

УДК 616.853:616.8-008.64:616.891.6:616-035

Для цитирования: Сивакова Н.А., Драганик И.А., Коцюбинский А.П., Михайлов В.А. Клинико-психопатологические особенности фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 88-96. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-88-96](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-88-96)

Клинико-психопатологические особенности фармакорезистентной эпилепсии у взрослых

Сивакова Н.А., Драганик И.А., Коцюбинский А.П., Михайлов В.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

РЕЗЮМЕ

Введение. Фармакорезистентность эпилепсии – мультифакториальный феномен, в основе которого лежат многочисленные генетические и приобретенные (перенесенные ЧМТ, заболевания мозга, инфекции, нарушения кровообращения) механизмы. Не поддающиеся лечению, некурабельные или фармакорезистентные формы заболевания обусловлены видами эпилепсии, генерализованными или очаговыми типами приступов, частотой эпилептических припадков, наличием интериктальных эпилептиформных разрядов по данным ЭЭГ. Многие исследователи показывают связь терапевтической резистентности с различного рода психопатологическими феноменами. **Цель:** изучить особенности клинической картины при фармакорезистентной эпилепсии, установить клинические особенности непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в интериктальном периоде. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на базе отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Обследовано 160 стационарно пролеченных пациентов с диагнозом эпилепсии (G40) по критериям МКБ-10. Выборка пациентов была разделена на две группы: первая – 80 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии (неэффективность терапии двумя и более противоэпилептическими препаратами), вторая – 80 пациентов с контролируемым течением заболевания (отсутствие приступов более 12 месяцев). Использованы клинико-психопатологический, клинико-неврологический, психометрический методы. Статистический анализ включал методы описательной статистики, сравнительный анализ осуществлен с использованием критериев χ^2 и Фишера, взаимосвязи оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. **Результаты.** В группе ФРЭ выявлены более раннее начало заболевания ($12,3 \pm 0,1$ года; $t=7,232$, $p < 0,001$), более частая встречаемость в анамнезе родовой травмы (45%, $\phi=3,238$, $p < 0,01$), нейроинфекций (22,5%; $\phi=1,72$), $p < 0,05$), фебрильных судорог ($\phi=4,731$, $p < 0,01$), более частые приступы (93,8%) со склонностью к серийному течению, более высокая встречаемость аффективных расстройств (86,3%) и депрессивных переживаний (51,3%) легкой (15,0%), умеренной (25,0%) и тяжелой (11,3%) выраженности, преобладание субклинической (12,5%) и клинической (38,8%) депрессивной симптоматики, субклинически (11,3 балла) и клинически (17,5%) выраженной тревоги по шкале HADS, в диапазоне от легкой (8,8%) тревожности до средней, симптоматической (15,0%) и тяжелой, выраженной (5,0%) тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А). В группе ФРЭ легкая степень выраженности НПП коррелировала с редкими (менее 1 раза в неделю) эпилептическими приступами, выраженность НПП коррелировала с наименьшим ($9,5 \pm 4,6$ года) возрастом дебюта приступов и наибольшей ($23,0 \pm 9,9$ года) продолжительностью эпилепсии. Установлена корреляционная связь возникновения расстройств аффективного спектра с ранним возрастом начала ($r=-0,16$; $p=0,04$) и длительным течением ($r=0,24$; $p=0,002$) заболевания в общей группе больных эпилепсией. Представленность аффективных расстройств в группе ФРЭ (86,3%) более чем в 2,5 раза выше, чем в группе КЭ. **Заключение.** Показана корреляционная взаимосвязь пароксизмальной и психопатологической характеристик эпилептического процесса, что свидетельствует о необходимости рассмотрения заболевания как динамического состояния, характеризующегося пароксизмальной активностью в сочетании с психопатологическими расстройствами в форме непсихотических феноменов. В дальнейшем выявленные в интериктальном периоде НПП являются источником формирования типичных характерологических черт, которые, включаясь в структуру личностных изменений индивидуума, создают хорошо известный психологический профиль «измененного» больного эпилепсией, с которым сталкивается в повседневной профессиональной деятельности врач-психиатр. Результаты исследования могут иметь важное значение при разработке комплексных лечебно-коррекционных программ для пациентов с эпилепсией на основе персонализированного подхода.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, непсихотические психические расстройства, аффективные расстройства, депрессия, тревога.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных и труднокурабельных заболеваний как среди детей и подростков, так и взрослого населения [1]. Некурабельность ассоциируется с закономерностями индивидуального развития мозга, отклонениями от нормы в процессе онтогенетического развития, нарушениями нормального обмена веществ, аномалиями развития экстрацеребральных систем, вторичными церебральными повреждениями. Несмотря на достигнутые значительные успехи в диагностике и лечении эпилепсии у 25-30% пациентов по-прежнему не удается получить достаточного контроля приступов с помощью консервативной терапии [2]. По современным оценкам, у 60-80% взрослых пациентов в России приступы сохраняются на фоне противоэпилептической терапии [3]. Считается, что фармакорезистентность эпилепсии – мультифакториальный феномен, в основе которого лежат многочисленные генетические и приобретенные механизмы [4]. Исследователи связывают терапевтическую резистентность с большей, чем у больных эпилепсией в целом, связью приступов с различного рода эпизодическими или константными психопатологическими феноменами [5, 6, 7]. Кроме того, наиболее часто психические расстройства связывают с мезиальной височной эпилепсией, склонной к фармакорезистентному течению [8, 9]. Это свидетельствует о значительной вовлеченности в эпилептический процесс психики пациента (когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений), а значит, о более напряженном состоянии компенсаторно-адаптационных механизмов организма, что осложняет клинический прогноз течения заболевания и делает недостаточным использование только противоэпилептической терапии. Так, по данным зарубежных авторов, у 60% пациентов с персистирующими приступами выявляются психические расстройства [5, 8]. Депрессивная симптоматика является наиболее распространенной при эпилепсии, по материалам различных исследований частота её встречаемости колеблется в интервале от 7,6% до 41,4% [10, 11], а при фармакорезистентной эпилепсии достигает 77% [12, 13]. Все вышесказанное определяет актуальность дальнейшего изучения многообразных аспектов фармакорезистентности, в частности патогенетических механизмов формирования, которые позволят оптимизировать фармакотерапию и разработать новые подходы к лечению.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности клинической картины при фармакорезистентной эпилепсии, установить клинические особенности непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в интериктальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в отделении лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Обследовано 160 пациентов с эпилепсией, находившихся на стационарном лечении. Согласно критериям включения, невключения, исключения общая выборка участников исследования была разделена на две сопоставимые группы по параметрам пола и возраста. Первую группу составили 80 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии (ФРЭ). Фармакорезистентность определялась по критериям Международной противоэпилептической Лиги (ILAE): неэффективность терапии двумя и более противоэпилептическими препаратами (ПЭП) в терапевтических дозах, применяемых как в режиме монотерапии, так и политерапии [14]. Во вторую группу вошли 80 пациентов с контролируемым течением заболевания (КЭ), у которых при назначении ПЭП приступов не наблюдалось более 12 месяцев.

