлены когнитивными, эмоциональными и сенсорными типами приступов, в осознанном либо неосознанном состоянии сознания (Авакян Г. Н., и соавт., 2017; Белоусова Е.Д., и соавт., 2017; Киссин М.Я., и соавт., 2024). К группе фокальных приступов с фокальным немоторным дебютом в неосознанном состоянии также относятся сумеречные помрачения сознания, в предыдущей классификации именуемые «сложными парциальными припадками с автоматизмами» (Авакян Г. Н., и соавт., 2017), прежнее название «психомоторные припадки», к основным клиническим проявлением которых относится непроизвольная двигательная активность больного с выполнением действий различной сложности на фоне сумеречного помрачения сознания, различающихся по характеру доминирующего автоматизма (Daly D.D., 1990): оралиментарные припадки; автоматизмы жестов; речевые автоматизмы; сексуальные автоматизмы; амбулаторные автоматизмы; сомнамбулизм (Киссин М.Я., 2011).

Стойкие изменения психики. К стойким личностным изменениям при эпилепсии психиатры традиционно относят эпилептические изменения личности в рамках диагностической подрубрики F 07.02 – Расстройство личности, вследствие эпилепсии и эпилептическое слабоумие - F 02.82 – Деменция вследствие эпилепсии. В последние годы термин «изменение личности по эпилептическому типу» считается устаревшим, и некоторые исследователи заменяют его на термин «непсихотические психические расстройства, не достигающих степени парциального или тотального слабоумия», однако в классификации МКБ-10, данные термины относятся к различным диагностическим подрубрикам. В ранних работах личность больных эпилепсией характеризовалась негативно, создавая многолетние предпосылки для стигматизации (Каннабих Ю.Б., 1928; Гиляровский В.А., 1935; Кронфельд А.С., 1938;).

В большей степени исследованиями стойких расстройств психики при эпилепсии занимались отечественные и зарубежные исследователи середины прошлого века (Мнухин С.С., 1959; Каубиш В. К., 1988; Громов С. А., Якунина О.

H., 2015; G. I. Perini, C. Tosin, C. Carraro, 1996). Были сформированы основные специфические характеристики личностных изменений при эпилепсии, передающихся из руководства в руководство без учета природного и лекарственного патоморфоза и определяющиеся формальными расстройствами мышления в виде «брадипсихии» с тугоподвижностью, торпидностью, вязкостью, инертностью, патологической обстоятельностью, персеверацией различной степени выраженности, специфическими речевыми нарушениями – обстоятельность речи, многословие, несущественная детализация «застреваемость», неспособность выделить главное, «олигофазия». Эмоциональная сфера, с одной стороны, характеризовалась «вязкостью аффекта» с повышенной раздражительностью, мстительностью, придирчивостью, «взрывчатостью», склонность к ссорам, вспышкам злобы, ярости (эксплозивность), доходящим до агрессии. С другой стороны, утрированная любезность, льстивость и подобострастие, почтительность и ласковость в обращении, в сочетании с повышенной чувствительностью, робостью, боязливостью и ранимостью (Болдырев А.И., 2001; Казаковцев Б.А., 2015).

По настоящее время одним из тяжелых последствий эпилепсии является формирование мнестико-интеллектуального дефекта, иногда достигающего степени выраженного слабоумия (Карлов В.А., 2007; Зенков Л.Р., 2010; Fenwick P., Fenwick E., 1996; Trimble M. R, 2002; Sen A., et al., 2018) Отечественными исследователями подтверждено, что с нарастанием дефицитарных расстройств при эпилепсии первостепенно акцентуируются черты личности, затем наступает «консолидация». Одновременно с полярностью аффекта, возникают прямолинейность и категоричность суждений, тугоподвижность мыслительных процессов, что приводит к нарастанию когнитивного дефицита и формирования деменции. (Казаковцев Б.А., 2015; Земляная А.А. и др., 2016). Эпилептическое слабоумие характеризуется замедлением всех психических процессов при эпилепсии и склонностью их к «застреванию», что приводит к прогрессивному ослаблению познавательных способностей и позволяет диагностировать специфическое эпилептическое слабоумие, при котором наряду с выраженной

тугоподвижностью психических процессов отмечаются вялость, пассивность, безразличие к окружающему (Киссин М.Я., 2011). Данный диагноз по настоящее время является распространенным в практике врачей психиатров, наблюдающих пациентов с эпилепсией, что отражено в эпидемиологических исследованиях последних десятилетий. По данным отечественного исследования, доля пациентов с эпилептической деменцией среди находящихся на диспансерном учете

больных эпилепсией составляет 51,8%, из которых 17,3% случаев составляли так называемую тотальную деменцию с выраженным мнестико - интеллектуальным дефектом и аспонтанностью, у 22,2% пациентов имелись сопутствующие аффективные нарушения, изменения личности отмечались у 60,5% пациентов. (Казаковцев Б.А., 2015). Автором подчеркнуто, что подобные психические нарушения существенно затрудняют социальную адаптацию больных и снижают качество их жизни, но, к сожалению, это не всегда учитывается практическими врачами, внимание которых в процессе лечения больше сконцентрировано на устранении припадков.

Единство взглядов на проблему психических расстройств и удобство их понимания специалистами различных областей формирует использование классификации МКБ-10, где психические нарушения при эпилепсии большей частью представлены в рубрике F06 – Органические, включающие симптоматические, психические расстройства.

Согласно МКБ-10 для непсихотических психических расстройств при эпилепсии используются следующие диагностические подрубрики:

- Другие непсихотические расстройства в связи с эпилепсией (F06.82)
- Легкое когнитивное расстройство в связи с эпилепсией (F 06.72)
- Органическое аффективное расстройство в связи с эпилепсией (F06.32)
- Органическое тревожное расстройство в связи с эпилепсией (F06.42)
- Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство в связи с эпилепсией (F 06.62)
- Органическое расстройство личности в связи с эпилепсией (F07.02)

- Деменция в связи с эпилепсии (F 02.82)

Систематика интериктальных эпилептических психозов производится по синдромальной структуре:

- Галлюцинаторные (F06.02)
- Бредовые (F06.12)
- Депрессивные (F06.322)
- Маниакальные (F06.302)
- Кататонические (F06.12)

1.4 Клинические проявления непсихотических психических расстройств при эпилепсии

Депрессивные расстройства при эпилепсии. Одно из ведущих мест среди психических изменений личности больных эпилепсией занимают аффективные нарушения, которые нередко обнаруживают тенденцию к хронификации (Максутова Э.Л., 1998; Болдырев А.И., 2000; Усюкина М.В. и соавт., 2010; Pompili M., 2007, Borgmann M., 2016; Mula M., 2017a). Среди психических нарушений, ассоциированных с эпилепсией, наиболее часто встречаются депрессивные и тревожные расстройства, преимущественно непсихотического уровня (Мухин К.Ю., 2004; Briellmann R.S., 2007; Mazarati A.M., 2010; Hesdorffer D. C., 2016).

Распространенность эмоциональных и аффективных расстройств среди больных эпилепсией составила от 44 до 63% (Henn F. A., 2004; Guekht A., 2017). Несмотря на достигнутую ремиссию припадков, нарушения эмоциональной сферы являются препятствием к полноценному восстановлению здоровья пациентов (Максутова Э.Л., 1998; Карлов В.А., 2007; Воронкова К.В., 2018; Josephson C.B., 2017; Landi, S.; 2019.) Среди причин, снижающих качество жизни пациентов с эпилепсией, на втором месте после отсутствия контроля приступов

стоят эмоциональные нарушения**,** при том у девушек в 2 раза выше, чем у юношей. Наиболее значимыми факторами, влияющими на их развитие, при этом являются проблемы межличностных взаимоотношений, тип личности, отношения в семье, локализация патологических феноменов на ЭЭГ, уровень интеллекта (Шова Н.И., 2020). При клинической квалификации тех или иных синдромов аффективного спектра принципиальным является оценка их места в структуре болезни, особенностей динамики, а также взаимоотношений с кругом собственно пароксизмальных синдромов. В этой связи, условно можно выделить два механизма синдромообразования группы аффективных расстройств — первичного, где указанные симптомы выступают как компоненты собственно пароксизмальных расстройств, и вторичного — без причинно-следственной связи с приступом, а имеющего в основе различные проявления реакций на болезнь, а также на дополнительные психотравмирующие влияния (Болдырев А.И., 2000). Тесная взаимосвязь первичных и вторичных нарушений затрудняет их дифференциацию. Тем не менее, для практических целей такое разделение необходимо.

На первое место среди нарушений в аффективной сфере у взрослых выходит депрессивное расстройство, наблюдаемое при эпилепсии, как последствие хронической эпилептизации головного мозга, существенно усложняющее течение основного заболевания (Pompili M., 2007, Borgmann M., 2016, Elger C.E., 2017). Частота встречаемости депрессии при эпилепсии по данным разных авторов вариабильна и составляет от 10 до 60% случаев, что связано с различием в частоте развития депрессий у пациентов с различными формами эпилепсии и тяжестью заболевания (Калинин В.В., 2003, Kanner A.M. et al., 2002; Josephson C.B., 2017). Так, считается, что каждый 3-й пациент с эпилепсией в процессе жизни может испытывать депрессивные расстройства (Kanner A.M., 2016b), при височной форме данный показатель достигает 50% (Boylan L., Labovitz D., 2004; Schmitz B., 2005); у 19% возникают суицидальные намерения (Abraham N. et al., 2019). Отдельные авторы выявляют депрессию у 33% больных с эпилепсией, с продолжающимися приступами и у 6% в ремиссии (Jacoby A., 1996) по более

поздним данным частота встречаемости депрессии у пациентов с контролируемыми приступами варьирует от 3 до 9%, в то время как у пациентов с продолжающимися приступами – у 20–55%, (Blum D et al., 2002). Высокая частота развития депрессивных расстройств при эпилепсии связана с общими патогенетическими закономерностями развития эпилептических припадков и депрессивной симптоматики (Schmitz B., 2002; Jobe P.C., 2003; Kanner A.M., 2003; Kanner A.M.,2005;). А.В. Лебедева (2018) проанализировала нескольких популяционных зарубежных исследований в которых подчеркивается двунаправленность связи депрессивных нарушений с эпилепсией. Отмечено, что у пациентов с эпилепсией депрессия в анамнезе выявлялась в 3,7 - 7 раз чаще, чем у здоровых, при этом в 17 раз чаще у пациентов с парциальными приступами, что предполагает наличие общих патогенетических механизмов возникновения обоих заболеваний: нарушение метаболизма нейротрансмиттеров ЦНС: серотонина, норэпинефрина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата (Theodore W.H., 2003; Brambilla P. et al., 2003; Savic I. et al., 2004; Theodore W.H. et al., 2007); структурные нейродегенеративные и функциональные изменения в височных и лобных долях мозга (Goncalves E. B. , Cendes F., 2011; Haneef Z., 2012; Gong Q. , He Y., 2015); нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (Kanner A. M., 2012a**;** Herbert J., 2013). В то же время, депрессии и эпилепсии имеют двусторонние причинно-следственные взаимоотношения. С одной стороны, манифестация эпилепсии повышает риск развития депрессии, с другой – депрессии и суицидальные мысли у пациента являются факторами риска развития в дальнейшем неспровоцированных приступов и манифестации эпилепсии (Kanner A.M., 2012; Brodie et al. 2016).

Факторами риска развития депрессии по данным многочисленных исследований являются: дебют эпилепсии в подростковом и старшем возрасте, длительность заболевания более 8-10 лет, парциальные приступы, в особенности сложные парциальные, левосторонняя локализация очага. симптоматическая этиология эпилепсии, частые (более одного раза в месяц) приступы, политерапия 2-3 ПЭП, применение ПЭП с ГАМК-эргическим механизмом действия (Калинин

В.В. и соавт., 2006; Малинина Е.В., 2006; Воронкова К.В. и соавт., 2008; Усюкина М.В. и соавт., 2016, 2019; Lambert M.V., Robertson M.M., 1999; Kimiskidis V.K. et al., 2007; Hesdorffer, D. C., 2009; Kwon O.Y., Park S.P., 2013) Есть мнение, что необходимым условием для возникновения депрессивных расстройств при эпилепсии является именно сочетание левостороннего височного фокуса и гипофронтальности (Schmitz B., Wolf P., 1995; Schmitz B., 2005,).

Причинами для развития суицидальных намерений при депрессии могут быть форма эпилепсии (в 25 раз выше при височных формах), семиология и частота припадков, тяжесть эпилепсии, полиморфный характер припадков, серийное течение, фармакорезистентность (Калинин В.В., 2017; Шова Н.В. и соавт., 2020; Pompili M., 2010; Tian N. et al., 2016; Haile K. et al., 2018). Выявлена взаимосвязь между выраженностью изменений височной доли и наличием симптомов депрессии (Quiske A., 2000; Gilliam F., Kanner A.M., 2002; Gilliam F., 2004; Pineda E. et al., 2010; Goncalves E. B., Cendes F., 2011).

Депрессивные расстройства тесно связаны практически со всеми компонентами эпилептического пароксизма и наиболее часто отмечаются в интериктальном периоде. Так, симптомы могут выявляться до начала приступа (преиктальный период), как выражение самого приступа (иктальные симптомы), после приступа (постиктальные симптомы). Преиктальные симптомы обычно проявляются как группы (кластеры) аффективных расстройств длительностью около часа, в редких случаях появляются за 1–3 дня до начала приступа. Иктальные симптомы депрессии проявляются во время простого парциального приступа, а также в составе около 15%, на первом месте в структуре аур – 25% симптомы тревоги или страха, которые являются наиболее частым типами иктального аффекта. Иктальные симптомы депрессии отличаются небольшой продолжительностью, стереотипны, развиваются вне контекста или ситуации и связаны с другими иктальными феноменами. Ощущение ангедонии (неспособность испытывать удовольствие от чего–либо), чувство вины и суицидальные мысли являются самыми частыми симптомами. По мере эволюции приступа от простого парциального к сложному (с нарушением сознания)

иктальные симптомы депрессии, как правило, затем сменяются нарушением сознания. Постиктальный период может продолжаться от 72 до 120 часов после приступа. В этот период у пациентов отмечаются проявления тоски, ангиодонии, раздражительности. Интериктальная депрессия наиболее частое проявление эмоциональных расстройств у пациентов с эпилепсией (Kanner A.M. et al., 2002). В основном депрессия при неврологических заболеваниях соответствует критериям депрессивного расстройства, указанным в классификации, но депрессия при эпилепсии общепризнано отличается (Киссин М.Я., 2011; Fiest K. M. et al., 2013). В настоящее время противоположные взгляды на феноменологию депрессивных расстройств у лиц, страдающих эпилепсией, активно дискутируются. Одни исследователи полагают, что депрессивные расстройства преимущественно характеризуется эндогенными чертами и проявляться в форме большого депрессивного эпизода (Hesdorffer D., 2000; Elger C. A., Johnston S. A., Hoppe C., 2017), другие, напротив, обсуждают реактивную природу расстройств депрессивного спектра при эпилепсии (Henn F. A., Vollmayr B., 2004; Gilliam F. Kanner A.M., et al., 2005). Психофизиологическая реакция на психосоциальные факторы, с которыми сталкиваются пациенты с эпилепсией: неприятие и плохая адаптация к диагнозу; непредсказуемость течения заболевания и недостаточный контроль, в связи с непредсказуемостью приступов; недостаток социальной поддержки; необходимость изменения стиля жизни могут вызвать развитие симптомов депрессии.

Сравнительное исследование клинической картины больных с эпилепсией и расстройствами депрессивного спектра и больных, страдающих изолированной депрессией, показало, что депрессивные расстройства, ассоциированные с эпилепсией, характеризуется небольшой представленностью невротических черт, таких как тревога, чувство вины, чувство безнадежности, низкая самооценка и соматизация. В тоже время, у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами чаще встречались такие психотические симптомы как паранойя, бредовые включения. Некоторыми авторами депрессия при эпилепсии выделяется как отдельная категория депрессивного расстройства,

около 50% депрессивных эпизодов возможно классифицировать, как атипичную депрессию (Mendez M.F. et al., 1994; Blumer D., 2004; Hesdorffer, D. C. et al., 2006; Kanner A.M., 2008). Во-первых, критериям не соответствует продолжительность эпизодов депрессивного настроения. Клиническая картина интериктальной депрессии при эпилепсии включает в себя полиморфную группу симптомов: низкую толерантность к фрустрации, лабильность настроения, ангедонию, тревогу, раздражительность, неприятные ощущения в теле, в том числе болевые, нейровегетативные проявления. Симптомы имеют хроническое течение, перемежающееся с бессимптомными периодами, длящимися от нескольких часов до нескольких дней. Большинство симптомов характеризуется быстрым нарастанием и угасанием с циклическим повторением. Данные проявления больше соответствуют характеристикам дистимического расстройства, однако полностью не соответствует критериям МКБ-10 для этого состояния, поэтому в ряде исследований используется термин «дистимиоподобное нарушение при эпилепсии» (Сиранчиев М. А., 2003; Kanner A.M., 2000).

Клинико-психопатологический анализ депрессивных расстройств, проведенный Т.В. Капустиной (2019) позволил выделить следующие клинические формы депрессивных симптомокомплексов в группе пациентов эпилепсией и депрессией: в большинстве случаев - 57,5% выявлены проявления астено-депрессивного симптомокомплекса, у 28,75 % больных отмечалось преобладание депрессивно-ипохондрической симптоматики, у 13,75% — в структуре депрессии отмечалось преобладание дисфорического аффекта. В некоторых работах депрессия при эпилепсии в целом охарактеризована, как дисфорическая депрессия или интериктальное дисфорическое расстройство (Blumer D. et al., 1998; 2004; Andrade-Machado R. et al., 2015), состоящее из следующих 8 интермиттирующих аффективно–соматоформных симптомов: раздражительность, депрессивное настроение, анергия, бессонница, боли, тревога, фобии и страхи, эйфоричное настроение.

Дисфорические состояния. Дисфории или дисфорические депрессии занимают особое место среди аффективных нарушений при эпилепсии (Andrade-

Machado R. et al., 2015). Содержание дисфорий определяется: тоской, обидой, тревогой, страхом, злобой, гневливостью, напряженностью, агрессивностью, недоверием, настороженностью, подозрительностью, опасением, ипохондричностью, отчаянием, безысходностью, подавленным или повышенным настроением, парестезиями, иллюзиями, сверхценными или бредовыми идеями. Наибольшее внимание дисфориям, как отдельному виду аффективных нарушение уделено отечественными авторами, выделены формы протекания данных расстройств в детско-подростковом возрасте, предложены несколько систем классификации данных нарушений (Крайндлер А., 1963; Харитонов Р.А., 1970; Сухарева Г.Е., 1974; Абрамович Г.Б., Харитонов Р.А., 1979, 2002; Авдеенко А.А., 1983; Харитонов Р.А., Сивцов А.Н.,1985; Болдырев А.И., 2000; Калинин В.В., 2003; Яковлева Ю.А., 2005; Усюкина М.В. и соавт., 2016). Зарубежными авторами дисфории чаще рассматриваются, как дисфорические депрессии (Blumer D. et al., 1998; 2004).

Возможными причинами развития дисфорий, так же, как и депрессий является структурные изменения амигдалы (Van Elst L. T. et al., 2000; Elst et al., 2009). Отмечено, что эпизодические дисфорические состояния встречаются в 17,7 % случаев, среди них психозы в 2,2 %. Средний возраст начала эпилепсии у детей с дисфориями составлял приблизительно 6 лет, длительность заболевания от 2 до 8 лет. Начало психозов в среднем отмечалось через 4 года после начала заболевания.

В зависимости от клинических проявлений Болдырев А.И. (2000) выделяли следующие типы дисфорий: эксплозивный (наиболее часто встречающийся), депрессивный, тревожно-депрессивный, астенический, астеноипохондрический — при котором наряду с подавленным настроением, унынием и быстрой утомляемостью больные жалуются на плохое самочувствие и различные соматические недуги. Все внимание фиксируется на тягостных физических ощущениях, сенестопатиях. В тяжелых случаях может формироваться ипохондрический бред.

Дисфории могут протекать как относительно непродолжительные, длительностью до нескольких часов, так и затяжные психотические состояния длительностью несколько суток и дольше. В последних случаях дисфории относятся к кратковременным эпилептическим психозам и встречаются в основном при длительном и неблагоприятном течении эпилепсии (Тиганов А.С., 2012). Гораздо чаще наблюдаются кратковременные дисфории. Они могут предшествовать припадкам, сопровождать их и выступать в качестве эквивалентов. Их содержание, организация элементов определяет структуру дисфорий. По отношению к психопатологическому содержанию структура обладает устойчивостью, малой изменчивостью, а, следовательно, и большей специфичностью.

У взрослых выделены (Авдеенко А.А., 1983; Blumer D. et al., 1998) следующие структурные типы дисфорий: дисфорическая реакция, фон, психоз и состояние. Эти же состояния отмечаются в детско-подростковом возрасте (Яковлева Ю.А., 2005).

Дисфорическая реакция — это пароксизмальная, злобно-гневливая или реже тоскливо-депрессивная аффективная вспышка, внешне проявляющаяся, как ответ на любой незначительный или индифферентный повод, который больные сами зачастую отыскивают. Продолжительность их составляет 1 – 1.5 часов, заканчиваются они литически, с выходом в астению, последующим раскаянием и извинениями. По мере утяжеления течения эпилепсии частота дисфорических реакций значительно увеличивается.

Дисфорический фон — безотчетные, тягостные недифференцированные, но достаточно интенсивные эмоциональные колебания, организующие деятельность больных на поиски способов их ликвидации. Маскируясь симптоматикой невротического регистра (тоска, обида, недовольство, тревога, дисфорический фон, по мере утяжеления эпилепсии, утрачивает кажущуюся внешнюю связь с ситуационными моментами. Чувства безысходности, дискомфорта, неудовлетворенности, напряженности, с трудом скрываемой злобности, все четче приобретают черты эндогенности. Продолжительность его от 1 – 2 часов до 1 – 3

месяцев. Дисфорическая реакция и дисфорический фон являются непсихотическими формами проявлений дисфорий при эпилепсии. Картина дисфории также может протекать с признаками, весьма затрудняющими ее отличие от постоянных, так называемых «эпилептических» изменений личности (Adachi N., 2003).

Тревожные расстройства при эпилепсии. На втором месте по распространенности среди аффективных нарушений у больных эпилепсией является тревожное расстройство (Сивакова Н.А., 2016; Аведисова А. С. и др., 2018; Moore P. M., Baker G.A., 2002; Beyenburg S., 2005 Gandy M. et al., 2015; Brandt C., Mula M., 2016). Сопутствующая тревога модифицирует течение эпилепсии и влияет на субъективное восприятие болезни даже в отсутствие коморбидной депрессии. У 30,6% лиц, страдающих эпилепсией, тревожные расстройства отмечаются в виде социальной фобии, агорафобии и генерализованного тревожного расстройства, тревога может проявляться внезапным страхом неопределенного содержания, страхом смерти или паралича, сумасшествия, сопровождающегося вегетативным компонентом. Наиболее распространёнными симптомами были следующие: тревожные мысли (35%), ощущение страха (29%), напряжение (27%) (Pham T. et al., 2017).

Распространенность тревожного расстройства варьируется от 11% до 50%, у пациентов, страдающих эпилепсией (Аведисова А. С. и др., 2018; Ottman R., 2011; Rai D., 2012; Gandy M. et al., 2015), что примерно в 2 раза выше, чем у людей без эпилепсии (Jones J.E., 2007; Russ S.A., 2012), среди подростков 13-40% (Малинина Е.В., 2006; Autstin J. K., 2002; Tellez-Zenteno et al., 2007). В настоящее время выделен целый ряд общих патогенетических механизмов эпилепсии и тревожного расстройства, сходных с механизмами образования депрессии: нарушение метаболизма ряда нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, в особенности серотонина (5-гидрокситриптамина (5-НТ)), дофамина, норадреналина, ГАМК (гамма-аминомаслянная кислота) и глутамата; морфологические и функциональные изменения в височных и лобных отделах, в миндалине, гиппокампе, латеральной височной, префронтальной,

орбитофронтальной и медиофронтальной коре и в меньшей степени – в таламусе и базальных ганглиях; нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (Schenkel L.C., 2012; Kanner A.M., 2012a; Herbert J., 2013).

Факторами, способствующими развитию тревожного расстройства в следствие эпилепсии, являются: частота приступов, длительность и тяжесть постиктального периода, побочные эффекты противосудорожной терапии, фармакорезистентность. Тревога может быть диффузной (плавающей) и пароксизмальной (в виде панических атак). При тревожно-фобических расстройствах тревога вызывается исключительно (или преимущественно) определенными ситуациями или объектами, в текущий момент не представляющими опасностями.

Между клиническими проявлениями тревожного расстройства и эпилептическими припадками существует ряд причинно-следственных взаимоотношений: преиктальная тревога, наиболее часто отмечается в структуре ауры, иктальная тревога проявляется в структуре фокальных немоторных приступов в осознанном состоянии и внеосознанном (простые и сложные парциальные приступы). Интериктальная тревога в большей степени связана с изменением общего фона настроения, что зачастую приводит к установке двойного коморбидного диагноза тревожного и депрессивного расстройства (Gandy, M. et al., 2015; Brandt C., Mula M., 2016). Вопрос двойной коморбидности является в настоящее время дискутабельным, ряд авторов связывают развитие тревожно-депрессивной симптоматики в интериктальный период с течение основного заболевания и не разделяют точку зрения разделения данных нозологических единиц, другие полагают, что двойная коморбидность позволит в лучшей степени осуществлять подбор сопутствующей терапии (Аведисова А. С. и др., 2018; Brandt C., Mula M., 2016; P. L. Fisher, A. J. Noble, 2017). Это обстоятельство непременно требует дополнительного изучения с целью разработки дополнительных рекомендаций в диагностике ассоциированных с эпилепсией расстройств тревожного и депрессивного спектра.

Аффективные нарушения у детей и подростков. Проблема аффективной патологии у детей в настоящее время не менее актуальна, чем у больных зрелого возраста (Autstin J. K., 2002). В целом, структура аффективных нарушений у детей и подростков разнообразна: дисфорические состояния отмечаются в 17- 20% случаев, дистимии – 30 - 35%, депрессии – 12%, тревога – 40%, также отмечаются единичные случаи эйфории. (Ю. А. Яковлева, Ю. В. Попов, 2009). Это связано главным образом с относительным учащением аффективных форм патологического реагирования в детском возрасте, что обусловливает необходимость углубленного изучения данного вопроса в различных аспектах (клинико-психопатологическом, клинико-психологическом, лечебно-реабилитационном).

Согласно имеющихся подходов классификации психических нарушений при эпилепсии данные расстройства могут протекать, как непсихотические психические нарушения в виде патологических (невротических) реакций и неврозоподобных (резидуально-органических) нарушений, так и на психотическом уровне в виде эпилептических психозов. Патологические реакции при эпилепсии обусловлены стрессовыми факторами, с которыми пациент сталкивается в повседневной жизни. Кроме того, само по себе развитие заболевания в подростковом и взрослом возрасте является стрессовым фактором и зачастую приводит к развитию невротических тревожно-депрессивных расстройств. Депрессивная реакции на болезнь, связанная с изменение своего положения в обществе и формированием чувства собственной неполноценности, ощущения «безнадежности», стигматизации может создавать предпосылки для формирования суицидальных мыслей (Шова Н. И.,2020; Christensen, J. et al., 2007).

В детском возрасте чаще всего непсихотические психические расстройства диагностируются, как невротические или неврозоподобные состояния. Пациенты, как правило, наблюдаются неврологами, однако, в этом случае, пациентам необходима дополнительная помощь психологов и психотерапевтов, в отдельных случаях, необходима консультация психиатра. У старших подростков и взрослых данные расстройства могут относиться к диагностической подрубрике F40-F48

«Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» или к подрубрике F 06.822 «Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга вследствие эпилепсии», пациенты могут обращаться за помощью и к неврологам, и к врачам-психиатрам.

Невротические реакции наблюдались у детей в возрасте 10 – 12 лет и составили около 30% всех психических расстройств, связанных с эпилепсией. В отдельные возрастные периоды встречались следующие виды нарушений (Макаров И.В. и соавт., 2006): дошкольный возраст – энурез, заикание, ночные страхи; в возрасте 7 – 9 лет – нарушения сна, истерические припадки и тики; в 10 – 12 лет – истерические припадки, отказ от посещения школы, агрессия к близким, навязчивые мысли и действия (гиперкинезы); в 13 – 15 лет – панические реакции, отказ от посещения школы, нарушения сна, энурез, с 16 лет – тревожно-фобические, депрессивные реакции, дисфории. Распределение по половому признаку выявило, что у мальчиков в 2 раза чаще встречались: отказ от школы, энурез и энкопрез, агрессия, навязчивости, депрессия, заикание. У девочек вдвое чаще наблюдались истерические припадки, ипохондрия. К сожалению, дифференцировка невротических реакций у взрослых больных эпилепсией и их распространенность в связи с эпилепсией, являются недостаточно изученными, особенно это касается впервые выявленной эпилепсии. Несвоевременное обращение за специализированной помощью приводит к утяжелению невротической реакции и ее переходу на другой более тяжелый уровень – затяжного неврозоподобного расстройства.

Неврозоподобные расстройства при эпилепсии отмечаются у 45% детей и подростков (Есенова М.С., 1984), данные у взрослых отсутствуют, так как их соотносят с другими диагностическими подрубриками, представленными далее. Они отличаются от невротических расстройств относительной бледностью и однообразием проявлений, отчетливой зависимостью обострений от возрастных кризов и соматических заболеваний, характерным отношением больных к имеющимся у них расстройствам (своеобразная анозогнозия) и, сглаживанием симптоматики вплоть до ее полного исчезновения по завершению пубертатного

периода (до 75% случаев). Наиболее часто развивающиеся неврозоподобные состояния при эпилепсии у детей – истероформные, для которых характерно наиболее тяжелое течение. Приблизительно в равном проценте случаев, у больных с эпилепсией отмечались неврастеноподобные, депрессивные и, реже – обсессивные расстройства. Относительно часто наблюдались неврозоподобные страхи, в 20% случаев отмечались неврозоподобные тики, в 10% - было диагностировано каждое из таких расстройств, как неврозоподобные энурез и неврозоподобное заикание. Эпилепсия с невозоподобными состояниями имеет более тяжелое течение и резистентность к терапии по сравнению с течением эпилепсии без неврозоподобных расстройств.

Истероформные расстройства, встречаясь при всех формах эпилепсии наиболее часто преобладали при височной локализации очага эпилептической активности. Развивались они обычно через 2 – 3 года после начала заболевания эпилепсией, чаще после перенесенных экзогений. В преморбиде больных с истероформными расстройствами наблюдались истероидные черты. Истероформные расстройства у детей и подростков, страдающих эпилепсией, представлены аггравационно-симуляционными тенденциями, истерическими реакциями, истероформным поведением, псевдосоматическими симптомами, капризностью, ипохондричностью. Характер этих расстройств зависит от возраста больных. У детей младшего школьного возраста истероформные расстройства ограничиваются капризностью, простыми истерическими реакциями, псевдосоматическими жалобами, в некоторых случаях аггравацией болезненных проявлений, а симуляционные и суицидальные тенденции встречаются редко. У детей старшего школьного возраста в клинической картине доминируют имитация припадков, “особых” состояний, аггравация болезненных проявлений. Наиболее разнообразны истероформные проявления у подростков: демонстративное поведение, демонстративные суицидальные попытки, аггрвационные, симуляционные тенденции: симуляция разнообразных пароксизмов, оглушенного, сумеречного состояний сознания, астазии-абазии, амавроза, мутизма. У детей младшего возраста демонстрация припадков

наблюдается редко. Демонстрация приступов начинается в основном с 10 – 11 лет и достигает максимума - в 12 – 15 лет. Дети подросткового возраста могут демонстрировать сложные припадки, нередко трудноотличимые от истинных.

К подростковому возрасту увеличивается и количество депрессивных неврозоподобных расстройств. Наиболее характерны данные проявления для миоклонической и височной форм эпилепсии. Депрессивным нарушениям предшествует астенический фон, к которому присоединяются колебания настроения. Депрессивные неврозоподобные проявления не достигают большой глубины, выражаются снижением трудоспособности, круга интересов, апатией, вялостью. Отмечается понижение уровня психической деятельности, замедленность реакций, гипомимия. Однако выраженная психомоторная заторможенность отсутствует. У подростков в клинической картине отмечается тревожность, жалобы на ощущение тоски, подавленность. В периоды тревоги появляется ипохондричность, фиксированность на болезненных переживаниях. Также нарастают эпилептические черты, проявляется обстоятельность, ригидность, назойливость. Следует отметить бледность, однообразие депрессивных нарушений, проявляющихся вялостью и пассивностью, пониженным настроением. Дисфории у детей с эпилепсией некоторыми авторами (Есенова М.С., 1984; Brent D.A., et al., 1987; Grinlee B., Ferrell R., Kauffman C., 2003) рассматриваются только в структуре депрессивных состояний, а не выделяются как самостоятельный синдром. При дисфорических депрессиях недовольство и обвинения в адрес окружающих иногда сочетались с идеями самообвинения или с обидчивостью и у девочек плаксивостью. Иногда дисфорический аффект сопровождался выраженной тоской с возникновением суицидальных мыслей. Характерной для структуры депрессивных синдромов при эпилепсии являлась выраженность компонентов депрессивной триады: слабая выраженность интеллектуальной и моторной заторможенности и преобладание в ней аффективного компонента (Blumer D., Montouris G., Davies K., 2004). Если у подростков в структуре депрессии имелись сверхценные и бредовые идеи самообвинения, то они носили обыденный характер, касаясь взаимоотношений

только с родными и сверстниками. Подростки высказывали идеи наличия у них отрицательных свойств. У девочек такие идеи часто имели отношение к их внешности. Идеи самообвинения реже встречаются при дисфориях. Неглубокие дисфорические состояния характеризовались вялостью, аморфностью, сочетавшимися с проявлениями повышенной чувствительности, слезливости. Существенных отличий в клинической картине депрессий у подростков среднего и старшего возраста отмечено не было. По мнению О.П. Вертоградовой и соавт., (1987) дисфориоподобные состояния являются наиболее частым типологическим вариантом депрессий у детей. Возрастной патоморфоз депрессивных расстройств может быть выражен неравномерно на различных возрастных этапах. У детей раннего и дошкольного возраста собственно аффективный компонент депрессии представлен крайне рудиментарно, в стертых, атипичных формах (аффект тоски выражен слабо, значительно чаще преобладает дистимический оттенок настроения с заметным астеническим компонентом, иногда дисфорический оттенок с капризностью, повышенной конфликтностью), в то время, как значительный удельный вес занимают сомато-вегетативные (нарушение ритма сна и бодрствования, снижение аппетита, энурез) и двигательные нарушения (чередование состояния вялости, заторможенности с двигательным беспокойством, плаксивостью). В структуре депрессивного синдрома у детей школьного возраста преобладает вялость, адинамия, аффект тоски встречается редко и в рудиментарных формах, нередко наблюдаются ипохондрические включения, депрессии встречаются чаще, чем в предыдущей возрастной группе. Становление депрессивного синдрома, включающего классическую триаду депрессивных признаков, наблюдается, как правило, лишь начиная с препубертатного возраста. Возрастная специфика проявляется в относительной частоте ипохондрических расстройств. А также дисморфофобических (дисморфоманических) проявлений. В этом же и пубертатном возрасте, как правило, формируются психопатоподобные эквиваленты депрессии, проявляющиеся в форме широкого спектра поведенческих расстройств, повышенной аффективной возбудимости, психической неустойчивости,

агрессивности, отказа от учебы, прогулов, уходов из дома и стремлении к бродяжничеству, в отдельных наблюдениях - ранней алкоголизации (Вертоградова О.П. и др., 1987). Другие же авторы (Plesner A., Munk-Andersen E., Luhdorf K., 1987) выделяют дисфории и депрессию, как самостоятельные, отдельные синдромы у детей и подростков, страдающих эпилепсией (Яковлева Ю.А., 2005).

Изменения в интеллектуально-мнестической сфере и речи больных. Крайне актуальными являются нарушения в интеллектуальнльно-мнестической сфере (снижение памяти, ухудшение концентрации внимания) и речи пациентов, страдающих эпилепсией, которые по разным данным, составляют 30 – 70% в детско-подростковом возрасте и достигают 100% у взрослых. (Калинин В. В., 2004; Малинина Е.В., 2006; Яковлева Ю.А., 2009; Perrine K., Kiolbasa T.,1995; Fenwick P.,1996; Aldenkampf A., Arends J., 2004; Arend, J. et al., 2018; Sen A. et al., 2018; Kimura N. et al., 2019). Если еще в прошлом веке были убедительны данные, свидетельствующие о том, что снижение интеллекта находится в связи со степенью органического поражения мозга и частотой эпилептических припадков (Lennox W.,1945), в настоящее время прослеживается более отчетливая связь когнитивного снижения под воздействием противоэпилептической терапии (Kanner A., 2003; Baker G. A. et al., 2011; Witt J.-A., Helmstaedter C., 2017), что особенно проявляется в детском возрасте (Ijff D. M., Aldenkamp A. P., 2013).

Нарушения речевой функции, часто сопутствует эпилепсии, и является диагностическим фактором в определении локализации и латерализации очага эпилептиформной активности, в соответствие с теоретическим представлениям о латерализации мозговых функций: внезапное прекращение речи во время припадка свидетельствует о локализации очага в доминантном по речи левом полушарии у 67% больных; сохранение речи во время припадка чаще отмечалось при локализации эпилептического очага в субдоминантном (правом) полушарии у 80% больных. Сохранение речи в постиктальном периоде указывало на наличие фокуса в правом полушарии у 68% больных, тогда как нарушения речи после

припадков указывали в 67% случаев на наличие фокуса в доминантном полушарии (Сорокина К. Д., Селицкий Г. В., 1999).

Одно из частых нарушений при эпилепсии - нарушение словесной памяти. Страдает длительная память, трудно запоминаются слова, предложенные вне контекста. У больных с частыми припадками процесс запоминания колеблется в связи с состоянием больного. Наблюдается замедленность интеллектуальных процессов, трудности в восприятии и осмыслении, подыскивании слов, формулировании мыслей. Нередко больные употребляют уменьшительные слова (рученька, карандашик), деепричастия (заглядевшись, работавши), и используют для выражения мыслей жесты (Плешкова Е. В., Макаров И. В., 2008; Rayner G et al., 2010).

Предпринимались многочисленные попытки количественной оценки уровня интеллекта больных эпилепсией. В целом ряде работ было установлено, что у больных эпилепсией, особенно при наличии органического поражения головного мозга и при высокой частоте припадков, отмечались более низкие значения IQ, чем у здоровых лиц. Низкие показатели IQ у детей, отражая умственную отсталость, могут не являться следствием эпилепсии. IQ отражает общие представления об интеллекте, на уровень которого способен влиять ряд факторов – тип и частота припадков, возраст больного в период дебюта эпилепсии, тяжесть болезни, глубина повреждения мозга, а также лечение антиэпилептическими препаратами (Калинин В. В., 2004; К. Ю. Мухин, О. А. Пылаева, 2017; Парамонова А. И., с соавт., 2024; S. Ebus J. et al., 2012; Breuer L. E. M., 2019). В исследовании детей с эпилепсией показана значительно меньшая прибавку показателя IQ за 1,5-летний период наблюдения, что частично свидетельствует об ухудшение умственных способностей у детей вскоре после начала эпилепсии. Дети с левополушарным эпилептическим очагом имели более низкую вербальную память, у детей с правополушарным очагом была ослаблена визуальная память; IQ в группе детей с право- и левополушарным очагами не различаются, выраженное снижение вербального IQ отмечается у детей с билатеральными височными очагами (Audrain S., McAndrews M.P., 2019). Более

тяжелые интеллектуальные мнестические и речевые расстройства обнаруживаются при височных очагах в левом полушарии мозга, а наиболее выраженные изменения личности по эпилептическому типу – при лобных очагах поражения (Lennox W., 1945; Duffy J. D. et al., 2001; Doval O., 2005).

Клинико-психологический анализ обследования детей с нарушениями когнитивных функций, проведенный Е.В. Малининой (2005) показал у всех пациентов следующие изменения: динамические нарушения психической деятельности в виде общего снижения умственной работоспособности и ее истощаемости; изменения в эмоциональной сфере в виде лабильности, напряженности, растерянности, тревожности; снижение программирующей, контролирующей и регулирующей функций при решении многозвеньевых задач, счетных операций и задач на обобщение; мнестические модально-неспецифические нарушения в виде снижения продуктивности запоминания; бедность речи; снижение процессов обобщения, позволяющие предполагать, что в основе когнитивных расстройств в детском возрасте лежат нарушения преимущественно динамики протекания психических процессов и произвольной регуляции, которые обеспечиваются интегративной деятельностью корково-подкорковых структур головного мозга, что подтверждается и данными зарубежных исследований (Aldenkampf A., Arends J., 2004; Kimura N. et al., 2019).

Таким образом, непсихотические психические нарушения при эпилепсии отмечаются как в интеллектуально-мнестической, так и в аффективной сфере, имеют разнообразную структуру и степень выраженности. Клинические проявления данных нарушений за последние годы претерпели значительные изменения под влиянием природного, возрастного, лекарственного и концептуального патоморфоза, что требует дополнительного изучения, с целью оптимизации диагностики и терапии эпилепсии.

1.5 Клинические проявления психотических расстройств при эпилепсии

Психоз при эпилепсии – это комплекс расстройств с чёткой феноменологией, тесной связью этиопатогенетических механизмов с судорожными приступами. Распространённость психозов при эпилепсии составляет от 2- 8%, что более чем в 7 раз превышает распространённость данных расстройств в общей популяции. (Голодец Р.Г., 1997; Попов Ю. В., Вид В. Д., 2000; Киссин М.Я., 2011; Kanner A.M. et al., 2003; Kanner A.M., 2012b, 2016a; Adachi N., 2013). Психозы имеют высокое распространение среди пациентов подросткового возраста (4%), хотя в целом, их удельный вес в структуре эпилепсии небольшой (Абрамович Г.Б., Харитонов Р.А., 2002).

Факторы риска развития психотических психических расстройств при эпилепсии и механизмы их возникновения, остаются недостаточно изученными, наиболее часто к ним относят: фокальную форму эпилепсии, дебют приступов в подростковом возрасте, левостороннюю латерализацию эпилептического очага, женский пол. В последнее время большая роль в генезе развития психотических расстройств придается медикаментозной терапии (Nevitt, S. J. et al., 2019).

Концепция эпилептических психозов формировалась и подвергалась изменениям в течении шести исторических периодов (Казаковцев Б.А., 2015).

Первый период (с древних времен до семидесятых годов прошлого века) характеризуется изучением природы эпилептических психозов от случайного сочетания с эпилепсией до их стойкой принадлежности к этому заболеванию, предпринимались первые попытки классификации эпилептических психозов.

Второй период (конец 19-го и первые два десятилетия 20-го века) характеризуется изучением динамики эпилептических психозов, активно обсуждалась проблема связи судорожных припадков с психозами, акцентировалось внимание на обратимости и необратимости психопатологических синдромов при эпилепсии с учетом помраченного либо

сохраненного сознания. Предпринимались попытки усовершенствования классификации с учетом специфики галлюцинаторно-параноидных проявлений.

Третий период (1920-е – 1940-е годы) можно характеризовать, как начало комплексного изучения роли различных факторов (биологических, личностных и социальных) в генезе и развитии эпилептических психозов.

Четвертый период изучения эпилептических психозов (1950-1960-е годы), характеризуется, как интенсивный поиск морфологического субстрата в патогенезе психических расстройств при эпилепсии, накопление клинических данных о значении взаимосвязи продуктивных и негативных расстройств для развития активных методов терапии этих состояний и прогноза заболевания. В этот же период J. Roger и соавт. (1968) описан феномен «насильственной» или «форсированной» нормализации электроэнцефалограммы пациентов с развившимся психозом, при применении этосуксимида описанной им как «forced normalization», что явилось подтверждением концепции биологического антагонизма между продуктивной психотической симптоматикой и эпилептическими приступами.

Пятый период (1960-е – 1990-е годы), описывается как синтетический подход к рассмотрению биопсихосоциальных факторов в формировании структуры и динамики эпилептических психозов и усовершенствования их классификации, а также разработка критериев прогноза у больных эпилепсией с психическими нарушениями. В этот период отечественными учеными Г. Б. Абрамовичем и Р. А. Харитоновым (1979) были впервые изучены, сгруппированы и подробно описаны особенности клинической картины и течения затяжных эпилептических психозов у детей и подростков: с преимущественными проявлениями агрессивного типа; с ирритативными проявлениями; с гипобулическими проявлениями; с проявлениями маниакального типа; с бредовыми проявлениями. Данная классификация эпилептических психозов у детей остается актуальной по настоящее время.

Последний новейший период (1990-е годы – по настоящее время) характеризуется изучением проблемы как отечественными (Болдырев А.И, 2000;

Лекомцев В. Т., 2013; Казаковцев Б.А., 2015; Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2021) так и зарубежными учеными (Adachi N. et al., 2000; Blumer D. et al., 2004; Kanemoto K. et al., 2012; Maguire M., Singh J., Marson A., 2018) через ее связь с нейрофизиологическими, биохимическими, генетическими и морфофункциональными коррелятами, проведением феноменологического анализа психотических проявлений при эпилепсии, усовершенствованием классификационных подходов, а также тактики терапии данных состояний с определением показаний к оперативному лечению эпилепсии с психотическими проявлениями (Яковлева Ю.А. и соавт., 2023; Kandratavicius L. et al., 2012).

Подходы к систематике эпилептических психозов остаются весьма неоднородными. В настоящее время широко используются две классификации эпилептических психозов. Б.А. Казаковцев (2015) выделил, в зависимости от времени их появления относительно припадков: периктальные (пре- и постиктальные), иктальные и интериктальные психозы (Tarulli F. et al., 2001). Н.Г. Незнанов, М.Я. Киссин (2021) разделяют эпилептические психозы по типу течения на острые и хронические шизофреноподобные.

Острая форма представлена психозом с помрачением сознания (онейроидными и сумеречными состояниями) и с сохранением ясности сознания (аффективными психозами, острыми параноидами).

Хроническая форма включает галлюцинаторно-параноидные, парафренные, паранойяльные и кататонические психозы.

Как особая форма эпилептического психоза А.С. Тигановым **(**1984) выделен - дисфорический психоз — проявляющийся грубым напряженным, интенсивным, пароксизмально возникающим аффектом отражательной и познавательной деятельности головного мозга, с нарушением поведения, с отсутствием критического отношения к переживаниям и поступкам, не вытекающим из реальной оценки ситуации. Их специфичность в пароксизмально возникающих аффективных колебаниях, чего нет при других разновидностях эпилептических психозов (Тиганов А.С., 2012). В отличие от острых эпилептических психозов при

дисфорических не бывает расстройств сознания, галлюцинаций и амнезии (Авдеенко А.А., 1983).

Зарубежные авторы развивают и дополняют классификацию психозов у больных эпилепсией. Важное значение придается изучению патогенеза психотических состояний при эпилепсии и их связи с биохимическими и нейромедиаторными изменениями (Калинин В.В., 2006; Adachi N., 2003; Kandratavicius L. et al., 2012; De Toffol B., Kanemoto K., 2016 Maguire M., Singh J., Marson A., 2018).

Вновь становятся актуальными работы, расценивающие эпилептический психоз, как генетическую предрасположенность к шизофреническому процессу. В исследовании K. Kanemoto, Yu. Tadokoro, T. Oshima (2012) изучалась частота возникновения постиктальных и интериктальных психозов в зависимости формы эпилепсии. Авторами выявлены следующие особенности развития психотической симптоматики у больных эпилепсией в сравнении с группой больных шизофренией:

1) более ранний возраст манифестации психотического расстройства у больных шизофренией;

2) меньшая представленность преморбидных специфических черт, предрасполагающих к формированию процессуального расстройства у лиц с шизоформным психозом при эпилепсии;

3) существенно менее драматично выраженные дефицитарные расстройства у больных с эпилепсией;

4) более качественный и быстрый ответ на меньшие дозы нейролептической терапии в ходе купирования психотического эпизода у больных эпилепсией;

5) больший удельный вес аффективных расстройств в рамках течения психоза у больных эпилепсией. (Kanemoto K. et al., 2012).

Таким образом, клинические проявления психотических психических расстройств при эпилепсии за последние годы претерпели изменения под влиянием природного, возрастного и лекарственного патоморфоза. Снизилась частота психозов вследствие заболевания, в то же время частота лекарственно-

индуцированных психозов остается высокой, как у взрослых, так и в детской популяции. Противоэпилептические препараты, применение которых описаны может индуцировать развития психотической симптоматики требуют особого внимания при назначении. Изучение предиктов эпилепсии, предрасполагающих к развитию психотических нарушений, необходимо с целью предотвращения развития данной симптоматики у пациентов, а также для принятия решения о выборе оптимальной терапевтической тактики, исключающей развитие психотических побочных эффектов.

1.6 Роль нейровизуализационных инструментальных исследований в диагностике психических расстройств при эпилепсии

Современные структурные и функциональные методы визуализации мозга являются важными в диагностике и лечении эпилепсий, как у взрослых, так и у детей (Алиханов А. А., Петрухин А. С., 2001; Н. И. Ананьева, А. Д. Халиков, А. А. Тотолян, 2010; Abdelgawad E. A. et al., 2021), а также имеют прогностическое значение для оценки риска развития повторных приступов (Шалькевич Л. В., Кудлач А. И., 2016)

Несмотря на наличие различных методов нейровизуализации: функциональных (функциональная магнитно-резонансная (МРТ) и позитронно-эмиссионная томографии (ПЭТ)) и структурных (воксельная морфометрия (VBM) и диффузионно-тензорная визуализация (DTI) в рутинной практике врача-эпилептолога наиболее применимым является проведения магнитно-резонансной томографии, что на сегодняшний день является стандартом обследования пациентов с эпилепсией, согласно рекомендации ILAE и клинических

рекомендаций по лечению эпилепсии и эпилептического статуса у детей и взрослых (Авакян Г.Н., 2019; Bernasconi A. et al., 2019).

