

УДК 616.8
ББК 56.12
А-94

Организация-разработчик:
ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ

Составители:
М.С. Зинчук, Е.В. Пашнин, Г.В. Кустов, Ф.К. Ридер, Р.Г.Акжигитов,
А.С. Аведисова, А.Б. Гехт

Рецензенты:
Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» МЗ РФ Ю.Т. Джангильдин
Доктор медицинских наук, профессор, руководитель оргметод. отдела по неврологии НИИОЗММ ДЗМ, А.В. Лебедева

Аффективные расстройства у пациентов с эпилепсией.
Методические рекомендации. – Москва – 2019. – 24 с.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит распространению и тиражированию без соответствующего разрешения.

© Коллектив авторов, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ	9
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	17
ЛИТЕРАТУРА.....	18

ВВЕДЕНИЕ

Результаты большинства эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространённости психических расстройств у пациентов с неврологической патологией, и в особенности у пациентов с эпилепсией (ПЭ). Последние годы у ПЭ отмечается тенденция к снижению удельного веса расстройств психотического уровня и увеличение числа пограничных, непсихотических расстройств, т.е. происходит патоморфоз психических расстройств в сторону менее прогредиентного течения. Общеизвестно, что ведущее место среди всех психических нарушений у ПЭ занимают аффективные расстройства. Установлено, что наличие у страдающего эпилепсией пациента депрессии ухудшает комплаентность, приводит к снижению уровня ответа как на фармакологическое, так и на хирургическое лечение и повышает риск развития побочных эффектов противосудорожных препаратов, приводит к снижению качества жизни в целом. Кроме того, аффективная патология тесно связана с повышенным суицидальным риском. Достаточно часто депрессия при эпилепсии характеризуется атипичным течением, что затрудняет ее диагностику и лечение. Ситуация усугубляется страхом больного перед усилением стигматизации в связи с психическим заболеванием, что может приводить к отсутствию своевременного фармакологического и психотерапевтического лечения. Кроме того, при коморбидной депрессии пациенты гораздо чаще посещают врачей общесоматического профиля в сравнении с таковыми без депрессии, что может приводить к значительным затратам как со стороны пациентов, так и ложиться бременем на систему здравоохранения.

Наконец, у пациентов с эпилепсией значительно выше риск суицидального поведения – суицидальных попыток, суицидальных мыслей, а также несуицидального самоповреждающего поведения. Самоубийства чаще совершаются лицами среднего возраста, что определяет значительные экономические потери и во многом формирует бремя заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным различных исследований распространённость депрессивных расстройств у ПЭ составляет 30-55%, а тревожных – 10-25%. Данные относительно распространённости биполярного расстройства у пациентов с эпилепсией ограничены, т.к. всегда считалось, что симптомы БАР при эпилепсии встречаются редко и большинство исследований посвящалось изучению униполярной депрессии. Тем не менее, последние годы это утверждение ставится под сомнение – результаты одного из первых исследований, посвященных изучению БАР при эпилепсии, показали, что симптомы этого расстройства обнаруживаются у 12% ПЭ, что в 1,6-2,2 раза чаще, чем у пациентов с другими хроническими заболеваниями и в 6 раз чаще, чем в общей популяции. Другие исследования, изучающие распространённость БАР у ПЭ, показывают схожие результаты.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Долгое время известно, что взаимосвязь между эпилепсией и аффективными расстройствами носит двунаправленный характер, то есть наличие одного расстройства увеличивает вероятность развитие другого. Так, у некоторых пациентов аффективное расстройство проявляется до манифестации приступов. В то время как эпилепсия тесно связана риском развития депрессии, прием антидепрессантов у пациентов без эпилепсии значительно снижает вероятность манифестации эпилепсии (в сравнении с плацебо).

Ряд недавних исследований показал, что аффективные расстройства при эпилепсии представляют собой коморбидность, в основе которой лежат общие патогенетические механизмы, причем как относительно рекуррентной депрессии, так и биполярного аффективного расстройства. К доказательствам общей патофизиологической основы между аффективными и судорожными расстройствами чаще всего относятся следующие:

1. Обе группы расстройств характеризуются дисфункциональными эпизодами, разделенными нормальными периодами или ремиссией.

2. Предрасположенность к обоим группам расстройств определяется генетически и/или экспериментально.

3. Противосудорожные препараты активно применяются при лечении аффективных расстройств, причем кроме биполярного аффективного расстройства, эффективность некоторых антиконвульсантов также подтверждается и в лечении монополярной депрессии. С другой стороны, достаточно давно было обнаружено, что антидепрессанты обладают непрямыми противосудорожными свойствами.

5. Существуют нейроанатомические и функциональные особенности, сходные как для эпилепсии, так и для аффективных расстройств.

6. Экспериментально индуцированные дефициты серотонина и норадреналина соответствовали дисфункциональным эпизодам и аффективных расстройств, и эпилепсии. И наоборот: экспериментально индуцированное повышение серотонина и норадреналина обладает противосудорожными и антидепрессивными свойствами.

8. ГАМК-ергические, глутаматергические и нейроны, продуцирующие кортикотропин-релизинг гормон (CRH) представляют собой потенциальные патогенетические элементы, связывающие аффективные расстройства и эпилепсию. Так, на животных моделях было показано, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (в том числе и самими судорожными приступами) увеличивает как частоту самих приступов, так и выраженность депрессивного поведения.

9. Некоторые животные модели эпилепсии демонстрируют коморбид-

ность с аффективными расстройствами. Так, у линии крыс, генетически склонных к эпилепсии (GEPR) существуют проявления депрессивного поведения, и то же касается и других линий, на основе которых исследуют эпилепсию.

Гиперфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси рассматривают как один из основных патогенетических механизмов. Избыточная активация NMDA-рецепторов, которая может приводить к эксайтотоксичности и гибели нейронов, опосредуется именно высокими концентрациями кортизола. Интересно, что длительное выделение кортизола приводит к угнетению функции серотониновых рецепторов, а их агонисты способствуют уменьшению концентрации глутамата. Высокое содержание кортизола может приводить к уменьшению выработки нейротрофических факторов в зубчатой извилине, пирамидных клетках гиппокампа, амигдале и неокортексе. Длительный прием антидепрессантов увеличивает выработку нейротрофических факторов и предотвращает снижение их уровня при стрессах.