При обследовании пациентов были использованы: 1) клинико-психопатологический метод, который включал целенаправленную беседу с пациентами и родственниками для сбора анамнеза, расспрос по вопросам, касающимся их психического состояния на момент обследования и в прошлом, особенностей психофизиологического развития, наследственной отягощённости по линии психиатрической и иной патологии, выявление факторов риска, предикторов заболевания, характера семейной ситуации, перенесённых ранее заболеваний; 2) клинико-неврологический метод с оценкой жалоб, психоневрологического и соматического статусов, а также изучение структуры и частоты эпилептических приступов; 3) психометрический метод для оценки непсихотических психических расстройств аффективного спектра с помощью тестовых методик психологической психодиагностики: Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depressive Scale), Шкала оценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory), Шкала оценки симптомов тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale). Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 19.0, включая методы описательной статистики. Сравнительный анализ качественных признаков осуществлён с использованием критериев χ^2 и Фишера, взаимосвязи между показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика исследуемых групп

Группу ФРЭ составили 80 пациентов, из них 27 (33,8%) мужчин и 53 (66,3%) женщины, средний возраст составил $30,91 \pm 1,1$ года. В группу КЭ было включено 80 пациентов, которую составили 39 (48,8%) мужчин и 41 (51,3%) женщина, средний возраст составил $30,6 \pm 1,2$ года. Пациенты исследуемых групп по возрасту распределены равномерно, статистически значимых различий по полу и возрасту в группах не обнаружено ($t=0,207$, $p=0,837$).