Хотя до сих пор четких доказательств в пользу использования нейровизуализации для диагностики психических расстройств у пациентов с эпилепсией нет, есть данные, касающиеся связи аномалий визуализации определенных областей мозга с аффективными расстройствами и личностными изменениями (Громов С. А. и др., 2000).

Впервые отдельные морфофункциональные изменения у больных аффективными расстройствами в виде изменений подкорковых и корковых структур были выявлены еще при проведении КТ-исследований. (Иванов М.В., Акименко М.А., 2003), однако их достоверность у пациентов с эпилепсией составляет около 30%**.** С повышением возможностей нейровизуализации, в литературе последних лет все чаще встречаются факты, подтверждающие наличие общих морфо-функциональных изменений в развитии эпилептических и аффективных расстройств, как в отдельных исследованиях данных нозологических единиц, так и при их сочетании: наличие уплотнения белого вещества, уменьшения лобных долей и базальных ганглиев, моно- или билатеральная атрофия гиппокампа, изменение размера миндалины (Ежова Р.В. и др., 2013; Шмелева, Л. М., 2014; Altschuler L.L. et al.,1999; Brenner J.D. et al., 2000; Sheline Y.I. et al., 2003; Theodore et al., 2003; Seidenberg et al., 2005; Aupperle R.L., Paulus M.P., 2010).

Структурные и функциональные нарушения в височной и лобной долях играют большую роль в развитии первичной депрессии (Шамрей, В. К. и др, 2010). Поэтому неудивительно, что больные с лобной и височной эпилепсией чаще страдают депрессией (19–65%) в разных группах пациентов (Kanner A.M., 2002, 2012, 2016), более того, пациенты с психическими симптомами в составе ауры (т.е. с вовлечением лимбических структур) имеют больший риск возникновения депрессии, чем пациенты с парциальными приступами без ауры или чьи ауры, состоят из моторных или сенсорных симптомов (Mendez M., 1994).

У пациентов с височной эпилепсией в сочетании с аффективными нарушениями обнаруживаются изменение архитектоники различных отделов головного мозга в виде снижения объема и плотности серого вещества головного мозга, билатерально в островке, мозжечке, хвостатом ядре, в правой поясной извилине и левой нижней париетальной дольке, и фракционная анизотропия проводящих путей белого вещества с обеднением их структуры в кортико-спинальном, лобно-затылочных трактах, преимущественно справа, а также – в трактах форникса и мозолистого тела. В исследовании Gillian F. (2002) выявлена связь между степенью тяжести депрессии и височной дисфункцией. Преимущественное вовлечение лобной доли у пациентов с эпилепсией было показано в исследованиях с применением позитронно–эмиссионной томографии (Wang X. Q. et al., 2010). Выявили, что депрессия у пациентов с височной эпилепсией связана с двухсторонним снижением метаболизма в нижнелобных отделах даже у пациентов с хорошо локализованными височными фокусами (Лебедева А.В., 2007). Также отмечается, что у пациентов с суицидальными проявлениями изменения гиппокампов локализованы преимущественно слева, атрофические изменения височных структур у женщин чаще имеют левостороннюю локализацию, в то время как у мужчин отмечаются чаще справа, у пациентов с суицидными мыслями чаще отмечается наличие внутренней гидроцефалии (Киссин М.Я. и соавт., 2012; Капустина Т.В. и др., 2019; Шова Н.И., 2020).

Совсем малочислены исследования данных взаимосвязей у детей и подростков. При изучении Ю.А. Яковлевой (2005) структурных нарушений на МРТ у детей, страдающих эпилепсией с дисфориями и без дисфорий достоверных различий по частоте встречаемости получено не было, сочетание расширения желудочковой системы и субарахноидальных пространств отмечалось в 75% случаев, как у детей с дисфориями при эпилепсии, так и у детей без дисфорий. На уровне тенденции у детей с дисфориями чаще (8,6%) встречалось наличие внутримозговых кист и очагов патологической плотности слева.

Таким образом, данные нейровизуализационных исследований представляют безусловный интерес в отношении риска развития аффективных нарушений, однако нельзя утверждать однозначно, что данные морфофункциональные изменения являются коррелятами развития психических нарушений в непосредственной связи с эпилепсией, вероятно, этиопатогенетическая общность облегчает развитие одного заболевания в присутствии другого.

1.7 Роль нейрофизиологических инструментальных исследований в диагностике психических расстройств при эпилепсии

Роль электроэнцефалографии в диагностике эпилепсии определяется не только тем, что нейрофизиологические критерии являются составной частью в определение эпилепсии как заболевания, но и отмечается важность прогностического значения этого метода, для определения риска развития повторных приступов (Шалькевич Л. В., Кудлач А. И., 2016). Авторами отмечается невысокая (25% - 50%) чувствительность рутинной интериктальной ЭЭГ в диагностике эпилепсии и ее специфичность в дифференциации с другими пароксизмальными расстройствами. ЭЭГ может служить интегральным показателем функционального состояния мозговых систем, но тонкие механизмы ее генерации со всеми вытекающими отсюда последствиями неизвестны. У 10% пациентов с эпилепсией эпилептиформные разряды в рутинной ЭЭГ не регистрируются совсем, в связи с эти обстоятельством, в последние десятилетия особая роль уделяется видео-энцефалографическому мониторингу ночного и дневного сна (Гузева В.И. и др., 2010; Мухин К.Ю. и соавт., 2010).

Тем более немногочисленны данные в зарубежных и отечественных источниках о соотношении психических нарушений и изменений в ЭЭГ. Выявляется наличие пароксизмальной активности в ЭЭГ в интериктальном

периоде у 30 — 56,3% больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами, нарушения эпилептической активности могут быть разного типа с изменением всех спектральных характеристик и частотных диапазонов (Мельникова Т.С., 2001; Громов С.А. и соавт., 2006; Oka E., Yamatogi Y., Ichiba N., 1983). К неспецифическим изменениям у больных с различными формами эпилепсии относятся: генерализованное замедление фоновой активности (как коррелят диффузной энцефалопатии); избыточная быстрая активность; гиперсинхронизация с одновременным усилением бета- и тета-диапазонов ЭЭГ, локализованные вспышки быстрой активности или замедление ритмики (в связи с наличием структурных изменений вещества головного мозга).

В исследованиях депрессии последних лет выявленные изменения синхронизации биоэлектрической активности головного мозга в виде синхронизированного альфа- и бета-ритмов, тета-волн как проявлений повышенной активности синхронизирующих влияний из подкорковых (медиобазальных, стволовых) структур мозга на мозговую кору с развитием дисфункции подкорковых структур мозга рассматриваются как корреляты депрессивного состояния в интериктальном периоде при эпилепсии, за счет нарастание гипокатехоламинергии, гипоГАМК-ергии и гиперглутаматергии, что приводит к утяжелению депрессивного расстройства, а при наличии наследственной предрасположенности к эпилепсии или/и наличии органического поражения головного мозга в области медиобазальных структур мозга к трансформации дисфункции медиобазальных структур в разряды эпилептической активности с развитием эпилептических припадков (Kanner A.M., 2008), нарастание тяжести депрессии сочетается с активизацией тех мозговых механизмов, которые обусловливают и пароксизмальный эпилептогенез (Капустина Т.В., 2020; Theodore W. H., 2004; Thapar A., 2005;). В то же время, определенных и статистически верифицированных данных о «тропизме» конкретной психопатологической симптоматики к левому или правому полушарию при эпилепсии пока нет, имеющиеся в этой области данные носят неоднозначный и противоречивый характер. Депрессивная симптоматика при

эпилепсии, согласно данным одних авторов, чаще возникает при наличии левостороннего фокуса эпилептиформной активности в ЭЭГ, у пациентов с суицидными мыслями в левом доминантном полушарии, без гендерных различий (Schmitz B., 2002; Калинин В.В. и ссоавт., 2017; Шова Н.И., 2020), других – при правосторонних фокусах (Доброхотова Т.А., 2006), третьих - сторона фокуса при медиобазальной эпилепсии для возникновения депрессии значения не имеет (Queske et al. 2000). Распространенной локализацией эпилептической активности среди пациентов с аффективными нарушениями являются височно-лобные отведения (22,3% случаев), затем височно-теменные (15,2% случаев) и височно-центральные отведения (8% случаев) (Шова Н.И., 2020), в то время как у большинства детей и подростков с аффективными нарушениями в виде дисфорий, очаг эпилептиформной активности располагался в лобно-височных отделах головного мозга (32,4% случаев), по сравнению с теменно-затылочной локализацией (12,5% случаев).

В исследованиях детского контингента также не было получено достоверных различий в развитии аффективных нарушений (в виде дисфорий) при эпилепсии в зависимости от латерализации эпилептического очага и характера пароксизмальных изменений в ЭЭГ. Очаговые и генерализованные пароксизмы приблизительно с одинаковой частотой выявлялись в фоновой записи и при нагрузках у детей с дисфориями и без. Пароксизмальная активность в фоне и при нагрузках выявлялась 63,5% детей с дисфориями и у 54,3% пациентов без дисфорий. Пароксизмы соответствовали форме эпилепсии. Однако, следует отметить, что у детей с дисфориями паттерны атипичных абсансов в ЭЭГ отмечались достоверно чаще: 63,2% больных, по сравнению с группой детей без дисфорий в 14,3% случаев, наличие феномена ВБС в данном случае, усиливало вероятность развития дисфорических состояний (Яковлева Ю.А., 2005). Нейрофизиологическое исследование с применением когерентного анализа ЭЭГ также установило преобладание у больных эпилепсией и депрессивными расстройствами локальных изменений БЭА в лобно-височных областях коры головного мозга (с правосторонним акцентом), наличие мультифокальных очагов,

феномена вторично-билатеральной синхронизации, наличие дезинтеграции между внутриполушарными и межполушарными взаимодействиями, сопровождающееся ослаблением тормозных процессов с нарастанием индекса и генерализации пароксизмальной активности, что является отражением «феномена разобщения связей» (или коннектопатии) между структурами головного мозга (Капустина Т.В., 2019; Tanaka N. et al., 2005). Некоторым авторам удалось установить корреляции наличием эпилептической активности на ЭЭГ в виде типичных комплексов спайк-волна - медленная волна и нарушениями внимания. Трудности в исполнении вербальных заданий возникают преимущественно при наличии указанных комплексов в левом полушарии, а зрительных заданий — в правой гемисфере (Wang L. et al., 2019). Эти данные подтверждают вероятность развития аффективных нарушений при длительном сохранении нейрофизиологических изменений с возрастом, в зависимости от тяжести проявления пароксизмов. Аффективные нарушения при эпилепсии не демонстрируют самостоятельных электроэнцефалографических коррелятов или специфических изменений биоэлектрической активности, и всегда соответствуют форме заболевания. Развитию дисфорий способствует наличие атипичных абсансов, как критерий формирования феномена вторичной билатеральной синхронизации, определяющий прогредиентное течение эпилептического процесса. Данные нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований также могут иметь прогностическое значение развития эпилепсии после впервые резвившегося припадка. Особое значение, придается наличию медленноволновой высокоамплитудной активности в основном фоне на ЭЭГ, а также изменениям головного мозга по результатам компьютерной или магнитно-резонансной томографии (Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В., 2019).

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно достоверных данных, свидетельствующих о корреляции различных психических расстройств при эпилепсии с данными нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований. Отдельные показатели выявляют этиопатогенетическую общность развития аффективных и эпилептиформных нарушений, но не являются

патогномоничными диагностическими предиктами для определенной патологии. Углубленное изучение структурных, функциональных и нейрофизиологических проявлений, сопутствующих развитию психическим нарушений при эпилепсии, имеют не только важное прогностическое значение, но и необходимо для выбора правильной терапевтической (нейрохирургической) тактики медико-реабилитационных мероприятий.

1.8 Лечение психических расстройств при эпилепсии

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, не дают однозначных ответов относительно влияния противоэпилептических препаратов на эпилептогенез. В соответствие с теорией T.A. Kettler (1999) все ПЭП обладают либо позитивным, либо негативным действием (Smith D, 1987) на когнитивные функции. В зависимости от данного влияния противоэпилептические препараты были распределены на две группы.

Назначение АЭП рекомендовано проводить с учетом его действия на когнитивные функции. (Гусев Е.И. и др., 1999; Воронкова К.В. и др., 2018; Kettler T.A. et al., 1999). Анализ литературы выявил наличие отдельных работ, посвященных применению антидепрессантов у пациентов с эпилепсией и депрессией (Вознесенская Т.Г., 2006; Hovorka J. et al., 2000; Cuenca P. J. et al., 2004). Терапия дисфорических состояний при эпилепсии отличается от лечения депрессивных расстройств, длительность и системность терапии зависит от тяжести дисфорических состояний (Яковлева Ю.А., 2005; Лекомцев В.Т., 2010).

Особый интерес в лечении депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией представляют препараты, которые относятся ко II поколению антидепрессантов – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как: флуоксетин, пароксетин, флувоксамин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам. Отдельные работы, выделяющие общность

патогенеза судорожных приступов и депрессии вследствие нарушений нейротрансмиссии серотонина и норадреналина, позволяют обсуждать лечение депрессий при эпилепсиях с помощью антидепрессантов (Jobe P. C., Browning R. A., 2005; Schenkel, L.C., 2012). Снижение частоты приступов отмечалось одновременно с редукцией симптомов депрессии отмечалось при применении флуоксетина, циталопрама, тразодона, сертралина, пароксетина (Hovorka J. et al., 2000; Josephson C. B. et al., 2017). Однако, при выявлении симптомов депрессии врачи далеко не всегда назначают пациентам с эпилепсией антидепрессанты. (Paradiso S., 2001; Kanner A.M. et al., 2002). По мнению Mula M. et al. (2004), применение любых антидепрессантов при эпилепсии сопряжено с риском повышения частоты эпилептических припадков, особенно это касается применения трициклических антидепрессантов (имипрамин) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин).

Риск лекарственного взаимодействия антидепрессантов и противоэпилептических препаратов также затрудняет лечение депрессий при эпилепсии, вследствие высокого уровня связи с белками крови отдельных ПЭП (вальпроевая кислота, фенитоин) и большинства антидепрессантов, что повышает риск нелинейных колебаний их концентрации в сыворотке крови при изменении режима дозирования и усиливает лекарственное действие и может повышать риск развития токсического эффекта (Anderhson F., 2010). Новые ПЭП габапентин, вигабатрин, топирамат, прегабалин, леветирацетам и лакосамид в основном выводятся почками (Бурд С.Г., 2009; Cugley, A.L., 1995; Ring, H.A., 2000; Yates, S.L., 2015). На их фармакокинетику другие препараты влияют в меньшей степени и не оказывают значимого эффекта на плазменную концентрацию. По возможности, необходимо также избегать высокого риска межлекарственного взаимодействия, связанного с влиянием на цитохромальные системы печени**.** Ферментная индукция, как результат увеличения количества ферментных белков, приводит к повышению скорости метаболизма препаратов, снижению плазменной концентрации ПЭП и потере клинической эффективности (Воронкова К.В. и соавт., 2008; Perucca E., 2001).

На сегодняшний день разработаны алгоритмы терапевтической тактики врача-невролога при диагностике той или иной тяжести депрессивного состояния у пациента с эпилепсией (Mula M. et al., 2021). Первично рекомендуется коррекция противоэпилептической терапии с учетом риска межлекарственного взаимодействия, и психологическое сопровождение пациентов. Назначение антидепрессантов рекомендовано только при расстройствах выше средней степени тяжести.

Одним из эффективных методов лечения тревоги и депрессивных эпизодов у пациентов с эпилепсией является когнитивно-поведенческая терапия, которая может быть применена первично с учетом тяжести депрессивного состояния пациента и его причины. В ряде случаев своевременное применение психотерапевтического вмешательства исключает сопутствующую терапию антидепрессантами (Конопатов В.А., 2003). Среди обстоятельств, незамедлительного направления пациентов с эпилепсией к психотерапевту могут тревожные расстройства, панические атаки, депрессивные и дистимические состояния легкой и средней степени выраженности, первичное обращение, выраженное влияние психогенного фактора. В случае наличия депрессивных приступов и повышенной суицидальной угрозы, психотической симптоматики, депрессивных эпизодов, в структуре биполярного расстройства или при отсутствии полной ремиссии симптомов после двух попыток приема антидепрессантов пациенту необходима помощь врача-психиатра (Киссин М.Я., 2011, Mula M. et al., 2021).

За последние два десятилетия значительно увеличилось число хирургических операций для лечения фармакорезистентных эпилепсий (Вольф П. Ш., 2005; Крылов В. В. и др., 2017). Целью хирургического лечения эпилепсии является уменьшение количества и частоты припадков, а также улучшение сопутствующих коморбидных аффективных и когнитивных нарушений. Большинство исследования показывают корреляцию между очень хорошим и отличным контролем приступов после хирургического вмешательства, однако вопрос об улучшении в эмоциональной сфере пациентов является

дискутабельным (Лебедева А.В., 2007; Savard G., et al., 1998). Одни авторы отмечают стойкое улучшение состояния в эмоциональной сфере после операционного вмешательства и достижения клинической ремиссии приступов: снижение распространенности депрессивных расстройств. с 36% до 22,7% за 5 лет (p <0,05), и отсутствие улучшений в аффективной сфере при среднем контроле приступов (Крылов В. В. и др., 2017). Другие авторы отмечают развитие психопатологических последствий (нарушения бдительности и ориентации, слуховые и зрительные галлюцинации) с последующим развитием эффективной симптоматики (дистимии, тревожность) в раннем послеоперационном периоде (Vale F. L. et al., 2012).

Распространенность развития депрессии достигает 30%. Риск развития депрессии коррелирует с наличием депрессивных элементов перед хирургическим лечением эпилепсии. Однако в отдельных исследованиях случаи зарегистрированной депрессии, выявленной впервые в течение первых 3-12 месяцев после операции. Вероятно, существует повышенный риск развития депрессивного эпизода после операции на мезиальной части височной доли по сравнению с другими височными областями (Savic I., et al., 2004). Депрессивные проявления соответсвуют классическим описаниям депрессивного эпизода в соответствие с МКБ-10, сопровождается суицидальной активностью и отличаются от атипичной эпилептической депрессии и дисфорий. Редкие эпизоды гипомании также могут развиваться сразу после операции, сопровождаться бессонницей, ускорением речи и мышления, возможно повышение сексуальной активности и двигательное ускорение, раздражительность.

Тревожные расстройства также являются очень частым психиатрическим последствием послеоперационного периода (до 40% пациентов). Эти симптомы обычно появляются раньше депрессивных симптомов. Психотические эпизоды встречаются довольно редко (около 2%), в отдаленно постоперационном периоде (более 6 месяцев). В некоторых случаях они могут осложнять тяжелые депрессивные эпизоды. Дооперационная клиническая картина играет ведущую

роль в возникновении послеоперационных аффективных расстройств.

Поэтому тщательная систематическая оценка психического состояния, включая анамнестические данные о психических расстройствах, должна проводиться пациентам с эпилепсией врачом - психиатром в период предоперационной подготовки, особенное внимание необходимо уделять обследованию аффективной сферы пациентов с выявлением суицидных тенденций, так как риск самоубийства увеличивается после операции. Возможна двунаправленность взаимосвязи. Наличие психиатрической патологии в анамнезе, может является негативным предиктором контроля припадков после хирургии. Дискутабельными являются и участие в эпилептогенезе хирургических пациентов определенных мозговых структур, способствующих развитию психических нарушений в постоперационном периоде: орбитофронтальная кора, поясная извилина, таламус, вторичных по отношению к структурам с эпилептогенным очагом. Иные данные говорят о частоте встречаемости симптомов депрессии после переднее–темпоральной лобэктомии (Savad G., et al., 1998).

Таким образом, требуется дополнительное изучение влияния противоэпилептической терапии на развитие психических расстройств. Связаны ли психические нарушения с психотропным действием антиэпилептических препаратов или развиваются вследствие неадекватно (несоответственно форме эпилепсии) назначенной противоэпилептической терапии – вопрос, требующий внимательного анализа и дополнительного решения в рамках рекомендаций к лечению. Алгоритм назначения психотропной терапии больным с эпилепсией также нуждается в дополнительной разработке с учетом собственного психотропного действия антиконвульсантов, рисков межлекарственного взаимодействия, сопутствующей соматической (особенно сердечно-сосудистой) патологии, а также возраста пациентов. Также необходимо дополнительное изучение предикторов послеоперационных психических осложнений для прогностической оценки и выбора тактики лечения.

1.9 Ремиссия при эпилепсии

Основной целью изучения эпилепсии, является определение факторов, способствующих достижению ремиссии заболевания. Несмотря на значительное количество работ в этой области (Петрухин А.С., 1999; Громов С.А. и соавт, 2006; Рогачева Т.А., 2006; Санду Е.А., 2024) до сих пор не установлены критерии ремиссии заболевания, определяющие необходимую длительность терапии заболевания и длительность наблюдения пациентов с диагнозом эпилепсия. Ряд авторов (Петрухин А.С., 1999; Гузева О.В., 2016 и др., 2016) ориентируясь только на неврологическую составляющую заболевания, считают 2-3 года отсутствия приступов, сроком достаточным для достижения ремиссии заболевания и последующей отмены терапии. Другие авторы (Харитонов Р.А., 1995, Громов С.А., 2004), ориентируюсь на нейрофизиологические аспекты определяют срок достижения ремиссии, как 5 лет отсутствия приступов и 1 год нормализации ЭЭГ. Рекомендации ILAE также определяют срок ремиссии 5-летним отсутствием приступов, с последующем наблюдением на фоне отмены препаратов и достижения 5-летнего срока наблюдения за пациентом без терапии (Авакян Г.Н., 2019; Pressler, R. M. et al., 2021). В то же время, есть данные (Рогачева Т.А., 2006), свидетельствующие о наличии психических расстройств у 79% взрослых пациентов в исходе заболевания, даже при отсутствии приступов, что особенно ярко появляется во взрослом возрасте. Характер таких расстройств достаточно разнороден: когнитивные нарушения (65,3 %), депрессивные состояния (45,3%), дисфории (6%), тревожные (26.6%), обсессивные (17,3%) расстройства и изменения личности (30,7%). Данные состояния, даже при отсутствии приступов существенно влияют на качество жизни пациентов (Михайлов В.А. и др., 2024).

Классификация ремиссии эпилепсии у взрослых пациентов разработана

исследовании Т.А. Рогачевой (2006), с выделением подтипов на основании полноты, стойкости и длительности в зависимости от медикаментозной терапии:

1. Неполная, нестойкая, кратковременная (на фоне адекватной медикаментозной терапии / на фоне отсутствия медикаментозной терапии).

2. Неполная, нестойкая, длительная (на фоне адекватной медикаментозной терапии / на фоне снижения доз медикаментозной терапии / на фоне отсутствия медикаментозной терапии).

3. Неполная, стойкая, кратковременная (на фоне адекватной медикаментозной терапии / на фоне отсутствия медикаментозной терапии).

4. Неполная, стойкая, длительная (на фоне отсутствия медикаментозной терапии).

5. Полная, нестойкая, кратковременная (на фоне адекватной медикаментозной терапии / на фоне отсутствия медикаментозной терапии).

6. Полная, нестойкая, длительная (на фоне адекватной медикаментозной терапии / на фоне снижения доз медикаментозной терапии / на фоне отсутствия медикаментозной терапии).

7. Полная, стойкая, кратковременная (на фоне адекватной медикаментозной терапии / на фоне снижения доз медикаментозной терапии / на фоне отсутствия медикаментозной терапии).

8. Полная, стойкая, длительная (на фоне адекватной медикаментозной терапии / на фоне снижения доз медикаментозной терапии / на фоне отсутствия медикаментозной терапии. (Рогачева Т.А., 2006)

Уточнения в классификацию внесены С.А. Громовым и соавторами (2015) с определением характера ремиссии в зависимости от наличия или отсутствия пароксизмальной активности в ЭЭГ и наличия или отсутствия стойких личностных изменений. Согласно данным авторам, для неполной ремиссии эпилепсии характерно купирование всех видов пароксизмов с сохранением пароксизмальной активности в ЭЭГ и сохранением изменений личности (по данным психологического исследования). Полная ремиссия определяется стойким (более 1 года) отсутствием всех видов припадков, отсутствием

(регрессом) эпилептиформной активности на ЭЭГ и отсутствием изменений личности (Громов С.А. и соавт., 2006).

Данные в отношении вопроса ремиссий у детско-подросткового контингента представлены незначительно. В исследовании Попова Ю.В. и соавторов (2012), определены 5 групп пациентов для оказания реабилитационных мероприятий с учетом исхода заболевания.

Для первой группы - полная компенсация (практическое выздоровление) - характерно 3-5 лет отсутствия приступов, нормализация биоэлектрической активности мозга, сохранность интеллекта и отсутствие выраженных изменений личности.

Для второй группы – 1 степень декомпенсации – характерны редкие приступы (несколько раз в год) или без приступов, но еще на лечении, сохранность интеллекта и отсутствие выраженных изменений личности.

Третья группа - 2 степень декомпенсации – характеризуется продолжением приступов с прежней частотой или наличием редких приступы, снижением интеллекта в пределах низкой нормы и выраженными изменениями личности.

Для четвертой группы - 3 степень декомпенсации - характерно сохранение приступов и снижение интеллекта легкой степени с выраженными изменениями личности.

Для пятой группы - 4 степень декомпенсации – характерно злокачественное течение эпилепсии со снижением интеллекта средней и тяжелой степени.

В зависимости от степени декомпенсации определен перечень реабилитационных мероприятий для каждой группы больных эпилепсией (Попов Ю.В. и др., 2012).

Несмотря на достаточное количество проведённых исследований в оценке факторов прогноза ремиссии, основное внимание уделяется неврологической симптоматике (характер и частота приступов, тяжесть приступов) (Громов С.А. и соавт., 2006). В работах отдельных авторов, указаны факторы, являющиеся наиболее вероятными причинами срыва ремиссии и экзацербации приступов у

взрослых пациентов, такие как: структурная форма эпилепсии, фокальный характер приступов, региональная эпилептиформная активность, снижение дозы и отмена АЭП, замена оригинального АЭП на аналог, ЧМТ. Подчеркивается роль соматической патологии (болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем, онкологические заболевания) у пациентов, перенесших рецидив приступов после достижения ремиссии (Санду Е.А. и др., 2023).

В исследованиях последних лет дополнительными факторами влияющим на прогноз заболевания, указываются данные нейрофизиологических (Санду Е.А., 2024; Aldenkamp A. P., 2004; Bragatti J. A., 2009) и нейрорадиологических (Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В., 2019; Drevets W. C., 2002) исследований. В то же время, есть работы, свидетельствующие о наличии психических расстройств у 79% взрослых пациентов в исходе заболевания, даже при отсутствии приступов, что особенно ярко появляется во взрослом возрасте. Характер таких расстройств достаточно разнороден: когнитивные нарушения (65,3 %), депрессивные состояния (45,3%), дисфории (6%), тревожные (26.6%), обсессивные (17,3%) расстройства и изменения личности (30,7%) (Рогачева Т.А., 2006).

В последние годы под влиянием развития нейробиологической теории в развитии эпилепсии также изменились подходы к пониманию специфичности личностных расстройств у больных с приступами, в детско-подростковом возрасте данные расстройства клинически не очерчены, что затрудняет вопросы прогнозирования ремиссии. Все это требует поиска других психических коррелятов в определении ремиссии и дополнительного уточнения в имеющиеся классификации.

Заключение. Таким образом, вопрос изучения психических расстройств и их роли в процессе заболевания эпилепсией является очень актуальным и своевременным. С 2012 года, согласно рекомендациям ILAE, пристальное внимание уделяется коморбидным расстройствам, среди которых психические нарушения относятся к патогенетически коморбидным нарушениям (Авакян

Г.Н., 2019; Fisher R.S., 2017; Pressler, R. M. et al., 2021), следовательно могут формироваться и усиливаться под влиянием основного заболевания с одной стороны, а также с другой стороны, оказывать влияние на течение эпилептического процесса, ухудшая или улучшая прогноз заболевания. Однако, до настоящего времени, недостаточно изучена роль психических нарушений в процессе формирования эпилепсии.

Остаётся неопределенным какие именно психопатологические симптомы и как влияют на исход заболевания. Какое влияния на формирование исхода заболевания оказывает характер и степень выраженности психопатологической симптоматики. Могут ли отдельных психопатологические симптомы или возраст их появления влиять на качество и скорость формирования ремиссии. Какова взаимосвязь психопатологических симптомов с нейрофизиологическими и морфофункциональными прогностическими коррелятами.

Роль психических расстройств при эпилепсии может различаться в зависимости от возраста пациентов, и соответственно также иметь прогностическое значение. Поэтому, изучение психических нарушений в возрастном аспекте, также требует отдельного внимания и является актуальным, так как 65% приступов начинаются в детском возрасте, а психические расстройства при эпилепсии изучены в большей мере у взрослого контингента.

В связи с вышесказанным изучение динамики психических расстройств и взаимосвязей психопатологических симптомов с нейрофизиологическими и нейрорадиологическими изменениями представляется актуальным и своевременным исследованием, способствующим решению вопросов и задач практического здравоохранения в области психиатрии и неврологии, с которыми сталкиваются специалисты в рутинной деятельности.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и этапы диссертационного исследования

Исследование проведено на базе федерального государственного бюджетного учреждения «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 Городского Эпилептологического центра (ГЭЦ) при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Психиатрическая больница № 6» Комитета Здравоохранения Санкт-Петербурга.

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Дизайн и структура исследования одобрены Локально-этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № 11 от 25.11.2021 г.). В соответствии с целью данной работы, подробно изучалась психопатологическая структура иктальных и интериктальных психических расстройств у пациентов разного возраста, для выделения клинических закономерностей, характеризующих особенности динамики непсихотических и психотических психических расстройств с учетом формы и стадии течения эпилепсии.

Проводилось всестороннее изучение анамнестических, социально-демографических, нейрорадиологических и нейрофизиологических показателей для оценки их взаимосвязи с психопатологическими симптомами и влияния на прогностическую оценку исхода заболевания. На каждого пациента оформлялась стандартная документация – формализованная клинико-статистическая карта, содержащая анамнестические сведения, данные о перенесенных заболеваниях, о

социальном статусе, данные клинико-психопатологического исследования с применением опросников и шкал, результаты психологического и инструментальных исследований в закодированном виде. Решение поставленных задач данного исследования осуществлялось в три основных этапа (Рисунок 1):

Рисунок – 1. Дизайн исследования.

2.2 Общая характеристика выборки исследования

Для решения поставленной цели **на первом этапе** в ретроспективной группе в исследование были включены результаты мониторинга 1860 эпикризов и амбулаторных карт пациентов, страдающих эпилепсией с психическими нарушениями различной степени выраженности, получавших стационарную и амбулаторную помощь на базе отделения детской психиатрии, отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста, отделения лечения осложненных форм эпилепсии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, позднее ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России и Городского Эпилептологического центра (ГЭЦ) при ГБУЗ «Психиатрическая больница № 6» Комитета Здравоохранения Сснкт-Петербурга 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 2000 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 2001 по 2020 гг. Деление на группы на 2 временных периода проведено в соответствие с концептуальными изменениями в диагностике эпилепсии в 2000 году (переход в России с МКБ – 9 на МКБ -10), а также изменением терапевтических подходов к данному заболеванию в связи с появлением на фармацевтическом рынке противосудорожных препаратов второго поколения (карбамазепин, вальпроевая кислота, топирамат).

Критерии включения в ретроспективную группу исследования:

-установленный диагноз по МКБ-9:

293.05 – Острое преходящее психотическое состояние вследствие эпилепсии;

293.18 – Подострое преходящее психотическое состояние вследствие эпилепсии;

293.88 – Другое преходящее психотическое состояние вследствие эпилепсии;

293.95 – Неуточненное по длительности преходящее психотическое состояние вследствие эпилепсии;

294.14 – Слабоумие вследствие эпилепсии;

294.84 – Другие хронические психотические состояния вследствие эпилепсии;

294.94 – Неуточненные хронические психотические состояния вследствие эпилепсии;

310.13 – Изменение личности или познавательных способности другого типа вследствие эпилепсии;

310.83 – Другие непсихотические психические расстройства вследствие эпилепсии;

310.93 – Неуточненные непсихотические психические расстройства вследствие эпилепсии;

-установленный диагноз по МКБ-10:

F 06.02 – Органический галлюциноз вследствие эпилепсии;

F 06.12 – Органическое кататонические расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.22 – Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.32 – Органическое депрессивное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.42 – Органическое тревожное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.52 – Органическое диссоциативное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.62 – Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.72 – Легкое когнитивное расстройство расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.822 – Другие уточненные психические расстройство вследствие эпилепсии;

F 07.02 – Расстройство личности вследствие эпилепсии;

F 02.822 – Деменция вследствие эпилепсии;

А также при наличии диагноза G 40 – Эпилепсия фокальная форма; G 41 – Эпилепсия генерализованная форма:

F 83 – Специфическое расстройство языка и речи;

F 70-72 – Умственная отсталость легкой, умеренной и тяжелой степени;

F 90 – Гиперкинетическое расстройство поведения;

F 92 – Расстройство поведения и эмоций в детском возрасте.

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 – Социо-демографические и клинические характеристики пациентов выборки кроссекционного этапа исследования.

Показатель	Эпилепсия с ПН 434 пациента	Эпилепсия без ПН 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, Me [Q1; Q3]	14 [3;17]	11 [5;17]
Длительность заболевания, лет, Me [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, Me [Q1; Q3]	29 [18;65]	33 [18;48]
Длительность заболевания, лет, Me [Q1; Q3]	16 [3;28]	11 [1;20]

Примечание: здесь и далее ПН- психические нарушения; Me – 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 06.02 – Органический галлюциноз вследствие эпилепсии;

F 06.12 – Органическое кататоническое расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.22 – Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.32 – Органическое депрессивное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.42 – Органическое тревожное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.52 – Органическое диссоциативное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.62 – Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.72 – Легкое когнитивное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.822 – Другие уточненные психические расстройство вследствие эпилепсии;

F 07.02 – Расстройство личности вследствие эпилепсии;

F 02.822 – Деменция вследствие эпилепсии;

А также при наличии диагноза G 40 – Эпилепсия фокальная форма; G 41 – Эпилепсия генерализованная форма:

F 83 – Специфическое расстройство языка и речи;

F 70-72 – Умственная отсталость легкой, умеренной и тяжелой степени;

F 90 – Гиперкинетическое расстройство поведения;

F 92 – Расстройство поведения и эмоций в детском возрасте;

- отсутствие противопоказаний для проведения инструментальных исследований (МРТ, ЭЭГ, ВЭМ сна).

На третьем этапе в кагортное проспективное исследование вошло 300 пациентов в возрасте на начало наблюдения от 3 до 17 лет (включительно), описание выборки представлено в Таблице 2. Группы были идентичными по половозрастному составу.

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

Показатель	Эпилепсия с ПН 248 пациентов	Эпилепсия без ПН 52 пациента
Мальчики, n (%)	131 (52,8%)	23 (44,2%)
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 17 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 06.02 – Органический галлюциноз вследствие эпилепсии;

F 06.12 – Органическое кататоническое расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.22 – Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.32 – Органическое депрессивное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.42 – Органическое тревожное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.52 – Органическое диссоциативное расстройство вследствие эпилепсии;

F 6.62 – Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.72 – Легкое когнитивное расстройство вследствие эпилепсии;

F 06.82 – Другие уточненные психические расстройство вследствие эпилепсии;

F 07.02 – Расстройство личности вследствие эпилепсии;

F 02.82 – Деменция вследствие эпилепсии;

F 83 – Специфическое расстройство языка и речи, при наличии диагноза G 40 – Эпилепсия фокальная форма; G 41 – Эпилепсия генерализованная форма;

- отсутствие противопоказаний для проведения инструментальных исследований (МРТ, ЭЭГ, ВЭМ сна).

Критерии невключения в исследование:

- отсутствие установленного диагноза эпилепсия (G 40), 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.

Таблица 3 – Процедуры, включенные в протокол визитов.

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

Длительность визитов составляла 1,5 – 2 часа. Протоколом исследования была обеспечена конфиденциальность в степени, требуемой законом. На каждого больного заполнялась формализованная клинико-статистическая «Карта обследования пациента», содержащая в закодированном виде следующие сведения: порядковый номер, анамнестические сведения, данные о социальном статусе, результаты клинико-психиатрического обследования, данные инструментальных и лабораторных исследований.

2.3 Методы исследования

Для решения задач, поставленных в работе, были использованы

следующие методы: метод ретроспективного анализа, клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, параметрический, экспериментально-психологический, инструментальный (нейрорадиологический, нейрофизиологический) и статистический.

Метод ретроспективного анализа.

Была изучена распространенность психических нарушений, их характер и степень выраженности в детско-подростковой и взрослой популяции, путем мониторинга эпикризов, амбулаторных карт пациентов в период наблюдения с 1980 по 2020 гг.

Клинико-анамнестический метод.

Анамнестические сведения о заболевании включали: изучение наследственности и характера ее отягощения, особенности течения пре-, пери-, и постнатального периодов, сведения о наличии в анамнезе травматических повреждений головного мозга, ОНМК, нейроинфекций, перенесенных ранее заболеваниях, 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 ребёнок (ДОУ массовый, логопедический, коррекционный, СОШ, лицей, гимназия); наличие инвалидности по психическому заболеванию (группа).

Клинико-психопатологический метод.

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. С помощью клинического метода также подробно изучались нарушения психических функций пациентов: снижение памяти, внимания, темпов психической деятельности, изменения в двигательной сфере, расстройства

поведения. Помимо психических нарушений с помощью клинического метода у больных изучался неврологический статус, для подтверждения органической патологии головного мозга. Для определения характера и степени выраженности речевых нарушений все пациенты были осмотрены логопедом. Проводилась оценка противоэпилептической терапии, ее длительность, используемые группы ПЭП, проведение дополнительной терапии.

Психометрические шкалы.

Для оценки динамики состояния и эффективности лечения больных использовались психометрические шкалы. Использование этих шкал помогает оценить состояние общего психического здоровья пациентов и глобального уровня функционирования, а также скорости прогрессирования психопатологии.

1. Шкала «NHS-3— National Health Seizure Severity Scale» (Национальная Британская шкала тяжести приступов) используется для учета и оценки частоты и тяжести эпилептических припадков (Приложение А).

2. Шкала всесторонней оценки психического состояния (ШВОПС. Методическое руководство. — СПб., 2003) с использованием следующих кластеров: внутреннее напряжение, враждебность, анейтральность переживаний, суицидные мысли, депрессия, агрессивность, аффективная неустойчивость, вегетативные нарушения, обеднение речи, гиперактивность, моторная заторможенность, нарушение контактности, общий балл. Шкала предназначена для количественной оценки изменений в психопатологической картине в течение сравнительно короткого периода наблюдения. Оценка проводилась в баллах от 1 до 3 по каждому кластеру, где 3 балла — описание крайней степени симптома; 2 балла — описание субъективного опыта или поведения, которые всегда должны в определенных обстоятельствах рассматриваться как патологические; 1 балл — описание, которое можно применить к патологическим отклонениям от индивидуальной нормы, но могущие касаться и варианта нормы в определенной группе людей; 0 баллов — отсутствие конкретного симптома. Для всех кластеров, включенных в шкалу, ступени субшкалы 0, 1, 2 и 3 операционально определены.

3. Шкала «CGI» использовалась для бальной оценки динамики общего клинического впечатления. Результаты, полученные с помощью шкалы «CGI», позволяют интегративно оценить состояние пациента, (основную симптоматику и симптоматику коморбидной патологии), учитывая представления врача о субъективных ощущениях больного и уровне его функционирования. Стоит отметить, что учитывается не только общее клиническое впечатление о тяжести состояния, но и общее клиническое впечатление об изменении состояния. В шкале оценки тяжести состояния Clinical Global Impression - Severity scale (SGI-S) выделяют 7 степеней тяжести расстройства, оценка состояния пациента производится врачом, исходя из собственного клинического опыта. В шкале общей степени улучшения состояния Clinical Global Impression – Improvement scale (SGI-I) оценка осуществляется по 7-балльной системе (Приложение Б).

4. Интеллектуальный уровень детей оценивался клиническими психологами отделения детской и подростковой психиатрии по методике Векслера (Филимоненко Ю.И. Тимофеев В.И.,1994).

Нейрофизиологические методы исследования.

Пациентам, принимавшим участие в исследовании, проводился комплекс нейрофизиологических исследований, состоящий из рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ) и телеметрического ЭЭГ-видеомониторинга ночного 8-ми часового сна (ВЭМ). Рутинная электроэнцефалография проводилась на аппарате «Телепат-1» по общепринятой методике наложения электродов с 19 монополярными референциальными отведениями по системе "10-20" и применением ремонтажа, с выполнением функциональных проб: открывание-закрывание глаз, ритмическая фотостимуляция (с возрастающей частотой световых импульсов от 1 до 30 Гц), гипервентиляция с частотой дыхания 40-60 в одну минуту в течение 180 сек. Видео-ЭЭГ-мониторинг *(*ВЭМ) ночного сна, продолжительностью не менее 8-ми часов, проводился на нейрофизиологическом компьютерном электроэнцефалографе «Энцефалан 131-03» в монополярной монтажной схеме с раздельными ушными электродами, объединение электродов проводилось при последующей математической обработке. У всех пациентов

изучали БЭА головного мозга и ее изменения сначала в фоновой регистрации, затем при стандартных пробах ЭЭГ-обследования: открывание и закрытие глаз, гипервентиляция, ритмической фотостимуляции. 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 использовалась классификация изменений ЭЭГ (Luders H., et al., 2000). В описании использовалась установленная терминология (Синкин М. В.и др., 2021).

Нейровизуализационные методы исследования.

Исследование пациентов проводилось при помощи метода магнитно-резонансной томографии, на аппарате «Philips ACHIEVE» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. У всех пациентов протокол исследования включал стандартные программы МРТ головного мозга (T1SE, T2SE, FLAIR). МРТ осуществлялась по стандартным правилам в 3-ех проекциях (аксиальной, сагиттальной и коронарной). Оценка результатов проводилась по заключениям рентгенологов ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, с занесением в таблицу распределения частоты встречаемости патологических признаков по следующим показателям: топография очагов патологической плотности в веществе головного мозга; характер очагов (глиозный, кистозный, сосудистый; новообразование) уровень поражения подкорковых структур, стволовых и мозжечковых образований; локализация и латерализация очагового поражения, межполушарная асимметрия; размеры очагов; их количество; наличие наружной и внутренней гидроцефалии; наличие аномалий развития головного мозга; наличие и характеристика фокальных кортикальных дисплазий в соответствии с классификацией нарушений кортикального развития (Barkovich A.J., 2012) и изменений гиппокампов различного генеза.

Методы статистической обработки.

Всю полученную в процессе исследования информацию: анамнестические данные, опросные листы, психологическое тестирование, факторы, объективное

состояние, динамические данные вносили в специально разработанную индивидуальную карту больного и унифицированную компьютерную базу данных. Статистическую проработку полученных результатов проводили 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 (M-среднее значение, SD – стандартное отклонение) или их частоты (процентное отношение), если иное не указано отдельно. 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 критерий 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 неотличимо 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 ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Динамика нозологической специфики психических расстройств у пациентов детско-подросткового возраста и взрослых за сорокалетний период

В ходе проведенного анализа медицинской документации (1860 амбулаторных карт и историй болезни) в период с 1980 по 2020 год были выявлены изменения в распространенности и 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 2.

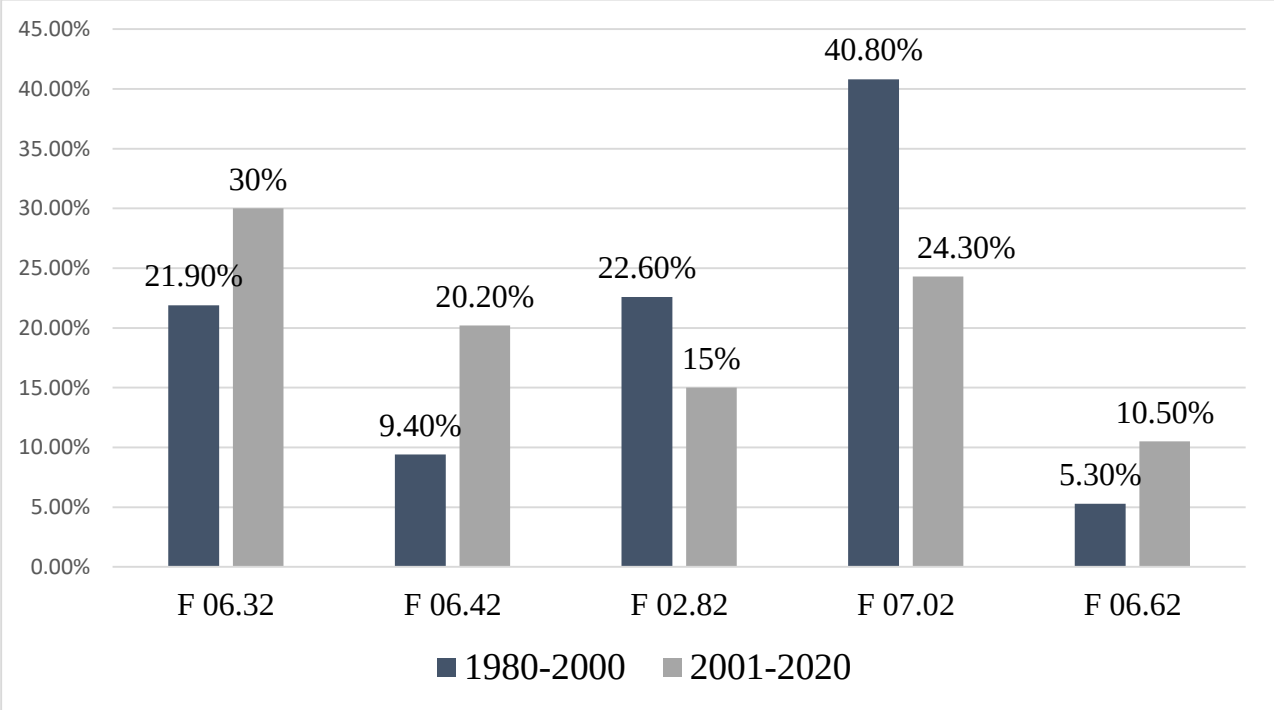


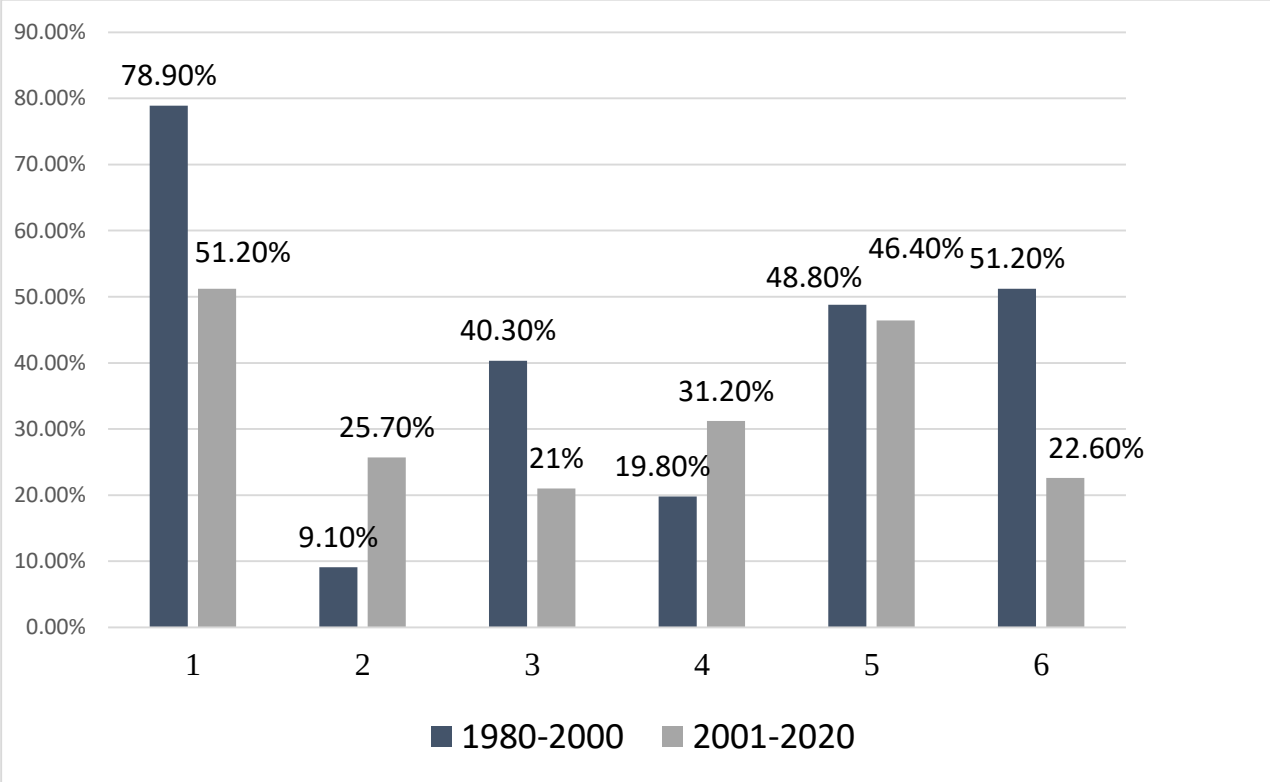
Рисунок 2 – Динамика психических расстройств при эпилепсии у взрослых (в%)

Выявлено значимое ($p<0,001$) преобладание диагностической подрубрики F 07.02 – Расстройство личности, вследствие эпилепсии у 182 (40,8%) пациентов и F 02.82

– Деменция, вследствие эпилепсии у 101 (22,6%) пациентов, а также ($p<0,05$) психозов у 26 (5,8%) взрослых пациентов в группе наблюдения до 2000 года, по сравнению с 12 (2,6%) пациентами, наблюдавшихся в период 2001-2020 гг., что косвенно связано с улучшением диагностики эпилепсии на ранних этапах заболевания, повышением терапевтического комплайенса, оптимизацией терапевтических подходов, увеличением новых лекарственных форм на фармакологическом рынке (появление ПЭП второго и третьего поколения). В то же время у пациентов, наблюдавшихся после 2000 года, достоверно ($p<0,001$) преобладают проявления аффективных расстройств: депрессивных F 06.32 у 126 (30%) пациентов , тревожных F 06.42 у 85 (20,2%) пациентов, что связано с более дифференцированным подходом к диагностике в группе непсихотических психических расстройств и снижением диагностики данных проявлений, в структуре диагноза расстройства личности F 07.02. Также изменен подход к диагностике дисфорических состояний, как к варианту депрессивных нарушений, а не личностного расстройства, что также влияет на представленные в рис. 2 показатели.