Не менее важным общим патогенетическим звеном эпилепсии и депрессии может быть снижение активности моноаминов, таких как серотонин, норадреналин и дофамин. Так, снижение связывающей способности постсинаптических 5-HT_{1A} рецепторов в веретенообразной извилине и островке встречается как при эпилепсии, так и при депрессии. Кроме того, было выявлено, что у пациентов с височной эпилепсией и депрессией обнаруживается более значительное снижение связывающей способности 5-HT_{1A}-рецепторов в лимбических структурах, чем у пациентов с эпилепсией без депрессии. В этом же исследовании была показана обратная взаимосвязь между симптомами депрессии и 5-HT_{1A}-сцеплением в области ипсилатерального гиппокампа.

Многие исследования, проведенные с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и протонной магнитно-резонансной спектроскопии, показали сходные изменения одних и тех же нейроанатомических областей при депрессии и эпилепсии. В большей степени они представлены атрофией височных и лобных областей, а также изменениями в амигдале, гиппокампе, энторинальной коре, латеральной височной коре, а также в префронтальной, орбитофронтальной и медиально-фронтальной коре, в меньшей степени – в таламусе и базальных ядрах.

Многие исследователи говорят о том, что депрессивная симптоматика связана со сложными парциальными приступами и склерозом гиппокампа. В нескольких независимых исследованиях было выявлено уменьшение объема гиппокампов у пациентов с рецидивирующими депрессивными эпизодами без эпилепсии, что доказывает вовлеченность височно-лимби-

ческих структур в патогенезе депрессии. Полученные данные согласуются с находками у больных с височной эпилепсией, однако некоторые авторы не находят взаимосвязи между латерализацией эпилептического очага и аффективной патологией (интериктальной депрессией). В исследовании В.А. Карлова (1999) было показано, что тяжесть депрессии положительно коррелировала с длительностью заболевания, интраверсной, возрастом, женским полом и политерапией.

В настоящее время есть нехватка крупных эпидемиологических исследований, специально нацеленных на изучение ассоциации эпилепсии и БАР. Недавнее исследование симптомов гипомании у 50 ПЭ по опроснику HCL-32 (Чек-лист Гипомании) показало высокую распространенность симптомов БАР при эпилепсии. Авторы указали, что будущие исследования, направленные на разработку и использование инструментов оценки аффективных симптомов среди ПЭ и лечение аффективных симптомов с помощью противосеизмических препаратов, могут привести к лучшим результатам терапии у пациентов с коморбидными БАР и эпилепсией.

Кроме общих нейробиологических, патогенетических особенностей важна и психосоциальная сторона таких двунаправленных отношений – бремя стигмы, социальных ограничений и дискриминации, связанной с эпилепсией, может привести к деморализации, снижению самооценки и депрессии. Среди психосоциальных факторов развития депрессии у ПЭ выделяют такие как «эмоциональная реакция на только что случившийся приступ», «социальные последствия» (страх травмы во время приступа, осознание необходимости ограничения повседневной деятельности, чувство стыда из-за приступов), а также указание на депрессию в анамнезе.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Аффективные депрессивные симптомы могут возникать до и после эпилептических приступов (перииктальные депрессии) и независимо от них (интериктальные депрессии).

Среди перииктальных депрессий выделяют преиктальные, иктальные и постиктальные. Преиктальные депрессии, как правило, возникают за несколько часов или дней и характеризуются дисфорическим аффектом. Иктальные депрессии являются клиническим выражением простого парциального приступа. Они, как правило, непродолжительны, стереотипны, не имеют взаимосвязи с внешними причинами, но в то же время тесно связаны с другими иктальными феноменами и характеризуются ангедонией, чувством вины и суицидальными мыслями. Постиктальные депрессии возникают в течение первых 5-ти дней после приступа, длятся примерно 24 часа и характеризуются повышенной восприимчивостью к фрустрирующим факторам, ангедонией, чувством беспомощности, раздражительностью, ощущением несостоятельности, чувством вины, приступами плача и чувством безнадежности.

Особый интерес представляют интериктальные депрессии, которые могут принимать формы как нозогенной депрессивной реакции, так и депрессивного расстройства.

Депрессия как расстройство принимает формы депрессивного эпизода (ДЭ), дистимии, депрессивной фазы при биполярном расстройстве (БАР) и циклотимии. Постановка диагноза вполне оправданно может основываться на критериях основных классификаций МКБ – 10 и DSM-V.

По МКБ 10 диагноз депрессии при ДЭ и БАР может быть поставлен при наличии определённого количества (в зависимости от тяжести) обязательных (сниженное настроение, снижение интереса и удовольствия от ранее любимых занятий, снижение энергии или повышенная утомляемость) и дополнительных (снижение уверенности и самооценки, идеи самоуничтожения и вины, суицидальные мысли и поведение, снижение концентрации внимания или нерешительность, агитация или заторможенность, нарушения и аппетита) симптомов продолжительностью не менее 2-х недель. Дистимия и циклотимия – это не столь выраженные, как ДЭ и БАР хронические аффективные расстройства, длятся не менее 2-х лет. Как для дистимии, так и для депрессивных состояний и циклотимии необходимо наличие минимум 3-х из представленных симптомов: снижение энергии или активности; бессонница; снижение уверенности в себе или чувство неполноценности; трудности в концентрации внимания; снижение интереса от приятных видов деятельности; пессимистичное отношение к

будущему и негативная оценка прошлого; социальная отгороженность; снижение потребности в общении. В перечне симптомов, характерных для дистимии также указаны частая слезливость; чувство безнадежности или отчаяния; неспособность справляться с рутинными обязанностями повседневной жизни.

Тем не менее, клиническая картина депрессивного расстройства у ПЭ не всегда полностью соответствует критериям депрессии или дистимии МКБ-10 и DSM-V. Порядка 22% таких депрессий носят атипичный характер, а у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией этот показатель доходит до 71%. Среди возможных причин, привносящих атипичные черты в структуру депрессий, можно выделить: периктальные феномены, психотропные эффекты противоэпилептических препаратов (ПЭП), коморбидные тревожные расстройства.