При анализе возраста дебюта эпилептических приступов в сравниваемых группах было установлено, что у пациентов группы ФРЭ начало заболевания/дебют приступов статистически значимо ($t=7,232$, $p<0,001$) приходилось на более молодой возраст ($12,3 \pm 0,1$ года), чем у пациентов из группы КЭ ($22,8 \pm 1,1$ года). Полученные данные указывают на более низкий средний возраст начала заболевания у пациентов с ФРЭ, что может свидетельствовать о том, что фармакорезистентная форма эпилепсии имеет молодой возрастной пик появления. Ранее начало эпилептических приступов может указывать на потенциальное влияние этого фактора на течение и характер эпилепсии.

Характеристика predispositional факторов развития эпилепсии

При изучении факторов предрасположенности (т.е. факторов до начала заболевания, которые могут определять его дальнейшее развитие) в сравниваемых группах выявлена статистическая значимость различий по частоте представленности таких факторов, как наличие в анамнезе родовой травмы, нейроинфекции и фебрильных судорог, которые с большей частотой встречались в группе ФРЭ. Так, был установлен статистически значимый более высокий процент встречаемости родовой травмы в анамнезе пациентов с ФРЭ по сравнению с группой КЭ (45% против 21,3%; $\phi=3,238$, $p<0,01$). Результаты собственного наблюдения соответствуют указаниям многих исследователей на то, что родовую травму можно рассматривать в качестве одной из основных причин развития трудноурабельной эпилепсии [4, 15]. Нейроинфекции как вероятный фактор развития формирования фармакорезистентной эпилепсии у больных из группы ФРЭ также зафиксированы со статистически значимой более высокой частотой, чем в группе КЭ (22,5% против 10%; $\phi=1,72$, $p<0,05$). Фебрильные судороги в анамнезе у больных группы ФРЭ обнаружены статистически значимо чаще, чем в группе КЭ ($\phi=4,731$, $p<0,01$), что в свою очередь совпадает с результатами наблюдений других авторов о менее благоприятном течении заболевания при наличии этого фактора и подтверждает

данные метаанализа китайских исследователей [2]. Таким образом, наиболее значимыми predispositional факторами развития резистентной эпилепсии являются родовая травма, нейроинфекции и наличие фебрильных судорог в анамнезе.

Характеристика эпилептических приступов

Анализ частоты эпилептических приступов в сравниваемых группах показал, что в большинстве наблюдений (93,8%) у пациентов группы ФРЭ отмечались частые приступы, причем у 63,8% приступы были еженедельные, у 13,8% – ежесуточные, из числа которых у 8,8% пациентов выявлена склонность к серийному течению в ответ на раздражающие факторы (психоэмоциональные и физические нагрузки). В группе КЭ зарегистрирована более низкая частота приступов: в анамнезе у 36,3% респондентов приступы были единичными или 1-2 раза в год, у 37,5% происходили 1-3 раза в месяц, лишь у 3,8% отмечались ежедневные приступы, но без склонности к серийному течению. При изучении клинической характеристики приступов в сравниваемых группах установлено, что более выраженный клинический полиморфизм у 91,3% пациентов группы ФРЭ был представлен сочетанием фокальных приступов с различной степенью осознанности и билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом. У большинства (83,8%) пациентов группы КЭ приступы имели мономорфный характер, только у 16,2% отмечалось сочетание нескольких видов приступов. В группе ФРЭ наибольший удельный вес приходился на фокальные приступы с нарушением осознанности и автоматизмами (47,5%) и билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом (77,5%). В группе ФРЭ фокальные приступы, сопровождавшиеся психопатологической симптоматикой, наблюдались у 30% пациентов, сенсорными симптомами – у 27,5%, вегетативно-висцеральными симптомами – у 8,8%, двигательным тонико-клоническим компонентом – у 20%. В группе КЭ основную часть составили фокальные приступы без нарушения осознанности, зафиксированные у 77,5% пациентов, реже встречались фокальные приступы с нарушением осознанности – у 17,5%, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом – у 8,8%. Таким образом, результаты исследования показали, что для пациентов группы ФРЭ характерны наиболее тяжелые и травмоопасные эпилептические приступы.