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 диагностике 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 психопатологической 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 3.



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

Рисунок 3 – Динамика распространенности и характера психических расстройств при эпилепсии у детей и подростков (в %).

Выявлено значимое (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, у пациентов в группе наблюдения до 2000 года, по сравнению с пациентами, наблюдающимися после 2000 года. Также среди 46 (7,9%) пациентов первой группы преобладают психотические состояния, по сравнению с 34 (5,9%) пациентами второй группы. 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 , гиперактивности у 283 (48,8%) пациентов в структуре диагностической подрубрик F 06.812; F 90. Данные изменения с одной стороны, связаны с улучшением диагностики эпилепсии, формированием правильных терапевтических концепций и увеличением медикаментозного ресурса (появление новых фармакологических препаратов) для терапии основного заболевания. С другой стороны, в последние годы, при снижении диагностики тяжелых психических нарушений увеличивается выявление тревожно-депрессивных и гиперкинетических расстройств у детей и подростков, что связано с применением коморбидного подхода к диагностике данных нарушений в рамках подрубрик F 06.3; F 06.4; F 90; F 92, что способствует дифференцировке психических нарушений, по сравнению с ранее устанавливаемым для данных нарушений диагнозом F06.82.

Также среди взрослых пациентов и детей значимо (p <0,005) увеличивается частота функциональных конверсионных приступов (функциональных диссоциативных 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-электромониторирование) 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 в обеих исследуемых группах: в группе детей и подростков, наблюдавшихся до и после 2000 года, преобладание девочек отмечалось в 56% и 68% случаев, в группе взрослых преобладание женщин в 72% и 78% соответственно.

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

Результаты кроссекционного исследования 515 пациентов выявили анамнестические, клинические, социальные и нейробиологические особенности пациентов с психическими нарушениями, по сравнению с пациентами без психических нарушений. Распределение всех пациентов по формам эпилепсии в зависимости от локализации эпилептического процесса представлено в Рисунке 4. В соответствие с Рисунком 4, при распределении на формы эпилепсии в зависимости от локализации эпилептогенного очага у 380 (73,8%) пациентов кроссекционной выборки преобладала фокальная форма эпилепсии.

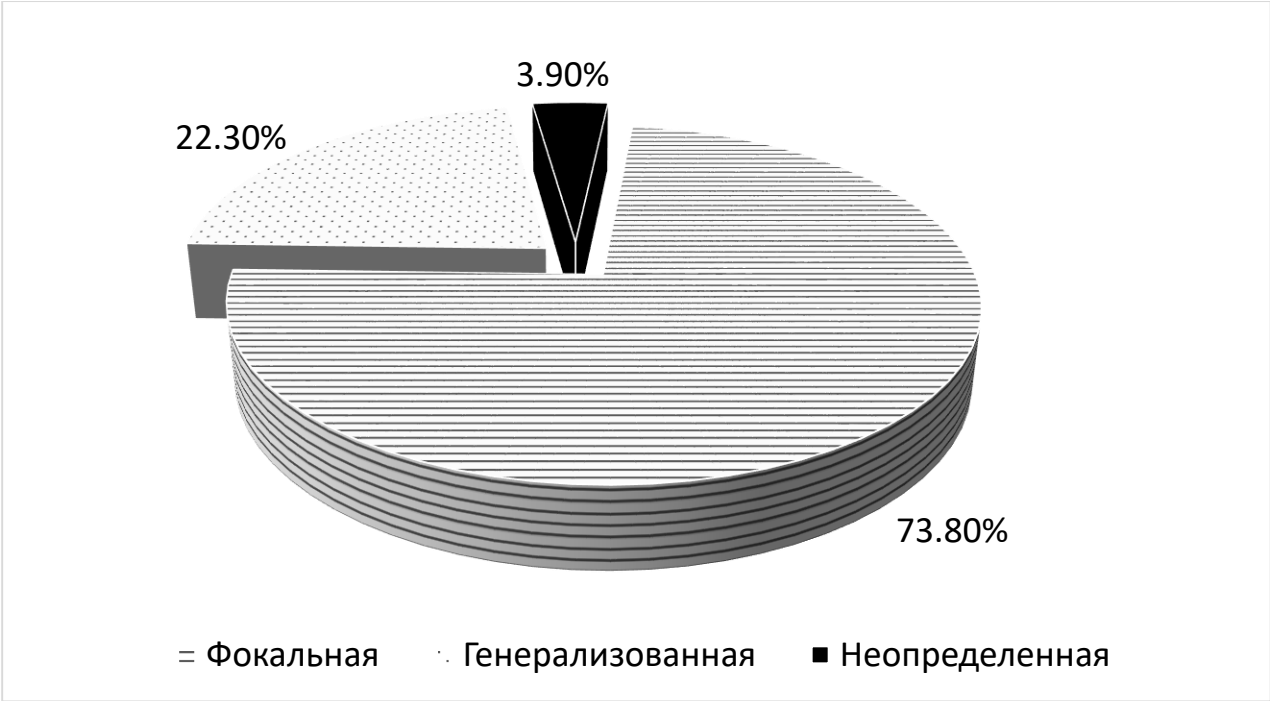


Рисунок 4 – Распределение пациентов по формам эпилепсии

Распределение всех пациентов по формам эпилепсии в зависимости от этиологии эпилепсии представлено в Рисунке 5.

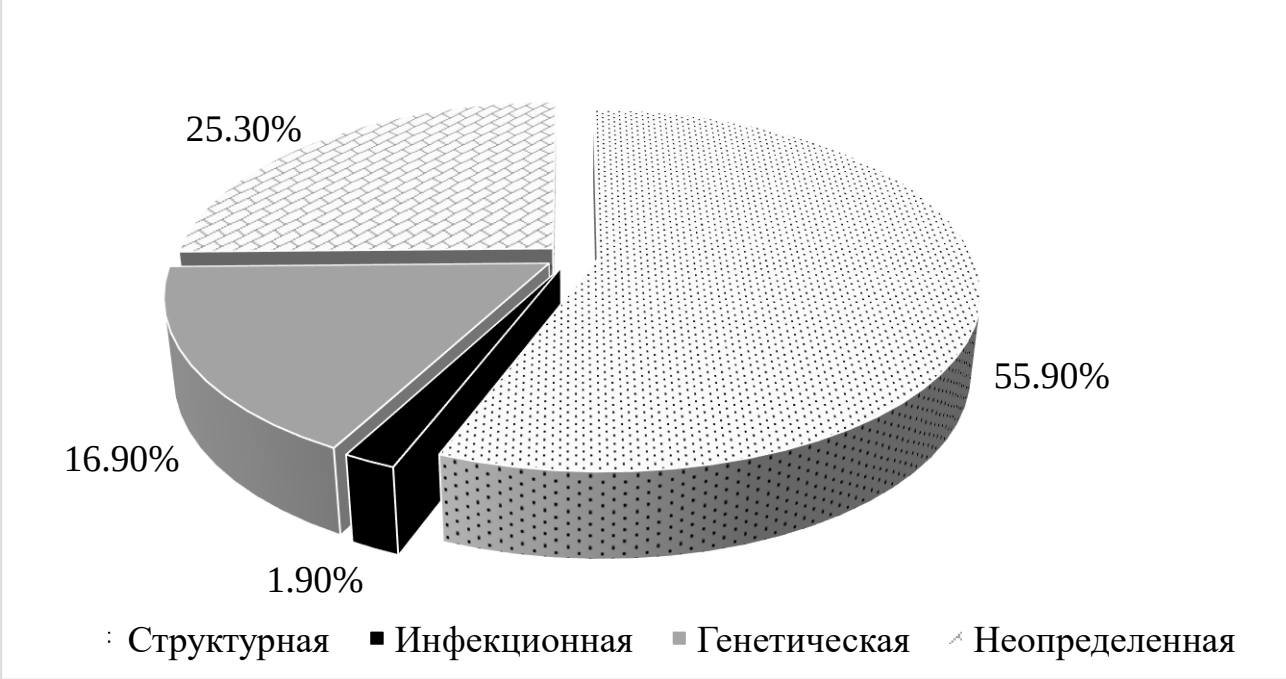


Рисунок 5 – Распределение пациентов по этиологии эпилепсии

Как видно из Рисунка 5, при распределении на формы эпилепсии в зависимости от этиологии, наличие структурной формы было выявлено у 288

(55,9%) пациентов, вошедших в исследование; наименьшее количество составили 10 (1,9%) пациентов с инфекционной формой. Пациентов с иммунной и метаболической формами в исследовании не было.

Частота встречаемости психических расстройств у пациентов с эпилепсией в зависимости от локализации и этиологии заболевания представлена в Таблице 4.

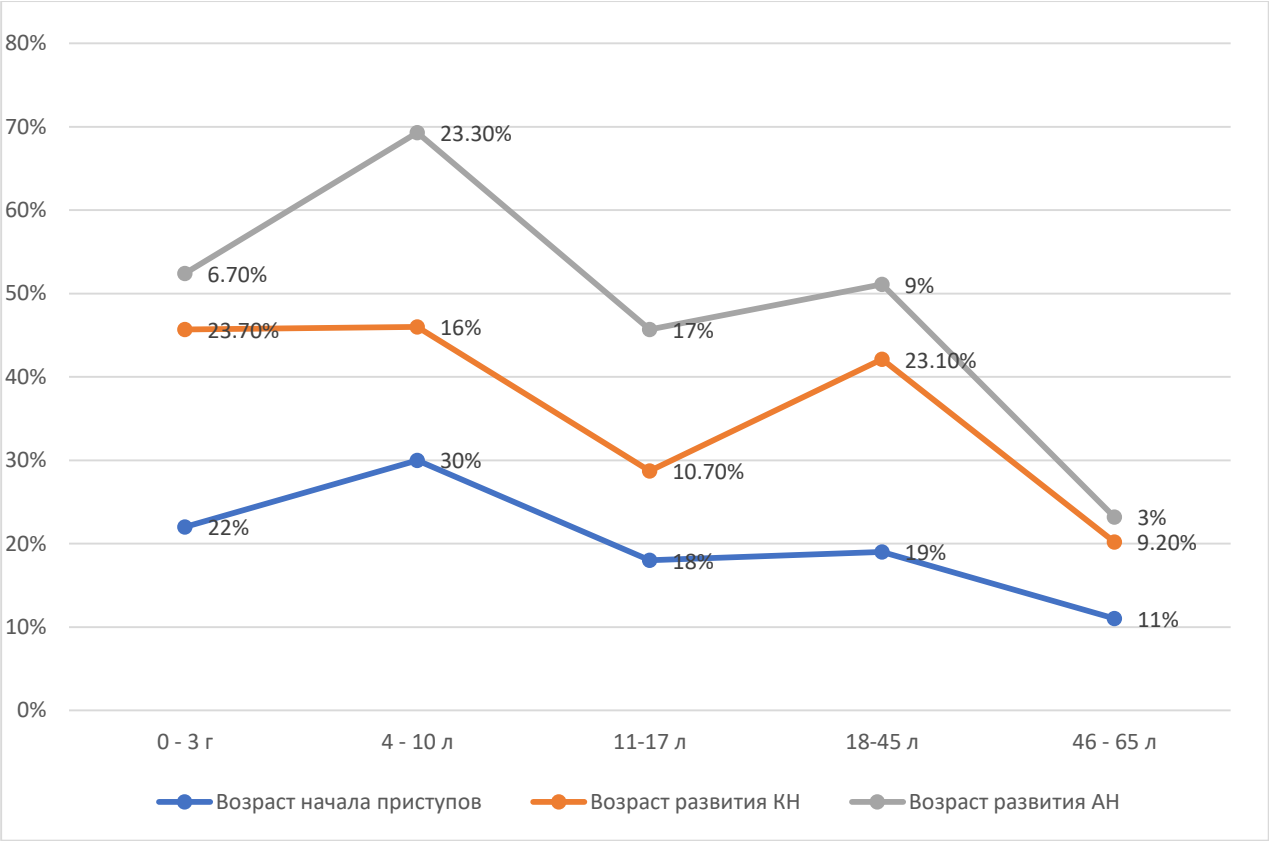
Таблица 4 – Распределение пациентов с психическими нарушениями и без психических нарушений в зависимости от формы эпилепсии.

Форма эпилепсии	Эпилепсия с ПН 434 пациента	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p<
По локализации			
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
По этиологии			
Структурная	254 (58,5%)	34 (42,6%)	0,0001*
Инфекционная	7 (1,6%)	3 (3,7%)	0,295
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: p – уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана * - значимость различий <0,0001

При распределении пациентов с психическими нарушениями и без психических нарушений по форме заболевания с использованием принципа локализации достоверных отличий среди в группах с психическими нарушениями и без выявлено не было. В тоже время, при распределении по этиологическому принципу выявлено статистически значимое преобладание структурной (68,7%) (p <0,0001) и генетической формы (18,9) (p <0,002) у пациентов с психическими нарушениями, в то время как, в группе пациентов без психических нарушений отмечалось преобладание этиологически неопределенной формы (48,1%) (p <0,0001), что представлено в Таблице 4.

Развитие психических расстройств при эпилепсии было 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. В ходе исследования выявлено значимое различие (p <0,007) частоты развития когнитивных и аффективных нарушений при эпилепсии в зависимости от возраста дебюта приступов (Рисунок 6).



Примечание: КН – когнитивные нарушения; АН-аффективные нарушения

Рисунок 6 – Распределение пациентов (в %) в зависимости от возраста начала приступов и возраста развития когнитивных и эмоциональных нарушений.

Как видно из Рисунка 6 при дебюте приступов в возрасте от 0 до 3 - х лет, отмечаются наибольшие риски развития расстройств в интеллектуально-мнестической сфере, что в первом случае вероятно связано с формированием когнитивных функций в условиях патологического эпилептогенеза, а во втором, с наличием органических проявлений, способствующих ухудшению когнитивных функций помимо эпилептического процесса. При дебюте приступов в возрасте от

11 до 17 лет отмечаются наибольшая вероятность развития нарушений в эмоционально-волевой сфере и личности больных, что связано с высоким риском сопутствующих неврозоподобных расстройств и активным развитием лимбических структур в этот возрастной период, способствующих проявлениям тревожно-депрессивной симптоматики.

Анализ анамнестических данных выявил изменения, более характерные для пациентов с психическими нарушениями, в сравнении с пациентами без психических нарушений при эпилепсии, что представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов в зависимости от анамнестических данных.

Данные анамнеза	Эпилепсия с ПН 434 пациента	Эпилепсия без ПН 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: p- уровень статистической значимости различий согласно точному критерию Фишера, * - значимость различий <0,0001; ** - значимость различий < 0,001

В группе пациентов с психическими нарушениями в анамнезе, значимо (p <0,0001) преобладало наличие патологии беременности и родов (65,9%), в том

числе предыдущие замершие беременности, самопроизвольные аборты, мертворождения у матери (24,8%), задержка речевого развития (56,9%), отягощение наследственности психическими расстройствами (12,6%), в особенности, алкоголизмом (11%).

Анализ социально-демографических данных также выявил изменения, характерные для пациентов с психическими нарушениями при эпилепсии, по сравнению с пациентами без психических нарушений (Таблица 6).

По данным Таблицы 6, выявлены значительные различия в социальном статусе пациентов, свидетельствующие о высокой степени дезадаптации пациентов с психическими нарушениями при эпилепсии, по сравнению с пациентами без психических нарушений: дети и подростки в группе без психических нарушений значимо чаще ($p<0,0001$) посещали массовые образовательные учреждения - 64 (79,6%) пациента, в то время как дети и подростки с психическими нарушениями чаще являлись учащимися коррекционных учреждений 184 (42,3%) пациента или обучались на дому индивидуально 108 (24,8%) пациентов, при этом, 49 (11,4%) пациентов были не способны к обучению. Взрослые пациенты в группе без с психических расстройств чаще проживали в браке 21 (38,8%), по сравнению с 60 (13,8%) пациентами с психическими нарушениями ($p <0,0001$). 218 (50,2%) пациентов с психическими нарушениями испытывали трудности в трудоустройстве или не работали совсем, что более чем в 3 раза чаще, чем 12 (15,8%) пациенты с эпилепсией без психических нарушений.

Пациенты с психическими нарушениями также статистически значимо ($p <0,0001$) чаще были пенсионированы: 252 пациента (58,1%), большинство из которых является инвалидами детства 174 (40,2%) пациента по сравнению с 12 пациентами (14,8%) без психических расстройств, из которых инвалиды детства 10 (9,5%) пациентов.

Таблица 6 – Распределение пациентов в зависимости от показателей социально-демографических данных.

Социо-демографические параметры	Эпилепсия с ПН 434 пациента	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p
Обучение в СОШ	161 (37%)	64 (79,6%)	0,0001*
Обучение в коррекционной школе	184 (42,3%)	11 (13%)	0,0001*
Обучение на дому	108 (24,8%)	2 (1,9%)	0,0001*
Не обучался	49 (11,4%)	0	0,05
Проживает один	56 (13%)	9 (11,1%)	0,824
Проживает в браке	60 (13,8%)	21 (38,8%)	0,0001*
Инвалидность	252 (58,1%)	12 (14,8%)	0,0001*
Инвалид 3 группы	39 (8,9%)	2 (1,9%)	0,05
Инвалид 2 группы	51 (11,8%)	0	0,05
Инвалид 1 группы	28 (6,5%)	0	0,326
Инвалид детства	174 (40,2%)	10 (9,5%)	0,0001*
Наблюдается в ПНД	199 (45,9%)	6 (11,1%)	0,0001*
Проживает в ПНИ	43 (10,0%)	0	0,05
Недееспособен	56 (13,0%)	0	0,01
Не работает	75 (17,3%)	5 (5,6%)	0,001
Сложности в трудоустройстве	143 (32,9%)	8 (10,2%)	0,001
Нарушен контакт со сверстниками	289 (66,7%)	11 (13,0%)	0,0001*

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно точному критерию Фишера, * - значимость различий <0,0001

В Таблице 6 также представлено, что 45,9% случаев (199 человек) пациенты с психическими нарушениями находятся на учете в ПНД по месту жительства, что значимо чаще (p <0,0001), по сравнению с 6 (11,1%) пациентами без психических расстройств. При этом, 56 (13,0%) пациентов с психическими нарушениями были признаны недееспособными, из них 43 (10%) пациента нуждались в мерах социальной поддержки проживания и обеспечения (являлись проживающими

психоневрологических интернатов). В группе пациентов без психических нарушений недееспособные пациенты отсутствовали.

Исследование особенностей манифестации заболевания было проведено с использованием критерия ХИ-квадрата Пирсмана, отразило, что в группе пациентов с психическими нарушениями заболевание статистически значимо манифестировало с когнитивных нарушений у 122 пациентов (28,0%), по сравнению с 8 пациентами (9,3%) в группе без таких расстройств (p <0,005), что представлено в Таблице 7.

Таблица 7 – Распределение пациентов в зависимости от дебюта приступов и особенностей манифестации заболевания.

Дебют заболевания	Эпилепсия с ПН 434 пациента	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p
С фокальных моторных приступов	143 (32,9%)	24 (29,6%)	0,748
С фокальных немоторных приступов	49 (11,4%)	11 (20,4%)	0,115
С абсансов	28 (6,5%)	8 (9,3%)	0,554
С генерализованных тонико-клонических приступов	124 (28,5%)	18 (33,3%)	0,510
С нарушений в ЭЭГ	58 (13,4%)	5 (9,3%)	0,503
С когнитивных нарушений	122 (28,0%)	8 (9,3%)	0,003*
С эмоциональных нарушений	25 (5,7%)	0	0,082
С инфекции	44 (10,2%)	5 (5,6%)	0,438
С черепно-мозговой травмы	26 (6,1%)	8 (9,3%)	0,375
С психотравмы	16 (3,7%)	3 (3,7%)	0,375

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий < 0,005

Изучение вида приступов у пациентов с эпилепсией выявило большую частоту определенных типов приступов у пациентов с коморбидными психическими нарушениями, по сравнению с пациентами без психических

нарушений. Наличие психических нарушений у пациентов с фокальными приступами представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Распределение пациентов в зависимости от вида фокальных приступов.

Вид приступов	Эпилепсия с ПН 434 пациента	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p
Фокальные с моторным дебютом	215 (49,6%)	28 (35,2%)	0,084
Фокальные с немоторным дебютом	109 (25,2%)	23 (27,8%)	0,552
В осознанном состоянии	111 (25,6%)	24 (29,6%)	0,379
В неосознанном состоянии	217 (50%)	28 (35,2%)	0,042*
Билатеральные тонико-клонические	199 (45,9%)	24 (29,6%)	0,006*
Автоматизмы	104 (24%)	8 (9,3%)	0,026*
Атонические	88 (20,3%)	9 (16,7%)	0,559
Клонические	136 (31,3%)	14 (16,7%)	0,042*
Эпилептические спазмы	43 (9,8%)	0	0,034*
Гиперкинетические	21 (4,9%)	0	0,171
Тонические	141 (32,5%)	15 (18,5%)	0,055
Вегетативные	39 (8,9%)	12 (14,8%)	0,358
Когнитивные	28 (6,5%)	5 (5,6%)	0,703
Сенсорные	46 (10,6%)	12 (14,8%)	0,346
Эмоциональные	46 (10,6%)	2 (1,9%)	0,077

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий <0,05

В группе пациентов с психическими нарушениями, преобладали приступы в неосознанном состоянии у 217 пациентов (50%), против 28 пациентов (35,2%) в группе без психических расстройств (p <0,05), а также отмечалось преобладание билатеральных тонико-клонических приступов (199 пациентов (45,9%) по сравнению с 24 пациентами (29,6%) без нарушений, автоматизмов (104 пациента (24%) в сравнении с 5 пациентами (9,3%) без нарушений; клонических фокальных приступов (136 пациентов с психическими нарушениями (31,3%), по сравнению с 9 пациентами (16,7%) без нарушений; эпилептические спазмы (43 пациента с психическими нарушениями (9,8%), 0 в группе без психических расстройств (p<0,05). Абсолютное число не соответствует 100% так у одного и того же

пациента могли отмечаться несколько видов приступов. Частота психических нарушений у пациентов с генерализованными приступами представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Распределение пациентов в зависимости от вида генерализованных приступов.

Вид приступов	Эпилепсия с ПН 434 пациента	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p
Генерализованные моторные	92 (21,2%)	18 (22,2%)	0,836
Генерализованные немоторные (абсансы)	18 (4,1%)	12 (14,8%)	0,062
Абсансы типичные	9 (2,1%)	7 (8,6%)	0,034*
Абсансы атипичные	42 (9,6%)	0	0,030*
Тонко-клонические	81 (18,6%)	17 (20,9%)	0,753
Клонические	15 (3,5%)	4 (4,9%)	0,724
Миоклонические	24 (5,5%)	6 (7,4%)	0,819
Миоклонии век	9 (2,1%)	5 (6,1%)	0,941

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий <0,05

Среди 7 (8,6%) пациентов с типичными абсансами значимо чаще (p <0,05) отсутствуют психические нарушения, напротив, у 42 (9,6%) пациентов с атипичными абсансами значимо чаще (p <0,05) психические нарушения выявлялись. Для других видов приступов значимого преобладания психических нарушений выявлено не было. Абсолютное число не соответствует 100% так у одного и того же пациента могли отмечаться несколько видов приступов. Данные о влиянии частоты приступов на характер психических нарушений у детей и подростков приведены в Таблице 10.

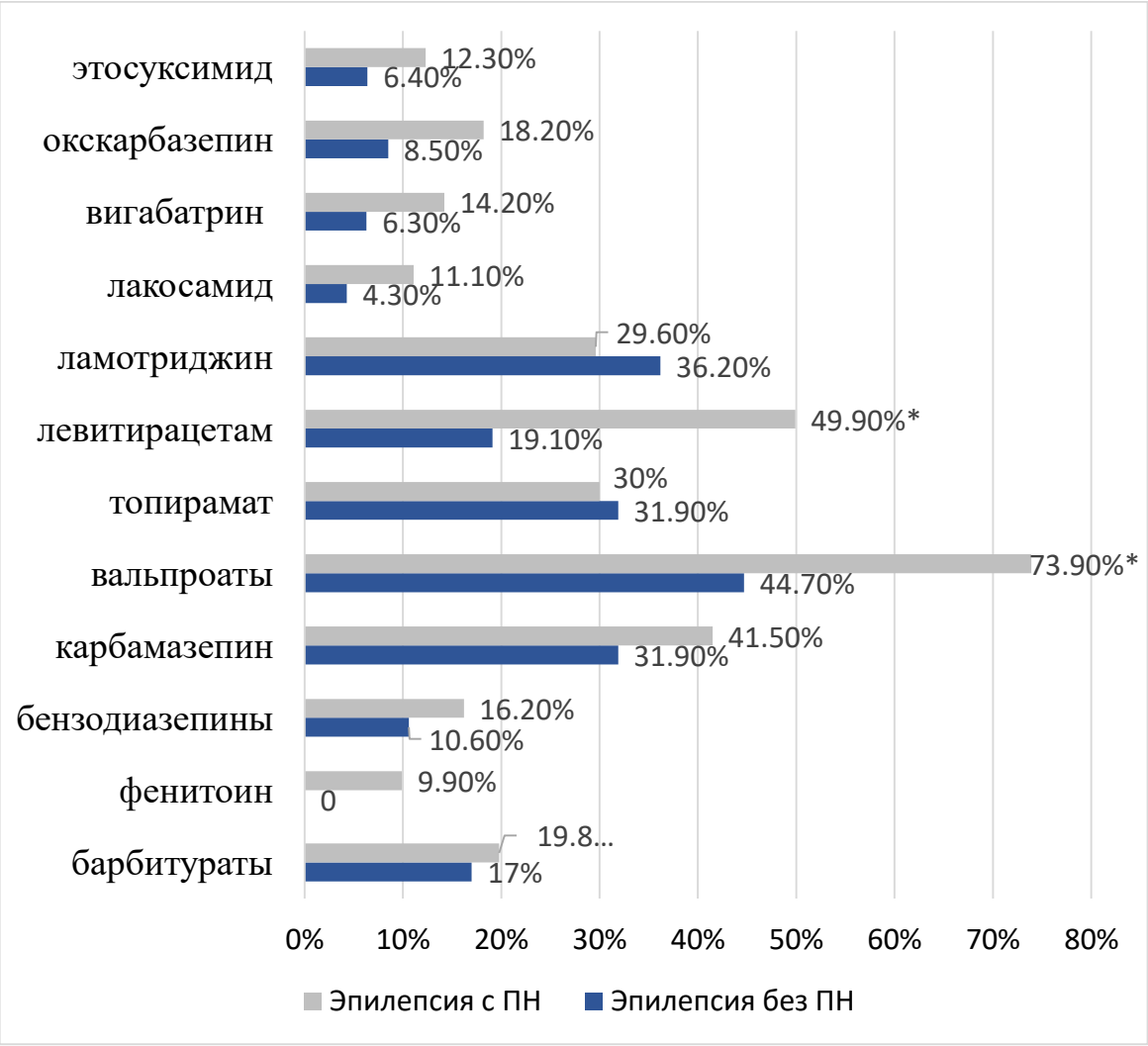
Таблица 10 – Зависимость характера психических нарушений при эпилепсии от частоты приступов.

Частота приступов	Эпилепсия с ПН 434 пациента	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p
Раз в 6 мес	83 (19,2%)	46 (56,8%)	0, 009
Ежемесячно	192 (44,2%)	30 (37,0%)	0,640
Еженедельно	107 (24,7%)	2 (2,5%)	0,002*
Ежедневно	52 (11,9%)	3 (3,7)	0, 006

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана; * - значимость различий < 0,005

Склонность к статусному и серийному течению приступов также отмечалась статистически значимо чаще (p <0,0001) у 127 (29,3%) пациентов с психическими нарушениями, чем у 4 (4,9%) пациентов без психических нарушений.

Анализ терапии противоэпилептическими препаратами пациентов кроссекционной выборки, представлен в Рисунке 7.



Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана; * - значимость различий <0,0001

Рисунок 7 – Распределение пациентов с психическими нарушениями и без нарушений в соотношении с противоэпилептической терапией.

Как видно из Рисунка 7, значимо чаще (p <0,0001) пациенты с психическими нарушениями получали терапию препаратами вальпроевой кислоты (187 пациентов (73,9%)) и левитирацетамом (126 пациентов (49,9%)), что вероятно связано с особенностями течения заболевания, а также с тем, что эти подгруппы, являются наиболее часто назначаемыми препаратами у детей. По остальным группам, значимых различий получено не было.

Анализ данных инструментальных обследований (ЭЭГ, ВЭМ) выявил изменения в группах пациентов с психическими нарушениями при эпилепсии по сравнению с пациентами без психических нарушений (Таблица 11).

Таблица 11 – Нейрофизиологические особенности в группах пациентов с психическими нарушениями и без психических нарушений при эпилепсии.

Нейрофизиологические параметры	Эпилепсия с ПН 434 пациент	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p
Эпилептиформная активность в фоновой записи	335 (77,2%)	38 (70,4%)	0,294
Эпиактивность при нагрузках	401 (92,3%)	76 (94,4%)	0,776
Спайки	294 (67,9%)	36 (44,4%)	0,004**
Острая волна	358 (82,5%)	51 (63%)	0,003**
Комплекс «Острая-медленная волна	353 (81,3%)	66 (81,5%)	1,0
Полиспайки	33 (7,7%)	6 (7,4%)	1,0
Гипсаритмия	12 (2,8%)	0	0,358
Фотопароксизмальный ответ	82 (19,1%)	9 (11,1%)	0,236
Вторичная билатеральной синхронизации	92 (21,1%)	2 (1,9%)	0,0001*
Электрический статус во сне	56 (11,6%)	6 (3,7%)	0,001**
Асимметрия ритма	111 (25,6%)	9 (11,1%)	0,046
Угнетение фонового ритма	250(57,6%)	17 (20,4%)	0,0001*
Усвоение ритма ФС	127 (29,3%)	14 (16,7%)	0,109
Трёхфазные волны	18 (4,1%)	0	0,225
OIRDA	3 (5,6%)	2 (0,8%)	0,035
FIRDA	16 (3,7%)	0	0,254
Лямбда-волны	53 (12,2%)	6 (7,4%)	0,576
Наличие артефактов	309 (71,1%)	23 (42,6%)	0,0001*
ИП Me (Q1; Q3)	40 (25;60)	20 (20;40)	0,0001

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий <0,0001; ** - значимость различий < 0,005

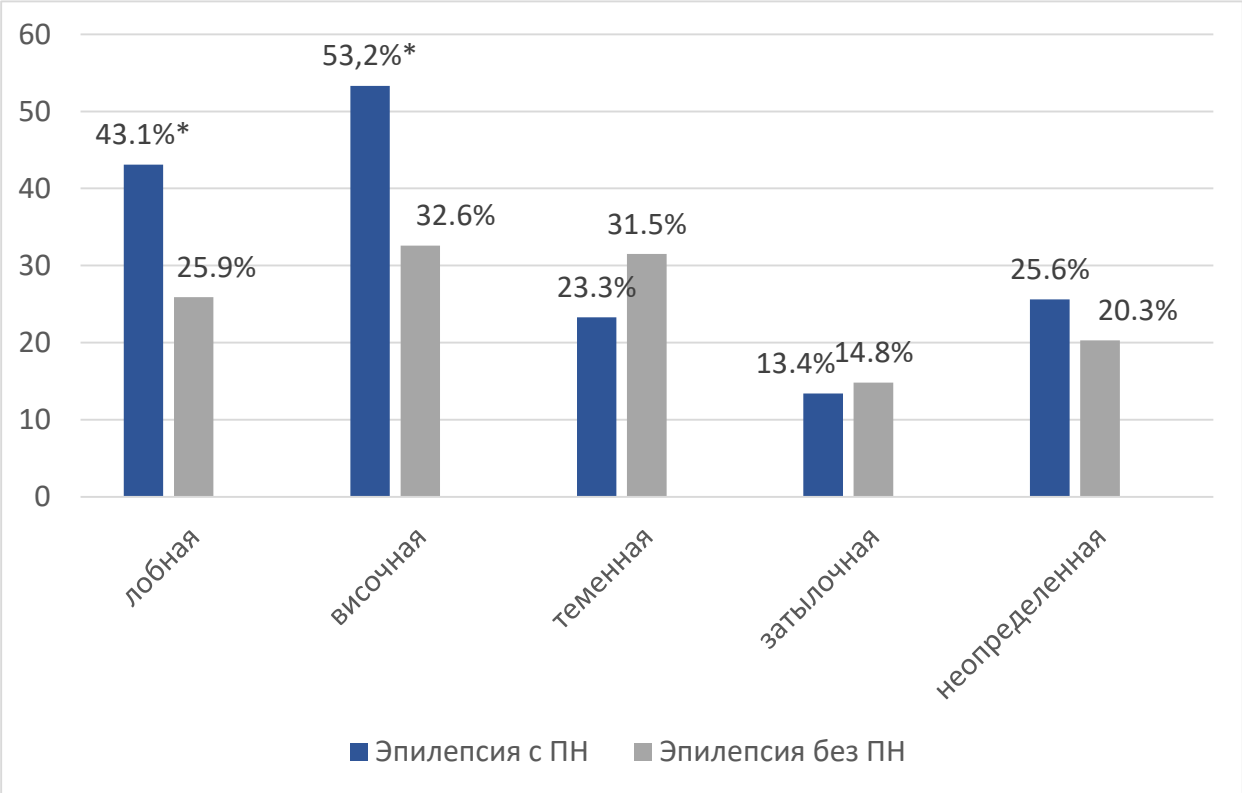
Как видно из Таблицы 11, по данным нейрофизиологических исследований (ЭЭГ, ВЭМ) значимо чаще (p<0,005) отмечалось наличие эпилептиформной активности в виде спайков у 294 (67,9%) пациентов с психическими нарушениями, по сравнению с 36 пациентами (44,4%) без таковых, наличие ОВ у 358 (82,5%) пациентов с психическими нарушениями, в сравнении с 51 (63%) пациентов без психических расстройств; коррелятов электрического статуса во сне у 56 (11,6%) и 6 (3,7%) пациентов соответственно, а также наличие феномена ВБС у 92 (21,1%) пациентов с психическими нарушениями, по сравнению с 2 (1,9%) пациентами без психических нарушений; угнетение фонового ритма в 57,6% в сравнении с 20,4% соответственно, а также значимо большая частота артефактов у 309 (71,1%) пациентов с психическими расстройствами по сравнению с 23 (42,6%) пациентами без психических нарушений (p<0,0001).

В целом, у пациентов с психическими нарушениями изменения в электроэнцефалограмме представлены выраженным полиморфизмом эпилептиформной и другой патологической активностью (лямбда-волны, OIRDA, FIRDA, трехфазные волны), свидетельствующей о нестабильном функциональном состоянии коры головного мозга и преимущественным вовлечением в патологический процесс не только непосредственно эпилептогенных областей, но и других участков головного мозга, патология которых дополняет заболевания спектром психоневрологических симптомов.

В зависимости от локализации эпилептического очага частота развития психических нарушений при эпилепсии может варьировать, что продемонстрировано в Рисунке 8.

Как видно из Рисунка 8, среди пациентов с психическими нарушениями значимо (p<0,001) преобладала височная локализация очага эпилептиформной активности у 231 (53,2%) пациентов и лобная у 187 (43,1%) пациентов; по

сравнению с 26 (32,1%) и 21 (25,9%) пациентами без психических нарушений соответственно.



Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана; * - значимость различий <0,0001

Рисунок 8 – Распределение пациентов с психическими нарушениями и без психических нарушений при эпилепсии в зависимости от локализации эпилептического очага.

Отсутствие энцефалографической ремиссии приступов (сохранение эпилептиформной активности в электроэнцефалограмме) также отражается на частоте психических расстройств. Вероятность развития психических расстройств значимо увеличивается в зависимости от длительности сохранения эпилептиформных изменений в ЭЭГ, при ремиссии приступов. При достижении нормализации ЭЭГ в течение года отсутствия приступов, риск развития психических расстройств минимизирован, отсутствие психических расстройств отмечается у 46 (56,8%) пациентов. При отсутствии нормализации ЭЭГ более 3-х

лет, вероятность развития психических нарушений возрастает до 28,3% (123 пациента); более 5 лет до 52,5% (228 пациентов), что отражено в Таблице 12.

Таблица 12 – Соотношение длительности сохранения эпилептиформной активности в электроэнцефалограмме у пациентов с психическими расстройствами при эпилепсии и без психических нарушений.

Длительность сохранения эпилептиформных изменений	Эпилепсия с ПН 434 пациент	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p
До 1 года	26 (5,9%)	46 (56,8%)	0,0001*
От 1 до 3-х лет	57 (13,1%)	28 (34,6%)	0,021
От 3-х до 5 лет	123 (28,3%)	7 (8,6%)	0,004
От 5 до 10 лет	228 (52,5%)	0	0,0001*

Примечание: ПН-психические нарушения; p – уровень достигнутой статистической значимости; * <0,0001

Данные нейровизуализационных исследований также выявляют различия в частоте выраженности психических расстройств при эпилепсии, в зависимости от паттернов, представленных в МРТ. По данным нейровизуализационных исследований: значимо чаще (p <0,05) у 33 (40,7%) пациентов в группе без психических нарушений отсутствовали патологические изменения по результатам МРТ, у пациентов с психическими нарушениями норма отмечалась только в 21,1% случаев (92 пациента).

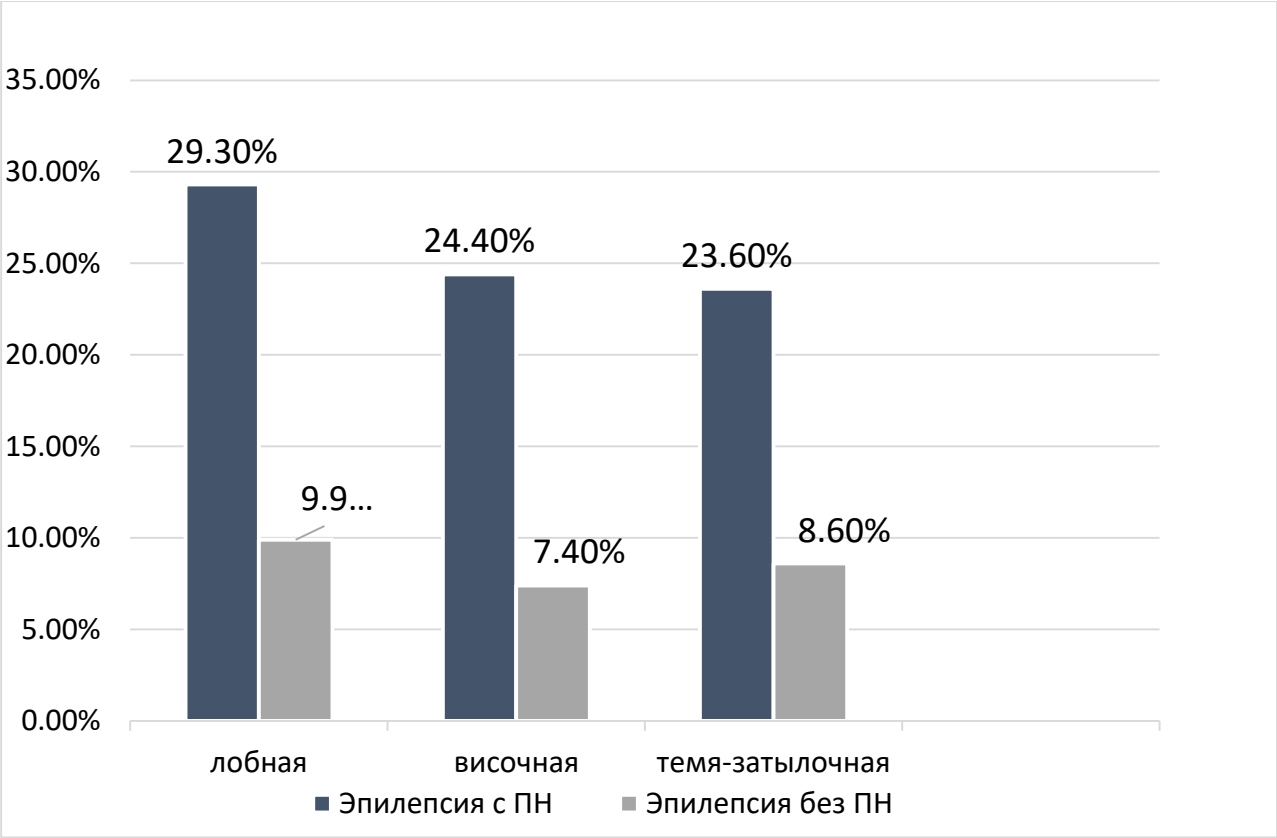
В зависимости от специфики и характера патологических изменений значимо чаще (p<0,0001) у пациентов с психическими нарушениями, по сравнению с пациентами без психических нарушений соответственно выявлялось: наличие очагов патологической плотности слева 145 (33,3%) и 3 (3,7%); множественный характер очаговых изменений 136 (31,3%) и 5 (5,6%). Правосторонняя локализация очагов патологической плотности, и их единичный характер также достоверно чаще встречались у пациентов в группе с психическими нарушениями, но с меньшим уровнем значимости (p <0,05), что представлено в Таблице 13.

Таблица 13 – Особенности МРТ-картины в группах пациентов с психическими нарушениями и без психических нарушений при эпилепсии.

Нейроморфологические изменения	Эпилепсия с ПН 434 пациента	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p
Отсутствие изменений (норма)	92 (21,9%)	33 (40,7%)	0,004**
Расширение желудочковых систем	187 (43,1%)	31 (38,9)	0,480
Расширение субарахноидальных пространств	238 (54,9%)	36 (44,4%)	0,277
Очаги патологической плотности слева	145 (33,3%)	3 (3,7%)	0,0001*
Очаги патологической плотности справа	143 (32,9%)	11 (13%)	0,011**
Единичные очаги патологической плотности	102 (23,6%)	6 (7,4%)	0,023**
Множественные очаги патологической плотности	136 (31,3%)	5 (5,6%)	0,0001*
ФКД слева	18 (4,1%)	0	0,045*
ФКД справа	14 (3,3%)	2 (1,9%)	0,444
Склероз гиппокампа слева	9 (2,0%)	3 (3,7%)	0,367
Склероз гиппокампа справа	10 (2,4%)	2 (1,9%)	0,490
Склероз гиппокампа двусторонний	21 (4,9%)	4 (7,4%)	0,355

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий <0,0001; ** значимость различий <0,05

Влияние локализации очагов патологической активности на частоту развития психических нарушений при эпилепсии, также выявило ряд различий у пациентов в группе с психическими нарушениями, по сравнению с пациентами без психических нарушений, что показано в Рисунке 9.

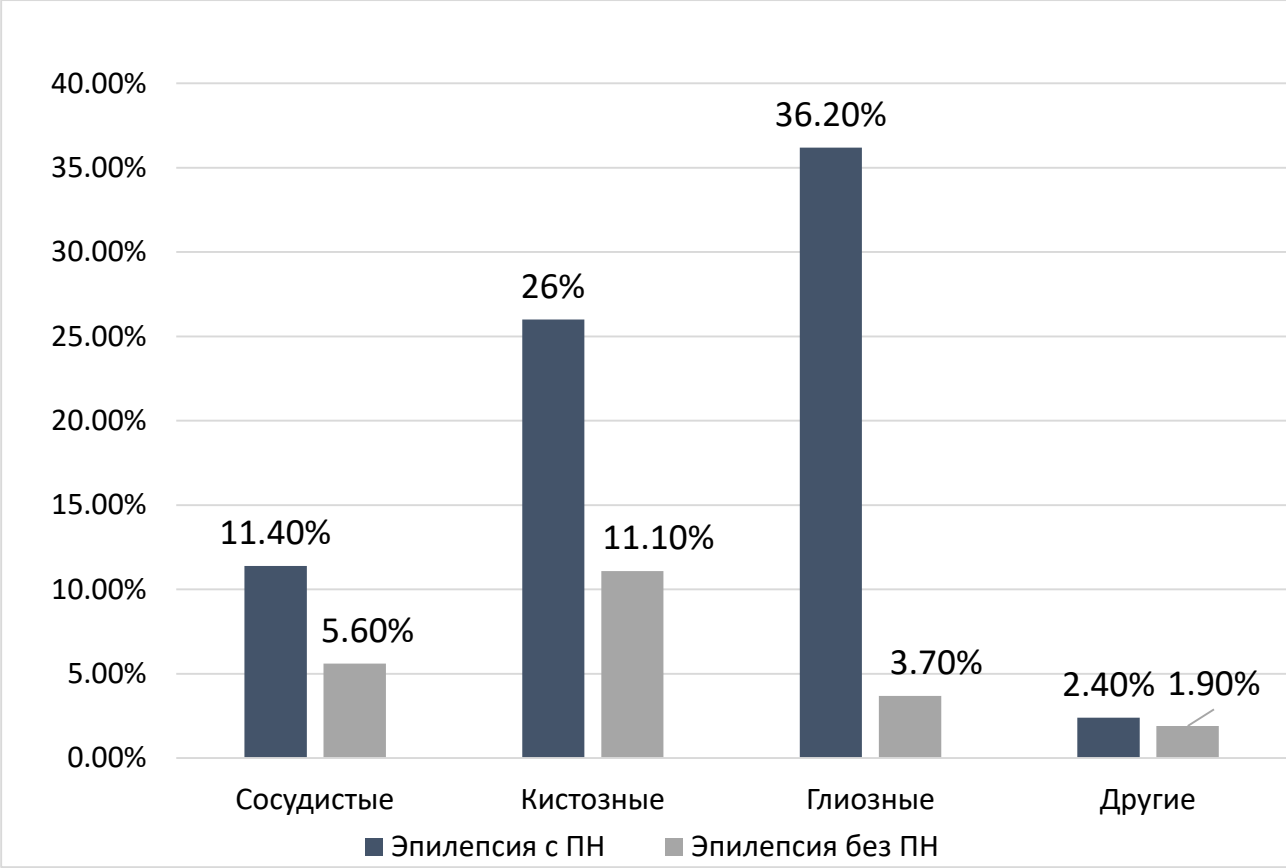


Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * <0,05

Рисунок 9 – Распределения пациентов с психическими нарушениями и без психических нарушений при эпилепсии в зависимости от локализации очагов патологической плотности в МРТ.

Отмечалось значимое преобладание (p <0,005) очагов патологической плотности любой локализации у пациентов с психическими нарушениями по сравнению с пациентами без психических расстройств. Наибольшая значимость отмечалась при лобной локализации очагов патологической плотности, что отмечалось у 127 (29,3%) пациентов с психическими нарушениями, по сравнению с 8 (9,9%) без психических нарушений.

Влияние характера очагов патологической активности на частоту развития психических нарушений при эпилепсии отражено в Рисунке 10.



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

Рисунок 10 – Распределения пациентов с психическими нарушениями и без психических нарушений при эпилепсии в зависимости от характера очагов патологической плотности в МРТ.

Как видно из Рисунка 10, отмечалось значимое преобладание глиозной этиологии у 157 (36,2%) пациентов с психическими нарушениями по сравнению с 3 (3,7%) пациентами в группе без психических нарушений (p<0,0001), что также превосходило частоту встречаемости этиологически иных очагов у пациентов с психическим нарушениями по сравнению с пациентами без таких нарушений: сосудистых у 49 (11,4%) и 5 (5,6%) пациентов соответственно; кистозных у 113 (25,8%) и 9 (11,1%) пациентов соответственно. Таким образом по данным нейробиологических (нейрофизиологических и нейровизуализационных) исследований значимо чаще психические нарушения при эпилепсии развивались

у пациентов с лобной локализацией очага, как эпилептического, так и органического (преимущественно глиозного) генеза.

Изучение терапевтической тактики, выявило следующие различия в группах исследуемых пациентов, представленных в Таблице 14.

Таблица 14 – Распределение пациентов в зависимости от тактики терапии.

Вид терапии	Эпилепсия с ПН 434 пациент	Эпилепсия без ПН 81 пациент	p
Монотерапия	161 (37%)	37 (46,3%)	0,280
Дуотерапия	220 (50,8%)	21 (25,9%)	0,001*
Политерапия 3-мя и более препаратами	41 (9,5%)	23 (27,8%)	0,220
VNS-терапия	3 (0,7%)	0	0,861
Нейрохирургическое лечение	9 (2,0%)	0	0,279

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий < 0,001

Следует отметить, что у пациентов, получавших дуотерапию, психические расстройства отмечались значимо чаще (p <0,001) в 50,8% случаев. Значимых различий в группе пациентов с психическими нарушениями и без психических нарушений в отношении тактики монотерапии получено не было. Большинство пациентов с психическими нарушениями 381 (87,8%) начинали лечение с монотерапии, также, как и аналогичное количество пациентов без психических нарушений 72 (88,9%) человека. С политерапии двумя препаратами начинали лечение 40 (9,3%) пациентов с психическими расстройствами и только 6 (7,4%) пациентов в группе без психических нарушений. Смена терапии значимо (p <0,0014) чаще происходила у пациентов с психическими нарушениями в 79,3% случаев (344 человека), по сравнению с 51 (63,0%) пациентов другой группы. У пациентов с психическими нарушениями смена терапии, обусловленная неэффективностью лечения, отмечалась у 319 (73,6%) пациентов; смена, обусловленная побочными эффектами, отмечалась у 148 (34,1%) пациентов. В группе пациентов без психических нарушений смена терапии из-за неэффективности лечения отмечалась у 42 (51,9%) пациентов, что значимо реже

(p <0,005), чем в первой группе; смена терапии из-за побочных эффектов у 17 (20,4%) больных (p <0,106). В отдельных случаях эти процессы были взаимосвязаны.