В литературе ведется дискуссия по поводу развития аффективных расстройств в зависимости от типа эпилепсии, вида эпилептических приступов и локализации очага эпилептиформной активности. Часть исследователей отмечают большую вероятность развития депрессии при наличии у пациента приступов с нарушенным сознанием. Результаты исследования 70 пациентов с височной эпилепсией показывают, что те, у кого выявляются фокальные приступы, а также четкий очаг эпилептиформной активности находятся в группе большего риска развития депрессии. С другой стороны, другое исследование не показало достоверных различий по числу депрессий у пациентов с идиопатической и фокальной эпилепсией. Что касается симптомов БАР, то «чистые мании» при эпилепсии встречаются редко, однако такие симптомы мании, как ускоренная речь или идеи величия были описаны в рамках постиктальных психозов у пациентов с височной эпилепсией. Изучение связи депрессии с латерализацией эпилептогенного очага так же приносит противоречивые результаты. Результаты большинства исследований показали большее число депрессий пациентов с левосторонним фокусом. При этом некоторые авторы показывают, что депрессии так же наблюдаются и при правосторонних височных фокусах, что наблюдается при палеокортикальной (медиобазальной) височной эпилепсии. Результаты обследования 131 пациента с височной эпилепсией и депрессией, перенесших хирургическое лечение эпилепсии, не показали достоверных различий не только в отношении очагов в разных полушариях, но и при разных видах височной эпилепсии (амигдало-гиппокампальной и латеральной). Исследование отечественных авторов показало значение латерализации очага для характера преобладающего аффекта в межприступном периоде. Так, при правостороннем расположении очага преобладает собственно депрессивный аффект, а левостороннем – тревожный.

Существенный вклад в развитие депрессии у пациентов с эпилепсией вносят и социодемографические факторы. Несмотря на то, что в общей популяции женский пол является фактором риска развития депрессии, результаты большинства исследований показывают, что среди ПЭ именно представители мужского пола подвержены развитию депрессии. Предполагается, что мужчинам отводится основная роль по обеспечению материального достатка семьи, а по данным большинства исследований в популяции ПЭ обнаруживаются более высокие показатели безработицы, в то время как работающие пациенты ощущают свою зависимость от начальства или скрывают свое заболевание от работодателей. Так, пациентам с частыми генерализованными судорожными приступами гораздо сложнее устроиться на работу. Прежде всего это связано с проблемой стигмы, которая приводит к снижению самооценки, ухудшению качества жизни и негативным социальным последствиям. По данным ряда исследований, около 50% ПЭ сообщают о стигматизации и 15% – о высоком уровне стигматизации. Недавнее исследование 302 пациентов с эпилепсией показало, что уровень стигматизации, а также гендерная принадлежность, уровень образования, низкий доход существенно влияли на тяжесть депрессии.

Аффективные расстройства так же могут быть результатом приема противосудорожных препаратов. Известно, что практически все антиконвульсанты в большей или меньшей степени обладают психотропным эффектом. Считается доказанным депрессогенный эффект фенобарбитала и его производных, который реализуется за счет снижения концентрации свободного триптофана в тканях головного мозга, что в свою очередь оказывает эффект на обмен серотонина. Результаты исследования 44 300 ПЭ показали, что прием топирамата, леветирацетама, вигабатрина и тиагабина существенно повышает риск развития депрессии и в три раза увеличивает риск самоповреждающего и суицидального поведения. Другое исследование показало, у пациентов, лечившихся топираматом, фенитоином и фенобарбиталом, депрессии возникают чаще. Интересно то, что депрессогенный эффект топирамата чаще проявлялся у пациентов со склерозом гиппокампа, особенно при быстрой титрации дозы. Возникновение симптомов мании/гипомании, так же может быть связано с приемом антиконвульсантов – такие явления были описаны у барбитуратов, фенитоина, карбамазепина, вигабатрина, габапентина, фелбамата, топирамата и зонисамида.

Аффективные расстройства могут быть следствием и хирургического лечения эпилепсии. Так примерно у 30% прооперированных пациентов возникает большая депрессия. Большинство депрессий возникает в течение первых 3-х месяцев после операции и, по данным различных исследований, у 10-50% депрессивных постоперационных больных не обнаруживается отягощенности по психическим заболеваниям. Симпто-

мы депрессии персистируют на протяжении 3-6 месяцев, и постепенно проходят в течение 2-х лет. Гипо- и маниакальные состояния также могут возникать в раннем постоперационном периоде. Они начинаются исподволь и маскируются чувством благодарности к нейрохирургу за то, что тот подарил новую жизнь, но в дальнейшем социально приемлемое поведение может смениться неадекватной эйфорией со стремлением к эмоциональной близости с посторонними людьми и появлением таких классических симптомов мании как прилив сил и энергии, низкая потребность во сне, ускоренная речь, полет мыслей и идей, раздражительность и сексуальная расторможенность. Возникновение после операции симптомов гипомании или мании может свидетельствовать о нераспознанном ранее биполярном расстройстве второго типа.