Характеристика непсихотических психических расстройств

При клинико-психопатологическом обследовании общей выборки больных эпилепсией ($n=160$) выявлено, что у 59,4% пациентов НПП характеризовались наличием разнообразной депрессивной (гипотимия, снижение психофизической активно-

сти, идеаторно-моторная заторможенность) и тревожной (беспокойство, эмоциональное напряжение, приступы панических атак, колебания настроения) симптоматики как в группе ФРЭ, так и в группе КЭ. Установлено, что аффективные расстройства статистически значимо ($\varphi=5,16$, $p<0,01$) с более высокой частотой встречались у пациентов группы ФРЭ (86,3%) по сравнению с группой КЭ (32,5%). В соответствии с этими данными можно констатировать, что в группе больных с резистентным течением эпилепсии на момент обследования расстройства депрессивного и тревожного спектра встречались чаще, чем в группе с контролируемым течением эпилептических приступов.

При изучении депрессивной симптоматики с помощью самоопросника Бека (табл. 1) выявля-

но, что более чем у половины пациентов (51,3%) в группе ФРЭ наблюдаются депрессивные переживания различной степени выраженности – от легкой (15,0%) и умеренной (25,0%) до тяжелой (11,3%). В то время как в группе КЭ у большинства (80,0%, $p<0,01$) пациентов депрессивные переживания либо отсутствуют, либо встречаются лишь умеренно (5,0%) и легко (15,0%) выраженные депрессивные переживания. Таким образом, в группе ФРЭ зарегистрировано статистически значимо ($p<0,01$) большее количество пациентов с депрессивными переживаниями (51,3% против 20,0%) с преобладанием умеренной и тяжелой степени выраженности выявленной депрессивной симптоматики.

Т а б л и ц а 1. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и контролируемым течением заболевания в зависимости от выраженности депрессивных переживаний по шкале депрессии Бека

Показатель по шкале депрессии Бека, баллы	Пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии (n=80)		Пациенты с контролируемым течением заболевания (n=80)		Критерий Фишера	Статистическая значимость различий
	Абс.	%	Абс.	%		
0-7 баллов (отсутствие депрессивных переживаний)	39	48,8	64	80,0	$\varphi=4,218$	$p<0,01$
19±10 баллов (легкая выраженность депрессивных переживаний)	12	15,0	12	15,0	$\varphi=0$	$p>0,05$
26±10 баллов (умеренная выраженность депрессивных переживаний)	20	25,0	4	5,0	$\varphi=3,769$	$p<0,01$
30±10 баллов (тяжелая выраженность депрессивных переживаний)	9	11,3	–	–	–	–
Всего пациентов с депрессивными переживаниями	41	51,3	16	20,0	$\varphi=4,237$	$p<0,01$

Результаты, полученные при тестировании пациентов с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Zigmond A., Snaith R., 1983), показали, что субклиническая выраженность (12,5 балла и 16,3 балла, $p>0,05$) депрессивных переживаний практически не отличалась в группах ФРЭ и КЭ. Вместе с тем обнаружена статистиче-

ская значимость ($p<0,01$) различий в группах ФРЭ и КЭ по встречаемости клинически выраженной депрессивной симптоматики, проявлявшейся заторможенностью, утратой прежних интересов, неудовлетворенностью жизнью, ощущением собственной неполноценности, недовольством собой (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и контролируемым течением заболевания в зависимости от выраженности депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS)

Показатель выраженности депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, баллы	Пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии (n=80)		Пациенты с контролируемым течением заболевания (n=80)		Критерий Фишера	Статистическая значимость различий
	Абс.	%	Абс.	%		
0-7 баллов (норма)	39	48,8	69	86,3	$\varphi=5,287$	$p<0,01$
8-10 баллов (субклинически выраженная депрессия)	10	12,5	13	16,3	$\varphi=0,683$	$p>0,05$
11 баллов и более (клинически выраженная депрессия)	31	38,8	3	3,8	$\varphi=6,027$	$p<0,01$
Всего пациентов с проявлениями тревоги	41	51,3	16	20,0	$\varphi=4,237$	$p<0,01$

Анализ полученных результатов по шкалам Бека и HADS, используемым для выявления депрессивных переживаний, доказательно обосновывает, что для группы ФРЭ характерна статистически значимая большая выраженность депрессивных расстройств, что подтверждается преобладанием пациентов с депрессией умеренной и значительно выраженной тяжестью по сравнению с более низкой долей пациентов с депрессией легкой степени (субсиндромальной депрессией). В группе КЭ, напротив, симптомы депрессии умеренной выраженности встречаются статистически значимо ($\chi^2=25,73$, $p<0,01$) с более редкой частотой и преобладают легкие депрессивные проявления (субдепрессия).