3.3 Предикторы развития непсихотических психических расстройств 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,%) без психических нарушений) в соответствие с протоколом проспективного когортного 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 психическим 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, мальчиков – 89 (44,9 %), девочек- 109 (55,1 %), средний возраст 11,8 ± 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± 0,61 лет; 2- я группа: с аффективными нарушениями – 56 человек (28,3%), средний возраст 15,9± 0,13

лет; 3 – я группа: с аффективными и когнитивными нарушениями (сочетанными) - 82 человека (41,4%), средний возраст 13,2 ± 0,92 лет.

Все пациенты с коморбидной психической патологией в зависимости от варианта нарушений были распределены в соответствие с диагностическими подрубриками МКБ – 10, что представлено в Таблице 15.

Таблица 15 – Распределение пациентов с коморбидными психическими нарушениями при эпилепсии в соответствие с подрубриками МКБ – 10.

Интеллектуальное развитие	Эпилепсия с КН 60 человек	Эпилепсия с АН 56 человек	Эпилепсия с СН 82 человека
Специфическое расстройство психологического развития (F83)	19 (31,7%)	-	17 (20,7%)
Органическое астеническое расстройство (F 06.62)	9 (15%)	-	11 (13,4%)
Другое уточненное психическое расстройство (F 06.82)		26 (46,4%)	21 (25,6%)
Деменция, вследствие эпилепсии (F 02.82)	12 (20%)	-	17 (20,7%)
Общее расстройство психологического развития (F 84)	3 (5%)		6 (7,3%)
Гиперкинетическое расстройство поведения (F90)	-	24 (42,9%)	-
Органическое аффективное расстройство (F06.32)	-	6 (10,7%)	-
Легкое когнитивное расстройство (F06.72)	17 (28,3%)		10 (12,2%)

Примечание: здесь и далее КН- когнитивные нарушения; АН – аффективные нарушения; СН – сочетанные нарушения

Сравнительный частотный анализ клинико-анамнестических и нейробиологических параметров выявил характерные особенности пациентов с различными клиническими вариантами непсихотических психических

нарушений по сравнению с пациентами без психических нарушений, а также в сравнении между группами.

Исследование анамнестических данных выявил особенности раннего периода жизни пациентов, страдающих эпилепсией характерных для пациентов с непсихотическими психическими нарушениями, представленные в Таблице 16.

Таблица 16 – Анамнестические особенности, характерные для пациентов с непсихотическими психическими нарушениями.

Вид ПН при эпилепсии / Патология анамнеза	Эпилепсия с КН, 60 человек (1)	Эпилепсия с АН, 56 человек (2)	Эпилепсия с СН, 82 человека (3)	Эпилепсия без ПН, 52человека (4)	p, группы
Патология беременности	32 (53,3%)	30 (53,6%)	59 (71,9%)	19 (36,5%)	3-4*
Патология родов	46 (76,6%)	33 (58,9%)	68 (82,9%)	18 (34,6%)	3-4* 1-4**
Наличие СГМ	1 (1,6%)	3 (5,3%)	3 (3,6%)	-	2-4 **
Перенесенные нейроинфекции	3 (5%)	3 (5,3%)	4 (4,8%)	1 (1.9%)	2-4**
Наследственность отягощенная эпилепсией	2 (3,3%)	3 (5,3%)	6 (7,3%)	1 (1,9%)	3-4**
Наследственность отягощенная ПН	1 (1,6%)	7 (12,5%)	5 (6,1%)	1(1.9%)	1-2*; 2-4*

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию Манна -Уитни, - значимость различий * <0,001; ** <0,05

Были выявлены изменения в частоте встречаемости когнитивных, аффективных и сочетанных непсихотических нарушений в зависимости от формы эпилепсии. Сочетанный вариант психических нарушений значимо чаще (p <0,05) отмечался при генерализованной форме эпилепсии у 44 (53,6%) пациентов, чем изолированные варианты (когнитивный или аффективный), которые чаще

развивались при фокальной форме эпилепсии (в 71,7% когнитивные нарушения, в 69,6% аффективные нарушения) и в сравнении с пациентами без психических нарушений (69,2%), что представлено в Таблице 17.

Таблица 17 – Распределение пациентов с непсихотическими психическими расстройствами по формам эпилепсии.

Форма эпилепсии	Эпилепсия с КН, 60 человек (1)	Эпилепсия с АН, 56 человек (2)	Эпилепсия с СН, 82 человека (3)	Эпилепсия без ПН, 52 человека (4)	p, группы
Фокальная форма	43 (71,7%)	39 (69,6%)	38 (46,3%)	36 (69,2%)	1-3; 2-3; 3-4
Генерализованная форма	17 (28,3%)	17 (30,4%)	44 (53,6%)	6 (30,8%)	1-3; 2-3; 3-4

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию Манна -Уитни, - значимость различий $p < 0,005$

Когнитивные и сочетанные психические нарушения развивались при наличии эпилепсии структурной этиологии у 43 (56,6%) пациентов и у 35 (62,5%) пациентов, соответственно, а аффективные при генетической форме эпилепсии у 27 (48,2%), пациентов, что косвенно подтверждает двунаправленность связи эпилепсии и тревожно-депрессивных нарушений.

Анализ частоты приступов выявил статистически значимые показатели, свидетельствующие об учащении развития коморбидных непсихотических нарушений при увеличении количества приступов: у детей с частотой приступов раз в 6 месяцев психические нарушения наблюдались только у 12 (16,7%) пациентов. С увеличением количества приступов риск развития психических нарушений возрастает и составляет в зависимости от частоты 21-36%. Данные о

влиянии частоты приступов на характер психических нарушений у детей и подростков приведены в Таблице 18.

Таблица 18 – Распределение пациентов с вариантами непсихотических психических нарушений при различной частоте приступов.

Вид ПН при эпилепсии / Частота приступов	Эпилепсия с КН 60 человек (1)	Эпилепсия с АН 56 человек (2)	Эпилепсия с СН 82 человека (3)	Эпилепсия без ПН 52 человека (4)	p, группы
Раз в 6 мес.	10 (16,7%)	3 (5,3%)	7 (8,5%)	21 (40,4%)	2-4
Ежемесячно	36 (60%)	11 (19,6%)	19 (23,2%)	2 (3,8%)	1-4
Еженедельно	12 (20%)	28 (50%)	33 (40,2%)	1(1,9%)	3-4
Ежедневно	6 (10%)	7 (12,5%)	20 (24,4%)	-	3-4

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию Манна -Уитни, - значимость различий $p < 0,001$

Для пациентов с редкими приступами (раз в полгода и реже) было характерно отсутствие психических расстройств, в случае же их возникновения, отмечались преимущественно когнитивные нарушения в 16,7% случаев, с увеличением частоты приступов до ежемесячных учащался риск развития психических расстройств с значимым ($p <0,001$) преобладанием когнитивных нарушений (60%) по сравнению с аффективными (19,6%) и комбинированными (23,3%). С увеличением частоты приступов до еженедельных наблюдался рост аффективных расстройств у 50% пациентов и сочетанных в 40,2% случаев, по сравнению с когнитивными (24,4%). Ежедневные приступы, вне зависимости от их характера значимо чаще приводили к развитию сочетанного варианта психических расстройств (24,4%).

Отсутствие приуроченности к времени суток, а также склонность приступов к серийному и статусному течению значимо ($p <0,0001$) преобладала при всех

вариантах непсихотических расстройств, по сравнению с пациентами без психических нарушений.

Было выявлено, что характер приступов, с которых манифестировало заболевание, также влияет на характер психических нарушений при эпилепсии. Из 198 пациентов с психическими нарушениями эпилепсия дебютировала с фокальных моторных приступов у 56 человек (28,3%), с фокальных немоторных у 40 человек (20,2%) и у 10 детей (19,2%) без психических нарушений, при этом отмечалось преобладание пациентов группах с аффективными нарушениями у 12 (21,4%) человек, в отличие от группы с когнитивными нарушениями у 5 (8,3%) пациентов с фокальным немоторным дебютом приступов.

Начало эпилепсии с генерализованных немоторных приступов выявлялось у 18 детей (13,2%) с психическими нарушениями и у 16 пациентов (44,4%) без таковых. Генерализованные моторные приступы наиболее часто отмечались у 11 детей (18,3%) с когнитивными нарушениями, а также с сочетанными расстройствами у 21 пациента (25,6%), однако не имели характера достоверных различий с группами сравнения.

Манифестация с большого судорожного приступа отмечалась у 28,6% детей с психическими нарушениями и у 16,0% в группе без психических расстройств, 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.

Также были выявлены изменения в степени выраженности психопатологической симптоматики по данным ШВОПС и CGI, среди групп пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, представленные в Таблице 19. Среди психопатологических проявлений в структуре непсихотических психических расстройств при эпилепсии у пациентов с когнитивными нарушениями значимо ($p < 0,001$) выражена утомляемость, трудности сосредоточения, снижение памяти, дефекты речи; у пациентов с аффективными нарушениями значимо ($p < 0,001$) преобладают сниженное

настроение, суицидные мысли, (p< 0,005) нарушения сна, вегетативные нарушения; для пациентов сочетанными нарушениями – (p< 0,001) внутреннее напряжение, враждебность, агрессия, общая оценка тяжести и суммарный балл по ШВОПС и CGI (p< 0,005), что представлено в Таблице 19.

Таблица 19 – Распределение пациентов с вариантами коморбидных психических нарушений при эпилепсии в соответствие с параметрами ШВОПС и CGI.

Параметры ШВОПС и CGI	Эпилепсия с КН 60 человек, Балл M±m (1)	Эпилепсия с АН 56 человек, Балл M±m (2)	Эпилепсия с СН 82 человека, Балл M±m (3)	p, группы
Пониженное настроение	1,93 ± 0,512	2,72 ±0,337	2,64 ± 0,112	1-2*;1-3*
Внутреннее напряжение	2,07 ± 0,597	2,44 ±0,551	2,88 ±0,128	1-3*
Враждебность	2,05 ±0,621	2,06 ±0,808	2,71 ± 0,464	1-3**; 2-3**
Аффективная неустойчивость	1,79 ± 0,976	2,30 ±0,953	2,83 ±0,482	1 – 3* *
Суицидные мысли	1,59 ± 0,976	2,79 ±0,176	2,19 ± 0,976	1 – 2*
Нарушение контактности	0,68 ± 0,671	1,19 ±0,962	1,75 ±1,032	1 – 3*
Навязчивые мысли	1,29 ± 0,456	1,18 ±0,941	1,62 ± 0,361	-
Агрессия	1,10 ± 0,564	2,41 ±0,594	2,88 ± 0,424	1 – 3*
Утомляемость	2,78 ± 0,221	1,81 ±0,427	2,65 ± 0,354	1 – 2*; 2 – 3*
Трудности сосредоточения	2,88 ± 0,112	1,85 ±0,822	2,12 ± 0,645	1 – 2*
Снижение памяти	2,91 ± 0,024	1,88 ±0,398	2,42 ± 0,392	1 – 2*
Нарушение сна	2,14 ± 0,022	2,66 ±0,095	1,98 ± 0,554	2 – 3**
Вегетативные нарушения	1,77 ± 0,504	2,34 ±0,622	2,06 ± 0,114	1 – 2**
Дефекты речи	2,08 ± 0,665	1,34 ±0,002	2,22 ± 0,515	2 – 3**
Общая оценка тяжести состояния	2,34 ± 0,424	2,10 ±0,321	2,68 ± 0,222	1 – 3*; 2 – 3**
Суммарный балл	47,79 ±3,521	41,04 ±5,302	73,63± 5,555	1 – 3*; 2-3*
Балл по CGI	5,88 ± 0,114	4,72 ± 0,739	6,81 ± 0,243	2 – 3**

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию Манна -Уитни, - значимость различий * <0,001; ** < 0,005

Также была проведена оценка количественных показателей, которая приведена в Таблице 20, все показатели имели распределение, отличное от нормального (p <0,05, критерий Колмогорова-Смирнова).

Таблица 20 – Распределение количественных показателей среди пациентов с непсихотическими психическими нарушениями и без таковых.

Параметр	Возраст начала приступов (в годах)	По шкале NHS3	Индекс пароксизмальной активности
Минимум	0	0	0
Максимум	17	38,00	90
Q1	1,00	8,0000	20,00
Me	6,00	15,5000	40,00
Q3	14,00	19,0000	55,00

Примечание: Me- медиана; Q1- верхний квартиль; Q3 – нижний квартиль; NHS3 – Национальная Британская шкала

Группы с непсихотическими психическими нарушениями и без таковых значимо различались по показателям: возраст начала приступов (в годах) (p=0,0003), балл по шкале NHS3 (p=0,001), индекс пароксизмальной активности (p <0,0001, критерий Манна-Уитни), данные распределения дополнительно проиллюстрированы в Рисунках 11, 12.

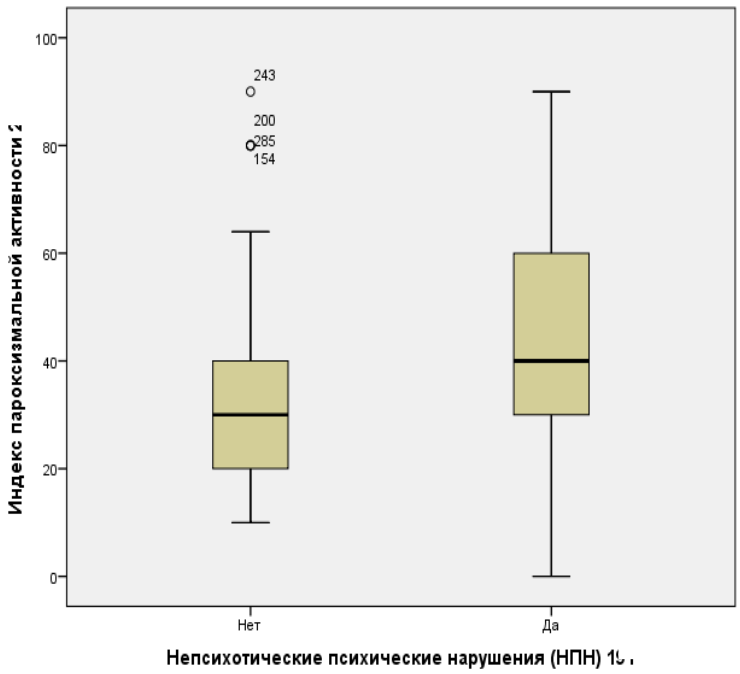


Рисунок 11 – Диаграмма размаха распределения индекса пароксизмальной активности для непсихотических психических нарушений

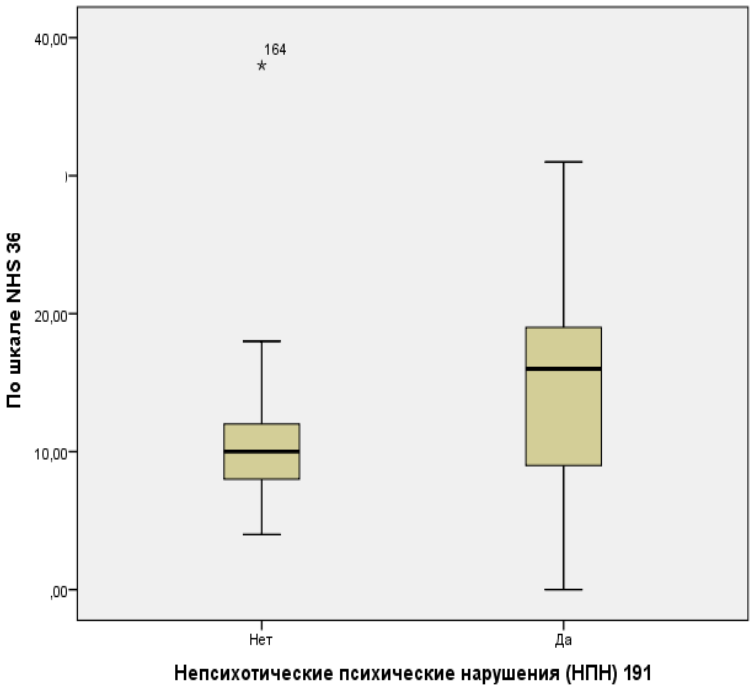


Рисунок 12 – Диаграммы размаха распределения по баллам шкалы NHS3 для непсихотических психических нарушений

При анализе проведенных нейровизуализационных исследований было выявлено наличие структурных изменений (наличие расширения

субарахноидальных пространств, наличие очагов патологической плотности) у 101 (51,0%) пациента с психическими нарушениями при эпилепсии, однако, данные изменения нельзя считать специфичными для эпилепсии, они указывают лишь на характер общемозговых поражений, свойственный также и для ряда других психических расстройств, в том числе когнитивного и аффективного спектра. В Таблице 21 представлены данные о частоте и характере структурно-морфологических изменений у пациентов с коморбидными эпилепсии психическими нарушениями, выявленных при МРТ-исследовании.

Таблица 21 – Результаты МРТ-исследования детей и подростков, страдающих эпилепсией.

Характер МРТ-изменений	Эпилепсия с КН 60 человек (1)	Эпилепсия с АН 56 человек (2)	Эпилепсия с СН 82человека (3)	Эпилепсия без ПН 52человека (4)	p, группы
Норма	8 (13,3%)	9 (16,1%)	2 (2,4%)	36 (69,2%)	3-4*
Расширения желудочковой системы	28 (46,7%)	29 (51,7%)	41(50,9%)	14 (26,9%)	2-4** 1-4** 3-4**
Расширения САП	32 (53,3%)	24 (42,9%)	39(54,4%)	18 (34,6%)	1-4 ** 3-4**
Очаги патологической плотности справа	3 (5%)	8 (14,3%)	11(15,8%)	2 (3,8%)	2-4 ** 3-4**
Очаги патологической плотности слева	4 (6,7%)	5 (8,9%)	6 (10,6%)	4 (7,7%)	
Другое	6 (10%)	5 (8,9%)	2 (5,3%)	4 (7,7%)	

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию Манна -Уитни, - значимость различий * <0,001; ** < 0,005

Как следует из Таблицы 21, по данным МРТ-диагностики у детей с аффективными нарушениями чаще встречались проявления внутренней гидроцефалии (51,7%), по сравнению с группой без психических нарушений (26,9%), а пациентов в группе с когнитивными и сочетанными нарушениями

значимо чаще отмечались проявления наружной гидроцефалии в 53,3% и 54,4% соответственно, по сравнению с 34,6% пациентов без психических нарушений. Внутримозговые очаги патологической плотности правосторонней локализации наиболее часто встречались при сочетанном варианте непсихотических психических нарушений (15,8%).

При оценке данных нейрофизиологических исследований (ЭЭГ, ВЭМ ночного сна) получены статистически значимые различия у детей с левосторонней (39,3%) и правосторонней (33,9%) латерализацией эпилептического очага в группах с аффективными нарушениями. У значимого количества детей, с сочетанными психическими нарушениями (64,6%), очаг эпилептиформной активности располагался в лобно-височных отделах головного мозга. Характер нейрофизиологических изменений у детей с коморбидными психическими расстройствами при эпилепсии и без психических нарушений, локализация и латерализация очаговых изменений, наличие генерализованных пароксизмов представлены в Таблицы 22.

Таблица 22 – Распределение пациентов с психическими нарушениями и без в соответствии с данными нейрофизиологических исследований

Изменения в ЭЭГ	Эпилепсия с КН 60 пациентов (1)	Эпилепсия с АН 56 пациентов (2)	Эпилепсия с СН 82 пациента (3)	Эпилепсия без ПН 52 пациента (4)	p, группы
Левосторонняя	16 (23,3%)	22 (39,3%)	15 (18,3%)	11 (21,2%)	2-4** 3-4**
Правосторонняя	10 (16,7%)	19 (33,9%)	17 (20,7%)	9 (17,3%)	2-4**
Билатеральная	18 (30%)	11 (14,2%)	31 (37,8%)	10 (19,2%)	2-3*
Без четкой латерализации	16 (23,3%)	7 (12,5%)	19 (23,2%)	13 (25%)	2-4**
Лобно-височная	37(61,7%)	27 (48,2%)	53 (64,6%)	11 (21,2%)	1-4* 3-4*
Теменно-затылочная	16 (18,3%)	5 (8,9%)	11 (13,4%)	20 (38,4%)	2-4*
Без четкой локализации	9 (15%)	24 (42,9%)	7 (8,5%)	21 (40,4%)	2-3* 2-4*

Примечание: р- уровень статистической значимости различий согласно критерию Манна -Уитни, - значимость различий * <0,001** < 0,005

Данные анализа сохраняющейся при отсутствии приступов эпилептиформной активности в ЭЭГ и наличия психических нарушений у детей и подростков, страдающих эпилепсией, представлены в Таблице 23.

Из Таблицы 23 видно, что вероятность развития психических расстройств увеличивается в зависимости от длительности сохранения эпилептиформных изменений в ЭЭГ, при ремиссии приступов:

- при достижении нормализации ЭЭГ в течение года, отсутствие психических расстройств отмечается в 53,8% случаев;

-при увеличении срока сохранения эпиактивности в ЭЭГ до 3- лет прогредиентно увеличивается вероятность развития непсихотических психических нарушений, с преимущественно аффективных (51,8%);

-при отсутствии нормализации ЭЭГ более 3-х лет, значимо возрастает вероятность развития психических нарушений сочетанного характера до 85,7%, что свидетельствует о необходимости не только достижения клинической ремиссии приступов, но и полной клинико-энцефалографической ремиссии.

Таблица 23 – Влияние длительности отсутствия ремиссии на развитие непсихотических психических нарушений

Сохранение эпилептиформной активности в ЭЭГ	Эпилепсия с КН 60 пациентов (1)	Эпилепсия с АН 56 пациентов (2)	Эпилепсия с СН 81 пациент (3)	Эпилепсия без ПН 52 пациента (4)	р, группы
Менее 1 года	14 (23,3%)	9 (16,1%)	11 (13,4%)	28 (53,8%)	2-4
От 1 до 3 лет	21 (35%)	29 (51,8%)	23 (28,0%)	19 (36,5%)	2-4
От 3 до 5 лет	25 (41,7%)	18 (32,1%)	48 (85,7%)	5 (9,6%)	3-4

Примечание: р- уровень статистической значимости различий согласно точному критерию Фишера, - значимость различий * <0,0001; ** <0,0001

Примеры непсихотических психических нарушений представлены ниже в клинических наблюдениях:

Клиническое наблюдение №1

Нелли Н., 17 лет

Жалобы: нарушение сна, сниженное настроение, апатия, суицидные мысли.

Анамнез жизни: родилась от 3й беременности, протекавшей с токсикозом 1й половины, 2-х срочных родов, с весом 3150, длиной 52 см, по Апгар 7/8 баллов, закричала сразу, выписана в срок. Раннее развитие по возрасту. Наследственность: психоневрологически не отягощена. Перенесла: в. оспа, простудные, в 16 лет упала с лестницы с обмороком (СГМ?). В д/с с 5 лет, адаптация нормальная, в школе с 7 лет, гимназия, на момент обращения в 10м классе, на индивидуальном обучении. успевает хорошо. До 7го класса занималась музыкой, английским, рисование, потом утратила к занятиям интерес.

Анамнез заболевания: изменение в состоянии с 13 лет, на фоне конфликтов с бабушкой отмечалось снижение настроения, суицидные мысли и попытки, обращались к психологам, без эффекта, стали отмечаться синкопальные состояния, расцененные как обморочные, снизилась успеваемость и посещаемость школы, появились нарушение сна, апатия. В 15 лет перенесла ковид. Через. 1 месяц после болезни развился генерализованный судорожный приступ, в ЭЭГ зафиксирована пароксизмальная активность, назначена кеппра 1700 мг/сут, в течение 1 месяца приема отмечалась повышенная тревожность, нарушился сон, ухудшилась память (имена учителей), появилась несвязность мыслей, перескакивание на разные темы в разговоре, эпизоды «дереализации» до 4 раз в неделю, и эпизоды несвязности мыслей, снизилось настроение, актуализировались суицидные мысли и попытки (в 16 лет). Также периодически отмечались эпизоды повышенного настроения, когда могла не спать 2 дня, читала книги, повышалась работоспособность. С 16 лет наблюдается психиатром, получала атаракс 1 мес и золофт 3 месяца, состояние улучшилось, снизилась

тревожность, улучшился сон. При самостоятельной отмене кеппры состояние ухудшилось, снизился аппетит, при отмене сертралина появилась апатия, нежелание что-либо делать, выраженная усталость.

МРТ (15 лет): кистозное расширение субарахноидальных пространств по конвексу, преимущественно над лобной областью.

ЭЭГ (в динамике): эпилептиформная активность в правой лобно-височной, левой лобной области в виде единичных КОМВ.

ВЭМ сна (17 лет): стадии сна сформированы по возрасту. Отмечается генерализованная супрессия основной активности, с последующим появлением ритмичной тета активности в левых лобно-центральных и правых лобно-височных отведениях, с распространением на левые лобные отведения. Грубое нарушение БЭА с наличием разрядной генерализованной высокоамплитудной эпилептиформной активности, а также с наличием мультирегиональной эпилептиформной активности в виде комплексов «пик-волна», в лобных, височных отведениях правого полушария, лобных височных отведениях левого полушария, на фоне дезорганизации и замедления основного ритма.

Психолог (17 лет): отмечается общая тенденция к истощаемости, процессы памяти несколько инертны, уровень долговременной памяти ниже нормы, уровень опосредованной памяти соответствует норме. Процессы внимания неустойчивы, отмечается снижение динамического компонента внимания, концентрации. В структуре мышления на первый план выходит тенденция к снижению уровня обобщения, даче конкретно-функциональных ответов, при этом выражена лабильность мышления: чередование суждений по конкретно-функциональным признакам с суждениями по обобщенным признакам, а также отмечаются единичные, но значимые суждения по латентным, второстепенным признакам (искажение процесса обобщения). Отмечается невыраженное снижение мотивационной стороны мышления: склонность к разноплановости при общей высокой сохранности критичности мышления. Личность характеризуется эмоциональной лабильностью, своеобразием мышления и логики, склонностью к

депрессивным реакциям и переживаниям. Таким образом, на первый план выходят признаки снижения психической деятельности по органическому типу.

Объективно: сознание не помрачено, всесторонне ориентирована и доступна продуктивному контакту. В беседу вступает безынициативно, отвечает коротко, односложно. Речь последовательная, без выраженных аграмматизмов. Внешне выглядит уставшей. Внимание неустойчивое, истощаемое, память снижена, работоспособность низкая, мышление замедленного темпа без патологической симптоматики, интеллект в норме. Настроение снижено, эмоционально-лабильна, плаксива, на момент осмотра без суицидных и опасных тенденций.

Оценка по опроснику М. Ковач: 32 балла (норма <9 баллов)

Обследование по Векслеру: ОИП=106 баллов; ВИП=109 баллов; НИП=102 балла.

Проведена коррекция терапии, с учетом клинической картины (преобладание депрессивных нарушений, возобновление приступов при отмене ПЭТ), а также сохранение фокальных эпилептиформных изменений в ЭЭГ назначен ламотриджин 200 мг/сут. В динамике приступов не отмечалось, эмоциональное состояние улучшилось, стала более активной, суицидных мыслей не отмечалось.

Диагноз: Органическое аффективное (депрессивное) расстройство при эпилепсии. F 06.32

Клиническое наблюдение№2

Дмитрий К, 14 лет

Жалобы: на серию генерализованных тонико-клонических судорог, с цианозом лица, длительностью до 1 минуты, серия из 4-х приступов, купированы сибазоном, затем повторно серия приступов. Впервые подобный приступ

однократно 5 лет назад.

Анамнез жизни: родился от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания на ранних сроках, 1 срочных родов, с массой 3650, 54 см, по Апгар 7/9 баллов, закричал сразу, выписан в срок. Раннее психомоторное развитие по возрасту, речь с 2,5-х лет. Наследственность психопатологически не отягощена. Перенес: простудные, в. оспа в 5 лет, оперирован по поводу патологии плечевого сустава в 14 лет. В д/с с 2, 8 лет, адаптация затруднена, в школе с 7 лет, с 7-го класса на домашнем обучении, из-за частых госпитализаций. Закончил 9 классов, поступил в технический колледж, занятия не посещает. По характеру: тревожный, замкнутый

Анамнез заболевания: страдает эпилепсией с 11 лет. Впервые приступ во время ночного сна: генерализованные тонико-клонические судороги, длительностью около 5 минут. Вызвали СМП, госпитализирован в неврологическое отделение. В день вступления судороги повторились. Назначен депакин-хроносфера500 мг/*сут. На фоне приема у мальчика отмечались кратковременные приступы – внезапно возникшая слабость в левой руке, выпадали предметы из рук, отведение левой руки, без потери сознания. После коррекции дозы депакина-хроносферы до 625 мг/сут приступов не было в течение года. Повторно госпитализирован в неврологическое отделение, доза депакина-хроносфера увеличена до 750 мг\кг\сутки (25 мг\кг\сут). На фоне приема судороги сохранялись, самостоятельно отменили терапию вследствие непринятия отцом диагноза, сохранялись клонические подергивания в левой руке и болевые ощущения по поводу чего неоднократно обследовался у ортопедов -травматологов, многократно госпитализирован, дважды перенес операции на левой руке. С 12 лет стал отмечать усиление тревожности, ухудшение внимания и памяти, беспокойство за свое здоровье, трудности засыпания, страх выходить из дома. Неврологом установлен диагноз: неврозоподобное состояние, парасомнии. Занятия с психологом без эффекта. К терапии рекомендовано добавить транквилизаторы (атаракс), седативную терапию, на фоне приема которых мальчик отмечал ухудшение самочувствия. В

13 лет впервые панический приступ в школе, переведен на домашнее обучение. Проконсультирован психиатром: генерализованное тревожное расстройство с паническими атаками. Рекомендован прием сертралина до 100 мг/сут, с положительным эффектом. С 14 лет усиление приступов ежедневные приступы-отведения левой руки; периодически с падениями, без потери сознания, до 4-х раз в день, генерализованные тонико-клонические судороги, серийное течение.

ЭЭГ (в динамике): умеренные диффузные изменения БЭА нейронов. Возрастной ритм выражен, достаточно регулярный. Типичная эпилептиформная активность не выявлена.

ВЭМ (14 лет): во время записи ночного сна, начиная со стадии дремоты регистрируется периодическая эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных к-сов ОМВ, полипик-МВ, в правой лобно-центральной-височной области с акцентом амплитуды и представленности в правой центральной области, распространением на соседние отведения правого полушария, с распространением на гомологичные отделы левого полушария.

МРТ (13 лет): боковые желудочки несколько асимметричны D> S, не расширены, над лобными и задними рогами небольшой перивентрикулярный лейкоареозис и очажки глиозных изменений белого вещества до 2 мм в диаметре (сосудистого характера) с гипо-Т1, гипер-Т2 и гипер-dark-fluid МР- сигналом (лейкоареозис). После введения контрастного вещества эффекта патологического накопления не получено.

Объективно: сознание не помрачено, контакту доступен после адаптации, отвечает коротко односложно, речь без выраженных аграмматизмов. Внимание истощаемое, память в норме, работоспособность достаточная, ограничение во времени при выполнении заданий усиливают тревожность и увеличивают количество ошибок в заданиях, мышление обычного темпа без патологической симптоматики, интеллект в норме. Эмоционально-лабилен, тревожен, невротизирован. На момент осмотра без агрессии и опасных тенденций.

Возобновлен прием вальпроевой кислоты в дозе 900 мг/сут (16 мг/кг/сут), под контролем ВЭМ, сертралин 50 мг/сут, занятия с психотерапевтом. В

состоянии отмечается положительная динамика.

Диагноз: Органическое тревожное расстройство при эпилепсии F 06.42

Клиническое наблюдение № 3

Георгий Б., 15 лет

Жалобы: ежедневные приступы, с замиранием, нарушением сознания, совершением автоматических действий (поправляет одежду и т.д.), редкие генерализованные приступы. Снижение памяти.

Анамнез жизни: ребенок от 2й беременности, протекавшей с УПБ в 1й половине, 2-х срочных родов, плановое Кесарево сечение, с весом 3650, по Апгар 7/8 баллов, двойное обвитие пуповиной, закричал сразу, выписан в срок. Наследственность не отягощена. Развитие на 1м году в норме, речь с 1,5 лет. Перенес: простудные частые, в/оспа в 9 лет.

Анамнез заболевания: с 11 лет стали отмечаться редкие ночные генерализованные судорожные приступы и приступы по типу кратковременного «отключения» с автоматизмами. Наблюдался неврологом с диагнозом: Криптогенная эпилепсия с полиморфными приступами. Получал терапию финлепсином (без видимого эффекта), депакином-хроно с постепенным наращивание дозы, топамаксом. В дальнейшем получал топамакс 100 мг/сутки + депакин-хроно 2500 мг/сутки. В клинической картине сохранялись частые серийные сложные парциальные приступы, выраженная эпилептиформная активность на ЭЭГ. В 12 лет госпитализирован с диагнозом: Прогрессирующая миоклонус эпилепсия (синдром MERFF) с ГТКП, миоклоническими приступами, атипичными абсансами, когнитивными нарушениями, рекомендована комбинированная терапия с включением кеппры, первое время отмечалось некоторое улучшение, в дальнейшем приступы возобновились с прежней частотой. На фоне терапии отмечает сонливость, вялость, заторможенность, раздражительность, приступы сохраняются с прежней частотой. При попытке замены кеппры на файкомпу, учащение приступов до ежедневных. На момент обращения получает: леветирацетам 3000мг/сутки, депакин-хроно 750мг/сутки,

файкомпу 6 мг/сутки

МРТ (13 лет): без патологии.

ВЭМ (15 лет) генерализованная супрессия основной активности, с последующим появлением ритмичной тета активности в левых лобно-центральных и правых лобно-височных отведениях, с распространением на левые лобные отведения. Грубое нарушение БЭА с наличием разрядной генерализованной высокоамплитудной эпилептиформной активности, очень высокого индекса, а также с наличием мультирегиональной эпилептиформной активности в виде комплексов «пик-волна», в лобных, височных отведениях правого полушария, лобных височных отведениях левого полушария, на фоне дезорганизации и замедления основного ритма.

ЭЭГ (в динамике): регистрируются выраженные диффузные изменения БЭА коры головного мозга, генерализованная эпилептиформная активность в виде КОМВ над лобно-височными отведениями преимущественно с правосторонним акцентом, усиливающаяся при нагрузках (ФС, ГВ).

Объективно: сознание не помрачено, ориентирован полностью верно, контакту доступен, речь тихая, модуляции сохранены, дизартричная. Внимание истощаемое, трудности сосредоточения, память снижена, астенизируется в процессе работы, мышление замедленного темпа без патологической симптоматики, интеллектуально без грубого снижения, неравномерен. Эмоционально - лабилен, без агрессии и опасных тенденций.

Психолог (15 лет): в структуре когнитивной деятельности выражены нарушения органического характера в виде инертности, истощаемости психических процессов. Аттентивно-мнестические процессы характеризуются снижением всех видов и процессов. Мышление обстоятельное, вязкое, суждения носят ригидный и эгоцентричный характер, при отсутствии грубых признаков искажения процессов обобщения. Эмоционально лабилен. Адаптационные возможности представляются сниженными. По методике Векслера ОИП= 96, НИП=94; ВИП=89.

Диагноз: Легкое когнитивное расстройство вследствие эпилепсии. F 06.72

Клиническое наблюдение № 4

Надежда М., 16 лет

Жалобы: раздражительность, перепады настроения, капризность, снижение интеллекта, вялость, быстрая утомляемость.

Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, протекавшей без особенностей, 2 срочных родов, с весом 3400, 52см, закричала сразу, выписана в срок. До года развитие в норме: сидит с 6 мес., ползает с 8 мес., ходит с 12 мес., единичные слова в 14 мес. Наследственность психоневрологическими заболеваниями не отягощена. В д/с с 3-х лет коррекционный, в школе с 8 лет, по программе 7.2, с 5 класса переведена на АООП для детей с интеллектуальной недостаточностью, вариант 1, программу осваивает.

Анамнез заболевания: наблюдалась неврологом с 1,5 - фебрильные судороги: резкий подъем температуры до 40° С, без каких-либо простудных проявлений, серия в течение дня. Это состояние длилось на протяжении недели. За год 3 подобных эпизода. Терапию не получала. Стала отмечаться задержка сначала в речевом, а затем и в психическом развитии. С 5 лет наблюдалась психиатром, т.к. периодически отмечались эмоционально-волевые нарушения - становилась капризной, плаксивой, неуравновешенной. В ЭЭГ отмечалась отрицательная динамика. В 13 лет на фоне обострения нарушений поведения появились приступы по типу «кивков», с застыванием глаз. После обследования назначен депакин хроно. На фоне приема приступы продолжались, в ЭЭГ отрицательная динамика, еженедельная прибавка в весе на 2 кг, нарушения menses. Проведена замена терапии на топирамат. Развился статус клонических судорог длительностью 30 минут. На фоне увеличения дозы топамакса до 300 мг/сут сохранялись приступы по типу замедленности психических реакций с автоматизмами. Введена кеппра до 1000 мг 2 раза в сутки, с уменьшением дозы топамакса до 200 мг в сутки. На фоне кеппры 1000 мг в сутки появилась бессонница, ничего не ела, была агрессивной, снизился сахар крови, усилились навязчивые действия. Госпитализирована в ДГБ с угрозой диабетической комы. В формально числовом выражении снижение интеллекта прогрессировало:

- обследование по Векслеру (8 лет): ОИП = 82; ВИП=84; НИП=78
- обследование по Векслеру (16 лет): ОИП = 69; ВИП=71; НИП=66

МРТ (14 лет): расширение наружных ликворных пространств по конвексу лобно-теменных долей, единичные очаги глиоза в лобных областях, вероятно ишемического генеза.

ЭЭГ (в динамике): регистрируются стойкие диффузные, средней степени выраженности, нарушения БЭА коры головного мозга. Регистрируются в покое и на фоне реактивной ЭЭГ-мы (РФС и ГВ) выраженные (практически регулярные) генерализованные эпилептиформные пароксизмальные нарушения активности с вовлечением стволовых мезенцефальных и диэнцефальных отделов мозга. В структуре вспышек отмечаются пароксизмы медленных волн, комплексы «острая-медленная волна» до 200мкВ ампл. Скорее всего имеет место первичное вовлечение стволовых отделов мозга.

ВЭМ (15 лет): в фоновой записи регистрируются диффузные изменения, характеризующиеся стойким нарушением корково-стволовых регуляторных взаимодействий с выраженным нарушением (снижением) корковой активации. Отмечается стойкая дисфункция стволовых мезодиэнцефальных отделов головного мозга. Стадии сна сформированы по возрасту. В период засыпания отмечаются выраженные генерализованные эпилептиформные пароксизмальные нарушения активности с вовлечением стволовых мезенцефальных и диэнцефальных отделов мозга в виде комплексов «острая-медленная волна», «пик-медленная волна», единичные КОМВ во время NREM- сна, с акцентом над лобно-височной областью справа. Индекс пароксизмальности 35 %.

Объективно: сознание не помрачено, ориентирована верно, контакту доступна. На вопросы отвечает односложно. Контакт малопродуктивный. В зависимости от настроения может в контакт не вступать. Выполняет простые предложенные инструкции. Темп мышления замедлен, без патологической продукции. Интеллект снижен. Астенизирована. Внимание неустойчивое, истощаемое. В беседе эмоционально однообразна, не выразительна. Речь простая, словарный запас не соответствует возрасту Работоспособность низкая.

Эмоционально-лабильна. Настроение неустойчивое легко аффектируется, временами дисфорична. Психическая деятельность в целом, малопродуктивна. Эмоциональная сфера отличается незрелостью, однотипностью реагирования. На момент осмотра без опасных тенденций.

После отмены кеппры вышеуказанные симптомы прошли. В связи с сохранением фокальных приступов с фокальным моторным дебютом переведена на терапию лакосамидом 400 мг/сут. В последующем, приступов не отмечалась. Стала спокойнее в поведении, эмоциональные вспышки подвергаются вербальной коррекции.

ДИАГНОЗ: Деменция в следствие эпилепсии. F 02.802

Сопутствующий диагноз: Ожирение 3 степени. Инсулинорезистентность.

Оценка риска развития непсихотических психических нарушений с проводилась с использованием ROC-анализа выявила ряд количественных и качественных характеристик заболевания, имеющих прогностическое значение в целом для развития непсихотических расстройств, но не подтвердила достаточной убедительности прогностических свойств для оценки параметров между группами. Результаты ROC-анализа количественных предикторов для непсихотических психических расстройств в начале наблюдения представлены в Таблице 24.

Представленные в Таблице 24 количественные показатели обладают удовлетворительным прогностическим качеством, в соответствие с оптимальной точкой отсечения при заданном соотношении чувствительности и специфичности параметра вероятность развития непсихотических психических нарушений усиливается при дебюте приступов в возрасте до 20 лет, достижением индекса пароксизмальности более 30%, полученным баллом по шкале NHS3 равным и более 13,5.

Таблица 24 – Диагностические характеристики количественных показателей как предикторов развития непсихотических психических нарушений.

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

Примечание: здесь и далее AUG – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; ИП- индекс пароксизмальности; p* - достигнутый уровень статистической значимости

Соответствующие ROC-кривые представлены на Рисунке 13.

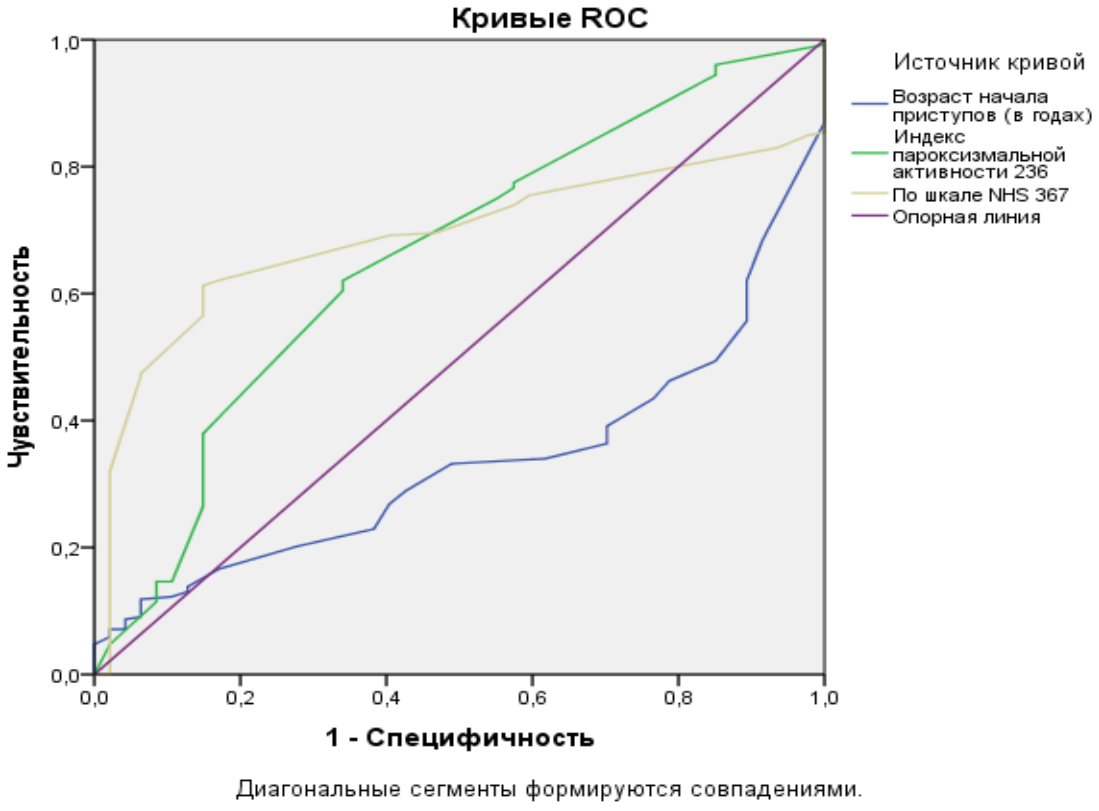


Рисунок 13 – Результаты ROC-анализа количественных показателей как предикторов непсихотических психических нарушений

Оценка прогностического качества качественных показателей как предикторов непсихотических психических нарушений в начале наблюдения проводилась с помощью ROC-анализа, результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Диагностические характеристики категориальных показателей как предикторов непсихотических психических нарушений.

Показатель	p*	AUG, 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
Серийное/статусное течение 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	0,001	0,632 (0,586;0,737)	Удовлетворительное
Очаги патологической плотности справа	0,024	0,612 (0,526;0,698)	Удовлетворительное
Очаги патологической плотности множественные	0,026	0,610 (0,525;0,695)	Удовлетворительное
Очаги патологической плотности глиозные	0,003	0,647 (0,567;0,727)	Удовлетворительное
Угнетение фоновой активности (ВЭМ)	<0,001	0,733 (0,665;0,801)	Хорошее

Как следует из Таблицы 25, хорошим прогностическим качеством, повышающим вероятность развития непсихотических нарушений, обладают признаки: генетически детерминированная форма эпилепсии AUG 0,826

(0,740;0,912) и угнетение фоновой активности по данным ВЭМ ночного сна AUG 0,733 (0,665;0,801), а также наличие феномена вторичной билатеральной синхронизации в ЭЭГ AUG 0,739 (0,653;0,825), в то время как этиологически неопределенная форма эпилепсии снижает риск развития психических нарушений AUG 0,291 (0,204;0,378). В тоже время, частота приступов (в том числе еженедельная - значимая по данным описательной статистики ($p < 0,05$; ХИ-квадрат) по данным ROC-анализа не обладает достаточными прогностическими свойствами. Данные МРТ-исследования обладают удовлетворительным прогностическим качеством в отношение таких параметров, как: наличие очагов патологической плотности справа AUG 0,612 (0,526; 0,698); наличие очагов патологической плотности слева AUG 0,610 (0,525; 0,695); наличие множественных очагов патологической плотности AUG 0,610 (0,525; 0,695); глиозный характер очагов AUG 0,647 (0,567; 0,727).

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 26).

Как следует из Таблицы 26, анализ качественных показателей, влияющих на развитие непсихотических психических нарушений выявил, что вероятность развития у пациента с эпилепсией непсихотических психических нарушений повышалась в десять и более раз при наличии генетической формы эпилепсии, серийного и статусного течения приступов, наличия феномена вторичной билатеральной синхронизации в ЭЭГ, угнетение фоновой активности (без учета других показателей). Наличие структурной формы эпилепсии, патология беременности и родов, развитие приступов в любое время суток увеличивали вероятность развития непсихотических психических расстройств в 4 раза. Наличие множественных очагов патологической плотности в веществе мозга, правосторонних, глиозной этиологии увеличивали вероятность развития непсихотических психических нарушений в 3,5 – 5 раз. Отсутствие

патологических изменений в МРТ снижало риск развития данных расстройств на 54%.

Таблица 26 – Краткая таблица оценки отношения шансов (по моделям однофакторной модели логистической регрессии)

Показатель	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	1,05	1,02	0,07
Очаги патологической плотности справа	3,75	1,41	9,93
Множественные очаги патологической плотности	4,22	1,45	12,29
Очаги глиоза	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 эпиактивности в лобной области	0,36	0,71	2,62
Феномен вторичной-билатеральной синхронизации	11,90	1,60	58,33
Индекс пароксизмальной активности в ВЭМ	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

Также в Таблице 26 представлены количественные показатели, влияющие на развитие непсихотических психических нарушений, среди которых 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 непсихотических психических нарушений на 2%; индекс пароксизмальной активности (ОШ = 1,03 с 95% ДИ от 1,01 до 1,05), т.е. повышение ИП на 1 % увеличивает вероятность развития непсихотических психических нарушений 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 непсихотических психических нарушений на 6%.

В соответствие с результатом оценки характеристик основного заболевания (характер, тип, частота приступов) по шкале NHS3, по результатам проведенной логистической регрессии, можно рассчитать вероятность развития непсихотических психических нарушений по следующей формуле:

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

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%)

Для иллюстрации к вышеизложенному приводим клинические наблюдения:

Клиническое наблюдение № 5.

Олеся С., 14 лет

Жалобы: генерализованные судорожные приступы при пробуждении, частотой раз в 6 мес.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания и анемией, 1 срочных родов с весом 3450, 54 см, длительный безводный период, 3х кратное обвитие пуповины, по Апгар 7/8 баллов, к груди приложена во 2е сутки, выписана в срок. Росла и развивалась по возрасту. Наследственность нервно – психическими заболеваниями не отягощена. Перенесла: простудные заболевания, в. оспа. В д/саду с 2х месяцев, в школе с 7 лет, адаптация хорошая, сейчас закончила 7й класс массовой школы, успевает хорошо. Старшая из 3х детей в семье, между собой ладят. По характеру активная, добрая, общительная, ответственная.

Анамнез заболевания: в 12 лет впервые утром при просыпании кратковременный приступ отключения сознания с вскрикиванием и последующим обмяканием. Всего до обращения 3 аналогичных приступа, с частотой раз в 6 мес., после 3-го приступа назначен депакин, с увеличение дозы до 900 мг/сут, переносит плохо: периодическая сыпь, тошнота, боли в желудке, стала более пассивной. Отмечается сноговорение, чаще после эмоционального напряжения.