При постановке диагноза аффективного расстройства следует учитывать временную связь симптомов с возникновением эпилептических приступов, а также психопатологические особенности продромальной, иктальной, постиктальной фаз приступа. В продроме приступа чаще наблюдаются такие симптомы как раздражительность, агрессивность, депрессии, дисфории и реактивная лабильность. Во время самого приступа могут возникать такие феномены как выраженный страх, чувство уже виденного/никогда не виденного, иктальная речь, беспричинный смех, тревога, растерянность, агрессия, дисфория, паранойя, галлюцинации, бред и идеи величия. Постприступно у пациентов могут наблюдаться такие феномены как дремота, летаргия, растерянность, агитация, агрессия, тревога, депрессия, мания, гипомания и психозы. Так одно из крупных исследований показало, что у 13% ПЭ раздражительность, дисфория или депрессивное настроение могут предшествовать эпилептическому приступу. Результаты другого исследования показывают, что у 18% ПЭ после приступов обнаруживается более 5 симптомов депрессии продолжительностью более 24-х часов, 45% – симптомы тревоги, а у 22% – симптомы мании, сопровождающиеся бредом и галлюцинациями. Отечественными авторами были описаны пароксизмальные дисфории. Периктальные феномены могут быть неотличимыми от «чисто» аффективных расстройств, если не принимать во внимание их продолжительность и взаимосвязь с приступами, из-за чего возможна переоценка тяжести психических расстройств или их неправильная диагностика. Так, результаты одного из исследований ПЭ среди которых у 12% было диагностировано БАП по DSM-IV и 15% прошли скрининг по опроснику расстройств настроения (MDQ), показали, что у подавляющего большинства симптомы аффективного расстройства были связаны с психопатологическими феноменами, возникающими в переиктальном периоде, в то время как истинная распространенность БАП составляла всего 1,4% и 2%, соответственно.

Как указывалось выше, более чем у 50% ПЭ симптомы депрессии не попадают под диагностические критерии современных психиатрических систематик. Этим депрессиям, как правило, свойственно хроническое течение с периодически возникающими светлыми промежутками, длительностью от нескольких часов до нескольких дней. Хотя тяжесть депрессивных симптомов не доходит до степени большого депрессивного эпизода, они все же вызывают дистресс, снижая активность и качество жизни пациентов. Такое расстройство некоторые авторы называют «дистимоподобным расстройством при эпилепсии». Типичные симптомы эндогенной депрессии, такие как чувство вины, идеи самообвинения, переживания потери чувств и суточные колебания настроения встречаются редко. Для пациентов с эпилепсией характерны аффективные нарушения, сочетающиеся с астеническими, вегетативно-соматическими, и личностно-поведенческими расстройствами разной степени выраженности. Феноменологическая классификация депрессии была предложена отечественными авторами с выделением депрессий и субдепрессий с преобладанием тоски, адинамии, ипохондрических переживаний, тревоги и деперсонализационных расстройств. Стоит отметить, что у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией аффективные расстройства встречаются чаще и характеризуются большей «грубостью» и «структурной сложностью» психопатологических проявлений.

В начале прошлого века Kraepelin, а за ним и Bleuler, описали дисфорические эпизоды у пациентов с эпилепсией, в том виде, в каком были представлены до появления современных противосудорожных препаратов. Позже, в начале 21 века, Blumer вводит понятие межприступного дисфорического расстройства (МДР) – специфического аффективного-соматоформного расстройства, наиболее часто встречающегося у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, в особенности при локализации эпилептического очага в височной доле. Им было выделено 8 ключевых симптомов, разбитых на 3 большие группы: лабильные депрессивные симптомы (депрессивное настроение, анергия, боль и инсомния), лабильные аффективные симптомы (тревога, страх), специфические симптомы (раздражительность, эйфория). Отечественные авторы в качестве остевых компонентов дисфорий выделяли – злобу, страх, тоску. В зависимости от выраженности одного из них были описаны эксплозивные, фобические, тоскливые и тоско дисфории (мрачное, сварливое, брюзжащее настроение). Межприступные дисфории можно разделить на психогенные и аутохтонные. Психогенные дисфории характеризуются непосредственной связью возникновения с психогенным внешним воздействием, острое начало и литическое завершением и значительной амплитуда продолжительности: от нескольких минут до нескольких дней. Для аутохтонных дисфорий ха-

рактерны постепенное нарастание симптоматики аффективного дисфорического напряжения с литическим разрешением данных состояний, часто после психогенной «разрядки», и длительностью дисфорического расстройства от нескольких часов до недель, реже месяцев.

Исследование, проведённое в 2-х европейских эпилептологических центрах, показывает 17% распространённость МДР у ПЭ. Данные другого исследования показывают, что МДР встречается у 27% кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии.

Выявлена большая распространённость МДР у ПЭ и коморбидной большой депрессии DSM. Однако свойственные МДР особенности, такие как эмоциональная нестабильность и раздражительность, традиционно относят к биполярному, а не униполярному полюсу аффективных расстройств. Так, некоторые предполагают, что течение МДР характеризуется сочетанием периодов депрессии и лабильно-гневно-раздражительного аффекта, что представляет собой особый вариант циклотимии. Так, при изучении психопатологических особенностей МДР с использованием MDQ и шкалы Бека было показано, что для выявления МДР большей специфичностью обладал именно MDQ (MDQ 86%; BDI 65%), что свидетельствует о связи МДР с расстройствами биполярного спектра. Предполагается, что МДР в свою психопатологическую структуру помимо симптомов БАР включает и симптомы соматоформного и генерализованного тревожного расстройства.

Однако последние годы специфичность МДР для эпилепсии ставится под сомнение, на это указывал и Blument, говоря о том, что МДР выявляется у пациентов с «повреждением головного мозга» даже при отсутствии приступов и изменений на ЭЭГ, и указывая на сходство с предменструальным дисфорическим расстройством. В некотором плане это положение подтверждается результатами сравнительного исследования пациентов ПЭ и пациентов с мигренью, показывающими одинаковую распространённость МДР в обеих группах.

Так же ставится под сомнение и нозологическая самостоятельность МДР. Исследование 168 пациентов с эпилепсией показало 19% распространённость МДР, при этом у подавляющего большинства пациентов с МДР обнаруживались депрессивные и тревожные расстройства. Показатели качества жизни, контроль над приступами, а также побочные эффекты противосудорожной терапии в большей степени зависели от наличия тревоги и депрессии, нежели чем от наличия МДР. В результате исследования 128 пациентов с эпилепсией не было выявлено не одного пациента с МДР без коморбидного психического расстройства (уровень коморбидности: 68% – аффективные, 52% – тревожные, 48% – психотические расстройства), при этом у пациентов с МДР показатели качества жизни были ниже,

а риск суицида выше. Авторы предполагают, что пациенты с МДР находятся в группе риска по другим психическим расстройствам или же МДР возникает только у пациентов с эпилепсией и коморбидными психическими расстройствами. Однако остаётся вопрос, не связано ли это с тем, что наличие дисфорических симптомов может свидетельствовать о тяжести психического состояния. Другое недавнее исследование показало, что МДР в равной степени встречается как у ПЭ (33%), так и у пациентов с психогенными неэпилептическими приступами (39%), причем у подавляющего большинства пациентов с МДР выявлялось другое психическое расстройство (тревожное и депрессивное) или же отягощённость личного анамнеза по психическим расстройствам. Предварительные результаты сравнительного исследования двух групп пациентов с депрессией и эпилепсией и депрессией без эпилепсии, проведённого с использованием опросника межприступного дисфорического расстройства, не показали различий по распространённости МДР среди этих групп, однако отмечалась тенденция к увеличению числа пациентов с МДР, показавших положительный результат в скрининге MDQ и достоверная связь между выраженностью тревоги и МДР.