На основании результатов оценки уровня тревоги с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии установлено, что для группы ФРЭ свойственно разнообразие проявлений тревоги (табл. 3). Выявлено, что значительная часть (28,8%) пациентов группы ФРЭ испытывает субклинически и клинически выраженную тревогу, проявляющуюся непрекращающимся беспокойством из-за негативных жизненных обстоятельств, беспокойством даже по незначительному поводу, раздражительностью, недовольством собой и окружающими, эмоциональной нестабильностью, в то время как у преобладающего большинства (81,3%) пациентов группы КЭ зарегистрировано отсутствие симптомов тревоги.

Т а б л и ц а 3. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и контролируемым течением заболевания в зависимости от выраженности тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS)

Показатель выраженности тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, баллы	Пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии (n=80)		Пациенты с контролируемым течением заболевания (n=80)		Критерий Фишера	Статистическая значимость различий
	Абс.	%	Абс.	%		
Отсутствие симптомов тревоги	57	71,3	65	81,3	$\varphi=1,493$	$p>0,05$
Субклинически выраженная тревога	9	11,3	10	12,5	$\varphi=0,234$	$p>0,05$
Клинически выраженная тревога	14	17,5	5	6,3	$\varphi=2,252$	$p<0,05$
Всего пациентов с проявлениями тревоги	23	28,8	15	18,8	$\varphi=1,493$	$p>0,05$

В соответствии с полученными результатами по шкале Гамильтона (НАМ-А) оценка уровня тревоги пациентами группы ФРЭ приходилась на диапазон значений от легкой (8,8%) тревожности до средней, симптоматической (15,0%) и тяжелой, выраженной (5,0%) тревоги, что совпадает с данными измерения уровня тревоги по Госпитальной шкале тревоги (HADS). Тем не менее в группах ФРЭ и КЭ не выявлено статистически значимых различий по отсутствию симптомов тревоги (71,3% против 81,3%, $p>0,05$). Однако установлена статистическая значимость различий по степени выраженности тревожных расстройств в исследуемых группах (табл. 4). Так, в группе с ФРЭ

наиболее часто представлены тревожные переживания средней и выраженной степени тяжести по сравнению с группой КЭ, где преобладали симптомы тревоги легкой степени ($p>0,05$). Тревога выражалась озабоченностью, ожиданием плохих событий, опасением неблагоприятных перемен, раздражительностью. Таким образом, обобщенные результаты исследования тревожных расстройств обнаружили, что для группы ФРЭ по сравнению с группой КЭ характерны больший удельный вес тревожных расстройств и большая степень выраженности тревожных переживаний, зачастую не соответствующих реальной угрозе и несоразмерных значимости ситуации.

Т а б л и ц а 4. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и контролируемым течением заболевания в зависимости от выраженности тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А)

Показатель выраженности тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А), баллы	Пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии (n=80)		Пациенты с контролируемым течением заболевания (n=80)		Критерий Фишера	Статистическая значимость различий
	Абс.	%	Абс.	%		
Отсутствие симптомов тревоги (6 баллов и менее)	57	71,3	65	81,3	$\varphi=1,493$	$p>0,05$
Легкая степень тревожности (14-20 баллов)	7	8,8	9	11,3	$\varphi=0,531$	$p>0,05$
Средняя степень тревожности (21-28 баллов), симптоматическая тревога	12	15,0	4	5,0	$\varphi=2,176$	$p<0,05$
Тяжелая степень тревожности (29 баллов и более), выраженная тревога	4	5,0	2	2,5	$\varphi=0,841$	$p>0,05$
Всего пациентов с проявлениями тревоги	23	28,8	15	18,8	$\varphi=1,493$	$p>0,05$

Пациенты с непсихотическими психическими расстройствами (n=63) из группы ФРЭ были разделены на три подгруппы с целью более детального изучения соотношения между возрастом дебюта и средней длительностью заболевания, ча-

стойкой эпилептических приступов, принадлежностью к мужскому/женскому полу и степенью выраженности выявленной депрессивной и тревожной симптоматики (табл. 5).