Объективно: сознание не помрачено, ориентирована полностью верно, охотно вступает в контакт, речь развернутая, правильная. Дает о себе полные сведения, рассказывает о себе и своих увлечениях. Память, внимание в норме. Мышление обычного темпа, без патологической продуктивной симптоматики. Интеллект в норме. Настроение ровное, спокойное, эмоциональна, адекватна. Общительная, ответственно выполняет поручения. Неврологически без грубой симптоматики. Соматическое состояние без актуальной патологии.

Оценка по шкале NHS3 = 8 баллов; оценка по ШВОПС= 7 баллов; оценка по GCI = 2 балла.

Обследование по Векслеру: ОИП= 106; НИП= 108; ВИП= 102; Общее интеллектуальное развитие соответствует возрастной норме.

В связи с побочными эффектами и клиническими проявлениями приступов депакин был заменен на ламотриджин 100 мг/сут, самочувствие улучшилось, стала более активной, улучшилась успеваемость.

ЭЭГ: Функциональное состояние коры головного мозга неустойчивое. Эпилептиформная активность в виде генерализованных разрядов комплексов ОВМВ, при проведении функциональных проб на ГВ, с акцентом над левой лобно-височной областью.

ВЭМ ночного сна: В фоновой записи регистрируются умеренные диффузные изменения БЭА, периодические региональные изменения по лобным областям в виде ритмичной заостренной альфа-активности, при проведении ГВ отмечается усиление данных изменений. Сон дифференцирован по стадиям, паттерны сна сформированы, представлены достаточно. Во время засыпания регистрируется эпилептиформная активность, в виде единичных генерализованных разрядов комплексов ОВМВ, с акцентом над левой лобно-височной областью, а также усиление региональных изменений БЭА по лобным областям, с левосторонним акцентом, с периодическим региональным замедлением в виде ритмичной тета-активности. Клинических событий за период исследования не отмечено.

МРТ: Незначительное расширение желудочков и субарахноидальных пространств по конвекситальной поверхности лобных и височных областей.

ДИАГНОЗ: Эпилепсия, фокальная форма, с фокальным моторным дебютом. G 40

В связи с наличием выраженных побочных эффектов (периодическая сыпь, тошнота, боли в желудке, общая пассивность) и сохраняющейся эпилептиформной активностью в ЭЭГ и ВЭМ проведена замена ламотриджина на карбамазепин 800 мг/сут. Состояние стабилизировалось. Приступов за время дальнейшего наблюдения не отмечалось. Психических нарушений не выявлено.

Вероятность развития непсихотических психических нарушений у пациента с эпилепсией можно рассчитать на основании оценки приступов по формуле (1).

Для пациентки: оценка по NHS = 8 баллов; следовательно рассчитанная вероятность p = 0,79. Оптимальная точка отсечения для p равна 0,84, следовательно с вероятностью до 80% у пациентки отсутствует риск развития непсихотических психических нарушений, что продемонстрировано в данном клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение № 6.

Николай В., 16 лет

Жалобы: редкие судорожные приступы, трудности усвоения школьных предметов, сниженная память, головные боли, агрессия.

Анамнез жизни: от третьей беременности, протекавшей на фоне токсикоза, отеков на позднем сроке. Роды 1 в срок, плановое Кесарево сечение, выпадение пуповины, крупный плод, ягодичное предлежание. Вес при рождении 4700, длина 57 см, оценка по Апгар 7 баллов. Крик сразу, приложен к груди на 3 сутки. Выписан из роддома на 4-5 сутки. На первом году наблюдался неврологом(гипертонус). Рос и развивался по возрасту. ДДУ посещал. В школу пошел в 7 лет. Находилась с 5 до 9 класс на домашнем обучении из-за состояния здоровья. Наследственность психопатологически не отягощена.

Анамнез заболевания: болен с 12 лет, генерализованные тонико-клонические приступы во время сна, с частотой 1 раз в год, длительностью до 10 мин, с выраженным последующим оглушением, сопровождаются оральными автоматизмами, вокализацией, мочеиспусканием, травматизацией. Ауто- и гетероагрессия.

Объективно: сознание не помрачено, ориентирован всесторонне верно во времени, месте и в личности. Продуктивному контакту полностью доступен. Беседу поддерживает с удовольствием. В беседе общителен, приветлив. Во время беседы меняет позы, мимика живая, голос громкий, речь грамотная. Речь достаточна по скорости и громкости, эмоционально модулирована. Делится своими переживаниями по поводу заболевания. В процессе беседы истощается, теряет интерес. Память снижена, внимание неустойчивое, истощаемое,

работоспособность низкая, астенизируется быстро в процессе работы. Мышление замедленного темпа, обстоятельное, вязкое, без патологической продуктивной симптоматики. Настроение неустойчивое, возбудим, легко аффектируется, временами агрессивен. На терапии вальпроевой кислотой 1500 мг/сут, приступы сохранялись. Неврологически без грубой симптоматики. Соматическое состояние без актуальной патологии.

Оценка по шкале NHS3 = 19 баллов; оценка по ШВОПС= 44 балла; оценка по GCI = 5 баллов.

Векслер (16 лет): ОИП= 100; НИП= 92; ВИП= 102; Общее интеллектуальное развитие в формально числовом выражении соответствует пограничному уровню.

ЭЭГ (в динамике): Функциональное состояние коры головного мозга неустойчивое, отмечаются легкие диффузные изменения БЭА коры головного мозга, усиливающиеся при ГВ. Ирритация коры, преимущественно в медиобазальных отделах. Эпилептиформная активность в фоновой записи и при нагрузках не регистрируется.

ВЭМ (16 лет): В фоновой записи регистрируются легкие диффузные изменения БЭА, периодические региональные изменения по височным областям в виде тета-волн, при проведении ГВ отмечается усиление данных изменений. Сон дифференцирован по стадиям, паттерны сна сформированы, представлены достаточно. В фазу NON-REM сна, регистрируется эпилептиформная активность, в виде множественных, временами сгруппированных генерализованных разрядов комплексов ОВМВ, с акцентом над правой лобно-височной областью, а также усиление региональных изменений БЭА по височным областям, билатерально. Клинических событий за период исследования не отмечено.

МРТ (15 лет): Расширение субарахноидальных пространств по конвекситальной поверхности лобных и височных областей, преимущественно слева, единичный глиозный очаг в левой теменно-височной областью (вероятно, гипоксически-ишемического генеза).

ДИАГНОЗ: Эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство вследствие эпилепсии F 06.62

При попытке замены вальпроевой кислоты на топирамат 100 мг/сут, ухудшилось психическое состояние: ухудшение памяти, ухудшение речи, нарастание брадипсихии. К терапии был добавлен лакосамид 200 мг/сут. За время наблюдения приступов не отмечалось, улучшилось когнитивное состояние, закончил 11 класс, сдал выпускные экзамены, поступил в колледж.

Вероятность развития непсихотических психических нарушений у пациента с эпилепсией можно рассчитать на основании оценки приступов по формуле (1).

Для пациента: оценка по NHS = 19 баллов; следовательно рассчитанная вероятность p = 0,89. Оптимальная точка отсечения для p равна 0,84, следовательно с вероятностью до 80% у пациента прогнозируется риск развития непсихотических психических нарушений, что продемонстрировано в данном клиническом наблюдении.

3.4 Предикторы развития психотических расстройств при эпилепсии, взаимосвязь клинико-психопатологических и нейробиологических факторов

В исследовании были проанализированы 50 пациентов с психотическими психическими нарушениями: 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 хронический психоз. Группы были идентичны по половозрастному составу. Описательная статистика категориальных данных и оценка взаимосвязи с психотическими нарушениями (в соответствие с критерием ХИ-квадрат Пирсмана) представлены ниже. При изучении формы эпилепсии, характерной для психотических состояний было изменения, представленные в Таблице 27.

Таблица 27 – Распределение пациентов с психотическими расстройствами при эпилепсии и без психозов по формам эпилепсии

Форма эпилепсии	Эпилепсия с психозом 50 пациентов	Эпилепсия без психоза 250 пациентов	p
По локализации			
Фокальная	29 (58%)	172 (68,8%)	0,654
Генерализованная	21 (42%)	44 (17,6%)	0,003**
Неопределенная	0	34 (13,6%)	0,035
По этиологии			
Структурная	25 (50%)	166 (66,4%)	0,134
Инфекционная	4 (8%)	2 (0,8%)	0,0001*
Генетическая	9 (18%)	58 (23,2%)	0,002**
Метаболическая	0	0	0
Иммунологическая	0	0	0
Неопределенная этиологически	12 (24%)	24 (9,6%)	0,092

Примечание: p – уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана * - значимость различий <0,0001; ** - значимость различий <0,005

При анализе клинико-анамнестических данных выявлено значимое (p <0,0001) преобладание у пациентов с резвившимися психотическими состояниями наследственности, отягощенной психопатологией в 39,1% случаев (18 детей), по сравнению с 5,6% (14 пациентов) без психозов, алкоголизмом у родителей в 37% случаев (17 детей), по сравнению с 4 % (10 пациентов) без психозов, наличие в роду суицидов в 10,9 случаев (5 пациентов), в группе пациентов без психоза такие пациенты отсутствовали, а также в семьях 5 пациентов (10,9%) с психозами чаще отмечалось наличие психоневрологических нарушений у других детей, по сравнению с 4 (1,6%) пациентов без психотических нарушений.

Дети с психозами в 41,3% случаев (19 пациентов), росли в неполной семье, что в 2 раза чаще (p <0,019), чем 62 пациента (24,6%) в группе без психозов. 30,4% (14 пациентов) с психозами обучались на дому, в отличие от 48 (19%) пациентов без психозов.

Инвалидность имели 29 (63%) детей с психозами, в отличие от 121 (48%) пациентов без психозов (p <0,061), а 27 (58,7%) пациентов наблюдались в ПНД, что значимо (p <0,005) отличается от 92 (36,8%) пациентов без психозов.
Влияние особенностей манифестации заболевания представлено в таблице 28.

Таблица 28 – Распределение пациентов в зависимости от дебюта приступов и особенностей манифестации заболевания.

Дебют заболевания	Эпилепсия с психозом 50 пациентов	Эпилепсия без психоза 250 пациентов	p
С фокальных моторных приступов	6 (12%)	91 (36,4%)	0,002
С фокальных немоторных приступов	8 (16%)	31 (12,4%)	0,347
С абсансов	1 (2%)	20 (8%)	0,160
С генерализованных тонико-клонических приступов	18 (36%)	70 (28%)	0,121
С нарушений в ЭЭГ	1 (2%)	35 (14%)	0,025
С когнитивных нарушений	12 (24%)	60 (24%)	0,740
С эмоциональных нарушений	7 (14%)	7 (2,8%)	0,0001*
С инфекции	7 (14%)	21 (8,4%)	0,141

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий <0,0001

Как представлено в Таблице 28, особенности манифестации заболевания статистически значимо не влияли на развитие психозов при эпилепсии, достигая уровня значимости (p <0,0001) только в случае манифестации эпилепсии с эмоциональных (поведенческих) нарушений у 7 (15,2%) пациентов, по сравнению с 7 (2,8%) пациентами без психозов.

Манифестация эпилепсии с фокальных моторных приступов, напротив, значимо (p <0,002) реже отмечалась у 6 (13%) пациентов с психозами, по сравнению с 91 (36,1%) пациентов без психозов.

Влияние характера приступов на развитие психотических расстройств представлено в Таблице 29

Таблица 29 – Распределение пациентов с психозами при эпилепсии и без психозов в зависимости от вида фокальных приступов.

Вид приступов	Эпилепсия с психозами 50 пациентов	Эпилепсия без психоза 250 пациентов	p
Фокальные с моторным дебютом	17 (34%)	124 (49,6%)	0,014
Фокальные с немоторным дебютом	14 (28%)	63 (25,2%)	0,821
В осознанном состоянии	11 (46%)	68 (27,2%)	0,318
В неосознанном состоянии	21 (42%)	121 (48,4%)	0,211
Билатеральные тоно клонические	21(42%)	108 (43,2%)	0,612
Автоматизмы	17 (34%)	47 (18,8%)	0,028*
Атонические	5 (10%)	54 (12,6%)	0,038
Клонические	10 (20%)	76 (30,4%)	0,081
Эпилептические спазмы	1 (2%)	23 (9,2%)	0,071
Гиперкинетические	5 (10%)	7 (2,8%)	0,024
Тонические	12(24%)	78 (31,2%)	0,201
Вегетативные	2 (4%)	28 (11,2%)	0,097
Когнитивные	5 (10%)	14 (5,6%)	0,293
Сенсорные	3 (6%)	131(52,4%)	0,154
Эмоциональные	8 (16%)	19 (7,6%)	0,080
Заторможенность поведенческих реакций	5 (10%)	50 (20%)	0,065

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий <0,05

Как видно из Таблицы 29, группы пациентов с психозами и без психозов значимо не различались по виду фокальных приступов. Статистически значимый характер (p <0,05) в отношении частоты психозов отмечался только для 17 (34%) пациентов с автоматизмами, по сравнению с 47 (18,8%) пациентами без психозов.

Вид генерализованных приступов также статистически значимо не отражается на частоте развития психозов при эпилепсии, что представлено в Таблице 30.

Таблица 30 – Распределение пациентов в зависимости от вида генерализованных приступов.

Вид приступов	Эпилепсия с психозом 50 пациентов	Эпилепсия без психоза 250 пациентов	p
Генерализованные моторные	13 (26%)	46 (18,4%)	0,282
Генерализованные немоторные (абсансы)	4 (8%)	21 (8,4%)	0,844
Абсансы типичные	1 (2%)	8 (3,2%)	0,611
Абсансы атипичные	5 (10%)	15 (6%)	0,353
Тонко-клонические	13 (26%)	39 (15,6%)	0,105
Клонические генерализованные	1 (2%)	8 (3,29%)	0,611
Миоклонические	2 (4%)	13 (5,2%)	0,667
Миоклонико-тонико-клонические	0	1 (0,4%)	0,645
Миоклоно-атонические	0	4 (1,6%)	0,355
Миоклонии век	2 (4%)	4 (1,6%)	0,259

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана

В то же время, в отличие от незначительного влияния вида приступов на развитие психозов при эпилепсии, в исследовании прослеживается изменение частоты встречаемости психотических расстройств при эпилепсии в зависимости от частоты приступов, что представлено в Таблице 31.

Как видно из Таблицы 31, значимо чаще психозы отмечались у 16 (34,8%) пациентов с ежемесячными приступами и у 9 (19,6%) пациентов с еженедельными приступами, по сравнению с 35 (16,1%) пациентами и 15 (6,9%) пациентами с аналогичной частотой приступов в группе без психозов соответственно.

Частота развития психозов также различалась в зависимости от времени суток, в которое развивались приступы. Так, значимо чаще ($p < 0,008$) психозы отмечались среди 32 (69,6%) пациентов приступы у которых развивались в любое время суток, по сравнению со105 (48,2%) пациентами без психоза; у пациентов с изолированными дневными или ночными приступами достоверных различий в группе с психозами и без психоза получено не было.

Таблица 31 – Распределение пациентов с психозами при эпилепсии и без психозов при различной частоте приступов.

Вид эпилепсии / Частота приступов	Эпилепсия с психозом 50 человек	Эпилепсия без психоза 250 человек	p
ГТК раз в 6 мес.	11 (22%)	96 (38,4%)	0,012
ГТК еженедельно	16 (32%)	35 (14%)	0,003*
ГТК еженедельно	9 (18%)	15 (6%)	0,007
ГТК статус	18 (36%)	41 (16,4%)	0,003*
Другие приступы раз в 6 мес.	3 (6 %)	25 (10%)	0,322
Другие приступы ежемесячно	9 (18%)	47 (18,8%)	0,764
Другие приступы еженедельно	16 (32%)	42 (16,8%)	0,021
Другие приступы ежедневно	12 (24%)	64(25,6%)	0,656
Серийное и статусное течение других видов приступов	16 (32%)	42 (16,8%)	0,184

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, - * значимость различий $p < 0,005$

Причины для смены терапии также отражалась на развитиии психозов у пациентов с эпилепсией: более часто психозы отмечались у 38 (82,6%) пациентов, перенесших смену терапии из-за неэффективности подобранного лечения по сравнению с 165 (65,5%) пациентов без психозов.

При смене ПЭТ из - за развития побочных эффектов от лечения частота развития психозов значимо не различалась: 16 (34,8%) пациентов с психозами, 74 (29,5%) пациентов без психозов.

Время начала терапии эпилепсии также не выявило значимых различий в отношении частоты психозов, что представлено в Таблице 32.

Таблица 32 – Распределение пациентов с психозами при эпилепсии и без психотических нарушений по времени начала противоэпилептической терапии.

Начало ПЭТ	Эпилепсия с психозом 50 пациентов	Эпилепсия без психоза 250 пациентов	p
После 1-го приступа	2 (4%)	40 (1,6%)	0,037
Через 1 мес. от начала приступов	10 (20%)	50 (2%)	0,787
Через 6 мес. от начала приступов	4 (8%)	23 (9,2%)	0,907
Через 1 год от начала приступов и позже	12 (24%)	38 (15,2%)	0,07

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, - * значимость различий $p < 0,005$

По результатам инструментальной диагностики (МРТ, ВЭМ, ЭЭГ) были выявлены различия в группе пациентов с психозами, по сравнению с группой без психозов.

Среди пациентов с психозами значимо чаще ($p < 0,005$) встречались расширения желудочковых систем у 29 (58%), по сравнению с 97 (38,8) пациентами без психоза; наличие единичных очагов патологической плотности у 20 (40%) пациентов, преимущественно сосудистого генеза у 9 (18%), правосторонней локализации 15 (30%); по сравнению с 44 (28,8%) пациентами без психоза, аналогичного генеза 22 (8,8%) пациента и локализации у 72 (13%) соответственно, что представлено в Таблице 33.

По данным нейрофизиологических инструментальных исследований (ВЭМ, ЭЭГ) у 23 (46%) пациентов с психозами значимо ($p<0,001$) отмечалось наличие избыточной быстрой активности в ВЭМ, по сравнению с 65 (26%) пациентами без психоза, а также ($p<0,005$) наличие билатеральной вторичной синхронизации у 27 (54%), по сравнению с 97 (38,8%) пациентами без психоза, что представлено в Таблице 34

Таблица 33 – Особенности МРТ-картины в группах пациентов с психотическими расстройствами при эпилепсии и без психозов.

Нейроморфологические изменения	Эпилепсия с психозом 50 пациентов	Эпилепсия без психоза 250 пациентов	p <
Отсутствие изменений (норма)	8 (16%)	60 (24%)	0,534
Расширение желудочковых систем	29 (58%)	97 (38,8)	0,005*
Расширение субарахноидальных пространств	32 (64%)	126 (50,4%)	0,064
Очаги патологической плотности слева	17 (34%)	66 (26,4%)	0,265
Очаги патологической плотности справа	15 (30%)	72 (13%)	0,005*
Единичные очаги патологической плотности	20 (40%)	44 (28,8%)	0,002*
Множественные очаги патологической плотности	16 (32%)	64 (25,6%)	0,003
Сосудистые очаги	9 (18%)	22 (8,8%)	0,004*
Кистозные очаги	7 (14%)	63 (25,2%)	0,083
Глиозные очаги	18 (36%)	72 (28,8%)	0,301
Очаги в височной области	12 (24%)	51 (20,4%)	0,564
Очаги в лобной области	19 (38%)	58 (23,2%)	0,026
Очаги в теменно-затылочных областях	5 (10)	57 (22,8%)	0,039
ФКД слева	0	10 (4%)	0,150
ФКД справа	1 (2%)	6 (2,4%)	0,649
Склероз гиппокампа слева	1 (2%)	3 (1,2%)	0,864
Склероз гиппокампа справа	0	7 (2,8%)	0,231
Склероз гиппокампа двусторонний	3 (6%)	13 (5,2%)	0,818

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий < 0,005

Таблица 34 – Нейрофизиологические особенности в группах пациентов с психозами при эпилепсии и без психотических нарушений.

Нейрофизиологические параметры	Эпилепсия с психозом 50 пациентов	Эпилепсия без психоза 250 пациентов	p <
Замедление фонового альфа-ритма	39 (78%)	240 (96%)	0,008
Острая волна	33 (66%)	202 (80,8%)	0,252
Комплекс «Острая-медленная волна	38 (76%)	219 (87,6%)	0,561
КОМВ 3 ГЦ	20 (40%)	132 (52,8%)	0,302
Полиспайки	10 (20%)	45 (18%)	0,749
Фотопароксизмальный ответ	11 (22%)	47(18,8%)	0,580
Лобная локализация	19 (38%)	101 (40,4%)	0,787
Височная локализация	23 (46%)	34 (31,6%)	0,778
Теменная локализация	12 (24%)	61 (24,4%)	0,735
Затылочная локализация	6 (12%)	34 (31,6%)	0,969
Без четкой локализации	8 (16%)	55 (22%)	0,533
Билатеральная синхронизация	27 (54%)	97 (38,8%)	0,004*
Избыточная быстрая активность	23 (46%)	65 (26%)	0,001*

Примечание: p- уровень статистической значимости различий согласно критерию ХИ-квадрат Пирсмана, * - значимость различий <0,0001; **- значимость различий <0,001

Также в исследовании был выявлен ряд различий, характерных для острых и хронических психотических состояний.

Изучение клинико-анамнестических данных, выявило значимо частое (p <0,0001) развитие острых психозов у пациентов с генерализованной формой эпилепсии у 13 (38,2%) пациентов, для хронических психозов преимущества по форме в зависимости от локализации выявлено не было.

При острых психозах чаще отмечалось наличие этиологически инфекционной формы у 4 (11,8%) пациентов, следовательно в большинстве случаев острые психозы носили органический характер, что и определяло их

клиническую картину. У пациентов с этиологически генетической формой значимо чаще (p <0,001) развивались хронические психозы у 7 (43,8%) пациентов.

Родители пациентов с острым психозом значимо чаще (p <0,0001) страдали психическими расстройствами 20 (40%) человек, в том числе алкоголизмом 22 (44%) человек, у 12 (24%) в роду отмечались суицидные попытки.

У 12 (75%) пациентов с хроническими психозами значимо чаще отмечалось патология родов (p <0,001), а также неполноценность других детей в семье у 4 (25%) пациентов (p <0,077).

В структуре личности 23 (46%) пациентов с острыми психозами значимо чаще (p <0,0001) отмечался шизоидный радикал. Значимой разницы по результатам, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований между группами получено не было.

Анализ количественных показателей при острых и хронических психотических нарушениях также не выявил статистически значимых различий.

Для развития психотических психических нарушений 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 психозов когнитивные нарушения развиваются раньше, чем приступы, а в случае хронических психозов после начала приступов. Эмоционально-волевые нарушения в обеих группах отмечаются через 1-2 года после дебюта приступов.

Значимых различий в проявлениях психической симптоматики данным ШВОПС, в том числе уровне интеллектуального развития (ОИП в обоих группах соответствует уровню легкой интеллектуальной недостаточности) или особенностях течения приступов, по данным шкалы NHS3, получено не было. Результаты количественно анализа представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Результаты исследования количественных параметров, в зависимости от характера психотического состояния.

Параметры Me [Q1; Q3]	Острый психоз (34 пациента)	Хронический психоз (16 пациентов)
Возраст начала приступов, лет	14 [2;17]	12,5 [3;17]
Возраст развития когнитивных нарушений, лет	11 [3;18]	13 [3;18]
Возраст развития эмоциональных нарушений, лет	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]
Интеллектуальный показатель (ОИП)	60 [42;88]	53 [39; 73]
Индекс пароксизмальности	50 [35;60]	30 [20;40]

В соответствие с клинической картиной были выявлены различия в структуре психозов в соответствие с ведущими психопатологическими проявлениями, представленные в Таблице 36.

Таблица 36 – Различия в структуре психозов в зависимости от ведущего психопатологического синдрома.

Ведущий синдром в структуре психоза	Острый психоз 34 пациента	Хронический психоз 16 пациентов	p
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 соответствие с точным критерием Фишера.

Среди пациентов с хроническими психотическими нарушениями в клинической картине значимо (p<0,0001) преобладают парафренно - бредовые 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. Выраженность

галлюцинаторно-параноидной и абулической симптоматики статистически значимо не различалась в обеих группах. Также были выявлены различия в степени выраженности симптоматики в структуре психотических расстройств, в соответствии с данными оценки по ШВОПС и CGI, представленные в Таблице 37.

Таблица 37 – Выраженность психопатологической симптоматики в структуре психозов в зависимости от ведущего психопатологического синдрома.

Параметры ШВОПС	Острый психоз 34 пациента Баллы, M±m	Хронический психоз 16 пациентов Баллы, M±m	p
Снижение настроения	2,70 ± 0,594	2,48 ± 0,476	<0,01
Внутреннее напряжение	2,53 ± 0,551	2,56 ± 0,507	
Враждебность	2,40 ± 0,720	2,04 ± 0,676	<0,05
Навязчивые мысли	2,32 ± 0,604	2,64 ± 0,329	<0,05
Фобии	2,21 ± 0,233	2,81 ± 0,206	<0,01
Апатия-абулия	1,70 ± 0,699	2,60 ± 0,339	<0,001
Утомляемость	2,22 ± 0,346	2,34 ± 0,473	
Трудности сосредоточения	2,71 ± 0,212	2,70 ± 0,594	
Снижение памяти	2,34 ± 0,296	2,62 ± 0,311	<0,05
Нарушение сна	2,91 ± 0,024	2,11 ± 0,398	<0,01
Дереализация	2,55 ± 0,499	1,98 ± 0,277	<0,01
Обрывы мыслей	2,31 ± 0,584	2,48 ± 0,592	
Идеи преследования	1,31 ± 1,240	1,40 ± 1,080	
Комментирующие голоса	2,80 ± 0,145	2,61 ± 0,296	<0,05
Другие слуховые галлюцинации	2,27 ± 0,192	2,88 ± 0,118	
Зрительные иллюзии и галлюцинации	2,69 ± 0,352	2,49 ± 0,511	
Галлюцинаторное поведение	2,23 ± 0,651	2,34 ± 0,596	
Агрессивность	2,89 ± 0,025	1,96 ± 0,889	<0,001
Суицидные мысли	0,18 ± 0,367	0,16 ± 0,374	
Аффективная неустойчивость	2,38 ± 0,912	2,28 ± 0,936	
Вегетативные нарушения	1,20 ± 1,036	1,12 ± 0,881	
Обеднение речи	0,64 ± 1,075	1,13 ± 1,290	<0,05
Моторная заторможенность	1,29 ± 0,974	1,74 ± 0,546	
Гиперактивность	0,62 ± 1,007	0,4 ± 0,21	<0,01
Общая оценка тяжести	2,62 ± 0,535	2,32 ± 0,557	<0,05
Суммарный балл	56,24 ± 4,547	79,51 ± 6,931	<0,05
Балл по CGI	6,22 ± 1,203	5,89 ± 1,322	

Примечание: p – достигнутый уровень достоверности различий в соответствие с критерием Манна-Уитни

Как следует из Таблицы 27, при острых расстройствах статистически значимо более тяжелую степень выраженности имеют следующие психопатологические симптомы (p <0,05): снижение настроение, нарушение сна, дереализация, комментирующие голоса и зрительные иллюзии, и галлюцинации, проявления агрессии, а также проявления гиперактивности. Также при острых расстройствах отмечался статистически значимо больший балл общей оценки тяжести состояния по ШВОПС и шкале CGI. При хронических психозах в клинической картине преобладали фобии и навязчивые мысли, снижение памяти, апатоабулические проявления, обеднение речи и моторная заторможенность, а также наличие других слуховых галлюцинаций. Также при хронических расстройствах отмечается статистически значимый больший балл суммарной оценки по ШВОПС.

Примеры психотических нарушений представлены ниже в клинических наблюдениях:

Клиническое наблюдение № 7

Алексей С., 15 лет

Жалобы: снижение успеваемости, конфликты с матерью, многословие, неадекватное поведение, агрессию в адрес матери и бабушки.

Анамнез жизни: наследственность не отягощена. Родился от второй беременности, осложненной длительным безводным периодом – 6 часов. Роды срочные, вес при рождении 3200г, рост 52 см. По Апгар 8/9 баллов. Закричал сразу, выписан в срок. Получал ПЭП (ВЧГ, несостоятельность С4-С6). Развитие по возрасту. Заболевания в течение жизни: ветряная оспа, ОРЗ, ЗЧМТ – 10 лет, наблюдался неврологом.

Анамнез заболевания: с 10 лет стал меняться в поведении, стал капризным раздражительным, агрессивным. Проконсультирован неврологом, получал курсовую ноотропную терапию. С 11 лет появились приступы в виде «замирания», сопровождающиеся двигательными автоматизмами, нарушением речи, неадекватностью поведения, происходящее амнезировал 2-3 раза в день. В

последующем появились ночные приступы, по 2-3 приступа в неделю: при пробуждении с вокализацией, генерализованные тонико-клонические судороги. Госпитализирован в ДГБ№1, назначен депакин, развилось острое психотическое состояние – танцевал на тумбочке, был расторможен, многоречив, все крушил, усилился аппетит. К терапии добавлен топамакс, стал эйфоричен, выбежал голым на лестницу, пытался выпрыгнуть в окно. Депакин был отменен, к топамаксу добавлен рисполепт (присоединение карбамазепина без эффекта), в поведении улучшился, стал учиться, но сохранялись конфликты и агрессия. При попытке замены топирамата на ламотриджин – ухудшение состояния.

МРТ (12 лет): киста в полюсе левой височной области, расширение внутренних ликворных систем.

ЭЭГ (в динамике): единичные разряды МВ в фоне и при нагрузках с акцентом над левой лобно-височной областью.

ВЭМ (14 лет): функциональное состояние коры головного мозга снижено, выраженные ирритативные изменения преимущественно на диэнцефальном уровне. Фазы сна сформированы по возрасту. В период NREM – сна регистрируется пароксизмоподобная активность и эпилептиформная редуцированная активность над левой лобно-височной областью, с тенденцией к генерализации, морфологически сходная с КОМВ. Индекс пароксизмальности 20%.

Объективно: сознание не помрачено, ориентирован всесторонне верно. Контакту доступен. Эмоционально лабилен. Внимание ослаблено, астенизирован. Мышление ускорено. Отмечается наличие сверхценных идей (фермерство). Обманы восприятия отрицает. Настроение неустойчивое. Легко аффектируется, конфликтен, агрессивен. Интеллект не снижен. На момент осмотра без опасных тенденций. Общение со сверстниками затруднено, ближе к вечеру становится плаксив, раздражителен, фон настроения тоскливо-злобный.

Проведена коррекция противоэпилептической терапии: замена топирамата на дифенин 300 мг/сут с положительной динамикой. Получает в комбинации с

рисперидоном 6 мг/сут. На этой терапии состояние улучшилось, в поведении упорядочен.

ДИАГНОЗ: Острый эпилептический психоз. F06.02. Расстройство личности вследствие эпилепсии. F 07.02

Клиническое наблюдение № 8

Алина С., 17 лет

Жалобы: слабость, снижение интеллекта, галлюцинации в виде людей неправильной формы, непроизвольный смех, головные боли в теменно-височной области слева ноющего характера, вялость, апатия, судорожные приступы.

Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности на фоне пиелонефрита, 1 срочных родов, 3500, 51 см, по Апгар 6/8 баллов, в гипоксии, закричала не сразу, выраженный тремор, перелом ключицы. До 6 мес. получала бензонал в порошке. Росла и развивалась по возрасту: сидит с 7 мес, ходит с 1 года, фразовая речь к 3 годам. В 10 мес. перелом основания черепа, обширная подапоневротическая гематома левой теменно-височной области, ушиб мозга средней степени. Находилась в реанимации, выписана через 1 мес. Несколько лет наблюдалась неврологом, получала курсовое лечение.

Анамнез заболевания: в 14 лет генерализованный судорожный приступ, при падении СГМ. Назначен финлепсин с повышением дозы до 1500 мг/сут. В связи с отсутствием динамики в ЭЭГ (сохранялись разряды ВАМВ с акцентом над левой теменно-височной областью), была переведена на терапию депакином хроно 1500 мг/сут. Приступов не отмечалось, появилась заторможенность, снизилась память, ухудшилась успеваемость, снизился уровень тромбоцитов, появилась сосудистая сетка. Препарат был самостоятельно отменен матерью через 1.5. года приема из-за побочных эффектов. Через 6 мес. после отмены депакина на фоне повышенной умственной и эмоциональной нагрузки развилось острое психотическое состояние: стала возбужденной, отмечала наличие галлюцинаций, «тело не мое», не понимала, что с ней происходит. Госпитализирована в ПБ по месту жительства, получала бензодиазепины, нейролептики (тизерцин, труксал, солеан, релиптид),

амитриптилин, торенто, циклодол. На фоне назначения торенто развился повторный генерализованный судорожный приступ, назначен бензонал. С 16 лет посещала центр психологической коррекции, отмечался эпизод неадекватного поведения: выбросила с балкона все диски, компьютер, видеомагнитофон, все что было на столе в ее комнате и на полках: назначен финлепсин 400 мг/сут, релиптид 2 мг/сут, энцефабол. В состоянии отмечалась положительная динамика, стала выходить из дома, посещала бассейн, продолжила обучение в художественном училище. Через 3 мес. присоединилось внезапное сгибание рук, без потери сознания, застывания. Увеличена доза финлепсина до 1000 мг/сут, пароксизмы сохранялись. Расценены, как миоклонии, отменен финлепсин, назначен депакин хроно 1500 мг/сут. Частота приступов не изменилась, снизились тромбоциты, развилась аллергическая реакция, переведена на топамакс 100 мг/сут, появились суицидные мысли и действия, пыталась выброситься из окна, переведена на топсовер, потеря в весе 8 кг за 2 недели, переведена на кеппру 1000 мг/сут, с последующим снижением до 500 мг/сут. Повторно госпитализирована: состояние незначительно улучшилось, получала галоперидол в/в капельно, затем азалептин 50 мг/сут. После месяца терапии развился генерализованный судорожный приступ, с падением, переломом ноги. К терапии добавлен бензонал по 1 таб. 3 раза в день, приступов не было, галлюциноз сохраняется. Память снижена.

МРТ головного мозга (17 лет): МР-признаков неопластического процесса, демиелинизирующего поражения вещества головного мозга не выявлено. Неравномерно расширены щели субарахноидального пространства по конвекситальной поверхности лобных и теменных долей. МР-признаки неполной инверсии левого гиппокампа (вариант строения). Признаки передней трифуркации право внутренней сонной артерии. Вариант неслияния позвоночных артерий. МР-признаки гипоплазии правой ПА в сегменте V4.

ЭЭГ (в динамике.): регистрируются диффузные, умеренной степени, нарушения БЭА коры головного мозга, указывающие на стойкую ирритацию по конвекситальной поверхности коры головного мозга с большей ирритацией в корково-подкорковых отделах лобных областей (в т.ч. возможное влияние

медикаментозной терапии?). Регистрируется стойкое и выраженное раздражение диэнцефальных отделов головного мозга с усилением на фоне ГВ. Единично после ГВ усиление локального раздражения в правой лобной, височной областях с заинтересованностью медио-базальных отделов. Очень выражены артефакты моргания.

ВЭМ (17 лет): в фоновой записи регистрируются диффузные, умеренной степени, нарушения БЭА коры головного мозга. Стадии сна сформированы по возрасту. Неустойчивость общего функционального состояния коры головного мозга. В стадию REM-сна регистрируются локальные нарушения активности, эпизодически пароксизмоподобного типа в левом полушарии с вероятной заинтересованностью глубоких отделов с акцентом на задневисочные, средневисочные, затылочные, теменные области. Единичные на фоне ГВ пароксизмальные нарушения в левой лобной передневисочной областях. Без эпилептиформных пароксизмальных нарушений активности.

Объективно: сознание не помрачено, испытывает затруднения в ориентировке в месте, времени и личности, продуктивному контакту мало доступна. На вопросы отвечает с трудом, коротко, односложно, речь замедлена, носовой оттенок. Отмечает наличие слуховых и зрительных обманов восприятия, подробно не раскрывает. Временами непроизвольный смех. Признаки галлюцинаторного поведения. Мышление замедленное. Брадипсихична. Внимание истощаемое. Эмоционально обеднена, гипомимична. Астенизирована. Большую часть времени проводит в постели. Настроение снижено. Без агрессии и опасных тенденций. Интеллект снижен.

Психолог (17 лет): обследованию малодоступна, быстро астенизируется, выполняет только простые инструкции (из методик - Шульте), речевые высказывания часто не по-существу, ответы не в контексте вопроса. Отмечается выраженный когнитивный дефицит (грубое нарушение долговременной кратковременной памяти, трудности концентрации внимания, мышление конкретное).

Проведена замена феназепама на прегабалин 75 мг/сут, приступов не отмечалось. Настроение тревожное, к вечеру усиление галлюцинаторной симптоматики (смеется, плачет), сон в норме.

При попытке замены галоперидола на клопиксол 10 мг развился генерализованный тонико-клонический судорожный приступ, купирован реланиумом, к терапии добавлен нантарид 100 мг/сут, с титрованием дозы и постепенной отменой галоперидола, доза прегабалина увеличена до 150 мг н/ночь. Настроение с колебаниями, быстро астенизируется, в работе малопродуктивна, истощаема, но старательна.

ДИАГНОЗ: Органическое шизофреноподобное расстройство вследствие эпилепсии F 06.22 Деменция вследствие эпилепсии. F 02.82

В ходе диссертационного исследования, была проведена прогностическая оценка клинико-анамнестических и нейробиологических параметров, которые, по данным описательной статистики значимо чаще отмечались у пациентов с психотическими психическими нарушениями, по сравнению с пациентами без психотических расстройств: 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 непсихотическими психическими нарушениями), а также данные нейровизуализационных исследований: расширение желудочковых систем и субарахноидальных пространств, сосудистые очаги патологической плотности, преимущественно лобной локализации.

Оценка прогностического качества качественных показателей как предикторов психотических психических нарушений проводилась с помощью ROC-анализа, что представлено в Таблице 38.

Таблица 38 – Диагностические характеристики качественных показателей как предикторов психотических психических нарушений.

Тестовая переменные	p	AUG	95% ДИ		Прогностическое качество
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Наследственность по эпилепсии	0,851	0,491	0,401	0,581	*не значимо*
Алкоголизм у родителей	0,0001	0,665	0,567	0,763	удовлетворительное
Суициды в роду	0,241	0,554	0,458	0,651	*не значимо*
Манифестация с нарушений в эмоционально-волевой сфере	0,179	0,562	0,466	0,659	*не значимо*
Приступы с фокальным моторным дебютом	0,752	0,485	0,404	0,566	*не значимо*
Гиперкинетические приступы	0,023	0,605	0,521	0,690	удовлетворительное
Миоклонико-тонико-клонические приступы	0,137	0,569	0,487	0,651	*не значимо*
Серийное и статусное течение	0,016	0,612	0,529	0,695	удовлетворительное
Приступы ежедневно	0,220	0,557	0,476	0,638	*не значимо*
Приступы раз в 6 мес.	0,284	0,550	0,470	0,630	*не значимо*
Приступы в любое время суток	0,000	0,663	0,586	0,740	удовлетворительное
Дисфории	0,000	0,718	0,637	0,800	хорошее
Депрессия	0,076	0,583	0,487	0,680	*не значимо*
Снижение 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 в ЭЭГ	0,012	0,616	0,522	0,710	удовлетворительное

Хорошим прогностическим качеством (p <0,0001) для развития психозов при эпилепсии обладает наличие в клинической картине заболевания дисфорических состояний AUG 0,718 (0,637; 0,800), при этом, увеличение степени тяжести дисфорий усиливает риск развития психотических нарушений в то время, как наличие отдельно депрессивной симптоматики не является прогностически значимым для развития психозов.

Удовлетворительным прогностическим качеством в отношении развития психоза при эпилепсии обладают такие клинико-анамнестические и нейробиологические параметры как отягощенная наследственность алкоголизмом AUG 0,665 (0,567; 0,763), гиперкинетический характер приступов AUG 0,605 (0,521; 0,690), склонность приступов к серийному и статусному течению AUG 0,612 (0,529; 0,695) а также отсутствие приуроченности приступов ко времени суток AUG 0,663 (0,586; 0,740), наличие эпилептиформной активности в виде комплексов спайк-волна AUG 0,610 (0,534; 0,687) и феномен ВБС AUG 0,601 (0,506; 0,696) в ЭЭГ, избыточная быстрая активность по данным ВЭМ AUG 0,616 (0,522; 0,710); расширение желудочковой системы AUG 0,638 (0,556; 0,721), очаги патологической плотности в лобной области AUG 0,618 (0,531; 0,704) по данным МРТ-исследований. Такие параметры как частота приступов, отягощенная наследственность по эпилепсии, характер приступов, напротив не обладали значимым прогностическим качеством для развития психоза.

Анализ количественных параметров также выявил значимые различия у пациентов с психозами и без психотических расстройств, представленные в Рисунке 14 по результатам параметрических шкал NHS3 и ШВОПС (p <0,0001, критерий Манна-Уитни).

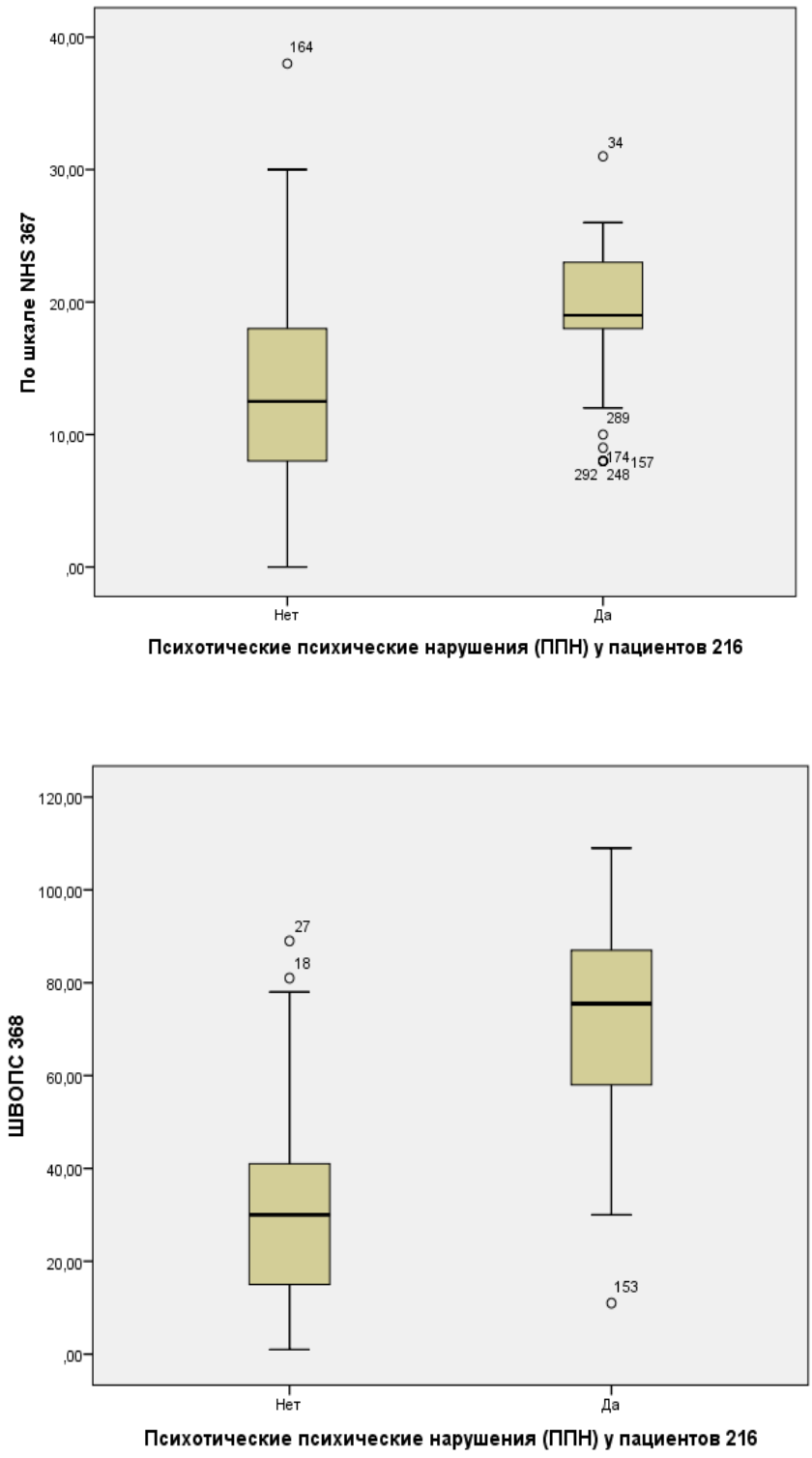


Рисунок 14 – Диаграммы размаха распределения количественных показателей для психотических нарушений при эпилепсии

Показатели имели распределение, отличное от нормального (p=0,0005 и p=0,003, для сравнения использовался критерий Колмогорова-Смирнова, распределение представлено в Таблице 39.

Таблица 39 – Описательная статистика количественных показателей для психотических расстройств.

Параметр		По шкале NHS3	ШВОПС
Минимум		0	1
Максимум		38	109
Q1	8	18,25	18,2500
M	15,5	34	34,0000
Q3	19	51	51,0000

Примечание: M- медиана; Q1- верхний квартиль; Q3 – нижний квартиль

Оценка прогностического качества количественных показателей как предикторов психотических нарушений также проводилась с помощью ROC-анализа, результаты представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Диагностические характеристики количественных показателей как предикторов психотических расстройств при эпилепсии.

Показатель по шкале	p*	AUG, ДИ 95%	Прогностическое качество	Оптимальная точка отсечения	Чувствительность /Специфичность
Балл по NHS3	<0,0001	0,755 (0,681;0,829)	Хорошее	17,5	82,6% /66,9%
Балл 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 психотических нарушений при достижении 17,5 баллов и выше, что на 4 балла больше, чем для развития непсихотических психических нарушений.

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 психотических психических нарушений и

определяет высокую вероятность развития психозов при достижении 55 баллов и выше.

Соответствующие ROC – кривые представлены на Рисунке 15.

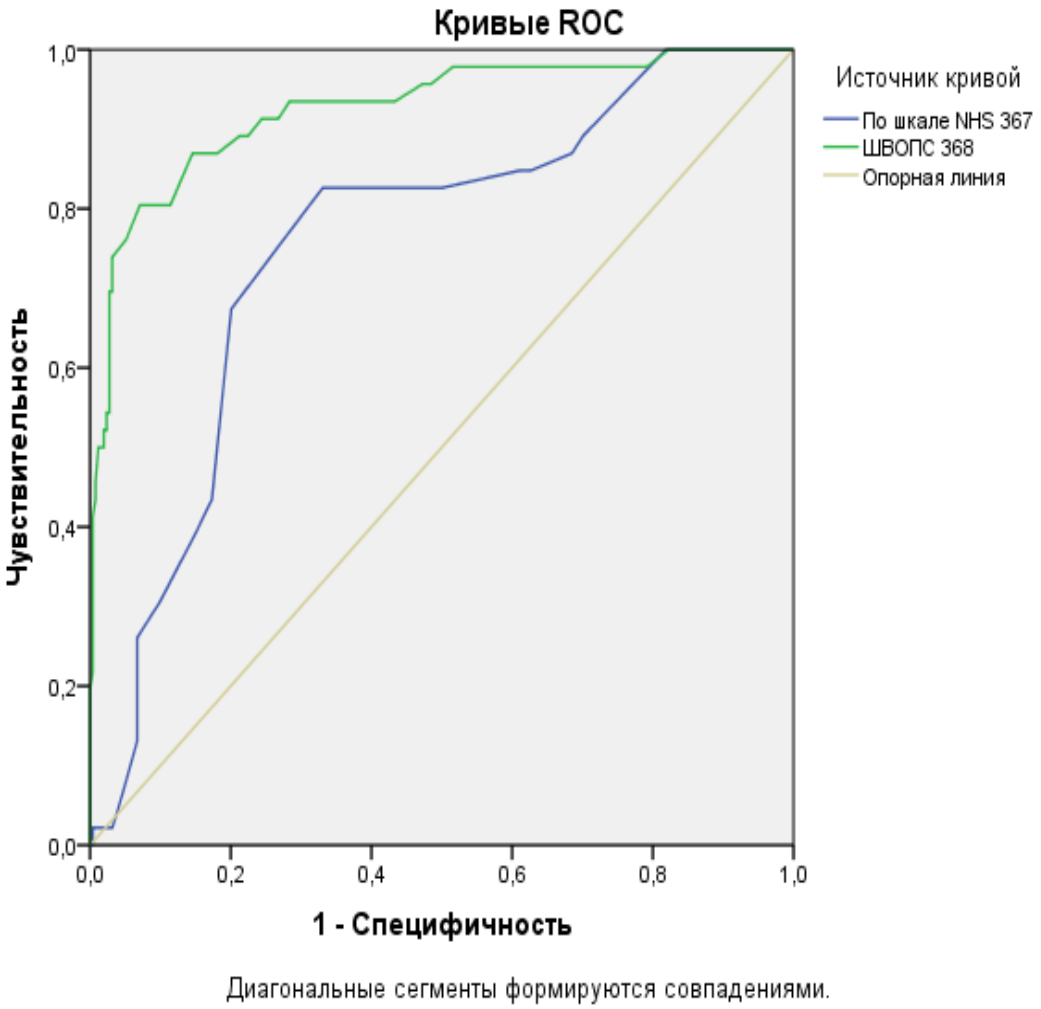


Рисунок 15 – Результаты ROC-анализа количественных показателей как предикторов ППН.

С целью оценки взаимосвязи предикторов с вероятностью развития психотических психических расстройств и оценки отношения шансов было проведено построение моделей логистической регрессии для каждого из значимых показателей (Таблица 41).

Таблица 41 – 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	1,58	0,801	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 психотических психических нарушений 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). Наличие таких нейробиологических параметров как: расширение желудочковых систем, наличие очагов патологической плотности справа, избыточная быстроволновая активность повышает вероятность развития психозов в 2 раза, 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 психотических расстройств 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 психотических нарушений также на 11% (без учета остальных показателей).