Давно выявлено влияние депрессии на качество жизни, комплаенс, и ответ на лекарственную терапию эпилепсии, а риск развития других хронических заболеваний и суицида. По результатам исследования O'Donoghue и соавт. депрессия достоверно чаще встречается у пациентов с продолжающимися приступами, в сравнении с больными в ремиссии (33% и 6% соответственно). В то же время, ряд исследований показал, что более существенным влиянием на качество жизни обладает именно депрессия, причем более новые исследования показывают, что эта связь не зависит от используемых методов оценки качества жизни. Кроме того, наличие депрессии у ПЭ существенным бременем ложится на затраты системы здравоохранения, так как ПЭ с коморбидной депрессией посещали врачей в 2–4 раза чаще в сравнении с ПЭ без депрессии.

Одним из наиболее серьезных последствий депрессии у ПЭ является суицид, риск которого у этих больных выше в 5 раз в сравнении с общей популяцией. Кроме того, у пациентов с эпилепсией существенно повышается риск любого суицидального поведения, а суицид является одним из наиболее важных факторов летальности у пациентов с эпилепсией, который часто недооценивается. Примерно у 5-14% пациентов с эпилепсией в течении жизни обнаруживаются суицидальные мысли и попытки, тогда как в общей популяции это показатель составляет 1,1-1,2%. Более того, у пациентов с височной эпилепсией распространённость суицидального поведения в 6-25 раз выше чем в общей популяции. В результате крупного мета-анализа был выявлен больший риск совершения попытки суицида у

ПЭ, а также установлено, что сама суицидальная попытка существенно повышает риск последующего завершённого суицида.

Было установлено, что именно тяжесть депрессии является независимым предиктором появления суицидальных мыслей. В исследованиях было показано 22,9-кратное повышение смертности в результате суицида среди больных эпилепсией с депрессией, в сравнении с 9,9 кратным среди пациентов с депрессией без эпилепсии и 3,1 кратным среди страдающих эпилепсией, но не имевших депрессии. Стоит отметить, что помимо депрессивных расстройств, другие психиатрические состояния, такие как тревога и нарушения сна, также вносят свой вклад в развитие суицидальности у больных эпилепсией.

Депрессию также рассматривают как фактор риска неполного ответа на медикаментозную и хирургическую противозепилептическую терапию. Данные 20-летнего катамнестического исследования 780 ПЭ указывают на то, что вероятность развития ремиссии при приеме ПЭП в 3 раза меньше у пациентов с коморбидными психическими расстройствами, среди которых наиболее существенной оказалась депрессия, по сравнению с ПЭ без психических нарушений. Еще одно исследование 100 пациентов, перенесших височную лобэктомию показало, что депрессия в анамнезе является предиктором недостаточного терапевтического ответа на оперативное лечение (сохранение ауры, дезадаптирующие приступы). У ПЭ с депрессией могут быть более выражены побочные эффекты ПЭП, а также депрессия является возможным фактором риска внезапной смерти при эпилепсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика аффективных расстройств, связанных со эпилепсией, является одним из необходимых компонентов всеобъемлющего подхода к ведению таких пациентов ввиду колоссального влияния на качество их жизни. Этот подход должен включать адекватную оценку причин и особенностей расстройства, а также оценку и лечение любой сопутствующей патологии.

В данных методических рекомендациях были рассмотрены общие характеристики аффективных расстройств при эпилепсии – эпидемиология, этиология и патогенез, классификация, и более подробно разобраны критерии и характерные особенности их проявлений, диагностические подходы в оценке таких нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;62(4):345-54.
2. Amiri M, Hansen C. The interictal dysphoric disorder in patients with epilepsy: A doubtful disorder lacking diagnostic tools. *Seizure*. 2015;24:70-76. doi:10.1016/j.seizure.2014.08.009.
3. Agrawal N, Bird JS, von Oertzen TJ, Cock H, Mitchell AJ, Mula M. Depression correlates with quality of life in people with epilepsy independent of the measures used. *Epilepsy Behav*. 2016 Sep;62:246-50.
4. Andersohn F, Schade R, Willich SN et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology*. 2010;75:335-340.
5. Austin JK, Hesdorffer DC, Liverman CT, Schultz AM. Testimony Group. Testimonies submitted for the Institute of Medicine report: epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. *Epilepsy Behav*. 2012;25(4):634-661.
6. Barry J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy // *Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment* / A. Ettinger, A. Kanner (Eds.) — LWW, Philadelphia — 2001 — P. 45-71.
7. Barry J.J., Ettinger A.B., Friel P., Gilliam F.G., Harden C.L., Hermann B. et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav* 2008;13(Suppl. 1):S1-S29.
8. Baker GA. The psychosocial burden of epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43(suppl6):26-30.
9. Blanchet P., Frommer G.P. Mood change preceding epileptic seizures, *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1986; 174: 471-6.
10. Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie*, 8th edn. Berlin: Springer-Verlag, 1949
11. Blume WT, Derry PA. Stigma and its neurological and psychological effects in epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2008;35:403-404.
12. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8:8-17.
13. Blumer D., Montouris G., Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:826-840.
14. Boylan L.S., Flint L.A., Labovitz D.L. et al. (2004). Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment resistant epilepsy. *Neurology* 62: 258-261.
15. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):115-8.
16. Butler T, Blackmon K, McDonald CR, et al. Cortical thickness abnormalities associated with depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2012;23(1):64-67.
17. Charles C.L., Stoesz L., Tollefson G. Zonisamide-induced mania. — *Psychosom.* — 1990. — Vol. 31(2). — P. 214-217
18. Cramer J.A., Blum M., Reed M. et al. (2003). The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 4: 515-521.
19. Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Pacia SV, Langfitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Spencer SS. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology*. 2005 Dec 13;65(11):1744-9. PubMed PMID: 16344516.
20. England MJ, Austin JK, Beck V, Escoffery C, Hesdorffer DC. Erasing epilepsy stigma: eight key messages. *Health Promot Pract*. 2014;15:313-318.
21. Elliott J.O., Lu B., Shneker B., Charyton C. et al. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 1: 125-129.
22. Epps SA, Weinshenker D. Rhythm and blues: animal models of epilepsy and depression comorbidity. *Biochemical pharmacology*. 2013;85(2):135-146. doi:10.1016/j.bcp.2012.08.016.
23. Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology* 2005;65:535-40
24. Fiest KM, Birbeck GL, Jacoby A, Jette N. Stigma in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:1-6.
25. Forsgren L., Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990; 6:66-81.
26. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Möller HJ. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1112-8.
27. Gaitatzis A., Carroll K., Majeed A. et al. The epidemiology of the co-

- morbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004; 45: 12: 1613—1622.
28. Gilliam F., Kanner A. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients, *Epilepsy Behav.*, 2002; 3(5S): S2–9.
 29. Gilliam F. G., Santos J., Vahle V. et al. Depression in epilepsy: Ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? // *Epilepsia*, 2004; 46 (suppl. 2): 28–33
 30. Gilliam F., Kuzniecky R., Faught E. et al. (1997). Patient validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 38: 233–236.
 31. Hamid H, Devinsky O, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Langfitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Spencer SS. Suicide outcomes after resective epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2011 Mar;20(3):462-4.
 32. Handforth A., DeGiorgio C.M., Schachter S.C. et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial, *Neurology*, 1998; 51:48–55.
 33. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a metaanalysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205–28.
 34. Hasler G., Bonwetsch R., Giovacchini G. et al. (2007). 5-HT (1A) receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biol Psychiatry* 62:1258–1264.
 35. Hecimovic H, Santos J, Carter J, Attarian H, Fessler A, Vahle V, Gilliam F. Depression but not seizure factors or quality of life predicts suicidality in epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2012;24(4):426-429. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.05.005>
 36. Hellwig S, Mamalis P, Feige B, Schulze-Bonhage A, van Elst LT. Psychiatric comorbidity in patients with pharmacoresistant focal epilepsy and psychiatric outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2012 Mar;23(3):272-9.
 37. Hermann B.P., Seidenberg M., Haltiner A., Wyler A.R. (1991) Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 30: 1205–1218
 38. Hesdorffer D.C., Hauser W.A., Annegers J.F. et al. Major depression is a risk factor for seizures in older patients. *Ann Neurol* 2000;47:246–249.
 39. Hill R.R., Stagno S.J., Tesar G.E. Secondary mania associated with the use of felbamate. —*Psychosomatics.* — 1995. — Vol. 36(4). — P. 404—406.
 40. Hitiris N., Mohanraj R., Norrie J., Sills G.J., Brodie M.J. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75:192–6.
 41. Hong L. and Bainbridge L. Anticonvulsant effects of SSRIs. *Mental Health Clinician*: November 2012, Vol. 2, No. 5, pp. 121-123.
 42. Hooper A, Paracha R, Maguire J. Seizure-induced activation of the HPA axis increases seizure frequency and comorbid depression-like behaviors. *Epilepsy Behav.* 2018 Jan;78:124-133. doi:10.1016/j.yebeh.2017.10.025. Epub 2017 Dec 22.
 43. Jacoby A. Epilepsy and the quality of everyday life. Findings from a study of people with well-controlled epilepsy. *Soc Sci Med.* 1992;34:657-666.
 44. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J., Gilliam F.G., Kanner A.M., Meador K.J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy // *Epilepsy Behav.* – 2003. – Suppl 3. – P. 31-8.
 45. Jobe PC, Mishra PK, Browning RA, et al. Noradrenergic abnormalities in the genetically epilepsy-prone rat. *Brain Res Bull* 1994;35:493–504
 46. Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav.* 2003 Oct;4 Suppl 3:S14-24. Review.
 47. Kalinin V. V., Polyanskiy D. A. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy // *Seizure*, 2009; 18: 176–179
 48. Kanemoto K, Kawasaki J, Kawai I. Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses. *Epilepsia* 1996;37: 551–6.
 49. Kanemoto K, Kawasaki J, Mori E. Postictal psychosis as a risk factor for mood disorders after temporal lobe surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Oct;65(4):587-9.
 50. Kanner A.M., Barry J.J., Gilliam F., Hermann B., Meador K.J. (2010). Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia* 51: 1152–1158.
 51. Kanner A.M., Hesdorffer D.C. Neuropsychiatric complications of epilepsy // *Handbook of clinical Neurology* Aminoff M.G., Boller F.S., Swaab F.D. (eds) – Elsevier B.V. – 2012 (462-482)
 52. Kanner A.M., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002;58(8 Suppl 5):S27-S39.
 53. Kanner A.M., Byrne R., Smith M.C., Balabanov A., Frey M. Does a lifetime history of depression predict a worse postsurgical seizure outcome following a temporal lobectomy [abstract]? *Ann Neurol* 2006;60(S10):19.
 54. Kanner A.M., Gilliam F.G., Barry J., Hermann B., Meador K.J. Differential impact of mood and anxiety disorders on the quality of life and perception of adverse events to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. In: Abstracts from the 2007 Annual Meeting of the American