Т а б л и ц а 5. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии по частоте эпилептических приступов, возрасту дебюта и длительности заболевания в зависимости от степени выраженности непсихотических психических расстройств

Показатель	Легкая степень депрессии и тревоги		Умеренная степень депрессии и тревоги		Выраженная степень депрессии и тревоги	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Частота приступов 1-2 раза в год	3	4,5	-	-	-	-
Частота приступов 1-3 раза в месяц	9	13	4	5,8	1	1,3
Еженедельные приступы	7	10,1	26	37,7	5	6,3
Ежесуточные приступы	-	-	7	10,1	6	7,5
Общее число приступов	19	27,5	37	53,6	13	18,8
Мужской пол	6		17		5	
Женский пол	13		20		8	
Возраст начала заболевания, лет	11,0±4,9		9,5±4,6		12,6±8,0	
Средняя длительность заболевания, лет	19,8±8,9		18,3±7,5		23,0±9,9	
Число пациентов с непсихотическими психическими расстройствами	69 (100%)					

Установлено, что легкая степень выраженности НПР у больных с ФРЭ коррелировала с более редкими (с частотой менее 1 раза в неделю) эпилептическими приступами, в то время как при умеренном и выраженном уровнях депрессивных и тревожных проявлений в структуре НПР более характерными являлись частые (еженедельные и ежедневные) приступы. Выявлено, что выраженность НПР коррелировала с наименьшим (9,5±4,6 года) средним возрастом дебюта эпилептических приступов и с наибольшей (23,0±9,9 года) средней продолжительностью эпилепсии ($\chi^2=35,53$, $p<0,01$). Также установлена корреляционная связь возникновения расстройств аффективного спектра с возрастом начала ($r=-0,16$, $p=0,04$) и длительностью заболевания ($r=0,24$, $p=0,002$) в общей выборке больных эпилепсией, а именно при раннем начале заболевания и более продолжительном его течении симптомы НПР встречались чаще.

Полученные данные свидетельствуют о большей тяжести и прогрессивности болезни у пациентов группы ФРЭ в том случае, когда в клинической картине заболевания получает свое отражение, помимо собственно судорожного пароксизмального расстройства, также и психическая его составляющая в форме выраженных непсихотических психических расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были уточнены распространенность и характер психопатологических особенностей пациентов с эпилепсией, характеризующейся резистентностью к проводимой терапии; показана корреляционная взаимосвязь пароксиз-