По результатам проведенной логистической (без учета других показателей) регрессии, можно рассчитать вероятность иметь диагноз психотического нарушения по показателю «Балл по ШВОПС» по следующей формуле:

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

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%).

Для иллюстрации приводим клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение № 9

Анна С., 16 лет

Жалобы: генерализованные судорожные приступы с частотой 2-3 раза в месяц, с последующим оглушением, снижение настроения, агрессия, самоповреждения, ухудшение успеваемости, нарушения сна.

Анамнез жизни: родилась от 3 беременности, протекавшей без патологии, роды 3, в срок, 3170, по Апгар 7/8 баллов, закричала сразу, выписана в срок. Ранее развитие по возрасту. Перенесла в/ оспу, ларинготрахеит. ДДУ не посещала, проводила время с бабушкой. Наследственность не отягощена. В школу пошла с 7 лет. Учеба давалась тяжело, быстро уставала, в начальной школе домашние задания делала вместе с родителями. С трудом запоминала учебный материал. В средней школе успеваемость ниже средней. На уроках не могла долго сидеть быстро теряла внимание, концентрацию, с 9 класса на домашнем обучении.

Анамнез заболевания: с 14 лет отмечает часто сниженное настроение, эпизоды раздражительности, головные боли. В школе друзей практически не имела, держалась обособленно. Впервые в этом возрасте после ссоры с одноклассниками в школе, когда пришла домой поцарапала кошка, почувствовала облегчение на душе, с этого времени наносит себе самоповреждения в области рук, верхней части бедра, после самоповреждений чувствовала улучшение. В это же время была недовольна своей фигурой, старалась сидеть на диетах, часто «срывалась» вновь наносила себе поверхностные самоповреждения. Рвоту не вызывала. Также иногда появлялись нестойкие суицидальные мысли. стала раздражительной, настроение с перепадами, быстро уставала. В 15 лет зафиксирован первый судорожный припадок с потерей сознания с тоническим сокращением мышц, после приступа к врачу не обращалась, лечение не назначалось. Второй приступ через месяц, генерализованный тонико-клонический, длительностью 3-5 мин. Назначен топирамат, самостоятельно отменила в связи с плохой переносимостью, приступы повторились с частотой 3 раза в месяц. Назначен перампанел 6 мг/сут, приступы купированы.

Объективно: Сознание не помрачено, ориентирована полностью верно, в контакте не заинтересована, отвечает коротко односложно, инструкции выполняет. Речь замедленная, без выраженных аграмматизмов. Память, внимание снижены, быстро истощается, эмоционально реагирует в случае неудачи, мышление замедленного темпа, обстоятельное, без продуктивной симптоматики. Отмечался сниженный фон настроения, обидчива, капризна, легко раздражительна, временами агрессивна. Неврологически: без очаговой симптоматики. Соматически: без актуальной патологии.

Оценка по NHS3: 20 баллов; оценка по ШВОПС: 56 баллов; оценка по шкале CGI: 6 баллов.

Векслер (16 лет): ОИП= 92; НИП= 89; ВИП= 96; Общее интеллектуальное развитие в формально числовом выражении соответствует пограничному уровню.

МРТ (15 лет) головного мозга: данных за объемные образования и очаговые изменения вещества головного мозга не получены.

ЭЭГ (в динамике): умеренные диффузные изменения в виде медленноволновой дизритмии. На этом фоне периодически регистрируются полифазные волны, острые тета-волны, единичные комплексы ОВМВ с акцентом в затылочно-теменных-височных отведениях, с генерализацией на ГВ, билатерально с левосторонним акцентом.

ВЭМ ночного сна (16 лет): В фоновой записи регистрируются умеренные диффузные изменения БЭА, усиливающиеся при проведении ГВ. Периодически регистрируются острые тета-волны, единичные комплексы ОВМВ с акцентом в затылочно-теменных-височных отведениях, с генерализацией на ГВ, билатерально с левосторонним акцентом. Сон дифференцирован по стадиям, паттерны сна сформированы, представлены достаточно. Эпилептиформной активности и клинических событий во время сна не отмечалось.

Диагноз: Органическое аффективное расстройство вследствие эпилепсии. F 06.32

Через 3 месяца обратились внепланово, в связи с ухудшением психического состояния: стала замкнутой, ухудшился сон, участились самоповреждения, усилилась агрессия в адрес родственников сообщила, что что она уже около полугода периодически видит перед глазами образы людей, черный силуэт мужчины, с ножами вместо рук, что слышит его голос с угрозами. Вследствие этого наносила самоповреждения. Приступов не отмечалось. Госпитализирована для коррекции терапии.

Психический статус: сознание не помрачено, ориентирована полностью верно, напряжена, немногословна, отвечает коротко, формально, в процессе беседы быстро астенизировалась, теряла интерес к беседе. Внимание, память ослаблены. Мышление обстоятельное, с элементами соскальзывания, отмечает наличие слуховых галлюцинаций (слышит голос мужчины угрожающего характера). Интеллект соответствует пограничному уровню. Раздражительна, настроение с дисфоричным оттенком, временами агрессивна.

Проведена замена перампанела на ламотриджин 200 мг/сут, назначен рисперидон до 4 мг в сутки. На фоне лечения постепенно стала спокойнее,

упорядоченной в поведении, голоса отрицает, суицидальные мысли отрицает, с формальной критикой относится к своему состоянию. Сохраняется неустойчивое настроение, часто раздражительна. Приступов не отмечается.

ЭЭГ в динамике: умеренные диффузные изменения БЭА коры головного мозга, легкие ирритативные изменения преимущественно в диэнцефальных отделах, редуцированные единичные комплексы ОВМВ на ГВ.

ДИАГНОЗ: Органический галлюциноз F 06.02 Органическое аффективное расстройство вследствие эпилепсии. F 06.32

В данном наблюдении показано, что еще до развития приступов у пациентки отмечались психические нарушения, которые в последующем были верифицированы в соответствие с диагнозом F 06.32 - Органическое аффективное расстройство вследствие эпилепсии. Оценка по ШВОПС соответствовала 68 баллам. Вероятность развития психоза при эпилепсии можно определить при помощи формулы (2).

Для пациентки: оценка по ШВОПС = 56 баллов; следовательно, p = 0,95. Оптимальная точка отсечения для p =0,88, следовательно, у пациентки есть риск развития психоза при эпилепсии, что продемонстрировано в данном клиническом наблюдении. Данное наблюдение подтверждает необходимость учитывать психические проявления в эпилептическом процессе при назначении противоэпилептического препарата.

3.5 Предикторы развития психических нарушений при эпилепсии в ходе динамического наблюдения

В ходе исследования также проводилась оценка прогностического качества качественных показателей как предикторов развития психических нарушений в

динамическом (10-летний период) наблюдении с помощью ROC-анализа, результаты представлены в Таблице 42.

Таблица 42 – Результаты ROC-анализа оценки качественных предикторов развития психических нарушений при эпилепсии 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 ПЭТ 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	0,209	0,338	хорошее
Сохранение эпиактивности в ЭЭГ	0,198	0,0001	0,142	0,254	очень хорошее

Очень хорошим прогностическим качеством обладает параметр сохранение эпиактивности в ЭЭГ AUG 0,198 (0,142; 0,254). Влияние длительности сохранения эпиактивности в ЭЭГ (при наличии клинической ремиссии приступов) на развитие психических нарушений представлено в Таблице 43, из которой следует, что при редукции эпиактивности в течение 1 года после наступления клинической ремиссии приступов, статистически реже отмечается развитие психических нарушений при эпилепсии, с увеличением длительности сохранения эпилептиформных изменений в ЭЭГ значимо нарастает вероятность развития психических расстройств, достигая максимума частоты данных нарушений при сохранении эпилептиформных изменений более 5 лет.

Таблица 43 – Зависимость психических нарушений от скорости редукции эпилептиформной активности в ЭЭГ

Редукция эпиактивности	Эпилепсия с ПН 248 пациентов	Эпилепсия без ПН 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 – уровень статистической значимости различий согласно критерию Фишера; * - значимость различий <0,0001

3.6 Определение прогностических факторов для исхода эпилепсии, роль психических расстройств в прогнозе заболевания

Для оценки влияния факторов заболевания и вероятность развития благоприятного исхода эпилепсии, включающий отсутствие у пациента клинических приступов, эпилептиформных изменений в ЭЭГ/ВЭМ и психических нарушений, далее «Благоприятный исход эпилепсии - БИЭ», использовался метод бинарной логистической регрессии, где вероятность исхода заболевания для пациента вычислялась по следующей формуле:

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

где P – вероятность заболевания;

e – основание натурального логарифма;

z – логит

В качестве предикторов, которые могут быть связаны с исходом «БИЭ» рассматривались параметры, являющиеся значимыми предикторами по результатам ROC-анализа (Таблица 44).

Таблица 44 – Характеристики количественных показателей как предикторов исхода заболевания «БИЭ».

Тестовые переменные для исхода «Вариант 1»	AUG	Стд. ошибка[a]	p	95% ДИ		Прогностическое качество
				Нижняя граница	Верхняя граница	
ОИП	0,975	0,008	0,000	0,959	0,991	отличное
Неопределенная форма эпилепсии	0,732	0,045	0,000	0,643	0,820	хорошее
МРТ 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 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 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
Серийное и статусное течение	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
ИП	0,320	0,045	0,000	0,232	0,407	удовлетворительное
Возраст матери	0,292	0,038	0,000	0,217	0,366	хорошее
Структурная форма	0,286	0,045	0,000	0,198	0,374	хорошее
Балл по шкале NHS3	0,276	0,028	0,000	0,221	0,331	хорошее
Угнетение фоновой активности	0,242	0,033	0,000	0,177	0,308	хорошее
Психические нарушения	0,032	0,016	0,000	0,002	0,063	отличное
Балл по ШВОПС	0,006	0,003	0,000	0,000	0,012	отличное

При построении модели использовались данные 299 пациентов с полными данными, у 42 (14,0%) пациентов наблюдался исход «БИЭ». После проверки показателей на взаимосвязи (проверка на мультиколлинеарность) в процедуру регрессионного анализа были включены следующие показатели: балл по шкале NHS3, индекс пароксизмальной активности, патология беременности и родов, отсутствие изменений в МРТ.

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 45.

Таблица 45 – Результат исследования взаимосвязи между предикторами и исходом «БИ» по данным регрессионного анализа.

Переменные в уравнении	Оценка параметра B	Стандартная ошибка	ХИ-квадрат Вальда	p	ОШ (Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
По_шкале_NHS3_	0,085	0,027	9,817	0,002	0,918	0,870	0,969
ИП	0,029	0,011	7,658	0,006	0,971	0,952	0,992
Патология в родах_	1,674	0,409	16,777	0,000	0,187	0,084	0,418
Отсутствие изменений в МРТ	0,836	0,3810	4,823	0,028	2,307	1,094	4,863
Константа	0,738	0,537	1,890	0,169	2,092		

Примечание: p - достигнутый уровень значимости;

Все предикторы независимо связаны с исходом «БИЭ» (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» можно вывести формулу с использованием данных параметров:

$$P = \frac{1}{1+e^{-(0{,}738-0{,}085*NHS-0{,}029*ИП2\quad -1{,}674*Паталогиявродах\ \ +0{,}836*норма_МРТ)}} \quad (4)$$

где Р – вероятность развития «БИЭ»;

е – основание натурального логарифма;

NHS- балл оценки по шкале 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.

ROC-кривая данной модели представлена на Рисунке 16.

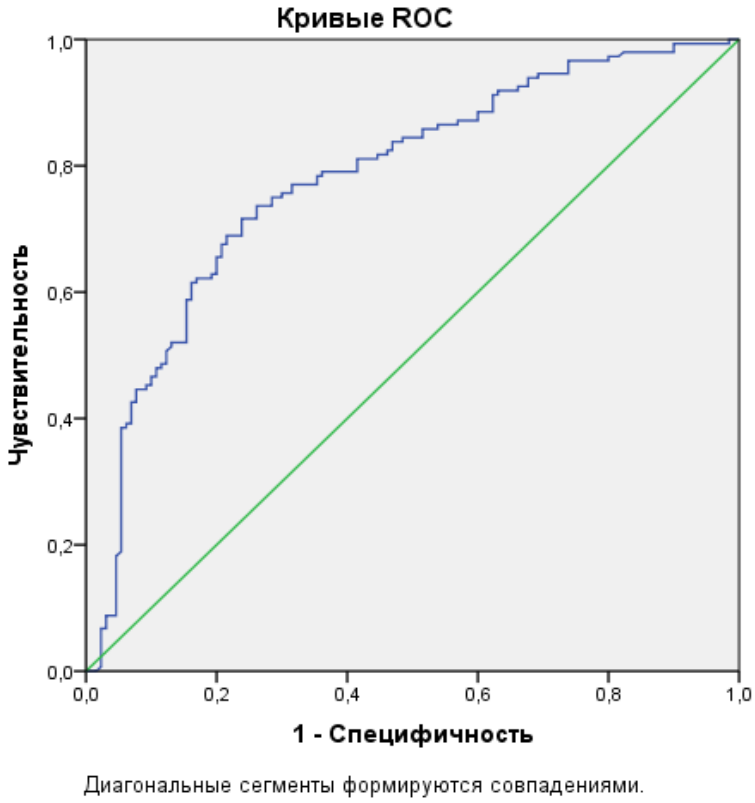


Рисунок 16 – ROC- кривая модели исхода заболевания «БИЭ».

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 p 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.

Как следует из Таблицы 44, 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 исходом заболевания «БИЭ». Коэффициент детерминации Нэйджелкерка R^2=90,4%, информация о переменной в модели представлена в Таблице 46.

Таблица 46 – Результат исследования взаимосвязи между наступлением исхода заболевания «БИЭ» и оценкой по ШВОПС

Переменные в уравнении	Оценка параметра B	Стд. Ошибка	ХИ-квадрат Вальда	p	ОШ (Exp(B)	95% ДИдля EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
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		

Примечание: p - достигнутый уровень значимости; ОШ – отношение шансов; ДИ-доверительный интервал

Как видно из Таблицы 46, более низкий балл по ШВОПС (p <0,0001) ассоциирован с достижением исхода «БИЭ». Так, отношение шансов 0,454 (0,308; 0,667) для ШВОПС означает, что вероятность достижения исхода «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.

Таким образом, вычислить вероятности исхода эпилепсии «БИЭ» на основании балльной оценки по ШВОПС возможно по следующей формуле:

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

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, результаты представлены в Таблице 47.

Таблица 47 – Итоговые данные ROC-анализа

Чувствительность, % (ДИ 95%)	Специфичность % (ДИ 95%)	Точность (ДИ 95%)	Площадь под кривой, у.е. (ДИ 95%)
91,2% (76,2%;97,7%)	99,5% (97,2%;100%)	98,4% (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 под выборку для построения модели), 8 (16,3%) из которых достигли исхода эпилепсии «БИЭ». Для всех пациентов была рассчитана Р - вероятность достижения исхода «БИЭ» по полученной формуле, при Р> =0,5 пациент считался прогностически достигшим изучаемого состояния. Взаимосвязь реальных и потенциальных (прогностических) исходов по параметру «БИЭ» приведена в Таблице 48.

Таблица 48 – 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.

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение № 10

Екатерина П., 15 лет

Визит 1:

Жалобы на судорожные приступы с частотой 3 – 5 раз в месяц, ежедневные миоклонии век, частые головокружения, раздражительность.

Анамнез жизни: Ребенок от 5 нормально протекавшей беременности, 2 срочных родов, с весом 3800, 51 см, по Апгар 5/6-8 баллов, в ягодичном предлежании со стимуляцией, выписана на 5 сутки. Росла и развивалась по возрасту. До года наблюдалось невропатологом с диагнозом: ПЭП гипоксически – травматического генеза, средней тяжести. Симптом нервно – рефлекторной возбудимости. Кривошея. Часто болела простудными заболеваниями. В 4 года перенесла СГМ (упала с качели). С 1996 г. – ВСД по смешанному типу. С 1999 г. – Хронический гастродуоденит. Реактивный панкреатит. В д/с с 11 мес., адаптировалась хорошо. В школе с 7 лет, адаптировалась хорошо, с 6 класса на домашнем обучении, успевает средне. Наследственность нервно – психическими заболеваниями не отягощена.

Анамнез заболевания: С 10 лет появились тонико – клонические судорожные приступы с потерей сознания, сначала редкие 1-2 раза в месяц, по месту жительства установлен диагноз эпилепсии, ранее отмечались «задумки», которым родителе не придавали значения. Назначен карбамазепин 1200 мг/сут – состояние ухудшилось, участились большие судорожные приступы до 6-8 раз в месяц, ухудшилась успеваемость, речь стала замедленной, появилась выраженная утомляемость и вялость, стала плохо спать ночью, появились снохождения.

Объективно: сознание не помрачено, ориентирована верно в месте, времени и собственной личности. Заинтересованно поддерживает контакт, рассказывает о себе и о семье. Речь несколько замедлена, слегка дизартрична, без выраженных аграмматизмов. Мышление замедленного темпа, без продуктивной симптоматики. Интеллектуально в пределах возрастной нормы. Грубых нарушений внимания и памяти не выявляет. Очень астенизирована, быстро истощается. Гиподинамична, медлительна. Настроение неустойчивое, эмоционально-лабильна, обидчива, временами раздражительна. Неврологически: без грубой очаговой симптоматики. Соматически благополучна.

Оценка по NHS3: 22 балла; оценка по ШВОПС: 16 баллов; оценка по шкале CGI: 5 баллов.

Векслер: ОИП= 101; НИП= 106; ВИП= 100; Общее интеллектуальное развитие соответствует возрастной норме.

ЭЭГ: Функциональное состояние коры головного мозга неустойчивое. Множественные разряды комплексов ОВМВ и полипик – МВ в фоне и на гипервентиляцию, частотой 3,5 ГЦ, синхронных, генерализованных, билатеральных с акцентом над правой гемисферой.

ВЭМ ночного сна: В фоновой записи регистрируются выраженные диффузные изменения БЭА ирритативного характера, периодические региональные изменения по лобным областям в виде ритмичной заостренной альфа-активности, редуцированных острых волн, эпилептиформная активность в виде множественных разрядов комплексов ОВМВ, пик и полипик – МВ частотой 3,5 - 4 ГЦ. Фотопароксизмальность не выявлена. При проведении ГВ отмечается усиление эпилептиформной активности, в виде учащения разрядов. Сон дифференцирован по стадиям, паттерны сна сформированы, представлены достаточно. Во время засыпания регистрируется усиление эпилептиформной активности, в виде учащения разрядов, морфологически идентичным в фоновой записи, а также усиление региональных изменений БЭА по лобным областям, с правосторонним акцентом, с периодическим региональным замедлением в виде ритмичной тета-активности. Клинических событий за период исследования не отмечено.

МРТ головного мозга: Топография средних структур не изменена. Патологических очагов в веществе мозга не выявлено. Желудочковая система не расширена. Расширены борозды правой теменной доли. Расширены сильвиевы щели, L>R. Селлярно – хиазмальная область без видимой патологии. Миндалины мозжечка опускаются ниже края большого затылочного отверстия ~ на 6 мм – аномалия Арнольда – Киари 1.

ДИАГНОЗ: Эпилепсия, генерализованная форма (миоклонические абсансы), структурная. Церебрастенический синдром выраженной степени.
Назначен: депакин 900 мг/сут; клоназепам 3 мг/сут; фенитоин 300мг/сут приступы купированы. При попытке замены вальпроевой кислоты на ламотриджин – возобновление приступов

.

Визит 2:

Жалоб нет. Приступов нет в течение года. Терапию получает регулярно, переносит хорошо, побочных эффектов не отмечается.

Объективно: сознание не помрачено, ориентирована полностью верно, охотно вступает в контакт, рассказывает о себе и о семье. Речь несколько замедлена, без выраженных аграмматизмов. Мышление замедленного темпа, без продуктивной симптоматики. Память в норме, внимание истощаемое, астенизируется в процессе работы. Интеллект в норме. Эмоционально-лабильна, временами раздражительна. Неврологически: без грубой очаговой симптоматики. Соматически благополучна.

Оценка по NHS3: 0 баллов; оценка по ШВОПС: 12 баллов; оценка по шкале CGI: 2 балла.

ЭЭГ: сохраняются единичные редуцированные разряды комплексов ОВМВ в фоне, усиливающиеся на гипервентиляцию, генерализованные, с акцентом над правой гемисферой.

Рекомендована замена фенитоина на топирамат 100мг/сут.

Визит 3:

Жалоб нет. Приступов нет в течение 5 лет. Закончила школу. Поступила в ВУЗ, является студенткой психологического факультета, 2 курса, с учебой справляется.

Объективно: сознание не помрачено, ориентирована полностью верно, контакту доступна. Речь несколько замедлена, без выраженных аграмматизмов. Память, внимание истощаемые, астенизируется в процессе работы, мышление

замедленного темпа, без продуктивной симптоматики. Интеллект в норме. Медлительна. Настроение неустойчивое, эмоционально-лабильна. Неврологически: без грубой очаговой симптоматики. Соматически благополучна.

Оценка по NHS3: 0 баллов; оценка по ШВОПС: 10 баллов; оценка по шкале CGI: 2 балла.

ЭЭГ: Функциональное состояние коры головного мозга неустойчивое, умеренные диффузные изменения БЭА коры головного мозга, без эпилептиформной активности.

ВЭМ ночного сна: Умеренные диффузные изменения БЭА в стадии бодрствования (основная активность представлена неустойчиво, симметрично, частотные характеристики в пределах возрастной нормы). Функциональные пробы с ритмической фотостимуляцией без клинически и функционально значимых изменений БЭА. Эпилептиформная активность не зарегистрирована. Сон дифференцирован на стадии. Физиологические паттерны представлены удовлетворительно, симметрично. Клинических событий за период исследования не отмечено.

Рекомендована постепенная отмена клоназепама.

Визит 4

Жалоб нет. Приступов нет в течение 10 лет. Закончила ВУЗ, работает по специальности, педагог-психолог. Получает: вальпроевую кислоту 900 мг/сут; топирамат 100мг/сут, терапию переносит хорошо, побочных эффектов не отмечается.

Объективно: в состоянии отмечается значительная положительная динамика, сознание не помрачено, ориентирована полностью верно, контакту доступна. Речь без выраженных аграмматизмов. Память, внимание истощаемые, астенизируется в процессе работы, мышление замедленного темпа, без продуктивной симптоматики. Интеллект в норме. Медлительна. Настроение спокойное, временами эмоционально-лабильна, чувствительна к воздействию

стрессовых факторов. Неврологически: без грубой очаговой симптоматики. Соматически благополучна.

Оценка по NHS3: 0 баллов, оценка по ШВОПС: 6 баллов, оценка по шкале CGI: 2 балла.

Векслер: ОИП= 102; НИП= 103; ВИП= 98; Общее интеллектуальное развитие соответствует возрастной норме, улучшение вербального показателя.

ЭЭГ: Функциональное состояние коры головного мозга неустойчивое, умеренные диффузные изменения БЭА коры головного мозга, без эпилептиформной активности.

МРТ головного мозга: Топография средних структур не изменена. Патологических очагов в веществе мозга не выявлено. Желудочковая система не расширена. Кистозно расширены борозды субарахноидальных пространств по конвексу теменной и височной доли. Селлярно – хиазмальная область без видимой патологии.

Для расчета вероятности благоприятного исхода заболевания используем формулу (4). Для пациентки: оценка по NHS = 22 балла; ИП= 65; Патология в родах – 1; норма МРТ - 2; следовательно, рассчитанная вероятность p = 0,9. Оптимальная точка отсечения для p равна 0,19, следовательно, с вероятностью до 78% у пациентки возможно развитие благоприятного исхода эпилепсии.

При использовании для определения прогноза заболевания формулы (5): для пациентки: оценка по ШВОПС = 16 баллов; следовательно, рассчитанная вероятность p = 0,99 Оптимальная точка отсечения для p равна 0,5, следовательно, с вероятностью до 98,4 % у пациентки возможно развитие благоприятного исхода эпилепсии.

В данном клиническом наблюдении, у пациентки за период 10-летнего наблюдения отсутствуют клинические приступы, отсутствуют эпилептиформные изменения в ЭЭГ и ВЭМ ночного сна, отсутствуют тяжелые психические нарушения.

Имеющиеся изменения в виде неустойчивости настроения, эмоциональной лабильности, истощаемости психических процессов, имеют неврозоподобный

характер, прогредиентно снижаются за период наблюдения, не препятствует успешной социализации пациентки (имеет высшее образование, работает по специальности, замужем), не требуют верификации психиатрического диагноза. В связи, с вышеизложенным обе прогностические модели могут быть достаточно объективными в отношении прогноза заболевания эпилепсией и в обоих вариантах подтверждают благоприятный прогноз в развитии заболевания для данный пациентки.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование, проведенное на достаточном клиническом материале (медицинские документы 1860 пациентов, 515 пациентов в кроссекционном исследовании, 300 пациентов в проспективном исследовании), способствует решению одной из важных проблем современной психоневрологии – разработке прогностической модели для исхода заболевания эпилепсией с оценкой факторов риска развития психических нарушений непсихотического и психотического уровня на основании изучения динамики психических расстройств в разные возрастные периоды и их взаимосвязи с нейрофизиологическими и нейроморфологическими изменениями.

Проблема психических расстройств при эпилепсии изучается в течение многих лет как отечественными исследователями (Казаковцев Б.А., 1999; Гусев Е.И. и др., 2010; Незнанов Н.Г., Киссин М.Я., 2020; Калинин В.В. и др., 2017; Усюкина М.В., 2019) так и зарубежными авторами (Blumer D., 2000; Kwan P. et al., 2010; Fiest K.M., 2013; Kanner A.M., 2016; Chen B. et al., 2017; Fisher P.L., Noble A.J., 2017; Abdelgavad E.A. et al., 2021). Имеющиеся публикации отражают эпидемиологические аспекты проблемы (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) клинико-патопсихологические проявления аффективных (Калинин В.В. и др., 2017; Усюкина М.В. и др., 2019; Kanner A.M. et al., 2002, Schmitz B., 2005) и когнитивных (Мухин К.Ю., Пылаева О.А. 2017; Ebus S. et al., 2012; Landi S., 2019) нарушений в структуре эпилепсии и их связь с нейрофизиологическими параметрами (Мельникова Т.С., 2001; Громов С.А. и др., 2008; Авакян Г.Н., 2019; Bernasconi A. et al., 2019), иммунологическими данными (Липатова Л.В., Дубинина Е.Е., Алексеева Д.Е., и др., 2017) морфофункциональными изменениями (Капустина Т.В., 2020; MacQueen et al., 2003; Seidenberg et al., 2005; Aupperle R.L., Paulus M.P., 2010). В

последние десятилетия подчеркивается актуальность изучения психических нарушений не только у взрослых, но и у детско-подросткового контингента (Максутова Э.Л., 2002; Малинина Е.В., 2005; Попов Ю.В. и др., 2009; 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). 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 в настоящее время является крайне актуальной задачей психоневрологических исследований, и позволяет рассматривать эпилепсию, в качестве клинической модели для изучения теоретических проблем, связанных с мозговыми механизмами нарушений психической деятельности.

В отличие от имеющихся работ в данном исследовании впервые, проведена суммарная оценка влияния характеристик основного заболевания (характер, частота, вид приступов, склонность к серийному течению), объективизированная данными шкалы NHS, в совокупности с оценкой психопатологических проявлений в структуре заболевания, объективизированной результатами по шкале всесторонней оценки психического состояния, во взаимосвязи с данными нейробиологических исследований.

Также отражена динамика психических нарушений у взрослых и детей за 40- летний период. В исследовании М.Я Киссина (2007), описан рост психических нарушений среди взрослого населения СПб в период с 1970 по 2005 годы от 27% до 64%. В нашей работе проведенный анализ медицинской документации (1860 амбулаторных карт и историй болезни) за период с 1980 по 2020 год также выявил рост отдельной категории психических нарушений и снижение частоты других диагностических подгрупп не только у взрослых, но и среди детско-подросткового контингента. Изучаемый период разделен на два временных интервала, во время которых отмечались значимые изменения в диагностических

и терапевтических подходах к проблеме эпилепсии, что нашло отражение в диагностической специфике психических расстройств.

Среди взрослых пациентов, наблюдавшихся в период с 1980 по 2000 годы выявлено достоверное ($p<0,001$) преобладание личностных изменений (69%) и деменции (38%), вследствие эпилепсии, а также ($p<0,05$) психозов (5,9%), по сравнению с пациентами, наблюдавшихся в период 2001-2020 гг., у которых статистически значимо ($p<0,001$) преобладали проявления аффективных расстройств: депрессивных (62%), тревожных (49%), что связано с более дифференцированным подходом к диагностике в группе непсихотических психических расстройств и снижением диагностики данных проявлений, в структуре личностных расстройств. Также изменен подход к диагностике дисфорических состояний, как к варианту депрессивных нарушений, а не личностного расстройства, что соответствует мнению зарубежных авторов (Blumer D., Montouris G., Davies K., 2004) и также влияет на нозологическую специфику нарушений.

Среди детей, страдающих эпилепсией, наблюдавшихся с 1980 по 2000 год верификация коморбидных психических нарушений осуществлялась 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. Было выявлено значимое ($p <0,001$) преобладание деменции, вследствие эпилепсии (89%), личностных расстройств (56%) в структуре которых наиболее часто отмечались дисфорические состояния, брадипсихия. Также в данной группе отмечается преобладание психозов у 46 (7,9%) пациентов, по сравнению с 34 (5,9%) пациентов, наблюдающихся после 2000 года, среди которых, напротив, отмечается преобладание психогенных неэпилептических пароксизмов (39%) 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 диагностике 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 диагнические подгруппы используются при наличии установленного неврологами первичного диагноза G 40 – Эпилепсия, фокальная форма и G 41– Эпилепсия, генерализованная форма. Среди пациентов наблюдавшихся после 2000 года значимо ($p<0,001$) преобладают проявления депрессии (26%) в структуре F 06.32 и F 95.2 , гиперактивности (51 %) в структуре диагностической подрубрики F 06.82 и F 90. Данные изменения с одной стороны, связаны с улучшением диагностики эпилепсии, формированием правильных терапевтических концепций использования противоэпилептических препаратов и увеличением медикаментозного ресурса (появление новых фармпрепаратов) для терапии основного заболевания. С другой стороны, в последние годы, при снижении диагностики тяжелых психических нарушений увеличивается диагностика тревожно-депрессивных и гиперкинетических расстройств у детей и подростков, что связано с применением коморбидного подхода к диагностике данных нарушений в рамках подрубрик F 06.3; F 06.4; F 90; F 92, что способствует дифференцировке психических нарушений, по сравнению с ранее устанавливаемым для данных нарушений диагнозом F06.82. С другой стороны, такое расширение диагностики психических нарушений в детском возрасте затрудняет сравнительную оценку психопатологической симптоматики в динамическом аспекте и затрудняет восприятие клинической картины заболевания, как единого расстройства, что отражается на эффективности терапии психических нарушений при эпилепсии.

Также среди взрослых пациентов и детей значимо ($p<0,005$) увеличивается частота функциональных диссоциативных 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-электромониторирование) 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, что соотносится с данными исследований (Sigurdardottir K. R., Olafson E., 1998; Dworetzky, B. A. et al., 2006; Johnson K. A. et al., 2016).

Известно, что дети страдают эпилепсией 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). В данном диссертационном исследовании впервые установлено, что развитие психических расстройств при эпилепсии также, как и приступов, 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, это соотносится с данными Ю.В. Микадзе, 2008 и связано с формированием когнитивных функций в условиях патологического эпилептогенеза. В тоже время, в нашем исследовании дополнительно выявлено, что при дебюте приступов в возрасте от 11 до 17 лет отмечаются наибольшая вероятность развития нарушений в эмоционально-волевой сфере и личности больных, что связано с высоким риском сопутствующих неврозоподобных расстройств и активным развитием лимбических структур в этот возрастной период, способствующих проявлениям тревожно-депрессивной симптоматики, в дальнейшем, данные нарушения переходят во взрослый период и значимо ухудшают качество жизни пациентов, являясь причиной дезадаптации даже при отсутствии приступов.

Использование клинико-психопатологического метода, включая анализ анамнестических данных позволил выявить ряд показателей, встречающихся у детей с психическими нарушениями при эпилепсии чаще, чем у детей без психических расстройств. Некоторые из них уже подробно освещены в литературе (Мухин К.Ю., Пылаева О.А., 2017; Ebus S, Arends J, Hendriksen J et al., 2016; Mula M, Kanner A.M., Jett´e N. et al.,2021), однако наше исследование существенно дополнило и уточнило известные данные, выделив среди них особенности, характерные для развития того или иного варианта психических нарушений коморбидных эпилепсии. Так, особенности течения перинатального периода повышают риск развития психических нарушений у больных эпилепсией, но не определяют специфику психопатологических симптомов. Отягощенность семейного анамнеза эпилепсией, способствует лишь вероятности развития самого заболевания в последующих поколениях, в то время как указания на наличие в семье психических заболеваний усиливает вероятность развития коморбидных психических нарушений аффективного спектра у детей с эпилепсией, но не исключает появления генетических мутаций de novo, ассоциированных с ментальными нарушениями. Подтверждая данные многочисленных исследований (Малинина Е.В.,2005; Карлов В.А., 2007; Гузева В.И., Гузева, В.В. Охрим И.В.,. Касумов В.Р, 2016; Мухин К.Ю., Пылаева О.А., 2017; McDermott S, Mani S, Krishnaswami S., 1995; Kanner A.M., 2016) особенности течения заболевания эпилепсией, а именно, высокая частота приступов, склонность к серийному и статусному течению, фокальная форма заболевания, лобно-височная локализация эпилептического очага встречаются у детей с психическими расстройствами чаще, чем без таковых. У пациентов с редкими приступами (раз в полгода и реже) чаще отмечались изолировано когнитивные нарушения, с увеличением частоты приступов до ежемесячных чаще отмечались психические расстройства с достоверным преобладанием когнитивных нарушений (53,7%) по сравнению с аффективными (28,1%) и комбинированными (21,1%). С увеличением частоты приступов до еженедельных наблюдался рост аффективных расстройств (57,9%) по сравнению с когнитивными (19,5%) и сочетанными (28,9%), что быть также

связано с общностью патогенеза фокальных немоторных приступов, обладающих высокой частотой и аффективными расстройствами тревожно-депрессивного спектра, отмечающихся у данных пациентов. Ежедневные приступы, вне зависимости от их характера значимо чаще (p <0,001) встречались у пациентов с сочетанным вариантом психических расстройств. Однако, при проведении ROC-анализа, частота приступов не показала прогностической значимости данного признака, без учета других показателей, в отношение влияния на развитие психических расстройств. Уточнение характера приступов, с которого манифестировало заболевание необходимо не только для определения формы заболевания в соответствие с новой классификацией ILAE, но и для оценки риска развития и коморбидных психических расстройства. Особенности манифестации заболевания с использованием критерия ХИ-квадрата, отразили, что в группе пациентов с психическими нарушениями заболевание статистически значимо манифестировало с когнитивных нарушений у 122 пациентов (28,0%), по сравнению с 8 пациентами (9,3%) в группе без таких расстройств (p <0,005). Данные признак имеет удовлетворительную прогностическую значимость AUG 0,386 (0,306; 0,467), (p <0,014) для риска развития психотических психических нарушений. Среди пациентов с психическими нарушениями выявлено значимое преобладание определенных видов приступов, по сравнению с пациентами без психических нарушений, что соответствует уже имеющимся данным (Э.Л. Максутова, 1998, Калинин В.В. и др., 2003; Мухин К.Ю., Пылаева О.А., 2017). В группе пациентов с психическими нарушениями, преобладали (p <0,05) фокальные приступы в неосознанном состоянии у 50% пациентов, а также билатеральные тонико-клонические приступы у 45,9% пациентов, автоматизмы (24%), клонические фокальные приступы (31,3%), эпилептические спазмы (9,8%), атипичные абсансы у 42 (9,6%) пациентов. Однако, по данным ROC-анализа прогностическая значимость удовлетворительного качества определена только для гиперкинетических приступов AUG 0,605 (0,521; 0,690) и при склонности приступов к серийному и статусному течению AUG 0,612 (0,529; 0,695), как факторов, способствующих развитию психотических расстройств при эпилепсии.

В случаях непсихотических психических нарушений отдельные характеристики приступов не являются прогностически значимыми, что не было установлено в проведенных ранее исследованиях.

Весьма немногочисленны и противоречивы литературные данные, касающиеся зависимости психических расстройств от формы эпилепсии (P.A. Davis, 1943; Ph. Bamberger, A. Matthes, 1957). В нашем исследовании при распределении пациентов по форме заболевания с использованием принципа локализации достоверных отличий среди пациентов в группах с психическими нарушениями и без выявлено не было. В тоже время, при распределении по этиологическому принципу выявлено статистически значимое преобладание структурной (68,7%) и генетической формы (18,9) у пациентов с психическими нарушениями, в группе пациентов без психических нарушений, напротив, отмечалось преобладание этиологически неопределенной формы (48,1%). По данные ROC-анализа, позволили уточнить прогностическую ценность данных параметров. Хорошим прогностическим качеством, повышающим вероятность развития непсихотических нарушений, обладает генетически детерминированная форма эпилепсии AUC 0,826 (0,740; 0,912), в то время как этиологически неопределенная форма эпилепсии значимо снижает риск развития психических нарушений AUC 0,291 (0,204; 0,378). При расчете отношения шансов вероятность развития у пациента с эпилепсией непсихотических психических нарушений повышалась в 10 и более раз при наличии генетической формы эпилепсии.

В нашей работе также выявлены нейрофизиологические и нейроморфологические показатели, способствующие развитию психических расстройств. Полученные соотносятся с данными уже имеющихся исследований (Доброхотова Т.А., 2006; Усюкина М.В. и соавт., 2016; Калинин В.В., Железнова Е.В. и соавт., 2017; Шова Н.И., 2021), при этом, дополняют и уточняют степень их влияния на развитие психических нарушений непсихотического и психотического характера при эпилепсии, а также на прогноз исхода заболевания в целом. При оценке данных электроэнцефалографических исследований получены статистически значимые различия у детей с левосторонней

латерализацией эпилептического очага в группах с аффективными нарушениями. У значимого большинства детей, с коморбидными психическими нарушениями очаг эпилептиформной активности располагался в лобных (41,3%) и височных (53,2%) отделах головного мозга, что определяет наибольшее влияние данной локализации на формирование психических расстройств, в связи с тяжелым течением эпилептического процесса и подтверждает данные более ранних исследований (Калинин В.В., 2017; Gilliam F., Kanner A.M., 2002; Gilliam F., 2004; Pineda E. et al., 2010; Goncalves E. B. , Cendes F., 2011; Fiest K. M. et al., 2013). По данным нейрофизиологических исследований (ЭЭГ, ВЭМ) у пациентов с психическими нарушениями значимо чаще ($p<0,005$) отмечалось: наличие эпилептиформной активности в виде спайков (67,9%), наличие ОВ у 82,5% пациентов, коррелятов электрического статуса во сне у 11,6%, а также наличие феномена ВБС в 21,1% случаев, угнетение фонового ритма в 57,6%, а также значимо большая частота артефактов у 71,1% пациентов ($p<0,0001$). В целом, у пациентов с психическими нарушениями изменения в электроэнцефалограмме представлены выраженным полиморфизмом эпилептиформной и другой патологической активностью (лямбда-волны, OIRDA, FIRDA, трехфазные волны), свидетельствующей о нестабильном функциональном состоянии коры головного мозга и преимущественным вовлечением в патологический процесс не только непосредственно эпилептогенных областей, но и других участков головного мозга, патология которых дополняет заболевания спектром психоневрологических симптомов. При этом, хорошим прогностическим качеством, повышающим вероятность развития непсихотических нарушений, обладают только следующие нейрофизиологические параметры: угнетение фоновой активности по данным ВЭМ ночного сна AUG 0,733 (0,665; 0,801), а также наличие феномена вторичной билатеральной синхронизации в ЭЭГ AUG 0,739 (0,653;0,825). При расчете отношения шансов наличие феномена вторичной билатеральной синхронизации в ЭЭГ, и угнетение фоновой активности в ВЭМ (без учета других показателей) увеличивают риск развития у пациента с эпилепсией непсихотических психических нарушений в двенадцать раз. Индекс

пароксизмальной активности по данным ВЭМ сна является не только важным прогностическим фактором с оптимальной точкой отсечения в 30% для непсихотических расстройств, в 50% для психозов, но фактором в модели, определяющим благоприятный исход заболевания эпилепсией. Длительность сохранения эпилептиформной эпиактивности в ЭЭГ также соотносится с частотой развития психических нарушений, что ранее отмечалось в работах A. P. Aldenkamp, J. Arends (2004) и J. Ebus с соавт. (2012), но в нашей работе дополнена временными параметрами: при достижении нормализации ЭЭГ в течение года, отсутствие психических расстройств отмечается в 53,8% случаев. При увеличении срока сохранения эпиактивности в ЭЭГ до 3-х лет прогредиентно увеличивается вероятность развития непсихотических психических нарушений, с преимущественно аффективных (51,8%). При отсутствии нормализации ЭЭГ более 3-х лет, значимо возрастает вероятность развития психических нарушений сочетанного характера до 85,7%. Следовательно, при оценке ремиссии необходимо учитывать не только наличие или отсутствие приступов у пациентов, но и сохранение эпилептиформной активности в ЭЭГ, особенно в соотношение с когнитивными и/или аффективными нарушениями у пациента. Наличие данных состояний может свидетельствовать о неполной ремиссии, что соответственно не позволяет снижать дозы препаратов или отменять терапию, в связи с риском экзацербации приступов, что не учитывается в более ранних работах по оценке ремиссий (Петрухин А.С., 1998), но находит отражение в исследованиях последних лет (Громов С.А., 2015; Санду Е.А., 2024; Aldenkamp A. P., Arends J., 2004; Ebus, J. et al., 2012; Ung C. et al., 2017).

Многочисленные публикации отражают взаимосвязь данных МРТ-исследования и аффективных психических нарушений при эпилепсии (Лебедева А.В., 2007; Капустина Т.В., 2020; Сивакова Н.А. и др., 2017; MacQueen et al., 2003; Seidenberg et al., 2005; Aupperle R.L., Paulus M.P., 2010; Kanner A.M., 2008). В нашем исследовании выделены нейроморфологические изменения, характерные для различных вариантов непсихотических нарушений: когнитивном, аффективном и сочетанном, а также для острых и хронических психотических

расстройств, определена степень значимости прогностических качеств ряда уже известных, а также новых параметров, как для развития психических нарушений, так и для прогноза заболевания эпилепсией в целом. По данным МРТ-диагностики у детей с аффективными нарушениями чаще встречались проявления внутренней гидроцефалии (51,7%), по сравнению с группой без психических нарушений (26,9%), а пациентов в группе с когнитивными и сочетанными нарушениями значимо чаще отмечались проявления наружной гидроцефалии в 53,3% и 54,4% соответственно, по сравнению с 34,6% пациентов без психических нарушений. Внутримозговые очаги патологической плотности правосторонней локализации наиболее часто встречались при сочетанном варианте непсихотических психических нарушений (15,8%). Данные МРТ-исследования обладают удовлетворительным прогностическим качеством в отношение следующих параметров: наличие очагов патологической плотности справа AUG 0,612 (0,526 ;0,698); слева AUG 0,610 (0,525;0,695); наличие множественных очагов AUG 0,610 (0,525;0,695); глиозный характер очагов AUG 0,647 (0,567;0,727). По результатам однофакторной логистической регрессии наличие множественных очагов патологической плотности в веществе мозга, правосторонних увеличивали вероятность развития непсихотических психических нарушений в 3,5, их глиозный характер в 7 раз. Отсутствие патологических изменений в МРТ снижало риск развития данных расстройств на 54%.

Таким образом, в нашей работе впервые, по сравнению с уже известными исследованиями, выявлено, что факторы для оценки вероятности развития непсихотических и психотических психических нарушений при эпилепсии у детей и подростков, имеют общность и различия, а также обладают различной прогностической значимостью. Общими факторами, обладающими удовлетворительными прогностическими качествами являются: тенденция приступов к серийному и статусному течению (повышает риск развития непсихотических нарушений в 10 раз, психотических - в 1,6 раз); наличие феномена ВБС в ЭЭГ (повышает риск развития непсихотических расстройств в 14 раз, психотических - в 3 раза); наличие внутримозговых очагов патологической

плотности по данным МРТ- исследования (множественные очаги преимущественно правосторонней латерализации и глиозной этиологии для непсихотических нарушений, лобной локализации и кистозной этиологии для психотических расстройств). По результатам комплексной оценки проявлений основного заболевания (по шкале NHS3) также выявлены различия: увеличение результата по данной шкале на 1 балл повышает вероятность развития непсихотических нарушений на 6%, а психозов на 13%. Оптимальная точка отсечения для непсихотических расстройств 13 баллов, в то время как для психотических нарушений 17 баллов. Вероятность развития непсихотических нарушений увеличивается при индексе пароксизмальной активности более 30%, психозов - более 50%. Для развития психотических расстройств прогностически значимо ($p < 0{,}0001$) наличие в клинической картине заболевания дисфорических состояний и интеллектуального снижения.

Немногочислены данные литературы, посвященные исследованиям прогноза развития заболевания эпилепсией (Дзугаева Ф. К., 2003; Шалькевич Л.В., И. В. Жевнеронок, 2019; Санду Е.А. и др., 2021). В работе Шалькевич Л. В., Жевнеронок И. В. (2019) путем ROC-анализа в группе из 554 пациентов прогнозируется с вероятностью 0,931 рецидив заболевания эпилепсией в течение двух лет после первого судорожного приступа и достоверное развитие эпилепсии (AUC=0,931; 95% ДИ [0,909; 0,954]) при наличии на момент первичного обращения пациентов следующих параметров: возраст ребенка младше 6 лет на момент манифестации заболевания; наличие у пациента нарушений в неврологическом статусе; наличие патологии в антенатальный, интранатальный, неонатальный периоды; наличие медленноволновой высокоамплитудной активности в основном фоне на ЭЭГ после впервые развившегося припадка; изменения по результатам КТ/МРТ головного мозга. Публикации результатов лонгитюдных исследований, определяющих вероятность развития психических нарушений при эпилепсии и их прогностическое значение для исхода заболевания в литературе, отсутствуют. Учитывая актуальность исследований в этой области в нашей работе математическим путем, с применением метода

однофакторной логистической регрессии, доказана прогностическая значимость симптомов основного заболевания (по шкале NHS) и психопатологических симптомов (по шкале ШВОПС), для развития психических нарушений. Впервые представлены формулы для расчета прогностической вероятности формирования непсихотических и психотических нарушений с учетом данных показателей. В исследовании также обосновано, что прогностические факторы для оценки вероятности развития непсихотических и психотических нарушений при эпилепсии у детей и подростков имеют общность с различием прогностической значимости влияния отдельного фактора на риск формирования расстройства. Общими факторами, обладающими удовлетворительными прогностическими качествами являются: тенденция приступов к серийному и статусному течению (повышает риск развития непсихотических нарушений в 10 раз, психотических - в 1,6 раз); наличие феномена ВБС в ЭЭГ (повышает риск развития непсихотических расстройств в 14 раз, психотических - в 3 раза); индекс пароксизмальной активности по данным ВЭМ сна (для непсихотических расстройств более 30%, для психозов - более 50%.), наличие внутримозговых очагов патологической плотности по данным МРТ- исследования (множественные очаги перимущественно правосторонней латерализации и глиозной этиологии для непсихотических нарушений, лобной локализации и кистозной этиологии для психотических расстройств). По результатам комплексной оценки проявлений основного заболевания (по шкале NHS3) также выявлены различия: увеличение результата по данной шкале на 1 балл повышает вероятность развития непсихотических нарушений на 6%, а психозов на 13%. Оптимальная точка отсечения для непсихотических расстройств 13 баллов, в то время как для психотических нарушений 17 баллов. Для развития психотических расстройств прогностически значимо ($p < 0{,}0001$) наличие в клинической картине заболевания дисфорических состояний и интеллектуального снижения.

Данные, полученные в результате проведенной бинарной логистической регрессии, позволили оценить вероятность развития благоприятного исхода у пациентов с эпилепсией на начальном этапе за 10- летний период наблюдения

двумя способами. Применение первого способа основано на параметрах основного заболевания (частота, характер и тяжесть приступов, отсутствие патологии по результатам МРТ-исследования, показателя индекса пароксизмальной активности по результатам ВЭМ и наличие анамнестических данных о патологии в антенатальном, интранатальном или перинатальном периоде у пациента. Эти данные также согласуются с результатами исследования Шалькевич Л. В., Жевнеронок И. В., 2017, то есть факторы, выделенные авторами, как влияющие на развитие заболевания эпилепсией при однократном судорожном приступе, остаются статистически значимыми и для прогноза исхода заболевания с дополнением и уточнением их характеристик. В обоих случаях значимым прогностическим фактором является наличие анамнестических данных о анте-интра- и перенатальной патологии и отсутствие/наличие изменение в МРТ, для прогноза исхода заболевания значимым является не само наличие медленно-волновой активности в ЭЭГ, а ее индекс в ВЭМ, также не прослеживается значимого влияния возраста начала заболевания эпилепсией на его исход в рамках разработанных моделей, однако важной составляющей является не сам неврологический статус пациента, а характеристики основного заболевания: частота, характер и тяжесть приступов. Также возможно определить исход заболевания эпилепсией по наличию и степени выраженности психопатологической симптоматики, в соответствие с данными по ШВОПС на момент первичного наблюдения пациента, по разработанной в исследовании формуле. Данный способ позволяет определить вероятность достижения благоприятного исхода заболевания у конкретного пациента с точностью 98,4% и подчеркивает важность изучения вопроса психической коморбидности при эпилепсии, как важного показателя течения эпилептического процесса, наряду с приступами и определяющим качество жизни пациентов с эпилепсией и исход самого заболевания.