- can Epilepsy Society. *Epilepsia* 2007;48(s6). Program 1.283, Abstract Viewer. Philadelphia: American Epilepsy Society; 2007.
55. Kanner A.M., Balabanov A. Depression and epilepsy: How closely related are they? *Neurology*, 2002, 58 (suppl 5):S45-S50.
 56. Kanner A.M., Balabanov A.J. Chapter 133a: Psychiatric outcome of epilepsy surgery. In: Lüders H.O., Bongaman W., Najim I.M., editors. *Textbook of epilepsy surgery*. 3rd ed. London: Informa Healthcare; 2008. p. 1254-62.
 57. Kanner A.M., Blumer D. Affective disorders//Epilepsy: a Comprehensive Textbook. 2nd ed. Engel J Jr, Pedley TA (eds) - Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins - 2008;2123-2138.
 58. Kanner A.M., Soto A., Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62:708-713.
 59. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav* 2000;1:100-5.
 60. Kanner A.M. Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy Behav* 2003; 4:S11-S19.
 61. Kanner A.D., Ribot R. Chapter 2 Depression//Neuropsychiatric Symptoms of Epilepsy Mula M. (ed) - Springer International Publishing Switzerland - 2016 25-41
 62. Kimiskidis Vasilios K et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Annals of General Psychiatry*. 2007;6:28
 63. Knott S, Forty L, Craddock N, Thomas RH. Epilepsy and bipolar disorder. *Epilepsy Behav*. 2015 Nov;52(Pt A):267-74. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.07.003. Epub 2015 Aug 25. Review. PubMed PMID: 26316422.
 64. Kobau R, Price P. Knowledge of epilepsy and familiarity with this disorder in the U.S. population: results from the 2002 Health Styles Survey. *Epilepsia*. 2003;44:1449-1454.
 65. Kobau R, Luncheon C, Zack MM, Shegog R, Price PH. Satisfaction with life domains in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012;25(4):546-551.
 66. Koch-Stoecker S, Schmitz B, Kanner AM. Treatment of postsurgical psychiatric complications. *Epilepsia*. 2013 Mar;54 Suppl 1:46-52. doi: 10.1111/epi.12105. Review. PubMed PMID: 23458466.
 67. Kraepelin E. *Psychiatrie*. Band 3. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1923
 68. Krahn LE, Rummans TA, Peterson GC. Psychiatric implications of surgical treatment of epilepsy. *Mayo Clin Proc*. 1996 Dec;71(12):1201-4. Review.
 69. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:349-53.
 70. Kugoh T, Watanabe M., Obayashi K., Fujioka K, Hosokawa K. Two cases with epilepsy who manifested manic-depressive symptoms under barbiturates treatment. — *J. Psychiatry Neurol*. — 1991. — Vol.45(2). — P. 437—438
 71. Kustov GV, Pochigaeva KI, Gersamia AG., Rider FK, Teplyshova AM, Akzhigitov RG, Yakovlev AA, Guekht AB, Hesdorffer D. The phenomenology of major depression in epilepsy. Poster presented at: 32nd International epilepsy congress. Barcelona, Spain; 2017.
 72. Labudda K, Illies D, Bien CG, Neuner F. Interictal dysphoric disorder: Further doubts about its epilepsy-specificity and its independency from common psychiatric disorders. *Epilepsy Res*. 2018 Jan 29;141:13-18.
 73. Lacey C.J. et al. Risk factors for depression in community-treated epilepsy: Systematic review *Epilepsy & Behavior* 2015 43:1-7
 74. Lambert MV, Robertson MM. Depression in Epilepsy: Etiology, Phenomenology and Treatment. *Epilepsia*. 1999;40(suppl 10):21-47.
 75. Machado RA, Espinosa AG, Melendrez D et al. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy. *Seizure*. 2011;20:280-284.
 76. Martinez A, Finegersh A, Cannon DM, et al. The 5-HT1A receptor and 5-HT transporter in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2013;80(16):1465-1471. doi:10.1212/WNL.0b013e31828cf809.
 77. Mazarati A.M., Shin D., Kwon Y.S. et al. (2009). Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 34:457-461.
 78. Mazza M, Di Nicola M, Della Marca G, Janiri L, Briani P, Mazza S. Bipolar disorder and epilepsy: a bidirectional relation? *Neurobiological underpinnings, current hypotheses, and future research directions*. *Neuroscientist*. 2007 Aug;13(4):392-404. Review.
 79. Mendez M.F., Cummings J.L., Benson D.F. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol*. 1986;43(8):766-70.
 80. Möller H, Curtis V. The bipolar spectrum: diagnostic and pharmacologic considerations. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2004;4(sup2):S3-S8. doi:10.1586/14737175.4.6.s3.
 81. Mula M. Chapter 9 The interictal dysphoric disorder// *The neuropsychiatry of epilepsy*. London: Taylor & Francis; 2008. p. 115-125.