мальной и психопатологической характеристик эпилептического процесса, что свидетельствует о необходимости рассмотрения заболевания как динамического состояния, характеризующегося двумя взаимосвязанными векторами: 1) пароксизмальной активностью, 2) психопатологическими расстройствами в форме преимущественно непсихотических феноменов. Следует также отметить, что со временем выявленные в интериктальном периоде НПР являются источником формирования тех характерологических черт, которые, включаясь в структуру личностных изменений индивидуума, создают тот хорошо узнаваемый облик и психологический профиль «измененного» больного эпилепсией, с которым сталкивается в своей повседневной профессиональной деятельности врач-психиатр. Результаты исследования могут иметь важное значение при разработке программы лечения и поддержки пациентов с эпилепсией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Клиническое исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0014).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № 9 от 21.12.2023 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I. Adult epilepsy. *Lancet*. 2023 Jul 29;402(10399):412-424. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01048-6. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37459868.
2. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(30):e16402. doi: 10.1097/MD.00000000000016402. PMID: 31348240; PMCID: PMC6708813.
3. Карлов В.А., Мухин К.Ю., Гуляева Н.В., Федин А.И., Бурд С.Г., Морозова Е.А., Богданов Э.И., Дмитренко Д.В., Михайлов В.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Жидкова И.А., Гузева В.И., Власов П.Н., Агранович О.В., Белоусова Е.Д., Рудакова И.Г., Маслова Н.Н., Магжанов Р.В. Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги (7.09.2023). Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024. № 2 (1). С. 7-15. Karlov VA, Mukhin KYu, Gulyaeva NV, Fedin AI, Burd SG, Morozova EA, Bogdanov EI, Dmitrenko DV, Mikhailov VA, Kissin MYa, Lebedeva AV, Zhidkova IA, Guzeva VI, Vlasov PN, Agranovich OV, Belousova ED, Rudakova IG, Maslova NN, Magzhanov RV. Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (September 7, 2023). *Epilepsy and Paroxysmal Conditions under the guidance of VA Karlov*. 2024;2(1):7-15. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.001> (in Russian).
4. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии. Эпилепсия / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. Глава 26 (III). С. 730-741. Karlov VA. Pharmacoresistance and tolerance in epilepsy. *Epilepsy*. NG Neznanov, ed. St. Petersburg: Publishing House of the VM Bekhterev Scientific Research Institute, 2010. Chapter 26 (III):730-741 (in Russian).
5. Jiang T, Zhang X, Zhang M, Liu M, Zhu H, Sun Y. Drug-resistant idiopathic generalized epilepsy: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Epilepsy Behav*. 2023 Sep;146:109364. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109364. Epub 2023 Jul 29. PMID: 37523796.
6. Giussani G, Bianchi E, Beretta S, Carone D, DiFrancesco JC, Stabile A, Zanchi C, Pirovano M, Trentini C, Padovano G, Colombo M, Cereda D, Tinti L, Scanziani S, Gasparini S, Bogliun G, Ferrarese C, Beghi E; PRO-LONG Study Group. Comorbidities in patients with epilepsy: Frequency, mechanisms and effects on long-term outcome. *Epilepsia*. 2021 Oct;62(10):2395-2404. doi: 10.1111/epi.17022. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34309011.
7. Dagar A, Falcone T. Psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy. *Curr Psychiatry Rep*. 2020 Oct 31;22(12):77. doi: 10.1007/s11920-020-01195-8. PMID: 33128638.
8. Jansen C, Francomme L, Vignal JP, Jacquot C, Schwan R, Tyvaert L, Maillard L, Hingray C. Intercital psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 May;94:288-296. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.046. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30429057.
9. Gonçalves EB, de Oliveira Cardoso TAM, Yasuda CL, Cendes F. Depressive disorders in patients with pharmaco-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *J Int Med Res*. 2018 Feb;46(2):752-760. doi: 10.1177/0300060517717825. Epub 2017 Sep 27. PMID: 29239239; PMCID: PMC5971495.
10. Kim M, Kim YS, Kim DH, Yang TW, Kwon OY. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2018 Jul;84:56-69. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.04.015. Epub 2018 May 10. PMID: 29753295.
11. Vacca M, Fernandes M, Spanetta M, Placidi F, Izzi F, Lombardo C, Mercuri NB, Liguori C. Depressive symptoms in patients with epilepsy and clinically associated features in a single tertiary center. *Neurol Sci*. 2022 Mar;43(3):1965-1974. doi: 10.1007/s10072-021-05589-1. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34528181; PMCID: PMC8860796.
12. Tracy JJ, Lippincott C, Mahmood T, Waldron B, Kanauss K, Glosser D, Sperling MR. Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2327-35. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01254.x. Epub 2007 Aug 14. PMID: 17697111.
13. Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1268-1276. doi: 10.1111/epi.13781. Epub 2017 May 26. PMID: 28555776.
14. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mather G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3. Erratum in: *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922. PMID: 19889013.
15. Cohen NT, Chang P, You X, Zhang A, Havens KA, Oluigbo CO, Whitehead MT, Gholipour T, Gaillard WD. Prevalence and risk factors for pharmacoresistance in children with focal cortical dysplasia-related epilepsy. *Neurology*. 2022 Oct 31;99(18):e2006-e2013. doi: 10.1212/WNL.000000000000201033. PMID: 35985831; PMCID: PMC9651467.

Поступила в редакцию 26.04.2024
Утверждена к печати 09.09.2024

Сивакова Наталья Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-9930-0892. SPIN-код РИНЦ 4309-8739. Author ID Scopus 57188641933. ResearcherID S-9587-2018.

Драганик Ирина Анатольевна, клинический ординатор отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-4712-3353. SPIN-код РИНЦ 1192-4647. iradraganik@mail.ru

Коцюбинский Александр Петрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-4826-9688. Author ID Scopus 14030170900. ResearcherID N-2253-2016. Author ID РИНЦ 354433. SPIN-код РИНЦ 1311-8036. ak369@mail.ru

Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н., директор Института нейropsychиатрии, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией и реабилитации пациентов с психосоматическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-код РИНЦ 5563-1009. Author ID Scopus 57203722056. ResearcherID B-3272-2017. vladmikh@yandex.ru

✉ Сивакова Наталья Александровна, dr.sivakovan@gmail.com

UDC 616.853:616.8-008.64:616.891.6:616-035

For citation: Sivakova N.A., Draganik I.A., Kotsyubinsky A.P., Mikhailov V.A. Clinical and psychopathological features of drug-resistant epilepsy in adults. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 88-96. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-88-96](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-88-96)

Clinical and psychopathological features of drug-resistant epilepsy in adults

Sivakova N.A., Draganik I.A., Kotsyubinsky A.P., Mikhailov V.A.

*Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Drug-resistant epilepsy (DRE) is a multifactorial phenomenon based on numerous genetic and acquired (previous TBI, brain diseases, infections, circulatory disorders) mechanisms. Treatment-resistant, incurable or drug-resistant forms of the disease are determined by the types of epilepsy, generalized or focal types of seizures, frequency of epileptic seizures, and the presence of interictal epileptiform discharges according to EEG data. Many researchers have shown an association between therapeutic resistance and various types of psychopathological phenomena. **Objective:** to study the features of the clinical picture in drug-resistant epilepsy, to establish the clinical features of nonpsychotic mental disorders (NMD) in patients with epilepsy in the interictal period. **Materials and Methods.** The study was conducted at the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy of Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology". The study included 160 inpatients diagnosed with epilepsy (G40) according to ICD-10 criteria. The sample of patients was divided into two groups: the first group included 80 patients with drug-resistant epilepsy (ineffectiveness of therapy with two or more antiepileptic drugs), the second group included 80 patients with a controlled course of the disease (absence of seizures for more than 12 months). Clinical-psychopathological, clinical-neurological, and psychometric methods were used. Statistical analysis included descriptive statistics methods, comparative analysis was carried out using χ^2 and Fisher criteria, correlations were assessed using Spearman's correlation coefficient, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In the DRE group, an earlier onset of the disease was revealed (12.3 ± 0.1 years; $t = 7.232$, $p < 0.001$), a more frequent history of birth trauma (45%; $\varphi = 3.238$, $p < 0.01$), neuroinfections (22.5%; $\varphi = 1.72$, $p < 0.05$), febrile seizures ($\varphi = 4.731$, $p < 0.01$), more frequent attacks (93.8%) with a tendency to serial course, a higher incidence of affective disorders (86.3%) and depressive expe-

riences (51.3%) of mild (15.0%), moderate (25.0%) and severe (11.3%) degree, the prevalence of subclinical (12.5%) and clinical (38.8%) depressive symptoms, subclinically (11.3 points) and clinically (17.5%) expressed anxiety according to the Hamilton Anxiety and Depression Scale, in the range from mild (8.8%) anxiety to moderate, symptomatic (15.0%) and severe, substantial (5.0%) anxiety according to the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). In the DRE group, a mild degree of expression of NMD correlated with rare (less than 1 per week) epileptic seizures, the severity of NMD correlated with the lowest (9.5 ± 4.6 years) age of seizure onset and the longest (23.0 ± 9.9 years) duration of epilepsy. A correlation was established between the occurrence of affective spectrum disorders with the early age of onset ($r = -0.16$; $p = 0.04$) and long course ($r = 0.24$; $p = 0.002$) of the disease in the general group of patients with epilepsy. The prevalence of affective disorders in the DRE group (86.3%) is more than 2.5 times higher than in the curable epilepsy group. **Conclusion.** The correlation between the paroxysmal and psychopathological characteristics of the epileptic process is shown, which indicates the need for considering the disease as a dynamic condition characterized by paroxysmal activity in combination with psychopathological disorders in the form of nonpsychotic phenomena. Subsequently, NMDs identified in the interictal period are the source of the formation of typical characterological traits, which, when included in the structure of personality changes of an individual, create a well-known psychological profile of a “changed” patient with epilepsy, which a psychiatrist encounters in his daily professional activities. The results of the study may be of great importance in the development of comprehensive treatment and correction programs for patients with epilepsy based on a personalized approach.

Keywords: epilepsy, drug resistance, nonpsychotic mental disorders, affective disorders, depression, anxiety.

Received April 26, 2024

Accepted September 09, 2024

Sivakova Natalia A., Cand. Sc. (Medicine), lead researcher of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9930-0892. SPIN-code RSCI 4309-8739. Author ID Scopus 57188641933. ResearcherID S-9587-2018.

Draganik Irina A., clinical resident of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4712-3353. SPIN-code RSCI 1192-4647. iradraganik@mail.ru

Kotsyubinsky Alexander P., D. Sc. (Medicine), Professor, chief researcher of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4826-9688. Author ID Scopus 14030170900. ResearcherID N-2253-2016. Author ID RSCI 354433. SPIN-code RSCI 1311-8036.

Mikhailov Vladimir A., D. Sc. (Medicine), Director of the Institute of Neuropsychiatry, chief researcher and scientific director of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy and Rehabilitation of Patients with Psychosomatic Disorders, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-code RSCI 5563-1009. Author ID Scopus 57203722056. ResearcherID B-3272-2017. vladmikh@yandex.ru

✉ Sivakova Natalia A., dr.sivakovan@gmail.com