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 182 (40,8%) пациентов и деменции, вследствие эпилепсии у 101 (22,6%) пациентов, а также (p <0,05) эпилептических психозов у 26 (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 327 (78,9%) пациентов, дисфорических состояний у 167 (40,3%) пациентов, астенических проявлений у 212 (51,2%) пациентов, а также эпилептических психозов у 46 (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 149 (25,7%) пациентов в структуре F 06.32 и F 95.2 и гиперактивности у 283 (48,8%) пациентов в структуре диагностических подрубрик 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 состояния, 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).
   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).
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.

a. Для определения прогностической вероятности благоприятного исхода заболевания по данным неврологических и нейробиологических параметров заболевания рекомендовано использовать формулу (3).
b. Для определения прогностической вероятности благоприятного исхода заболевания на основании имеющихся психопатологических симптомов рекомендовано использовать формулу (4).

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития психоневрологии проблема коморбидных психических расстройств при эпилепсии является острой и актуальной, так как даже при отсутствии судорожных приступов данные нарушения способствуют инвалидизации пациентов с эпилепсией и социальной дезадаптации.

Большое количество отечественных и зарубежных исследований посвящены проблеме психических расстройств и отражают клинические характеристики непсихотических и психотических нарушений преимущественно у взрослых пациентов, единичные - среди детско-подросткового контингента. Большое внимание в настоящее время уделяется исследователями нейробиологическому и лекарственному генезу психических нарушений, что отражает изучение генетических, иммунологических, метаболических, морфофункциональных и нейрофизиологических биомаркеров, с целью определения предиктов развития психических расстройств при эпилепсии. Все более актуальными становятся вопросы влияния психических нарушений на процесс формирования ремиссии у пациентов с эпилепсией. В отдельных работах предпринимаются попытки прогнозирования исхода эпилепсии с учетом клинических характеристик болезни и нейробиологических параметров. Однако, данные прогнозы невозможны без учета влияния психических нарушений на всех этапах болезни, что является не только неотъемлемой частью формирования ремиссии, но и, уже на ранних этапах заболевания, наличие и характер данных нарушений могут прогнозировать его исход.

Более глубокое изучение коморбидных психических нарушений при эпилепсии будет способствовать профилактики данных расстройств и более высокой вероятности достижения полноценной ремиссии у пациентов и улучшению их качества жизни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — антидепрессанты

АН — аффективные нарушения

АЭП — антиэпилептические препараты

БИЭ – благоприятный исход эпилепсии

БЭ — больные эпилепсией

ВАК — Высшая аттестационная комиссия

ВБС — вторичная билатеральная синхронизация

ВЭМ — видео-ЭЭГ-мониторинг

ГБУЗ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ГЭЦ — Городской эпилептологический центр

ДОУ— детское образовательное учреждение

ЗРР — задержка речевого развития

КН — когнитивные нарушения

МВС — мезиальный височный склероз

МРТ — магнитно-резонансная томография

НМИЦ — Национальный медицинский исследовательский центр

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ПА — пароксизмальная активность

ПН — психические нарушения

ПНД – психоневрологический диспансер

ПНИ – психоневрологический интернат

ПЭП — противоэпилептические препараты

ПЭТ — позитронно - эмиссионная томография

РПЭЛ — Российская Противоэпилептическая Лига

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СОШ — средняя образовательная школа

СН — сочетанные нарушения

СРБ – С-реактивный белок

ТЦА — трициклические антидепрессанты

ФГБУ – федеральное государственной бюджетное учреждение

ФКД — фокально-кортикальная дисплазия

ЧМТ — черепно-мозговая травма

ШВОПС — шкала всесторонней оценки психического состояния

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

ЭЭГ — электроэнцефалография

BDNF (Brain derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор мозга

ILAE — International League Against Epilepsy — Международная Противоэпилептическая Лига

IQ – Intelligence Quotient – Коэффициент умственного развития

NHS-3— National Health Seizure Severity Scale» (Национальная Британская шкала)

CGI (Clinical Global Impression scale) — шкала общего клинического впечатления.

OIRDA -Occipital intermitten rhythmic delta activity;

ROC- анализ - Receiver operating characteristic

FIRDA – Frontal intermitten rhythmic delta activity;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович, Г. Б. Формы эпилептических психозов у детей и подростков / Г. Б. Абрамович, Р. А. Харитонов // Психопатология детского возраста. Хрестоматия / [сост.: А. Ю. Егоров и др.]. – СПб.: Дидактика Плюс, 2002. – С.180–198.
2. Абрамович, Г. Б. Эпилептические психозы у детей и подростков / Г. Б. Абрамович, Р. А. Харитонов. – Л.: Медицина, 1979. – 142 с.
3. Авакян, Г. Н. Классификация эпилепсии Международной Противоэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г. Н. Авакян, Д. В. Блинов, А. В. Лебедева, С. Г. Бурд, Г. Г. Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 6–25.
4. Авакян, Г. Н. Рекомендации Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии / Г. Н. Авакян, Д. В. Блинов, А. А. Алиханов и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 208–232.
5. Авдеенко, А. А. Клиническая структура и динамика дисфорий при эпилепсии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.18 / Авдеенко Анатолий Алексеевич. – Новосибирск, 1983. – 20 с.
6. Аведисова, А. С. Тревожные расстройства при эпилепсии / А. С. Аведисова, А. В. Лебедева, Е. В. Пашнин и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. – 2018. – Т. 118, № 10, вып. 2. – С. 37–44.
7. Айвазян, С. О. Хирургическое лечение эпилепсии у детей: показания, вопросы предхирургического обследования / С. О. Айвазян. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 128 с.

8. Алиханов**,** А. А. Нейровизуализация при эпилепсии: пособие для практических врачей / А. А. Алиханов, А. С. Петрухин. – М.: Леном, 2001. – 239 с.
9. Ананьева Н. И. Современная лучевая диагностика эпилепсии / Н. И. Ананьева, А. Д. Халиков, А. А. Тотолян // Эпилепсия / под общ. ред. Н. Г. Незнанова. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. – Гл. 5: Современная лучевая диагностика эпилепсии. – С. 123–163.
10. Базилевич, С. Н. Эпилептический статус: реальность 2021 / С. Н. Базилевич, М. Ю. Прокудин, Д. А. Аверьянов, Д. Е. Дыскин // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № 4. – С. 59–68.
11. Барашкова, Т. А. Социальная адаптация, стигматизация и качество жизни пациентов с фотосенситивной эпилепсией / Т. А. Барашкова // Клиническая эпилептология. – 2009. – №1. – С. 64–68.
12. Бегги, Э. Социальные вопросы эпилепсии / Э. Бегги, М. Л. Монтичелли // Диагностика и лечение эпилепсии у детей: сборник статей / под ред. П. А. Темина, М. Ю. Никаноровой. – М.: Можайск-Терра, 1997. – С. 640–655.
13. Белая, И. И. Межпароксизмальные клинико-психопатологические особенности больных эпилепсией с преимущественным поражением левого и правого полушария головного мозга: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.18; 19.00.04 / Белая Ирина Исаевна; Ленингр. н.-и. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева. – М, 1981. – 21 с.
14. Белоусова, Е. Д. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017) / Е. Д. Белоусова, Н. Н. Заваденко, А. А. Холин, А. А. Шарков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117.Б № 7. – С. 99–106. doi: 10.17116/jnevro20171177199-106
15. Блейлер, Э. (1857-1939). Руководство по психиатрии / Dr. E. Bleuler: пер. с нем. – Берлин: Т-во "Врач", 1920. – 538 с.
16. Болдырев А. И. Эпилепсия у детей и подростков / А. И. Болдырев. – М.: Медицина, 1990. – 320 с.

17. Болдырев, А. И. Психические изменения в развернутой стадии эпилепсии / А. И. Болдырев // Российский психиатрический журнал. – 2001. – № 1. – С. 10–13.
18. Болдырев, А. И. Психические особенности больных эпилепсией / А. И. Болдырев. – М.: Медицина, 2000. – 384 с.
19. Брагина, Н. Н. Функциональные асимметрии человека / Н. Н. Брагина, Т. А. Доброхотова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 1988. – 237 с.
20. Бурд, С. Г. Прегабалин в политерапии парциальной эпилепсии / С. Г. Бурд, Е. В. Кириллова, О. Л. Бадалян и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 7. – С. 96–98.
21. Буторина, Н. Е. Резидуально-органический психосиндром и многоосевая система классификации с позиций детской психиатрии / Н. Е. Буторина, Е. В. Малинина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2001. – № 3. – С. 47–51.
22. Вайнтруб, М. Я. Эпилепсия: многолетнее медикаментозное лечение и его осложнения / М. Я. Вайнтруб. – Москва: АСЛАН, 1995. – 191 с.
23. Вассерман, Л. И. Психодиагностика при эпилепсии [Электронный ресурс] / Л. И. Вассерман // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2011. – № 1. – URL: http:// medpsy.ru (дата обращения: 27.06.2022).
24. Вейн, А. М. Эмоциональные нарушения при поражении височно-гипоталамо-стволовых структур мозга / А. М. Вейн, П. Н. Власова // Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы: сборник статей. – М.: Наука,1971. – С. 314–320.
25. Вертоградова, О. П. Возрастные аспекты проблемы депрессий / О. П. Вертоградова, Н. Ф. Шахматов, О. Д. Сосюкало // Возрастные аспекты депрессий (клиника, диагностика, терапия): сборник научных трудов. – М.: Моск. НИИ психиатрии, 1987. – С. 5–14.
26. Власов, П. Н. Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства при применении вальпроатов / П. Н. Власов // Эпилепсия и

пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 43–49. https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.1.043-049

27. Вознесенская, Т. Г. Антидепрессанты в неврологической практике / Т. Г. Вознесенская // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 50–54.
28. Вольф, П. Фармакорезистентность при эпилепсии / П. Вольф // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 12. – С. 55–56.
29. Воробьева, О. В. Эпилептическое дисфорическое расстройство: диагностика и лечение связанных с эпилепсией аффективных нарушений / О. В. Воробьева, Ю. И. Стаднюк // Вестник эпилептологии. – 2015. – № 1. – С. 24–29.
30. Воронкова, К. В. Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации / К. В. Воронкова, А. Э. Никитин, И. Г. Рудакова и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 74–82.
31. Гехт, А. Б. Эпидемиология и течение эпилепсии / А. Б. Гехт // Эпилептология в медицине XXI века: сост. по материалам Конференции с международным участием, Москва-Казань, 6-10 апреля 2009 г. / под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. – М: Светлица 2009. – С. 45–50.
32. Гиляровский, В. А. Психиатрия. Руководство для врачей и студентов. – 2-е изд. – М.-Л.: Биомедгиз, 1935 . – 750 с.
33. Голодец, Р. Г. Эпилептические психозы: становление, течение, терапия / Р. Г. Голодец // Современные методы диагностики и лечения эпилепсии: сборник трудов Моск. НИИ психиатрии МЗ РФ. – М., 1997. – Т. 94: Материалы Российской научно-практической конференции, Смоленск, 27-28 ноября 1997 г. – С. 33–38.
34. Громов, С. А. Клинико-психолого-томографическое обоснование систематизации и диагностики изменений личности при эпилепсии / С. А. Громов, Е. В. Карташова, М. А. Акименко // Психологические и психиатрические проблемы клинической медицины: сборник научных трудов, посвященных 100-летию кафедры психиатрии и наркологии

СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2000. – С.84–86.

35. Громов С. А. Контролируемая эпилепсия / С. А. Громов. – СПб: ИИЦ Балтика, 2004. – 302 с.
36. Громов, С. А. Контролируемая эпилепсия: этапы компенсации эпиактивности и вопросы выздоровления / С. А. Громов // Эпилептология в системе нейронаук: сборник материалов конференции, Санкт-Петербург,17-18 декабря 2015 г. / под ред. Н. Г. Незнанова, В. А. Михайлова. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. – С. 5–9.
37. Громов, С. А. Непсихотические психические расстройства и изменения личности в ранней стадии эпилепсии (клинико-психологическое исследование) / С. А. Громов, О. Н. Якунина // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 18–24.
38. Громов, С. А. Особенности непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в инициальном периоде заболевания / С. А. Громов, Л. В. Липатова, О. Н. Якунина, Н. А. Сивакова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2018. – № 3. – С. 22–31.
39. Гузева, В. И. Роль видео-ЭЭГ мониторинга в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей / В. И. Гузева, О. В. Гузева, В. В. Гузева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 12–19.
40. Гузева, О. В. Качество жизни детей с эпилепсией (психоневрологические и социальные аспекты) / О. В. Гузева, В. И. Гузева, В. В. Гузева и др. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 12–17.
41. Гуляева, Н. В. Взаимодействие системы BDNF и глутаматергической системы в мозге: краткий обзор и связь с патогенезом депрессии / Н. В. Гуляева // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 3. – С. 441–448.
42. Гуляева, Н. В. Нейропластичность и эпилепсия: современные концепции и механизмы коморбидности эпилепсии и депрессии / Н. В. Гуляева // Журнал

неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С.148–153.

43. Гусев, Е. И. Эпидемиология и медико-социальные аспекты болезней мозга в РФ / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт // Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты: коллективная монография [по материалам конференции с участием ведущих ученых мира] / под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. – Москва: Буки-Веди, 2016. – Р. 27–46.
44. Гусев, Е. И. Эпидемиология эпилепсии / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт, Л. Е. Мильчакова, Ю. Ю. Чурилин // Эпилепсия: коллективная монография / под ред. Н. Г. Незнанова. – СПб.: НИПНИ им В. М. Бехтерева, 2010. – Гл. 2. – С. 51–63.
45. Давиденков, С. Н. Наследственные болезни нервной системы / С. Н. Давиденков. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Госмедиздат, 1932. – 374 с.
46. Дзугаева, Ф. К. Клинико-иммунологические и биохимические критерии прогнозирования течения эпилепсии: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.13 / Дзугаева Фатима Казбековна; [Место защиты: Российский государственный медицинский университет]. – Москва, 2003 – 43 с.
47. Диагностика и лечение эпилепсий у детей: сборник статей / под ред. П. А. Темина, М. Ю. Никаноровой. – Можайск: Можайск-Терра, 1997. – 655 с.
48. Диагностика коморбидных психических расстройств у пациентов с эпилепсией: методические рекомендации / ГБУЗ НПЦ им. З.С. Соловьева ДЗМ; составители: Ф. К. Ридер, М. С. Зинчук, Г. В. Кустов [и др.]. – М., 2022. – 28 с.
49. Доброхотова, Т. А. Нейропсихиатрия / Т. А. Доброхотова. – Москва: БИНОМ, 2006. – 304 с.
50. Ежова, Р. В. Применение воксельной морфометрии для диагностики поражения лимбических структур при височной эпилепсии с аффективными расстройствами / Р. В. Ежова, Л. М. Шмелева, Н. И. Ананьева и др. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2013. – № 2. – С. 23–31.

51. Есенова, М. С. Неврозоподобные расстройства при эпилепсии у детей и подростков: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.18 / Есенова Мария Сергеевна; Ленингр. научно-иссл. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева. – Л., 1984. – 16 с.

52. Железнова, Е. В. Клинико-психологические характеристики расстройств функционирования при эпилепсии / Е. В. Железнова, Н. Г. Токарева // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 3. – С. 27–32.

53. Железнова, Е. В. О психосоциальной реабилитации больных эпилепсией / Е. В. Железнова, Н. Г. Токарева, Т. В. Дормидонтова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 12. – С. 198–203. http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-12-198-203

54. Зейгарник Б. В. Очерки по психологии аномального развития личности / Б. В. Зейгарник, Б. С. Братусь. – М.: Изд-во МГУ, 1980. – 156 с.

55. Земляная, А. А. Динамика когнитивного снижения у больных эпилепсии на протяжении болезни / А. А. Земляная, В. В. Калинин, Е. В. Железнова, Л. В. Соколова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 9, вып. 2. – С. 25–31.

56. Зенков, Л. Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами / Л. Р. Зенков // Вестник эпилептологии. – 2004. – № 1(02). – С. 7–11.

57. Зенков, Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии): Руководство для врачей. – 2-е изд. / Л. Р. Зенков. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 405 с.

58. Зенков, Л. Р. Психические и поведенческие нарушения при идиопатических генерализованных эпилептических расстройствах / / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин // Аутизм и нарушения развития. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 1–8. URL: https://psyjournals.ru/journals/autdd/archive/2011_n4/zenkov_ronkin (дата обращения: 08.07.2024)

59. Зинчук, М. С. Исследование суицидальности при эпилепсии: проблемы методологии / М. С. Зинчук, А. С. Аведисова, Е. В. Пашнин и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – 119, № 11-2. – С. 23–28. https://doi.org/10.17116/jnevro201911911223

60. Зинчук, М. С. Суицидальность при эпилепсии: эпидемиологические аспекты и факторы риска / М. С. Зинчук, Ф. К. Ридер, Г. В. Кустов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118, № 10, вып. 2. – С. 45–52. doi: 10.17116/jnevro201811810245

61. Иванов, М. В. Опыт изучения нейроморфологического субстрата аффективных расстройств в связи с проблемой терапевтической резистентности / М. В. Иванов, М. А. Акименко // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П. Б. Ганнушкина. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 56–73.

62. Игнатьева, Н. Д. Сравнительное изучение особенностей личности у детей, страдающих эпилепсией и бронхиальной астмой: дис ... канд. психол. наук: 19.00.04 / Игнатьева, Нина Дмитриевна; [Место защиты: НИПНИ им. В. М. Бехтерева]. – Ленинград, 1981. – 160 с.

63. Казаковцев, Б. А. Психические расстройства при эпилепсии. – 2-е изд., перераб. и доп. / Б. А. Казаковцев. – М.: Прометей, 2015. – 444 с.

64. Казенных, Т. В. Психические расстройства при эпилепсии: клинические и реабилитационные аспекты: пособие для врачей, ординаторов, интернов / Т. В. Казенных, В. Я Семке; НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. – Томск, 2004. – 45 с.

65. Калинин, В. В. Депрессии при эпилепсии: распространенность, факторы риска, симптоматика и терапия / В. В. Калинин, Е. В. Железнова, А. А. Земляная и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 47–53. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.047-053

66. Калинин, В. В. Изменения личности и мнестико-интеллектуальный дефект у больных эпилепсией / В. В. Калинин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, №. 2. – С. 64–73.

67. Калинин, В. В. Когнитивные нарушения при эпилепсии / В. В. Калинин, Е. В. Железнова, А. А. Земляная // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 6. – С. 64–70.

68. Калинин, В. В. Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина / В. В. Калинин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Т. 5. №. 2. – С. 78–83. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2418

69. Калинин, В. В. Факторы риска развития суицидального поведения у больных эпилепсией / В. В. Калинин, Д. А. Полянский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 3. – С. 18–21.

70. Каннабих, Ю. Б. История психиатрии / Ю. Б. Каннабих. – Л.: Госмедиздат, 1928. – 520 с.

71. Капустина, Т. В. Нейровизуализационные особенности коморбидных депрессивных расстройств у больных эпилепсией / Т. В. Капустина, М. В. Иванов, Л. В. Липатова, М. А. Тумова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – № 1 (106). – С. 97–104. doi:10.26617/1810-3111-2020-1(106)-97-104

72. Карлов, В. А. Расстройства психики при эпилепсии. Сообщение I. / В. А. Карлов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. –2007. – Т. 1, № 2. – С. 9–16. doi: 10.17816/psaic438

73. Карлов, В. А. Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах / В. А. Карлов, С. О. Айвазян. – Москва: АНО Учебный центр "Невромед-Клиника", 2020. – 72 с.

74. Карлов, В. А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема / В. А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 9. – С. 7–15.

75. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. – 2-е изд. / В. А. Карлов. – Москва: БИНОМ, 2019. – 893 с.

76. Каубиш, В. К. Личность и поведение детей, больных эпилепсией / В. К. Каубиш. – Л.: Медицина,1988. – 104 с.

77. Киссин, М. Я. Клиническая эпилептология. – 2-е изд. / М. Я. Киссин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 256 с.

78. Киссин, М. Я. Особенности нейроморфологии тревожных и депрессивных расстройств при височной эпилепсии / М. Я. Киссин, Н. И. Ананьева, Л. М. Шмелева, Р. В. Ежова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2012. – № 2. – С. 11–17.

79. Киссин, М. Я. Причины развития нозогенных психических расстройств у пациентов с эпилепсией / М. Я. Киссин, Е. В. Селютина // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 293–297. https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.3.293-297

80. Киссин, М. Я. Структура и динамика непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией Санкт-Петербурга: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.18 / Киссин Михаил Яковлевич; [Место защиты: НИПНИ им. В. М. Бехтерева]. – СПб., 2007. – 42 с.

81. Киссин, М. Я. Феномен дежа вю при фокальной эпилепсии / М. Я. Киссин, Т. М. Гогуадзе, Ю. А. Яковлева // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2024. – Т. 58, № 4-1. – С. 34–44. http//doi.org/10.31363/2313-7053-2024-940

82. Комплексная оценка социальной адаптации детей и подростков, больных эпилепсией и психическими расстройствами и их реабилитация: методические рекомендации / НИПНИ им. В. М. Бехтерева; авторы: Ю. В. Попов, Ю. А. Яковлева, С. В. Семёнова. – СПб., 2012**.** – 24 с.

83. Конопатов, В. А. Методы краткосрочной психотерапии больных с клиническими вариантами дистимии: автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.18 / Конопатов Владимир Анатольевич; [Место защиты: НИПНИ им. В. М. Бехтерева]. – Санкт-Петербург, 2003. – 26 с.

84. Котов, С. В. Эпилепсия у взрослых / С. В. Котов, И. Г. Рудакова, А. С. Котов. – Москва: Пульс, 2008. – 332 с.

85. Крайндлер, А. Детская эпилепсия / А. Крайндлер, Е. Кригель, И. Стойка. – Бухарест: Изд-во Акад. Румынской Нар. Республики, 1963. – 270 с.

86. Кронфельд, А. С. Деменция при эпилепсии / А. С. Кронфельд // Проблемы теоретической и практической медицины. Сборник 8: Эпилепсия. – М., ЦИУ, 1938. – С. 138–147.

87. Круглова, Л. И. Социально-трудовая адаптация больных эпилепсией / Л. И. Круглова, Ф. С. Рубинова. – Л.: Медицина, 1968. – 237 с.

88. Крылов, В. В. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии / В. В. Крылов, А. Б. Гехт, И. С. Трифонов и др. // Нейрохирургия. – 2017. – № 1. – С. 15–22.

89. Лебедева, А. В. Особенности депрессии у пациентов с эпилепсией / А. В. Лебедева. – Русский Медицинский Журнал. – 2007. – № 10. – С. 892–896.

90. Лекомцев, В. Т. К феноменологии эпилептических психозов / В. Т. Лекомцев // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. – 2013. – № 9. – С. 8–17.

91. Лекомцев, В. Т. Феноменологические особенности дисфорических состояний у больных травматической эпилепсией / В. Т. Лекомцев, Ю. Г. Каменщиков // Проблемы экспертизы в медицине. – 2010. – № 3-4. – С. 49–51.

92. Лечение эпилепсии: Рациональное дозирование антиконвульсантов; стандартные схемы, терапевтический лекарственный мониторинг, популяционное моделирование / [Е. И. Гусев, Ю. Б. Белоусов, А. Б. Гехт и др.]. – СПб.: Речь, 1999. – 204 с.

93. Липатова, Л. В. Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии / Л. В. Липатова, Е. Е. Дубинина, Д. Е. Алексеева и др. / Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 1 (103). – С. 11–16. doi:10.20333/2500136-2017-1-11-16

94. Мазо, Г. Э. Влияние депрессии при шизофрении на уровень BDNF / Г. Э. Мазо, Ю. С. Никифорова, Л. В. Щедрина // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина. – 2015. – №1 – С. 12–16.

95. Максутова, Э. Л. Непсихотические психические расстройства при эпилепсии / Э. Л. Максутова, Е. В. Железнова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 25. – С. 12–14.

96. Максутова, Э. Л. Психопатология при эпилепсии / Э. Л. Максутова // Русский Медицинский Журнал. – 1998. – Спец. выпуск: Современная психиатрия. Эпилепсия. – С. 4–9.

97. Малинина, Е.В. Непсихотические психические расстройства при эпилепсии в детском возрасте: автореф. дис. … доктора мед. наук: 14.00.18 /Малинина Елена Викторовна; [Место защиты: Моск. науч.-исслед. ин-т психиатрии]. – Челябинск-Москва, 2006. – 49 с.

98. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств МКБ-10/УСД-10: Клинические описания и указания по диагностике / ВОЗ; пер. на русск. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. – СПб.: Адис, 1994. – 303 с.

99. Мельникова, Т. С. Нейрофизиологическая характеристика больных эпилепсией с аффективными расстройствами / Т. С. Мельникова, Э. Л. Максутова, Е. И. Хесин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, № 6. – С. 34–38.

100. Микадзе, Ю. В. Нейропсихология детского возраста: учебное пособие / Ю. В. Микадзе. – СПб.: Питер, 2025. – 288 с.

101. Мильчакова, Л. Е. Клинические и фармакоэкономические аспекты эпилепсии: автореф. дис…. канд. мед. наук: 14.00.13, 14.00.25 / Мильчакова Лариса Евгеньевна; [Место защиты: Рос. гос. мед. ун-т]. – Москва, 2003. – 39 с.

102. Михайлов, В.А. Оценка когнитивного статуса в оптимизации программ персонализированной терапии больных эпилепсией / Михайлов В.А., Якунина О.Н., Шова Н.И., Коровина С.А. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2024. – №3, (124). –С. 79 – 87.

103. Мнухин, С. С. Опыт клинико-физиологической классификации эпилепсии у детей / С. С. Мнухин // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1959. – Т. 59, № 7. – С. 821–827.

104. Морозова, М. А. Возрастная динамика височной эпилепсии у детей / М. А. Морозова, Л. В. Калинина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 3. – С. 9–12.

105. Мухин, К. Ю. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты) / К. Ю. Мухин, М. Б. Миронов, К. С. Боровиков, А. С. Петрухин // Русский журнал детской неврологии. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 3–17.

106. Мухин, К. Ю. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описание клинических случаев) / К. Ю. Мухин, О. А. Пылаева // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 7–33. doi:10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33

107. Мухин, К. Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, Л. Ю. Глухова. – М.: Альварес Паблишинг, 2004. – 388 с.

108. Незнанов, Н. Г. Психические расстройства при эпилепсии / Н. Г. Незнанов, М. Я. Киссин // Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание. – 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Ю. А. Александровского, Н. Г. Незнанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – Гл. 9. – С. 430–465.

109. Незнанов, Н. Г. Риск развития суицидального поведения у больных эпилепсией / Н. Г. Незнанов, В. А. Михайлов, Н. И. Шова, Ю. В. Попов, А. К. Дружинин, М. Я. Киссин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т. 119, № 11-2. – С. 16–22. https://doi.org/19/17116/jnevro201911911216.

110. Николаева, В. В. Влияние хронической болезни на психику: психологическое исследование / В. В. Николаева. – Москва: Изд-во МГУ, 1987. – 166 с.

111. Одинак, М. М. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение / М. М. Одинак, Д. Е. Дыскин. – СПб. : Политехника, 1997. – 232 с.

112. Осипов, В. П. Руководство по психиатрии / В. П. Осипов. – М.-Л.: Госмедиздат, 1931. – 596 с.

113. Очерки детской психиатрии. Аутизм: учебное пособие для специалистов в области охраны психического здоровья детей / под ред. И. А. Марценковского. – Киев: НейроNEWS, 2014. – 280 с.

114. Панасюк, А. Ю. Адаптированный вариант методики Д. Векслера-WISC / А. Ю. Панасюк. – Москва, 1973. – 79 с.

115. Парамонова, А. И. Когнитивные нарушения при эпилепсии с дебютом в детском возрасте / А. И. Парамонова, К. Д. Лысова, Е. Е. Тимечко. и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 54–68. https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.176

116. Пенфилд, У. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека / У. Пенфилд, Г. Джаспер; под ред.: Н.И. Гращенкова, Г.Д. Смирнова; пер. с англ. С.С. Брюсовой, М.Н. Фишман. – М.: Изд-во иностр. лит., 1958. – 408 с.

117. Петрухин, А. С. Нейропсихиатрические проблемы эпилепсии / А. С. Петрухин // Неврологический журнал. – 1999. – № 6. – С. 4–10.

118. Пивень, Б. Н. Бессудорожные пароксизмальные расстройства при экзогенно-органических заболеваниях головного мозга / Б. Н. Пивень, О. П. Конева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, № 5. – С. 11–14.

119. Плешкова, Е. В. Особенности нарушений речевой функции у детей с генерализованной формой эпилепсии / Е. В. Плешкова, И. В. Макаров //

Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2008. – № 3. – С. 27–28

120. Помников, В. Г. Медико-социальная экспертиза при эпилепсии / В. Г. Помников, Н. Г. Крицкая, Н. Г. Магомедова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 9. – С. 95–99. doi: 10.17116/jnevro20171179295-99

121. Попов, Ю. В. Современная клиническая психиатрия / Ю. В. Попов, В. Д. Вид. – СПб.: Речь, 2000. – 402 с.

122. Психиатрия: Учебник. – 2-е изд., доп. и перераб. / М. В. Коркина, Н. Д. Лакосина, А. Е. Личко, И. И. Сергеев. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 576 с.

123. Психические и речевые расстройства при эпилепсии у детей: диагностика и лечение: пособие для врачей / НИПНИ им. В.М. Бехтерева; авторы: И. В. Макаров, Д. Е. Зайцев, С. В. Семёнова, Ю. А. Яковлева, Р. Ф. Гасанов, Е. В. Плешкова. – СПб., 2006. – 27 с.

124. Пылаева, О. А. Проблемы безопасности антиэпилептической терапии: влияние барбитуратов на психическое состояние, поведение и социальную адаптацию (обзор литературы) / О. А. Пылаева // Вестник эпилептологии. – 2003. – № l. – С. 8–11.

125. Пылаева, О. А. Риск суицидального поведения при эпилепсии. Роль антиэпилептической терапии (обзор литературы) / О. А. Пылаева, К. В. Воронкова, А. А. Холин // Вестник эпилептологии. – 2008. – № 1. – С. 18–27.

126. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия / К. В. Воронкова, А. С. Петрухин, О. А. Пыляева, А. А. Холин. – М.: БИНОМ, 2008. – 191 с.

127. Рогачева Т.А. Закономерности становления и течения ремиссии при эпилепсии: дис….. д-ра. мед. наук: 14.00.18 / Рогачева Татьяна Анатольевна; [Место защиты: Московский НИИ психиатрии]. – Москва, 2006. – 334 с.

128. Санду, Е. А. Ремиссии и рецидивы приступов у взрослых пациентов с эпилепсией: автореф. дис….. канд. мед. наук: 3.1.24 / Санду Елена

Андреевна; [Место защиты: Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ]. – Москва, 2024. – 25 с.

129. Семенов, С. Ф. Проблемы клиники и патофизиологии эпилепсии / С. Ф. Семенов. – Киев: Госмедиздат УССР, 1958. – 205 с.
130. Семенова, С. В. Формирование Я-концепции у подростков, страдающих эпилепсией: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.04 / Семенова, Светлана Васильевна; [Место защиты: НИПНИ им. В. М. Бехтерева]. – Санкт-Петербург, 2001. – 166 с.
131. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях: практическое руководство / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 303 с.
132. Сеунг, С. Коннектом. Как мозг делает нас тем, что мы есть. – 4-е изд. / С. Сеунг: пер. с англ. – М.: Лаборатория знаний, 2018. – 440 с.
133. Сивакова, Н. А. Роль воспаления в патогенезе эпилепсии / Н. А. Сивакова // Цитокины и воспаление». – 2013. – № 3. – С. 61–64.
134. Сивакова, Н. А. Структура непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в зависимости от наличия или отсутствия фармакорезистентности / Н. А. Сивакова, А. П. Коцюбинский, Л. В. Липатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 10–14. doi:10.17749/2077-8333.2016.8.4.013-022
135. Сивакова, Н. А. Цитокиновый профиль у больных эпилепсией и ассоциированными непсихотическими психическими расстройствами / Н. А. Сивакова, Л. В. Липатова, А. П. Коцюбинский // Медицинский академический журнал. – 2016. – № 4. – С. 133–134. https://doi.org/10.17816/MAJ164133-134
136. Сивцов, А. Н. Особенности височной эпилепсии у детей в зависимости от латерализации эпилептического очага: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Сивцов, Александр Николаевич; [Место защиты: Ленингр. н.-и. психоневрол. ин-т им. В. М. Бахтерева]. – Ленинград, 1988. – 24 с.

137. Синкин, М. В. Русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии / М. В. Синкин, Н. Е. Кваскова, А. Г. Брутян и др. // Нервные болезни. – 2021. – № 1. – С. 83–88. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12312

138. Сиранчиев, М. А. Дистимия: история вопроса, возрастные аспекты / М. А. Сиранчиев // Психиатрия. – 2003. – № 2. – С. 51–59.

139. Сорокина, К. Д. Нарушение речевых и образных функций у детей с эпилепсией при преимущественном поражении правого или левого полушария головного мозга / К. Д. Сорокина, Г. В. Селицкий // Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, № 3. – С. 7–11.

140. Сухарева, Г. Е. Лекции по психиатрии детского возраста Избранные главы / Г. Е. Сухарева. – М: Медицина, 1974. – Лекции 12-15: Эпилепсия. – С. 131–182.

141. Тиганов А. С. Эпилепсия / А. С. Тиганов // Руководство по психиатрии: В 2-х тт. / под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 2012. – Т. 2, Гл. 14. – С. 15–57.

142. Усачева, Е. Л. Когнитивные и поведенческие нарушения у детей при эпилепсии / Е. Л. Усачева, Н. Н. Полонская, Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. – 1999. – Т. 4, № 3. – С. 21–25.

143. Успенская, М. А. Особенности клиники начального периода эпилепсии у детей дошкольного возраста / М. А. Успенская // Эпилепсия у детей и подростков: сборник статей / под ред. В.Я. Деглина, В.П. Кудрявцевой. – М.: Медгиз, 1962. – Гл. 3. – С. 60–68.

144. Усюкина, М. В. Депрессивные расстройства при эпилепсии / М. В. Усюкина, С. В. Корнилова, М. В. Лаврущик // Доктор. Ру. Неврология Психиатрия. – 2017. № 14 (143) – С. 28–33.

145. Усюкина, М. В. Дисфорические расстройства при эпилепсии / М. В. Усюкина, С. В. Корнилова, А. С. Шаманаев // Журнал неврологии и

психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 3 – С. 15–19. doi: 10.17116/jnevro20161163115-19

146. Усюкина, М. В. Современные аспекты диагностики психических расстройств при эпилепсии / М. В. Усюкина, С. В. Корнилова, М. В. Лаврущик // Российский психиатрический журнал. – 2019. – № 5 – С. 45–54. doi: 10.24411/1560-957X-2019-11945

147. Усюкина, М. В. Феноменология и терапия аффективных расстройств при эпилепсии / М. В. Усюкина // Медицинский Совет. – 2018. – № 1. – С. 64–69. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-1-64-69

148. Шалькевич, Л. В. Прогнозирование развития эпилепсии у детей при однократном судорожном приступе / Л. В. Шалькевич, И. В. Жевнеронок // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 587–592.

149. Шалькевич, Л. В. Электроэнцефалографические и нейровизуализационные предикторы развития эпилепсии после однократного неспровоцированного приступа у детей / Л. В. Шалькевич, А. И. Кудлач // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 45–52.

150. Шамрей, В. К. Современные методы нейровизуализации в диагностике депрессивных расстройств / В. К. Шамрей, Г. Е. Труфанов. Е. Ю. Абриталин и др. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2010. – № 1(29). – С. 37–45.

151. Шкала всесторонней оценки психического состояния методическое руководство / Факультет психологии СПбГУ, СПб. обществ. орг. социал. проектов "СТЕЛЛИТ"; [И.Н. Гурвич и др.]. – СПб., 2003. – 60 с.

152. Шмелева, Л. М. Клинические и нейрофункциональные особенности височной эпилепсии с тревожными и депрессивными непсихотическими расстройствами: дис. … канд. мед. наук: 14.01.06 / Шмелева Любовь Михайловна; [Место защиты: НИПНИ им. В. М. Бехтерева]. – СПб., 2014. – 201 с.

153. Шова, Н. И. Динамика непсихотических психических расстройств и суицидальных намерений у пациента с эпилепсией до и после VNS-терапии (клиническое наблюдение) / Н. И. Шова, В. А. Михайлов, С. А. Коровина, Д. В. Алексеева, А. В. Платунов // Вестник неврологии, психиатрии, нейрохирургии. – 2020. – № 2. – С. 65–73. doi: 10.33920/med-01-2002-08

154. Шова, Н. И. Спектр психопатологических расстройств у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в условиях нейрохирургического стационара / / Н. И. Шова, В. А. Михайлов, Г. В. Одинцова и др. // Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 53–58.

155. Эпилепсия детей и подростков: Руководство. – 3-е изд., испр. и доп. / В. Д. Трошин, А. В. Густов, Ю. И. Кравцов, А. Л. Максутова. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 316 с.

156. Эпилепсия, изменения личности, лечение / С. А. Громов, М. Я. Киссин, О. Н. Якунина, Е. С. Ерошина. – СПб.: ИИЦ «Балтика», 2006. – 320 с.

157. Эпилепсия, качество жизни, лечение / Н. Г. Незнанов, С. А. Громов, В. А. Михайлов и др. – СПб.: ВМА, 2005. – 294 с.

158. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей [К. Ю. Мухин, Л. Ю. Глухова, М. Ю. Бобылова и др.; Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки]. – 4-е изд. – М.: БИНОМ, 2018. – 607 с.

159. Яковенко В. В. Клинико-возрастные особенности лобной эпилепсии у детей с фокальными соматомоторными приступами: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.18 / Яковенко Валентина Владимировна; [Место защиты: С.-Петерб. науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В. М. Бехтерева]. – СПб., 2002. – 21 с.

160. Яковлева Ю. А. Дисфорические состояния у детей и подростков, страдающих эпилепсией: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Яковлева Юлия

Александровна; [Место защиты: НИПНИ им. В. М. Бехтерева]. Санкт-Петербург, 2005. – 177 с.

161. Яковлева, Ю. А. Клиника и терапия дисфорических состояний у детей и подростков, страдающих эпилепсией / Ю. А. Яковлева, Ю. В. Попов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2009. – № 3. – С. 47–50.

162. Яковлева, Ю. А. Коморбидные психические расстройства при эпилепсии в детском возрасте / Ю. А. Яковлева, М. Я. Киссин, Е. В. Гуменник, С. В. Семенова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2023. – Т. 57, № 4. – С. 90–99. https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-788

163. Aarli, J. A. Immunological aspects of epilepsy / J. A. Aarli, A. Fontana // Epilepsia. – 1980. – Vol. 21 (5). – P. 451–457. doi: 10.1111/j.1528-1157.1980.tb04295.x

164. Abdelgawad, E. A. Magnetic resonance imaging (MRI) volumetry in children with nonlesional epilepsy, does it help? / E. A. Abdelgawad, S. M. Mounir, M. M. Abdelhay, M. A. Ameen // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. – 2021. – Vol. 52. – Article number: 35. doi:10.1186/s43055-021-00409-0

165. Abraham, N. Meta-analysis of the rates of suicide ideation, attempts and deaths in people with epilepsy / N. Abraham, P. Buvanaswari, R. Rathakrishnan, et al. // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2019. – Vol. 16 (8). – Article number: 1451. doi: 10.3390/ijerph16081451

166. Adachi, N. Recurrent postictal psyhosis / N. Adachi, M. Kato, M. Sekimoto, et al. // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44 (9). – P. 1218–1222. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.66702.x

167. Aicardi, J. Epilepsy in brain injured children / J. Aicardi // Developmental Medicine & Child Neurology. – 1990. – Vol. 32 (3). – P. 191–202. doi: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb16925.x

168. Aldenkamp, A. P. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of “transient cognitive impairment” still valid? / A. P. Aldenkamp, J. Arends // Epilepsy & Behavior. – 2004. – Vol. 5. – P. 25–34.

169. Allen, A. N. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies / A. N. Allen, O. O. Seminog, M. J. Goldaere // BMC Neurology. – 2013. – Vol. 13 (1). – Article number: 189. doi: 10.1186/1471-2377-13-189

170. Altshuler, L. L. Temporal lobe epilepsy, temporal lobectomy, and major depression / L. L. Altshuler, R. Rausch, S. Delrahim, et al. // Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 1999. – Vol. 11 (4). – P. 436–443. doi: 10.1176/jnp.11.4.436

171. Alvarez, V. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam / V. Alvarez, J. Januel, B. Burnard, A.O. Rosseti // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52 (7). – P. 1292–1296. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03056.x

172. Andersohn, F. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior / F. Andersohn, R. Schade, S. N. Willich, E. Garbe // Neurology. – 2010. – Vol. 75 (4). – P. 335–340. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea157e

173. Andrade-Machado, R. Suicidal risk, affective dysphoric disorders and quality of life perception in patients with focal refractory epilepsy / R. Andrade-Machado, M. Ochoa-Urrea, A. Garcia-Espinosa, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2015. – Vol. 45. – P. 254–260. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.01.005

174. Anisman H. Gamma-Aminobutyric Acid Involvement in Depressive Illness Interactions with Corticotropin-Releasing Hormone and Seroton / H. Anisman, Z. Merali, M. O. Poulte // The Neurobiological Basis of Suicide / ed. by Y. Dwivedi. – Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2012. – Ch. 4. – P. 65–86.

175. Anney, R. J. L. Genetic determinants of common epilepsies: A meta-analysis of genome-wide association studies / R. J. L. Anney, et al. [International League

Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies] // Lancet Neurology. – 2014. – Vol. 13 (9). – P. 893–903. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70171-1

176. Arana, A. Siucid-related events in patients treated with antiepileptic drugs / A. Arana, C. E. Wentworth, J. I. Ayuso-Mateos, F. M. Arellano // The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363 (6). – P. 542–551. doi: 10.1056/NEJMoa0909801

177. Arend, J. Depressive, inflammatory, and metabolic factors associated with cognitive impairment in patients with epilepsy / J. Arend, A. Kegler, A. L. Fornari Caprara, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2018. – Vol. 86. – P. 49–57. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.007

178. Atlas: Epilepsy Care in the World. – Geneva: World Health Organization, 2005. – 96 p.

179. Audrain, S. Cognitive and functional correlates of accelerated long-term forgetting in temporal lobe epilepsy / S. Audrain, M.P. McAndrews // Cortex. – 2019. – Vol. 110. – P. 101–114. doi: 10.1016/j.cortex.2018.03.022

180. Aupperle, R. L. Neural systems underlying approach and avoidance in anxiety disorders / R. L. Aupperle, M. P. Paulus // Dialogues in Clinical Neuroscience. – 2010. – Vol. 12 (4). – P. 517–531. doi: 10.31887/DCNS.2010.12.4/raupperle

181. Autstin, J. K. Progressive behavioral changes in children with epilepsy/ J. K. Austin, D. W. Dun // Progress in Brain Research. – 2002. – Vol. 135. – P. 419–427. doi: 10.1016/S0079-6123(02)35039-8

182. Baker, G. A. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months / G. A. Baker, J. Taylor, A. P. Aldenkamp // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52 (6). – P. 1084–1091. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03043.x

183. Banwari, G. H. Comparison of suicide attempts in schizophrenia and major depressive disorder: An exploratory study / G. H. Banwari, G. K. Vankar, M. N. Parikh // Asia-Pacific Psychiatry: Official Journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists. – 2013. – Vol. 5. – P. 309–315. https://doi.org/10.1111/j.1758-5872.2012.00188.x et al., 2013

184. Barry, J. J. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy / J. J. Barry // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44, suppl. 4. – P. 30–40. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s4.4.x

185. Bartok, J. Frontal lobe syndrome / J. Bartok, M. Gaviria // Clinical Neuropsychiatry / ed. by T. Jobe, M. Gaviria A. Kovilparambic. – Malden, Mass., USA: Blackwell Science, 1997. – P. 236–246.

186. Bear, D. M. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy / D. M. Bear, P. Fedio // Archives of Neurology. – 1977 – Vol. 34 (8). – P. 454–467. doi: 10.1001/archneur.1977.00500200014003

187. Beck, A. T. Beck Depression Inventory (BDI) / A. T. Beck, C. Ward, M. Mendelson, et al. // Archives of General Psychiatry. – 1964. – Vol. 4 (6). – P. 561–571. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004

188. Beghi, E. The Epidemiology of Epilepsy / E. Beghi // Neuroepidemiology. – 2020. – Vol. 54 (2). – P. 185–91. doi: 10.1159/000503831

189. Bell, G. S. Suicide and epilepsy / G. S. Bell, J. W. Sander // Current Opinion in Neurology. – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 174–178. doi: 10.1097/WCO.0b013e328328f8c3

190. Bell, G. S. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem / G. S. Bell, J. W. Sander // Seizure. – 2001. – Vol. 10 (4). – P. 306–314. doi: 10.1053/seiz.2001.0584

191. Bernasconi, A. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force / A. Bernasconi, F. Cendes, W. H. Theodore, et al. // Epilepsia. – 2019. – Vol. 60 (6). – P. 1054–1068. doi: 10.1111/epi.15612

192. Beyenburg, S. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management / S. Beyenburg, A. J. Mitchell, D. Schmidt, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2005. – Vol. 7 (2). – P. 161–171. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.05.014

193. Binder, D. K. Brain-derived neurotrophic factor / D. K. Binder, H. E. Scharfman // Growth Factors. – 2004. – Vol. 22 (3). – P. 123–131. doi: 10.1080/08977190410001723308

194. Blumer, D. Affective disorders / D. Blumer, L. L. Altshuler // Epilepsy. A comprehensive textbook / ed. by J. Engel, T. A. Pedley. – Philadelphia: Lippincott Raven, 1998. – P. 2083–2099.

195. Blumer, D. Major psychiatric disorders subsequent to treating epilepsy by vagus nerve stimulation / D. Blumer, K. Davies, A. Alexander, S. Morgan // Epilepsy & Behavior. – 2001. – Vol. 2 (5). – P. 466–472. doi: 10.1006/ebeh.2001.0249

196. Blumer, D. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy / D. Blumer, G. Montouris, K. Davies // Epilepsy & Behavior. – 2004. – Vol. 5 (6). – P. 826–840. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.08.003

197. Bonelli, S. B. Preoperative amygdala fMRI in temporal lobe epilepsy / S. B. Bonelli, R. Powell, M. Yogarajah, et al. // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50 (2). – P. 217–227. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01739.x

198. Borgmann, M. [Depression and epilepsy: Two clinical pictures with common causes?] / M. Borgmann, M. Holtkamp, M. Adli1 // Nervenarzt. – 2016. – Vol. 87. – P. 724–730. doi: 10.1007/s00115-015-0026-4 [Article in German].

199. Boylan, L. S. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy / L. S. Boylan, D. Labovitz // Neurology. – 2004. – Vol. 62 (2). – P. 258–261. doi: 10.1212/01.wnl.0000103282.62353.85

200. Bragatti, J. A. Left-sided EEG focus and positive psychiatric family history are independent risk factors for affective disorders in temporal lobe epilepsy / J. A. Bragatti, C. M. Torres, J. B. Assmann, et al. // Epilepsy Research. – 2009. – Vol. 87 (2-3). – P. 169–176. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.08.010

201. Brambilla, P. GABAergic dysfunction in mood disorders / P. Brambilla, J. Perez, F. Barale, et al. // Molecular Psychiatry. – 2003. – Vol. 8 (8). – P. 721–737; 715. doi: 10.1038/sj.mp.4001362

202. Brandt, C. Anxiety disorders in people with epilepsy / C. Brandt, M. Mula // Epilepsy & Behavior. – 2016. – Vol. 59, suppl. 1. – P. 87–91. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.03.020

203. Bremner, J. D. Hippocampal volume reduction in major depression / J. D. Bremner, M. Narayan, E. R. Anderson, et al. // American Journal of Psychiatry. – 2000. – Vol. 157 (1). – P. 115–118. doi: 10.1176/ajp.157.1.115

204. Brent, D. A. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy / D. A. Brent, P. K. Crumrine, R. R. Varma // Pediatrics. – 1987. – Vol. 80 (6). – P. 909–917.

205. Breuer, L. E. M. Accelerated Cognitive Ageing in Epilepsy: A Neuropsychological Evaluation of Cognitive Deterioration / L.E.M. Breuer, A. Bernas, P. Boon, et al. // Archives of Clinical Neuropsychology. – 2019. – Vol. 34 (3). – P. 301–309. doi: 10.1093/arclin/acy042

206. Briellmann, R. S. Major depression in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical and imaging correlates / R. S. Briellmann, M. J. Hopwood, G. D. Jackson // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2007. – Vol. 78 (11). – P. 1226–1230. doi: 10.1136/jnnp.2006.104521

207. Brodie, M. J. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review / M. J. Brodie, F. M. C. Besag, A. B. Ettinger, et al. // Pharmacological Reviews. – 2016. – Vol. 68 (3). – P. 563–602. doi: 10.1124/pr.115.012021

208. Brodie, M. J. Management of epilepsy in adolescents and adults / M. J. Brodie, J. A. French // Lancet. – 2000. – Vol. 356 (9226). – P. 323–329. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02515-0

209. Buljan, R. Suicide attempts in hospital-treated epilepsy patients / R. Buljan, A. M. Santic // Acta Clinica Croatica. – 2011. – Vol. 50 (4). – P. 485–490.

210. Carlton-Ford, S. Epilepsy and children’s social and psychological adjustment / S. Carlton-Ford, R. Miller, M. Brown, et al. // Journal of Health and Social Behavior. – 1995. – Vol. 36 (3). – P. 285–301.