- chiatry of epilepsy 2nd ed Trimble M.R., Schmitz B. – Cambridge University Press – 2011:80-89
82. Mula M., Jauch R., Cavanna A. et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2008a;49:650–656.
 83. Mula M., Sander J.W. Effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007 30: 555–567.
 84. Mula M. Epilepsy and depression: the nature of the problem. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси* 2010;3 (07)
 85. Mula M. Depression in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:180-186.
 86. Nibuya M., Morinobu S., Duman R.S. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 15: 7539–7547.
 87. O'Donoghue M.F., Goodridge D.M., Redhead K. et al. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br J Gen Pract* 1999;49:211–214.
 88. Patten S.B., Klein G.M., Lussier C., Sawa R. Organic mania induced by phenytoin: a case report. — *Can. J. Psychiatry*. — 1989. — Vol. 34(8). — P. 827–828.
 89. Perrine K., Hermann B.P., Meador K.J. et al. (1995). The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch Neurol* 52: 997–1003.
 90. Pompili M., Girardi P., Ruberto A., Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts // *Epilepsy Behav.* – 2005. – V. 7(2) – P. 305-10.
 91. Pulsipher D.T., Seidenberg M., Jones J. et al. Quality of life and comorbid medical and psychiatric conditions in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 3: 511–514.
 92. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2000;39:121–5.
 93. Rayner G., Wilson S. J. *The Role of Epilepsy Surgery // Neuropsychiatric Symptoms of Epilepsy.* – Springer International Publishing, 2016. – C. 303-332
 94. Reiss A.I., O'Donnell D.J. Carbamazepine-induced mania in two children: case report. — *J. Clin. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 45(6). — P. 272–274
 95. Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: Shared mechanisms in seizures, depression and SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 1):28-38. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02908.x.
 96. Ridsdale L., Charlton J., Ashworth M., Richardson M.P., Gulliford M.C. (2011). Epilepsy mortality and risk factors for death in epilepsy: a population-based study. *Br J Gen Pract* 61: e271–e278.
 97. Robertson MM. Suicide, parasuicide and epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2141–51.
 98. Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sgranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, Boget T, Setoain X, Bargalló N, Rumia J. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1309-13.
 99. Sapolsky R.M., Uno H., Rebert C.S. et al. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 10: 2897–2902.
 100. Sastre-Garau P., Thomas P., Beaussart M., Goudemand M. Subsequent manic onset caused by association of vigabatrin-clomipramine. — *Encephale*. — 1993. -Vol. 4. — P. 51—52.
 101. Schlatter F.J., Soutullo C.A., Cervera-Enguix S. First break mania associated with topiramate treatment. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2001. — Vol.21(4). — P. 464—466.
 102. Short C., Cooke L. Hypomania induced by gabapentin. — *Br. J. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 166(5). — P. 679—680.
 103. Smith M.A., Makino S., Kvetnansky R. et al. (1995). Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 771: 234–239.
 104. Strine T.W., Kobau R., Chapman D.R. et al. Psychological distress, comorbidities and health behaviors among US adults with seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 7: 1133—1139.
 105. Swinkels W A, van Emde Boas W, Kuyk J et al. Interictal depression, anxiety, personality traits, and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE. *Epilepsia*. 2006;47:2092-2103
 106. Tao K, Wang X. The comorbidity of epilepsy and depression: diagnosis and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016:1-13.
 107. Telez-Zenteno J.F., Dhar R., Hernandez-Ronquillo L. et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007; 130: Pt 2: 334—345.
 108. Tian N, Cui W, Zack M, Kobau R, Fowler K, Hesdorffer D. Suicide among people with epilepsy: A population-based analysis of data from the U.S. National Violent Death Reporting System, 17 states, 2003–2011. *Epilepsy & Behavior*. 2016;61:210-217. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.05.028>

109. Vigo DV, Baldessarini RJ. Anticonvulsants in the treatment of major depressive disorder: an overview. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(4):231-41. doi:10.1080/10673220903129814. Review. PubMed PMID: 19637072.
110. Vujisić S, Vodopić S, Radulović L et al. Psychiatric comorbidities among patients with epilepsy in Montenegro. *Acta Clin Croat*. 2014;53:411-416
111. Wiegartz P, Seidenberg M., Woodard A. et al. Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression. *Neurology* 1999;53(Suppl. 2):S3-8.
112. Wolf P. Manic episodes in epilepsy. In: Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward Jr AA, editors. *Advances in epileptology: XIIIth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1982. p. 237-40.
113. World Health Organisation. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO, 1992.
114. Yıldırım Z, Ertem DH, Ceyhan Dirican A, Baybaş S. Stigma accounts for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Jan;78:1-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.030. Epub 2017 Dec 22.
115. Белая И. И. Межпароксизмальные клинико-психопатологические особенности больных эпилепсией с преимущественным поражением левого и правого полушария головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. И. Белая; Моск. НИИ психиатрии. – М., 1981. – 24 с.
116. Болдырев А. И. Психические особенности больных эпилепсией / А. И. Болдырев. – М.: Медицина, 2000. – 384 с.
117. Вассерман Л. И. Психологическая диагностика при эпилепсии / Л.И. Вассерман // *Современная психиатрия*. – 1998. – Т. 1. – №. 5. – С. 38-41.
118. Земская А.Г., Иова А.С., Сакарэ С.М., Иваненко В.К. Основные критерии оценки клинических вариантов агрессивных расстройств поведения у больных эпилепсией // *Журн. невропатол. и психиатр.* – 1983. – Т.83. – №6. – С.835-859.
119. Казенных Т.В., Семке В.Я. Психотерапевтическая коррекция в системе комплексной терапии больных эпилепсией. *Бюллетень СО РАМН*. 2006;1(119)
120. Калинин В.В., Железнова Е.В. Противосудорожные и психотропные свойства антиэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией. М.: Артинфопаблишинг; 2008.
121. Калинин В.В. Аффективные и тревожные расстройства у больных эпилепсией // *ДОКТОР*. – 2009. – №. 4.
122. Липатова Л.В., Якунина О.Н., Сивакова Н.А., Рукавишников Г.В., Капустина Т.В., Мазо Г.Э. Расстройства биполярного спектра при эпилепсии: клинико-психологическое исследование // *Психическое здоровье*. – 2017. Т.15, №3. – С. 28-34.
123. МаксUTOва Э. Л. Непсихотические психические расстройства при эпилепсии / Э. Л. МаксUTOва, Е. В. Железнова // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9, № 25. – С. 1207-1209.
124. Мильчакова Л.Е., Мизина М.А., Гехт А.Б., Лебедева А.В. Стигматизация и социальная адаптация больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Эпилепсия»)* 2011;111(5):58-62.
125. Незнанов Н.Г., Киссин М.Я. Психические расстройства при эпилепсии // *Психиатрия*. Национальное руководство. – М., 2009. – С. 637-651.
126. Ридер Ф. К. и др. Депрессия и эпилепсия: коморбидность, патогенетическое сходство, принципы терапии // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. – 2016. – Т. 116. – №. 9-2. – С. 19-24.
127. Снежневский А.В. *Руководство по психиатрии*. М.: Медицина; 1983;2:23.
128. Усюкина М. В., Корнилова С. В., Шаманаев А. С. Дисфорические расстройства при эпилепсии // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. – 2016. – Т. 116. – №. 3. – С. 15-19
129. Фрумкин Я.П. Дистимия, дисфория // *Психиатрическая терминология*. – Киев, 1939. – 41 с.