211. Catena-Dell'Osso, M. The relationship between epilepsy and depression: an update / M. Catena-Dell'Osso, A. Caserta, S. Baroni, C. Nisita, D. Marazziti //

Current Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 20 (23). – P. 2861–2867. doi: 10.2174/09298673113202300002

212. Cavanna, A. E. Interictal Psychiatric Disorders / A. E. Cavanna // Motion and Emotion. The Neuropsychiatry of Movement Disorders and Epilepsy. – Springer International Publishing, Cham., 2018. – P. 129–140.

213. Chabardès, S. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus / S. Chabardès, Ph. Kahane, L. Minotti, et al. // Epileptic Disorders. – 2002. – Vol. 4 (suppl. 3). – P. S83–S93.

214. Chen, B. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy / B. Chen, H. Choi, L. J. Hirsch, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2017. – Vol. 76. – P. 24–31. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.039

215. Chow, T. W. Frontal-subcortical circuits / T. W. Chow, J. L. Cummings // The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders / ed. by B.L. Miller, J.L. Cummings. – London: Guilford Press, 1999. – P. 3–26.

216. Christensen, J. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case–control study / J. Christensen, M. Vestergaard, P. B. Mortensen, et al. // Lancet Neurology. – 2007. – Vol. 6 (8). – P. 693–698. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70175-8

217. Clark, L. P. A clinical contribution to the diagnosis of epilepsy / L. P. Clark // Journal of the American Medical Association. – 1914. – Vol. LXIII (19). – P. 1652. doi:10.1001/jama.1914.02570190036013

218. Coppola, A. Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus / A. Coppola, E. Cellini, H. Stamberger, et al. // Epilepsia. – 2019. – Vol. 60 (4). – P. 689–706. doi: 10.1111/epi.14683

219. Cramer, J. A. A systematic review of behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials / J. A. Cramer, K. De Rue, O. Devinsky // Epilepsy & Behavour. – 2003. – Vol. 4 (2). – P. 124–132. doi: 10.1016/s1525-5050(03)00005-2

220. Cuenca, P. J. Seizure secondary to citalopram overdose / P. J. Cuenca, K. R. Holt, J. D. Horfle, et al. // Journal of Emergency Medicine. – 2004. – Vol. 26 (2). – P. 177–181. doi: 10.1016/j.jemermed.2003.06.005

221. Cugley, A. L. Gabapentine-associated mood changes? / A. L. Cugley, B. E. **S**wartz // Epilepsia. – 1995. – Vol. 36 (Suppl. 4). – P. 72. [Abstract].

222. Daly, D.D. (editor). Current Practice of Clinical Electroencephalography / ed. by D.D. Daly, T.A. Pedley. – New York: Raven Press, 1990. – 848 p.

223. De Toffol, B. Postictal psychoses: clinical and neurobiological findings [Article in French] / B. de Toffol, K. Kanemoto // Encephale. – 2016. – Vol. 42 (5). – P. 443–447. doi: 10.1016/j.encep.2015.12.023

224. Delasiauve, L. (Louis-Jean-François) Traité de l'épilepsie; histoire, traitement, médecine légale / L. Delasiauve. – Paris: Victor Masson,1854.

225. Devinsky, O. Quality of life with epilepsy / O. Devinsky // The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 2nd ed. by E. Wyllie. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. – P. 1243–1251.

226. Devinsky, O. Varieties of aggressive behavior in temporal lobe epilepsy / O. Devinsky, D. Bear // American Journal of Psychiatry. – 1984. – Vol. 151 (5). – P. 651–656.

227. Doval, O. Frontal lobe dysfunction in epilepsy / O. Doval, M. Gaviria, A. Kanner // Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment / ed. by A. Ettinger, A. Kanner. – Philadelphia (PA): LWW, 2005. – P. 261–271.

228. Dravet, Ch. Severe myoclonic epilepsy in infants / Ch. Dravet, M. Bureau, R. Guerrini, et al. // Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. – 2nd ed. by J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet. – London, 1992. – P. 75–88.

229. Drevets, W. C. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism / W. C. Drevets, W. Bogers, M. E. Raichle // European Neuropsychopharmacology. – 2002. – Vol. 12 (6). – P. 527–544. doi: 10.1016/s0924-977x(02)00102-5

230. Dudra-Jastrzebska, M. Mood disorders in patients with epilepsy / M. Dudra - Jastrzebska, M. M. Andres-Mach, J. J. Luszczki, S. J. Czuczwar // Pharmacological Reports. – 2007. – Vol. 59 (4). – P. 369–378.

231. Duffy, J. D. Regional prefrontal syndromes / J. D. Duffy, J. J. Campbell. // The Frontal Lobes and Psychiatric Illness / ed. by D. P. Salloway, P. F. Malloy, and J. D. Duffy. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc., 2001. – P. 113–123.

232. Dunn, D. Symptoms of depression in adolescents with epilepsy / D. Dunn, J. Austin, G. Huster // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 1999. – Vol. 38 (9). – P.1132–1138. doi: 10.1097/00004583-199909000-00017

233. Dupont S. Investigating temporal pole function by functional imaging / S. Dupont // Epileptic Disorders. – 2002. – Vol. 4 (suppl. 1). – P. S17–S22.

234. Dworetzky, B. A. Clinical characteristics of psychogenic nonepileptic seizure status in the long-term monitoring unit / B. A. Dworetzky, K. A. Mortati, A. O. Rossetti, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2006. – Vol. 9 (2). – P. 335–338. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.06.007

235. Ebus, S. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children / S. Ebus, J. Arends, J. Hendriksen, et al. // European Journal of Paediatric Neurology. – 2012. – Vol.16 (6). – P. 697–706. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.05.010

236. Elger, C. E. Diagnosing and Treating Depression in Epilepsy / C. A. Elger, S. A. Johnston, C. Hoppe // Seizure. – 2017. – Vol. 44. – P. 184–193. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.018

237. Elst, L. T. Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy / L.T. Elst, M. Groffmann, D. Ebert, A. Schulze-Bonhage // Epilepsy & Behavoral. – 2009. – Vol. 16 (1). – P. 105–112. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.06.009

238. Engel, J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology / J. Engel Jr. // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42 (6). – P. 796–803. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x

239. Ettinger, A. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma / A. Ettinger, M. Reed, J. Cramer // Neurology. – 2004. – Vol. 63 (6). – P. 1008–1014. doi: 10.1212/01.wnl.0000138430.11829.61

240. Fenwick, P. Living with Epilepsy: A Guide to Taking Control / P. Fenwick, E. Fenwick. – Bloomsbury Publishing PLC, 1996. – 265 p.

241. Féré Ch. Les épilepsies et les épileptiques / Ch. Féré. – Paris: Baillière; 1890. – 693 p.

242. Fernandes P. T. Kids' perception about epilepsy / P. T. Fernandes, P. Cabral, U. Araujo // Epilepsy & Behavior. – 2005. – Vol. 6 (4). – P. 601–603. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.02.011

243. Fields, R. D. Glial Regulation of the Neuronal Connectome through Local and Long-Distant Communication / R. D. Fields, D. H. Woo, P. J. Basser // Neuron. – 2015. – Vol. 86 (2). – P. 374–386. doi: 10.1016/j.neuron.2015.01.014

244. Fiest, K. M. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis / K. M. Fiest, J. Dykeman, S. B. Patten, et al. // Neurology. – 2013. – Vol. 80 (6). – P. 590–599. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0

245. Fisher, P. L. Anxiety and depression in people with epilepsy: The contribution of metacognitive beliefs / P. L. Fisher, A. J. Noble // Seizure. – 2017. – Vol. 50. – P. 153–159. doi: 10.1016/j.seizure.2017.06.012

246. Fisher, R. S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy / R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, et al. // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55 (4). – P. 475–482. doi: 10.1111/epi.12550

247. Fisher, R. S. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / R. S. FisherR. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French, et al. // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58 (4). – P. 522–530. doi: 10.1111/epi.13670

248. Fountoulakis, K. N. Antiepileptic drugs and suicidality / K. N. Fountoulakis, X. Gonda, M. Samara, et al. // Journal of Psychopharmacology. – 2012. – Vol. 26 (11). – P. 1401–1407. doi: 10.1177/0269881112440514

249. Freudenberg, D. Leistungs- und Verhaltensstörungen bei kindlichen Epilepsien / Dorothea Freudenberg. – Basel; New York: S. Karger Publ., 1968.

250. Gandy, M. Anxiety in epilepsy: A neglected disorder / M. Gandy, L. Sharpe, K. N. Perry, et al. // Journal of Psychosomatic Research. – 2015. – Vol. 78 (2). – P. 149–155. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.12.002

251. Gandy, M. Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: A systematic review / M. Gandy, L. Sharpe, K. N. Perry // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54 (10). – P. 1725–1734. doi: 10.1111/epi.12345

252. Gilliam F. G. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients / F. G. Gilliam, A. M. Kanner // Epilepsy & Behavior. – 2002. –Vol. 3 (5, suppl.1). – P. 2–9. doi: 10.1016/s1525-5069(02)00503-0

253. Gilliam, F. G. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? / F. G. Gilliam, J. Santos, V. Vahle, et al. // Epilepsia. – 2004. – Vol. 46 (2). – P. 28–33. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.452005.x

254. Glauser, T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois, et al. // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54 (3). – P. 551–563. doi: 10.1111/epi.12074

255. Goncalves, E. B. Depression in patients with refractory temporal lobe epilepsy / E. B. Goncalves, F. Cendes // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. – 2011. – Vol. 69 (5). – P. 775–777. doi: 10.1590/s0004-282x2011000600010

256. Gong, Q. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview / Q. Gong, Y. He // Biological Psychiatry. – 2015. – Vol. 77 (3). – P. 223–235. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.009

257. González-Castro, T. B. The role of COMT gene Val108/158Met polymorphism in suicidal behavior: systematic review and updated meta-analysis / T. B. González-Castro, Y. Hernández-Díaz, I. E. Juárez-Rojop, et al. // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2018. – Vol. 14. – P. –2485–2496. doi: 10.2147/NDT.S172243

258. Gowers, W. R. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms, & treatment / W. R. Gowers. – London : Churchill, 1881. – 430 p.

259. Greenlee, B. A. Complex partial seizures and depression / B. A. Greenlee, R. B. Ferrell, C. I. Kauffman, T. W. McAllister // Current Psychiatry Reports. – 2003. – Vol. 5 (5). – P. 410–416. doi: 10.1007/s11920-003-0076-3

260. Guekht, A. B. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy / A. Guekht, T. V. Mitrokhina, A. V. Lebedeva, et al. // Seizure. –2007. – Vol. 16(2). – P. 128–133. doi: 10.1016/j.seizure.2006.10.011

261. Guekht, A. Epilepsy, Comorbidities and Treatments / A. Guekht // Current Pharmaceutical Design. – 2017. – Vol. 23 (37). – P. 5702–5726. doi: 10.2174/1381612823666171009144400

262. Guekht, A. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation / A. Guekht, W. A. Hauser, L. Milchakova, et al. // Epilepsy Research. – 2010. – Vol. 92 (2-3). – P. 209–218. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011

263. Haile, K. Suicide ideation and attempts among people with epilepsy in Addis Ababa, Ethiopia / K. Haile, T. Awoke, G. Ayano, et al. // Annals of General Psychiatry. – 2018. – Vol. 17. – Article number: 4. doi: 10.1186/s12991-018-0174-6

264. Hamilton, K. T. Utilization of care among drug resistant epilepsy patients with symptoms of anxiety and depression / K. T. Hamilton, C. T. Anderson, N. Dahodwala, et al. // Seizure. – 2012. – Vol. 23 (3). – P. 196–200. doi: 10.1016/j.seizure.2013.11.012

265. Haneef, Z. Effect of lateralized temporal lobe epilepsy on the default mode network / Z. Haneef, A. Lenartowicz, H. J. Yeh, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2012. – Vol. 25 (3). – P. 350–357. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.07.019

266. Harden, C. L. Mood disorders in patients with epilepsy: epidemiology and management / C. L. Harden, M. A. Goldstein // CNS Drugs. – 2002. – Vol. 16 (5). – P. 291–302. doi: 10.2165/00023210-200216050-00002

267. Hauser, W. A. Epidemiology of epilepsy in children / W. A. Hauser // Pellock's Pediatric Epilepsy. Diagnosis and their Therapy, 4th ed. by J. M. Pellock, D. R.

Nordli, R. Sankar, J. W. Wheless. – New York: Demos Medical Publ. – 2017. – Ch. 9. – P. 177–205. doi: 10.1891/9781617052439.0009

268. Helmstaedter, C. Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities – The need for prospective studies in new-onset epilepsies / C. Helmstaedter, A. P. Aldenkamp, G. A. Baker, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2014. – Vol. 31. – P. 43–47. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.11.010

269. Helmstaedter, C. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? / C. Helmstaedter, J.-A. Witt // Seizure. – 2017. – Vol. 49. – P. 83–89. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.017

270. Henn, F. A. Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? / F. A. Henn, B. Vollmayr // Biological Psychiatry. – 2004. – Vol. 56 (3). – P. 146–150. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.04.011

271. Herbert, J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry / J. Herbert // Journal Psychological Medicine. – 2013. – Vol. 43 (3). – P. 449–469. doi: 10.1017/S0033291712000955

272. Hesdorffer, D. C. Comorbidity between neurological illness and psychiatric disorders / D. C. Hesdorffer // CNS Spectrums. – 2016. – Vol. 21 (3). – P. 230–238. doi: 10.1017/S1092852915000929

273. Hesdorffer, D. C. Depression and suicidal attempt as risk factor incidental unprovoked seizures / D.C. Hesdorffer, A. Hauser. E. Olafsson, et al. // Annals of Neurology. – 2006. – Vol. 59 (1). – P. 35–41. doi: 10.1002/ana.20685

274. Hesdorffer, D. C. Major depression is a risk factor for seizures in older adults / D. C. Hesdorffer, W. A. Hauser, J. F. Annegers, G. Cascino // Annals of Neurology. – 2000. – Vol. 47 (2). – P. 246–249.

275. Hesdorffer, D. C. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire and false alarm / D. C. Hesdorffer, A. M. Kanner // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50 (5). – P. 978–986. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02012.x

276. Hill, D. Psychiatric disorders of epilepsy / D. Hill // Medical Press. – 1953. – Vol. 229. – P. 473–475.

277. Hovorka, J. Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy / J. Hovorka, E. Herman, I. Nemcova // Epilepsy & Behavior. – 2000. – Vol. 1 (6). – P. 444–447. doi: 10.1006/ebeh.2000.0123

278. Husari, K. S. Autoimmune Epilepsy / K. S. Husari, D. Dubey // Neurotherapeutics. – 2019. – Vol. 16 (3). – P. 685–702. doi: 10.1007/s13311-019-00750-3

279. Ijff, D. M. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children / D. M. Ijff, A. P. Aldenkamp // Handbook of Clinical Neurology. – 2013. – Vol. 111. – P. 707–718. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7

280. Inostroza, M. Specific impairment of "what-where-when" episodic-like memory in experimental models of temporal lobe epilepsy / M. Inostroza, J. R. Brotons-Mas, F. Laurent, et al. // Journal of Neuroscience. – 2013. – vol. 33 (45). – P. 17749–17762 doi: 10.1523/JNEUROSCI.0957-13.2013

281. Jacoby, A. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study / A. Jacoby, G. A. Baker, N. Steen, et al. // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37 (3). – P. 148–161. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00006.x

282. Jansen, J. F. A. Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy / J. F. A. Jansen, A. P. Aldenkamp, M. H. J. Majoie, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2006. – Vol. 9 (1). – P. 181–185. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.05.004

283. Jaspers, K. Allgemeine Psychopathologie / K. Jaspers. – 1 Aufl. – Berlin-Heidelberg: Springer, 1923. – 460 s.

284. Jobe P. C. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective / P. C. Jobe // Epilepsy & Behavior. – 2003. – Vol. 4, suppl. 3. – P. S14–S24. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.08.020

285. Jobe, P. C. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant / P. C. Jobe, R. A. Browning // Epilepsy & Behavior. – 2005. – Vol. 7 (4). – P. 602–619. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.07.014

286. Johnson, K. A. Affective disorders and functional (non-epileptic) seizures in persons with epilepsy / K. A. Johnson, M. D. Macfarlane, C. Looi // Australasian Psychiatry. – 2016. – Vol. 24 (6). – P. 526–528. doi: 10.1177/1039856216654395

287. Jones, J. E. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy / J. E. Jones, R. Watson, R. Sheth, et al. // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2007. – Vol. 49 (7). – P. 493–497. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00493.x

288. Josephson, C. B. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes a multicohort analysis / C. B. Josephson, M. Lowerison, I. Vallerand, et al. // JAMA Neurology. – 2017. – Vol. 74 (5). – P. 533–539. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5042

289. Josephson, C. B. Psychiatric comorbidities in epilepsy / C. B. Josephson, N. Jetté // International Review of Psychiatry. – 2017. – Vol. 29 (5). – P. 409–424. doi: 10.1080/09540261.2017.1302412

290. Kalinin, V. V. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy / V. V. Kalinin, D. A. Polyanskiy // Seizure. – 2009. – Vol. 18 (3). – P. 176–179. doi: 10.1016/j.seizure.2008.08.012

291. Kandratavicius, L. Psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: possible relationships between psychotic disorders and involvement of limbic circuits / L. Kandratavicius, C. Lopes-Aguiar, L. S. Bueno- Júnior, et al. // Revista Brasileira de Psiquiatria= [Brazilian Journal of Psychiatry]. – 2012. – Vol. 34 (4). – P. 454–466. doi: 10.1016/j.rbp.2012.04.007

292. Kanemoto, K. Psyhotic illness in patients with epilepsy / K. Kanemoto, Yu. Tadokoro, T. Oshima // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2012. – Vol. 5 (6). – P. 321–334. doi: 10.1177/1756285612454180

293. Kanner, A. M. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramat-related psychiatric and cognitive adverse events / A. M. Kanner, J. Wuu, E. Faught, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2003. – Vol. 4 (5). – P. 548–552. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.07.007

294. Kanner, A. M. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences / A. M. Kanner // Current Opinion in Neurology. – 2008. – Vol.21 (2). – P. 190-194. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f4e978

295. Kanner, A. M. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective / A. M. Kanner // Epilepsy Currents. – 2005. – Vol. 5 (1). – P. 21–27. doi: 10.1111/j.1535-7597.2005.05106.x

296. Kanner, A. M. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? / A. M. Kanner, J. J. Barry, F. Gilliam, et al. // Epilepsia. – 2012. – Vol. 53 (6). – P. 1104–1108. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03488.x

297. Kanner, A. M. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy / A. M. Kanner // Nature Reviews Neurology. – 2016. – Vol. 12 (2). – P. 106–116. doi: 10.1038/nrneurol.2015.243

298. Kanner, A. M. Psychiatric comorbidities and epilepsy: is it the old story of the chicken and the egg? / A. M. Kanner // Annals of Neurology. – 2012. – Vol. 72 (2). – P. 153–155. doi: 10.1002/ana.23679

299. Kanner, A. M. Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders? / A. M. Kanner // Epilepsy & Behavior. – 2016. – Vol. 64 (Pt. B). – P. 306–308. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.06.040

300. Kanner, A. M. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy / A. M. Kanner // Epilepsia. – 2004. – Vol. 45 (suppl. 2). – P. S22– S27. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.452004.x

301. Kanner, A. M. The use of sertralin in patients with epilepsy: is it safe? / A. M. Kanner, A. M. Kozak, M. Frey // Epilepsy & Behavior. – 2000. – Vol. 1 (2). – P. 100–105. doi: 10.1006/ebeh.2000.0050

302. Kettler, T. A. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders / T. A. Kettler, R. M. Post, W. H. Theodore // Neurology. – 1999. – Vol. 53 (suppl. 2). – P. S53–S67.

303. Kim, H. Automatic hippocampal segmentation in temporal lobe epilepsy: impact of developmental abnormalities / H. Kim, M. Chupin, O, Colliot, et al. //

Neuroimage. – 2012. – Vol. 59 (4). – P. 3178–3186. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.040

304. Kimiskidis, V. K. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables / V. K. Kimiskidis, N. I. Triantafyllou, E. Kararizou, et al. // Annals of General Psychiatry. – 2007. – Vol. 6 (1). – Article number: 28. doi: 10.1186/1744-859X-6-28

305. Kimura, N. Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia / N. Kimura, Y. Takahashi, H. Shigematsu, et al. // Brain Development. – 2019. – Vol. 41 (1). – P. 77–84. doi: 10.1016/j.braindev.2018.07.014

306. Koh, S. Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment / S. Koh, R. Magid, H. Chung, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2007. – Vol. 10 (1). – P. 26–31. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.11.008

307. Kraepelin, E. Einführung in die Psychiatrische Klinik [Introduction to Clinical Psychiatry]. – Leipzig: Barth, 1901. – 328 s.

308. Kwan, P. Effectiveness of first antiepileptic drug / P. Kwan, M. J. Brodie // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42 (10). – P. 55–60. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.04501.x

309. Kwon, O.Y. Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: a survey at two tertiary care hospitals / O.Y. Kwon, S. P. Park // Epilepsy & Behavior. – 2013. – Vol. 26 (1). – P. 51–56. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.10.020

310. Lambert, M. V. Depression in Epilepsy: Etiology, Phenomenology and Treatment / M. V. Lambert, M. M. Robertson // Epilepsia. – 1999. – Vol. 40 (suppl. 10). – P. S21–S47. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00884.x

311. Landi, S. Transient Cognitive Impairment in Epilepsy / S. Landi, L. Petrucco, F. Sicca, G. M. Ratto // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2019. – Vol. 11. – Article number: 458. doi: 10.3389/fnmol.2018.00458

312. Lee, J. J. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with drug-refractory epilepsy receiving adjunctive levetiracetam therapy / J. J. Lee, H. S. Song, Y. H. Hwang, et al. // Journal of Clinical Neurology. – 2011. – Vol. 7 (3). – P. 128–136. doi: 10.3988/jcn.2011.7.3.128

313. Lennox, W. G. The League and Epilepsia / W. G. Lennox // Epilepsia. – 1945. – Vol. 3 (1). – P. 7–14.

314. Levinson, D. F. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy / D. F. Levinson, O. Devinsky // Neurology. – 1999. – Vol. 53 (7). – P. 1503–1511. doi: 10.1212/wnl.53.7.1503

315. Li, T. Epilepsy and Associated Comorbidities / T. Li // Neuropsychiatry (London). – 2017. – Vol. 7 (suppl. 1). – P. 01–03. 10.4172/Neuropsychiatry.1000e101

316. Loughman, A. Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: A systematic review and meta-analysis / A. Loughman, S. C. Bowden, W. D'Souza // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2014. – Vol. 43. – P. 20–34. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.012

317. M'bayo, T. Psychiatric comorbidity in African patients with epilepsy – Experience from Sierra Leone / T. M'bayo, M. Tomek, C. Kamara, D. R. Lisk // International Journal of Epilepsy. – 2017. – Vol. 4 (1). – P. 26–30. doi:10.1016/j.ijep.2016.12.002

318. Maes, M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression / M. Maes, R. Yirmyia, J. Noraberg, et al. // Metabolic Brain Disease. – 2009. – Vol. 24 (1). – P. 27–53. doi: 10.1007/s11011-008-9118-1

319. Maguire, E. A. Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography / E. A. Maguire, C. J. Mummery // Hippocampus. – 1999. – Vol. 9. – P. 54–61. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:1<54: AID-HIPO6>3.0.CO;2-O

320. Maguire, M. Epilepsy and psychosis: a practical approach / M. Maguire, J. Singh, A. Marson // Practical Neurology. – 2018. – Vol. 18 (2). – P. 106–114. doi: 10.1136/practneurol-2017-001775

321. Malloy, P. F. Assessment of frontal lobe functions / P. F. Malloy, E. D. Richardson // The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness / ed. by S. Salloway, P. Malloy & J.D. Duffy. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2001. – P. 125–137.

322. Marchand, L. et Nonet. Epilepsie et Paralysie generale // Annales médico-psychologiques. – 1908. – Janv. -Fevr.

323. Marneros, A. Das Neue Handbuch Der Bipolaren Und Depressiven Erkrankungen / A. Marneros. – Stuttgart: Thieme Georg Verlag, 2004. – 781 s.

324. Matthes, A. Epilepsien. Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis / A. Matthes, H. Schneble. – Stuttgart: **Thieme ,1999 .– 361s.**

325. Mazarati, A. M. Comorbidity between epilepsy and depression: Role of hippocampal interleukin-1 beta / A. M. Mazarati, E. Pineda, D. Shin, et al. // Neurobiology of Disease. – 2010. – Vol. 37 (2) – P. 461–467. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.001

326. McAuley, M. T. A mathematical model of aging-related and cortisol induced hippocampal dysfunction / M. T. McAuley, R. A. Kenny, T. Kirkwood [et al.] // BMC Neuroscience. – 2009. –Vol. 10 (1). – Article number: 26.doi: 10.1186/1471-2202-10-26

327. McDermott, S. A population-based analysis of specific behavior problems associated with childhood seizures / S. McDermott, S. Mani, S. Krishnaswami // Epilepsia. – 1995. – Vol. 8 (2). – P.110–118.

328. Mega, M. Frontal subcortical circuits / Mega M., Cummings J. // The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness / ed. by S. Salloway, P. Malloy, J.D. Duffy. – Washington: American Psychiatric Publ., 2001. – P. 15–32.

329. Mendez, M. F. Depression in secondary epilepsy: relation to lesion laterality / M. F. Mendez, J. L. Taylor, R. C. Doss, P. Salguero // Journal of Neurology,

Neurosurgery and Psychiatry. – 1994. – Vol. 57 (2). – P. 232–233. doi: 10.1136/jnnp.57.2.232

330. Metz-lutz, M. N. Cognitive development in begin focal epilepsies of childhood / M. N. Metz-lutz, C. Kleitz, A. de Saint Martin, et al. // Developmental Neuroscience. – 1999. – Vol. 21 (3-5). – P.182–190. doi: 10.1159/000017397

331. Minkowski, E. Traité de psychopathologie / E. Minkowski. – Paris: Presses Univer. de France, 1966. – 755 p.

332. Mitchell, W. Psychosocial, behavioral, and medical outcome in children with epilepsy: a developmental risk factor model using longitudinal data / W. Mitchell, L. Scheier, S. Baker // Pediatrics. – 1994. – Vol. 94 (4 Pt. 1). – P. 471–477.

333. Molokwu, O. A. Levetiracetam-induced rage and suicidality: Two case reports and review of literature / O. A. Molokwu, B. A. Ezeala-Adikaibe, I. Onwuekwe // Epilepsy & Behavior Case Reports. – 2015. – Vol. 4 (C). – P. 79–81. doi: 10.1016/j.ebcr.2015.07.004

334. Moore, P. M. The neuropsychological and emotional consequences of living with intractable temporal lobe epilepsy: implications for clinical management / P. M. Moore, G. A. Baker // Seizure. – 2002. – Vol. 11 (4). – P. 224–230. doi: 10.1053/seiz.2001.0668

335. Mula, M. Depression in epilepsy / M. Mula // Current Treatment Options in Neurology. – 2017a. – Vol. 30 (2). – P. 180–186. doi: 10.1097/WCO.0000000000000431

336. Mula, M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: drug selection / M. Mula // Current Treatment Options in Neurology. – 2017b. – Vol. 19 (12). – Article number: 44. doi: 10.1007/s11940-017-0483-0

337. Mula, M. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy / M. Mula, J. W. Sander // Drug Safety. – 2007. – Vol. 30 (7). – P. 555–567. doi: 10.2165/00002018-200730070-00001

338. Mula, M. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam / M. Mula, M. R. Trimble, J. W. Sander // Seizure. – 2004. – Vol. 13 (1). – P. 55–57. doi: 10.1016/s1059-1311(03)00111-0

339. Mula, M. Suicide and epilepsy: do antiepileptic drugs increase the risk? / M. Mula, J. W. Sander // Expert Opinion on Drug Safety. – 2015. – Vol. 14 (4). – P. 553–558. doi: 10.1517/14740338.2015.1010506

340. Mula, M. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy / M. Mula, M. R. Trimble, S. D. Lhatoo, J. W. Sander // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44 (5). – P. 659–664. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.05402.x

341. Mula, M. Psychiatric comorbidities in people with epilepsy / M. Mula, A. M. Kanner, N. Jetté, J. W. Sander // Neurology: Clinical Practice. – 2021. – Vol.11 (2). – P. 112–120. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000874

342. Nevitt, S. J. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: An individual participant data review / S. J. Nevitt, M. Sudell, C. Tudur Smith, A. G. Marson // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – Vol. 6 (6). – Article: CD012065. doi: 10.1002/14651858.CD012065.pub3

343. Novak, A. Cognitive impairment in people with epilepsy / A. Novak, K. Vizjak, M. Rakusa // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11 (1). – Article number: 267. doi: 10.3390/jcm11010267

344. Oka, E. Psychotic symptoms in childhood epilepsy – an electroencephalographic study / E. Oka, Y. Yamatogi, N. Ichiba, et al. // Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica. – 1983. – Vol. 37 (3). – P. 239–244.

345. Olesen, J. D. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study / J. D. Olesen, P. R. Hansen, J. Erdal, et al. // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2010. – Vol. 19 (5). – P. 518–524. doi: 10.1002/pds.1932

346. Oostrom, K. J. Negative emotions in children with newly diagnosed epilepsy / K. J. Oostrom, A. Schouten, T. Olthof, et al. // Epilepsy. – 2000. – Vol. 41 (3). – P. 326–331. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00163.x

347. Ostendorf, A. P. Effect of epilepsy on families, communities, and society / A. P. Ostendorf, S. Gedela // Seminars in Pediatric Neurology. – 2017. – Vol. 24 (4). – P. 340–347. doi: 10.1016/j.spen.2017.10.007

348. Ottman, R. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey / R. Ottman, R. B. Lipton, A. B. Ettinger, et al. //

Epilepsia. – 2011. – Vol. 52 (2). – P. 308–315. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x

349. Pal, D. K. Genetic evaluation and counseling for epilepsy / D. K. Pal, A. W. Pong, W. K. Chung // Nature Reviews Neurology. – 2010. – Vol. 6 (8). – P. 445–453. doi: 10.1038/nrneurol.2010.92

350. Paradiso, S. Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy / S. Paradiso, B. P. Hermann, D. Blumer, et al. // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2001. – Vol. 70 (2). – P. 180–185. doi: 10.1136/jnnp.70.2.180

351. Patorno, E. Anticonvulsant medication and risk of suicide, attempted or violent death / E. Patorno, R. L. Bohn, P. M. Wahl, et al. // JAMA. – 2010. – Vol. 303 (14). – P. 1401–1409. doi: 10.1001/jama.2010.410

352. Perini, G. I. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy / G. I. Perini, C. Tosin, C. Carraro // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1996. – Vol. 61(6). – P. 601–605. doi: 10.1136/jnnp.61.6.601

353. Perrine, K. The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy / K. Perrine, B. P. Hermann, K. J. Meador, et al. // Archives of Neurology. – 1995. – Vol. 52 (10). – P. 997–1003. doi: 10.1001/archneur.1995.00540340089017

354. Perucca, E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs / E. Perucca // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2001. – Vol. 15 (6). – P. 405–417. doi: 10.1046/j.1472-8206.2001.00055.x

355. Pham, T. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy / T. Pham, K. M. Sauro, S. B. Patten, et al. // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58 (8). – P. 107–110. doi: 10.1111/epi.13817

356. Pineda, E. Comorbidity between epilepsy and depression: experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms / E. Pineda, D. Shin, R. Sankar, A. M. Mazarati

// Epilepsia. – 2010. – Vol. 51 (suppl. 3). – P. 110–114. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02623.x

357. Pompili, M. Depression, hopelessness and suicide risk among patients suffering from epilepsy / M. Pompili, N. Vanacore, S. Macone, et al. // Annali dell'Istituto Superiore di Sanita. – 2007. – Vol. 43 (4). – P. 425–429.

358. Pompili, M. Suicide risk during anticonvulsant treatment / M. Pompili, R. Tatarelli, P. Girardi, et al. // Pharmacoepidemiology & Drug Safety. – 2010. – Vol. 19 (5). – P. 525–528. doi: 10.1002/pds.1936

359. Pond, D. Maturation, Epilepsy and Psychiatry / D. Pond // Proceedings of the Royal Society of Medicine. –1963. – Vol. 56. – P. 710–711.

360. Post, R. M. Neurobiology of seizures and behavioral abnormalities / R. M. Post // Epilepsia. – 2004. – Vol. 45 (suppl. 2). – P. S5–S14. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.452001.x

361. Pressler, R. M. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures / R. M. Pressler, M. R. Cilio, E. M. Mizrahi, et al. // Epilepsia. – 2021. – Vol. 62 (3). – P. 615–628. doi: 10.1111/epi.16815

362. Quiske, A. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis / A. Quiske, C. Helmstaedter, S. Lux, C. E. Elger // Epilepsy Research. – 2000. – Vol. 39 (2). – P. 121–125. doi: 10.1016/s0920-1211(99)00117-5

363. Rai, D. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study / D. Rai, M. P. Kerr, S. McManus, et al. // Epilepsia. – 2012. – Vol. 53 (6). – P. 1095–1103. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x

364. Rayner, G. Differential contributions of objective memory and mood to subjective memory complaints in refractory focal epilepsy / G. Rayner, J. M. Wrench, S. J. Wilson // Epilepsy Behavior. – 2010. – Vol. 19 (3). – P. 359–364. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.07.019

365. Ring, H. A. A SPECT study of the effect of vagal nerve stimulation on thalamic activity in patients with epilepsy / H. A. Ring, S. White, D. C. Costa, et al. // Seizure. – 2000. – Vol. 9 (6). – P. 380–384. doi: 10.1053/seiz.2000.0438

366. Russ, S. A. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder / S. A. Russ, K. Larson, N. Halfon // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129 (2). – P. 256–264. doi: 10.1542/peds.2010-1371

367. Salloway, S. P. Diagnosis and Treatment of" Frontal Lobe" Syndromes. Salloway// The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness / ed. by S. Salloway, P. Malloy, J.D. Duffy. – Washington: American Psychiatric Publ., 2001. – P. 139–151.

368. Savard, G. Epilepsy, surgical treatment and postoperative psychiatric complications: a re-evaluation of the evidence / G. Savard, L. F. Andermann, D. Reutens, et al. // Forced Normalization and Alternative Psychosis of Epilepsy / ed. by M. R. Trimble, B. Schmitz. – Petersfield, UK ; Bristol, PA: Wrightson Biomedical Pub., 1998. – P.179–192.

369. Savic, I. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies / I. Savic, Y. Osterman, G. Helms // Neuroimage. – 2004. – Vol. 21 (1). – P. 163–172. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.08.034

370. Scheffer, I. E. Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy" / I. E. Scheffer, J. Liao // European Journal of Paediatric Neurology. – 2020. – Vol. 24. – P. 11–14. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.023

371. Schenkel, L. C. Serotonin gene polymorphisms and psychiatry comorbidities in temporal lobe epilepsy / L. C. Schenkel, J. A. Bragatti, J. A. Becker, et al. // Epilepsy Research. – 2012. – Vol. 99 (3). – P. 260–266. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.12.005

372. Schmitz, B. Depression and mania in patients with epilepsy / B. Schmitz // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46 (supp. 4). – P. S45–S49. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.463009.x

373. Schmitz, B. Effects of antiepileptiuc drugs on mood and behavior / B. Schmitz // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47 (suppl. 2). – P. S28–S33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00684.x.

374. Schmitz, B. Psychosis with epilepsy: frequency and risk factors / B. Schmitz, P. Wolf // Journal of Epilepsy. – 1995. – Vol. 8 (4). – P. 295–305.

375. Seidenberg, M. Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates / M. Seidenberg, K. G. Kelly, J. Parrish, et al. // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 420–430. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.27004.x

376. Sen, A. Cognition and dementia in older patients with epilepsy / A. Sen, V. Capelli, M. Husain // Brain. – 2018. – Vol. 141 (6). – P. 1592–1608. doi: 10.1093/brain/awy022

377. Sheline Y. I. Untreated depression and hippocampal volume loss / Y. I. Sheline, M. H. Gado, H. C. Kraemer // American Journal of Psychiatry. – 2003. – Vol. 160 (8). – P. 1516–1518. doi: 10.1176/appi.ajp.160.8.1516

378. Siarava, E. Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northwest Greece / E. Siarava, T. Hyphantis, A. H. Katsanos, et al. // Seizure. – 2019. – Vol. 66. – P. 93–98. doi: 10.1016/j.seizure.2019.02.012

379. Sigurdardottir, K. R. Incidence of psychogenic seizures in adults: population-based study in Iceland / K. R. Sigurdardottir, E. Olafson // Epilepsia. – 1998. – Vol. 39 (7). – P. 749–752. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01161.x

380. Smith, D. Behavioral effects of carbamazepin, phenobarbital, phenitoin and primidone / D. Smith, J. Collins // Epilepsia. – 1987. – Vol. 28. – P. 598–604.

381. Sourbron, J. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta- analysis / J. Sourbron, S. Klinkenberg, S. M. J. van Kuijk, et al. // Child's Nervous System. – 2020. – Vol. 36 (6). – P. 1099–1109. doi: 10.1007/s00381-020-04578-7

382. Sridharan, R. Epidemiology of epilepsy / R. Sridharan // Current Science. – 2002. – Vol. 82 (6). – P. 664–670.

383. Stauder, K. H. Epilepsie. Pathogenese und Therapie / K. H. Stauder // Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. – 1938. – Vol. 161, P. 321–338. https://doi.org/10.1007/BF02894129

384. Stauder, K. H. Konstitution und Wesensänderung der Epileptiker / Karl Heinz Stauder. – Leipzig: Thieme, 1938. – 196 s.

385. Stavropoulos, I. Increased hair cortisol and antecedent somatic complaints in children with a first epileptic seizure / I. Stavropoulos, P. Pervanidou, C. Gnardellis, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2017. – Vol. 68. – P. 146–152. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.015

386. Sterman, M. B. Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning / M. Sterman // Clinical Electroencephalography. – 2000. – Vol. 31 (1). – P. 45–55. doi: 10.1177/155005940003100111

387. Sutula, T. P. Mechanism of epilepsy progression current theories and prospective from neuroplasticity in adulthood and development / T. P. Sutula // Epilepsy Research. – 2004. – Vol. 60 (2-3). – P. 161–171. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2004.07.001

388. Suurmeijer, T. P. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy / T. P. Suurmeijer, M. F. Reuvekamp, B. P. Aldenkamp // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42 (9). – P. 1160–1168. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.37000.x

389. Swinkels, W. A. Psychiatric comorbidity in epilepsy / W. A. Swinkels, Kuyk, R.van Dyck, Ph. Spinhoven // Epilepsy & Behavior. – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 37–50. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.04.012

390. Tanaka N. Magnetoencephalographic analysis of secondary bilateral synchrony / N. Tanaka, K. Kamada, F. Takeuchi, Y. Takeda // J. Neuroimaging. – 2005. – Vol. 15 (1). – P. 89–91.

391. Tarulli, F. Progression of postictal to interictal psychosis / F. Tarulli, O. Devinsky, K. Alper // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42 (11). – P. 1468–1471. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.10701.x.

392. Taylor, J. Patients with epilepsy: Cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? / J. Taylor, R. Kolamunnage-Dona, A. G. Marson, et al. // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51(1). – P. 48–56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02195.x

393. Taylor, R. S. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review / R. S. Taylor, J. W. Sander, R. J. Taylor, G. A. Baker // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52(12). – P. 2168–2180. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03213.x

394. Tellez-Zenteno, J. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis / J.F. Tellez-Zenteno, S.B. Patten, N. Jetté, et al. // Epilepsia. – 2007. – Vol. 48 (12). – P. 2336–2344. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x

395. Thapar, A. Do depression symptoms predict seizure frequency – or vice versa? / A. Thapar, M. Roland, G. Harold // Journal of Psychosomatic Research. – 2005. – Vol. 59 (5). – P. 269–274. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.04.001

396. Theodore W. H. Epilepsy and depression: imaging potential common factors / W. H. Theodore // Clinical EEG & Neuroscience. 2004. – Vol. 35 (1). – P. 38–45. doi: 10.1177/155005940403500110

397. Theodore, W. H. Does serotonin play a role in epilepsy? / W. H. Theodore // Epilepsy Currents. – 2003. – Vol. 3 (5). – P. 173–177. doi: 10.1046/j.1535-7597.2003.03508.x

398. Theodore, W. H. Reduced hippocampal 5HT1A PET receptor binding and depression in temporal lobe epilepsy / W. H. Theodore, G. Hasler, G. Giovacchini, et al. // Epilepsia. – 2007. – Vol. 48 (8). – P. 1526–1530. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01089.x.

399. Tian, N. Suicide among people with epilepsy: A population-based analysis of data from the US National Violent Death Reporting System, 17 states, 2003−2011 / N. Tian, W. Cui, M. Zack, et al. // Epilepsy & Behavior. 2016. – Vol. 61. – P. 210−217. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.05.028

400. Tondo, L. Suicide Attempts in Bipolar Disorders: Comprehensive Review of 101 Reports / L. Tondo, M. Pompili, A. Forte, R. J. Baldessarini // Acta

Psychiatrica Scandinavica. – 2015. – Vol. 133. – P. 174–186. https://doi.org/10.1111/acps.12517

401. Trimble, M. R. Antiepileptic drugs and suicide / M. R. Trimble / The Neuropsychiatry of Epilepsy / ed. by M. R. Trimble, B. Schmitz. – Cambridge: Cambridge University Press, 2011. – Ch. 14. – P. 143–154. doi: https://doi.org/10.1017/CBO9780511977145.014

402. Trimble, M. R. The Neuropsychiatry of Epilepsy / M. R. Trimble, B. Schmitz. – Cambridge: University Press, 2002. – 350 p.

403. Ung, H. Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition / H. Ung, C. Cazares, A. Nanivadekar, et al. // Brain. – 2017. – Vol. 140 (8). – P. 2157–2168. doi: 10.1093/brain/awx143

404. Upton, D. Twenty questions task and frontal lobe dysfunction / D. Upton, P. J. Thompson // Archives of Clinical Neuropsychology. – 1999. – Vol. 14 (2). – P. 203–216.

405. Vale, F. L. Efficacy of temporal lobe surgery for epilepsy in patients with negative MRI for mesial temporal lobe sclerosis / F. L. Vale, E. Effio, N. Arredondo, et al. // Journal of Clinical Neuroscience. – 2012. – Vol. 19 (1). – P. 101–106. doi: 10.1016/j.jocn.2011.08.009

406. Van Elst, L. T. Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy / L. T. van Elst, F. G. Woermann, L. Lemieux, et al. // Brain. – 2000. – Vol. 123 (2). – P. 234–243. doi: 10.1093/brain/123.2.234

407. Veliscova, J. The development of epilepsy in the paediatric brain / J. Veliscova, L. Velisek, E. F. Sperber, et al. // Seizure. – 1994. – Vol. 3 (4). – P. 263–270. doi: 10.1016/s1059-1311(05)80173-6

408. Velissaris, S. L. Psychological trajectories in the year after a newly diagnosed seizure / S. L. Velissaris, M. M. Saling, M. R. Newton, et al. // Epilepsia. – 2012. – Vol. 53 (10). – P. 1774–1781. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03658.x

409. Vezzani, A. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence / A. Vezzani, T. Granata // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46 (11). – P. 1724–1743. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00298.x

410. Vrinda, M. Temporal lobe epilepsy-induced neurodegeneration and cognitive deficits: Implications for aging / M. Vrinda, S. Arun, B. N. Srikumar, et al. // Journal of Chemical Neuroanatomy. – 2019. – Vol. 95. – P. 146–153. doi: 10.1016/j.jchemneu.2018.02.005

411. Wang, L. Analysis of EEG abnormalities of cognitive impairment and epileptic seizures in patients with epilepsy / L. Wang, Y.-L. Song, P. Sun, et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2019. – Vol. 23 (24). – P.10964–10969. doi: 10.26355/eurrev_201912_19800

412. Wang, X. Q. Changes in extratemporal integrity and cognition in temporal lobe epilepsy: a diffusion tensor imaging study / X. Q. Wang, S. Y. Lang, L. U. Hong, et al. // Neurology India. – 2010. – Vol. 58 (6). – P. 891–899. doi: 10.4103/0028-3886.73739

413. Weisholtz, D. S. Epilepsy and Psychosis / D. S. Weisholtz, B.A. Dworetzky // Journal of Neurological Disorders & Stroke. – 2014. – Vol. 2 (3). – Article number: 1069.

414. White, J. R. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects. A case-control study / J. R. White, T. S. Walczak, I. E. Leppik // Neurology. – 2003. – Vol. 61 (9). – P. 1218–1221. doi: 10.1212/01.wnl.0000091865.46063.67

415. Witt, J.-A. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? / J.-A. Witt, C. Helmstaedter // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2017. – Vol. 18 (6). – P. 551–554. doi: 10.1080/14656566.2017.1309025

416. Wolf, P. New antiepileptic drugs already registered / P. Wolf // Epilepsia. – 1994. – Vol. 35 (suppl. 5). – P. S22–S24.

417. Yates, S. L. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam / S. L. Yates, T. Fakhoury, W. Liang, et al. // Epilepsy & Behavior. – 2015. – Vol. 52 (Pt A). – P. 165–168. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.005

418. Zarcone, D. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders / D. Zarcone, S. Corbetta // Neurological Sciences. – 2017. – Vol. 38 (suppl. 1). – P. S73–S76. doi: 10.1007/s10072-017-2902-0

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Национальная Британская шкала «ШКАЛА ТЯЖЕСТИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ (NHS3)»

		тип 1	тип 2	тип 3
Имя пациента:	**1. Запишите тип припадка под заглавием**			
Дата:	**«тип 1,2,3…»**			
	со времени последнего визита			
Инструкция к применению:				
1. Определите сколько различных типов приступов происходит (в том числе аура, комплексные парциальные, генерализованные судорожные) Обозначьте их как 1,2,3… 2. Задайте вопросы 2-8 отдельно по каждому типу припадков. Т.к. NHS3 оценивает тяжесть приступа, отмечайте время, когда был приступ, т.е. 1-3 мес. или время от последнего визита к врачу. Используйте клинические заключения, имеется ли каждый фактор в типе припадка (т.е. врач решает, есть ли конвульсии, после расспроса пациента). Позвольте пациенту судить о частоте каждого случая. Отметьте в ячейке напротив выбранный ответ. Номер в ячейке значение для этого	**2. Бывают ли генерализованные судороги в этом приступе?**			
	Да	_____ 4	_____ 4	___ __4
	Нет	_____ 0	_____ 0	___ __0
	3. Как часто пациент падает при этом типе приступов?			
	Всегда или почти всегда	_____ 4	_____ 4	___ __4
	Часто	_____ 3	_____ 3	___ __3
	Иногда	_____ 2	_____ 2	___ __2
	Никогда	_____ 0	_____ 0	___ __0
	4. Было ли в этом приступе что-либо из нижеследующего? (Отметьте только наихудшее).			
	Ожоги, ошпаривания, глубокие порезы, переломы	_____ 4	_____ 4	___ __4
	Прикус языка или тяжелая головная боль	_____ 3	_____ 3	___ __3
	Нетяжелые повреждения или головная боль	_____ 2	_____ 2	___ __2
	Нет повреждений	_____ 0	_____ 0	___ __0
	5. Как часто пациент упускал мочу в этом типе приступов?			
	Всегда или почти всегда	_____ 4	_____ 4	___ __4
	Часто	_____ 3	_____ 3	___ __3

вопроса. Обратите внимание: Вопрос 3. Регистрируются только серьезные падения, т.е. если в припадке бывают падения, но данный приступ произошел в постели, тогда оценка 0. Вопрос 7. Установите время, через которое пациент полностью приходит в себя. Обратите внимание на специальные баллы инструкции для вопросов 4 и 6. 3. Колонка полностью дает оценку тяжести приступа	Иногда	_____ 2	_____ 2	___ __2
	Никогда	_____ 0	_____ 0	___ __0
	6. Если припадок – причина потери сознания, бывает ли предчувствие, за сколько, чтобы пациент успел обезопасить себя? (Не бывает потери сознания или приступ только во сне – отмечается – 0)			
	Никогда	_____ 2	_____ 2	___ __2
	Иногда	_____ 1	_____ 1	___ __1
	Всегда или почти всегда	_____ 0	_____ 0	___ __0
	7. Как долго пациент приходит в нормальное состояние после приступа?			
	До 1 минуты	_____ 0	_____ 0	___ __0
	От 1 до 10 минут	_____ 1	_____ 1	___ __1
	От 10 минут до 1 часа	_____ 2	_____ 2	___ __2
	От 1 до 3 часов	_____ 3	_____ 3	___ __3
	Более 3 часов	_____ 4	_____ 4	___ __4
	8. Встречаются ли следующие события в этом припадке?			
	Значительные серьезные автоматизмы (в т.ч. крики, блуждания, раздевания)	_____ 4	_____ 4	___ __4
	Легкие автоматизмы, фокальные подергивания	_____ 2	_____ 2	___ __2
	Ничего	_____ 0	_____ 0	___ __0
	Добавьте по 1 баллу в каждый столбец	_____ 1	_____ 1	___ __1

Приложение Б

ШКАЛА ОБЩЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ВПЕЧАТЛЕНИЯ

(Clinical global impression scale, CGI, Guy W., 1976)

Шкала тяжести (CGI-S) – степень тяжести представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует от клинициста оценки тяжести заболевания пациента

Возможные рейтинги:

1. Нормальный̆, совсем не болен
2. Граница психически больного
3. Легко болен
4. Умеренно болен
5. Заметно болен
6. Тяжело болен
7. Среди самых тяжелых пациентов

Шкала улучшения (CGI-I) – улучшение представляет собой̆ 7-балльную шкалу, которая требует, чтобы врач оценил, насколько состояние пациента улучшилось или ухудшилось по сравнению с исходным состоянием в начале лечения. Оценивается как:

1. Очень улучшилось
2. Намного улучшилось
3. Минимально улучшенный̆
4. Без изменений
5. Минимально хуже
6. Намного хуже
7. Очень сильно хуже